

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАТАНХА ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

УДК 616.314.17–084–085–055.2:[613.888.151.7:615.357]

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ ПАРОДОНТА
У ЖІНОК, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ**

14.01.22 – стоматологія

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

_____ Ватанха Т. В.

Науковий керівник

Борисенко Анатолій Васильович,
доктор медичних наук, професор

Київ 2020

АНОТАЦІЯ

Ватанха Т. В. Профілактика та лікування уражень пародонта у жінок, які приймають гормональні контрацептиви. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2020.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви, шляхом клініко-експериментального обґрунтування використання патогенетично спрямованої медикаментозної композиції та оцінки її ефективності.

Дослідження були спрямовані на визначення поширеності, особливостей перебігу захворювань тканин пародонта у жінок, які вживають гормональні контрацептиви, а також удосконалення методів їх лікування та профілактики. Для досягнення поставленої мети та виконання зазначених завдань було проведено експериментальні, клінічні, рентгенологічні, функціональні та статистичні дослідження.

В експериментальних умовах на тваринах встановлено, що вживання гормонального контрацептиву викликає розвиток запалення в пародонті. Воно сприяє розвитку гінгівіту і системного запалення, яке призводить до зниження мінералізаційної активності кісткової тканини альвеолярного відростка пародонта та підвищує ступінь його атрофії.

Біохімічними дослідженнями (визначення маркерів запалення і антиоксидантного захисту) при експериментальному визначенні пародонтопатогенного впливу комбінованого орального контрацептиву (КОК) у щурів показано, що застосування біофлавоноїдного ангіопротектора

«Нормовен» знижує прояви запального процесу, нормалізує процеси перекисного окислення ліпідів, стимулює мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта і тим самим гальмує процеси атрофії альвеолярного відростка, забезпечуючи пародонтопротекторний захист. Патогістологічними дослідженнями показано, що застосування «Нормовену» перешкоджає розвитку запальних процесів у пародонті.

Для оцінки поширеності захворювань пародонта було обстежено 210 жінок віком від 18 до 35 років. До основної групи увійшли 160 молодих жінок, які приймали оральні гормональні контрацептиви з метою планування вагітності. До контрольної групи – 50 жінок та студенток університету, які не вживали оральних гормональних контрацептивів та звернулися з метою санації в стоматологічний центр Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця.

Комплексне обстеження стану пародонта у молодих жінок показало, що у 156 (97,5 %) жінок основної та у 46 (92,0 %) жінок контрольної групи було виявлено запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканини пародонта. Поширеність запальних захворювань пародонта (хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) легкого та середнього ступеня) серед обстежених жінок основної групи виявлено у 118 (75,64 %) з 156. У контрольній групі – у 38 (82,61 %) із 46 жінок. Генералізований пародонтит (ГП) I ступеня діагностований у 38 із 156 (24,36 %) жінок основної групи, а у жінок контрольної групи – у 8 із 46 (17,39 %) обстежених. Таким чином, у жінок, які приймали гормональні контрацептиви, виявлена більша поширеність захворювань пародонта та більша поширеність ГП, і відносно менша поширеність хронічного катарального гінгівіту порівняно з контролем.

Встановлено, що в осіб віком 18–20 років та 21–25 років контрольної групи не виявлені дистрофічно-запальні захворювання пародонта. Зі збільшенням віку обстежених жінок зростає розповсюдженість захворювань пародонта: у жінок віком 26–30 років вона досягає 100,0 % в основній групі та 84,62 % – у контрольній групі.

Проведений аналіз показав, що зі збільшенням тривалості прийому оральних контрацептивів від 1 до 3-х років зростає кількість захворювань пародонта та їх тяжкість: розповсюдженість ГП зростає до 65,71 % і відповідно кількість ХКГ зменшується з 70,91 до 34,29 %.

За результатами обстеження гігієнічного стану тканин пародонта рівень запалення ясен був вищим у жінок основної групи: індекс РМА у жінок основної групи становив $(59,67 \pm 6,0)$ %, у жінок контрольної групи – $(48,84 \pm 5,5)$ %. Кровоточивість ясен (індекс РВІ) у жінок основної групи становила $(1,67 \pm 0,15)$ бала і у жінок контрольної групи – $(1,61 \pm 0,15)$ бала. Отримані дані показника індексу СРІ-ВООЗ у обстежених жінок основної і контрольної груп практично однакові та відповідають наявним клінічним діагнозам (гінгівіт чи пародонтит) захворювання пародонта.

За результатами експериментальних досліджень на тваринах і комплексного обстеження стану пародонта жінок, які вживають гормональні контрацептиви було розроблено та запропоновано схему лікування з застосуванням біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен» (патент України на корисну модель № 131972 від 11.02.2019). Дана схема була застосована для лікування захворювань пародонта у 90 жінок, які приймали оральні контрацептиви, з них – 68 хворих на катаральний гінгівіт, які увійшли до I (O) підгрупи, а також 22, хворих на генералізований пародонтит, I ступеня, які увійшли до II (O) підгрупи.

Підгрупу порівняння склали 40 жінок, які вживали КОК: 24 з катаральним гінгівітом – I (II) підгрупа та 16 з генералізованим пародонтитом I ступеня – II (II) підгрупа. Курс лікування проводили за стандартною схемою, згідно з протоколами МОЗ (2004).

При проведенні оцінки клінічної ефективності лікування ХКГ в найближчі терміни спостереження у пацієток I(O) підгрупи відмічено значно кращі показники ОНІ-S, РМА, РВІ з відповідними значеннями: $(0,52 \pm 0,08)$ бала; $(8,92 \pm 1,03)$ %; $(0,49 \pm 0,05)$ бала порівняно з I(II) підгрупою та нижчі на рівні 23,5; 38; 28 % відносно до їх значень.

Аналіз клінічної ефективності лікування ГП I ступеня в найближчі терміни спостереження показав, що у пацієток 2(O) підгрупи достовірно покращились значення показників ОНІ-S, РМА, РВІ на рівні $(0,6 \pm 0,09)$ бала; $(10,46 \pm 0,62)$ %; $(0,59 \pm 0,05)$ бала, що відрізнялось від відповідних значень 2(П) підгрупи на 20; 38,2; 18 %. Стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті спостерігалась у 20 (90,91 %) з 22 хворих 2(O) підгрупи. У жінок 2(П) підгрупи подібні сприятливі результати лікування досягнуті у 14 (87,5 %) із 16 пацієток. Погіршення стану пародонта або відсутності ефекту терапії не виявлено у жінок обох підгруп. Відмічено статистично достовірну ($p < 0,05$) відмінність між індексними значеннями ефективності лікування у жінок 1(O) і 1(П) підгруп.

Аналіз динаміки показників мікроциркуляції (ПМ) в судинах пародонта до і після лікування в 1(O) підгрупі засвідчив їх зростання на 13 % – з $(24,34 \pm 30,8)$ до $(27,97 \pm 3,5)$ пф. од.; в підгрупі 1(П) на 8,1 % – з $(23,73 \pm 3,6)$ до $(25,83 \pm 3,8)$ пф. од. За даними вейвлет-аналізу показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій (АмахЕ) після лікування в 1(O) підгрупі зростали на 12,8 % – з $(0,34 \pm 0,1)$ до $(0,39 \pm 0,1)$; в підгрупі 1(П) на 8,1 % – з $(0,34 \pm 0,1)$ до $(0,37 \pm 0,12)$.

Порівнянням ПМ до і після лікування в 2(O) підгрупі жінок виявлено їх достовірне зростання на 30,3 % – з $(18,35 \pm 3,7)$ до $(26,32 \pm 3,9)$ пф. од.; у підгрупі 2(П) на 18 % – з $(18,48 \pm 3,5)$ до $(22,53 \pm 3,6)$ пф. од. За даними вейвлет-аналізу в 2(O) підгрупі відмічено зростання АмахЕ на 28,6 % – з $(0,25 \pm 0,01)$ до $(0,35 \pm 0,01)$, водночас у підгрупі 2(П) на 22,2 % – з $(0,21 \pm 0,1)$ до $(0,27 \pm 0,1)$ ($p < 0,05$).

У віддалені терміни спостереження після лікування ХКГ вдалось досягти хорошого рівня клінічних даних через 12 міс. у 61 (89,71 %) із 68 обстежених жінок 1(O) підгрупи, через 18 міс. – у 59 (90,77 %) із 65 жінок. У підгрупі 1(П) через 12 міс. задовільний стан тканин пародонта відзначено у 20 (83,33 %) з 24 жінок та через 18 міс. – у 16 (72,72 %) із 22 пацієток.

Дані клініко-лабораторного обстеження у віддалені терміни спостережень у пацієток 2(О) підгрупи після лікування ГП дозволили досягти задовільного стану пародонта через 12 міс. – у 18 (90,00 %) із 20 пацієток і через 18 міс. – у 16 (88,89 %) з 18 пацієток. У пацієток 2(П) підгрупи задовільні результати лікування генералізованого пародонтиту через 12 міс. – у 11 (78,57 %) із 14 пацієток і через 18 міс. – у 10 (76,92 %) із 13 обстежених жінок.

Ключові слова: жінки, гінгівіт, генералізований пародонтит, оральні гормональні контрацептиви, ангіопротектор, лазерна флоуметрія, лікування.

SUMMARY

Vatankha T. V. Prevention and treatment of periodontal diseases in women taking oral contraceptives. – Qualifying research thesis on the rights of manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.22 – Dentistry. – National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation presents a theoretical justification and a new solution to the current scientific and practical problem of modern dentistry – increasing the effectiveness of periodontal disease treatment in women taking oral hormonal contraceptives, by clinical and experimental justification of pathogenetically oriented drug composition and evaluation of its effectiveness.

The research was aimed at determining the prevalence, features of periodontal disease in women who use hormonal contraceptives, as well as improving their treatment and prevention. Experimental, clinical, radiological, functional and statistical studies were conducted to achieve this goal and perform these tasks.

In experimental conditions in animals, it was found that the use of hormonal contraceptives causes inflammation in the periodontium, which contributes to the development of gingivitis and systemic inflammation, which reduces the

mineralizing activity of bone tissue of the alveolar process of the periodontium and increases its atrophy.

Biochemical studies (determination of markers of inflammation and antioxidant protection) in the experimental determination of periodontopathogenic effects of COCs in rats showed that the use of bioflavonoid angioprotector «Normoven» reduces the manifestations of the inflammatory process, normalizes lipid peroxidation, stimulates mineralized tissue and mineralizing activity, alveolar process providing periodontal protection. Pathohistological studies have shown that the use of «Normoven» prevents the development of inflammatory processes in the periodontium of experimental animals.

To assess the prevalence of periodontal disease, 210 women aged 18 to 35 years were examined. The main group included 160 young women who were taking oral hormonal contraceptives to plan a pregnancy. To the control room – 50 women and students of the university who did not use oral hormonal contraceptives and applied for rehabilitation to the dental center of NMU named after O. O. Bogomolets.

Comprehensive examination of periodontal condition in young women showed that 156 (97.5 %) women of the main and 46 (92.0 %) women of the control group were found inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases of periodontal tissue. The prevalence of inflammatory periodontal diseases (chronic catarrhal gingivitis of mild and moderate degree) among the examined women of the main group was found in 118 (75.64 %) out of 156. In the control group – in 38 (82.61 %) out of 46 women. Generalized periodontium, I degree was diagnosed in 38 out of 156 (24.36 %) women of the main group, and in women of the control group - in 8 out of 46 (17.39 %) examined. Thus, women who took hormonal contraceptives had a higher prevalence of periodontal disease and a higher prevalence of generalized periodontitis, and a relatively lower prevalence of chronic catarrhal gingivitis compared with controls.

It was found that in persons aged 18–20 years and 21–25 years of the control group no dystrophic-inflammatory periodontal diseases were detected. With increasing age of the surveyed women, the prevalence of periodontal disease increases: in women aged 26–30 years, it reaches 100.0 % in the main group and 84.62 % – in the control group.

The analysis showed that with increasing duration of oral contraceptives from 1 to 3 years, the number of periodontal diseases and their severity increases: the prevalence of generalized periodontitis increases to 65,71 % and the number of chronic catarrhal gingivitis decreases: from 70.91 % to 34.29 %.

According to the results of the examination of the hygienic condition of periodontal tissues, the level of gingivitis was higher in women of the main group: the PMA index in women of the main group was (59.67 ± 6.0) %, in women of the control group – (48.84 ± 5.5) % . Bleeding gums in women of the main group was (1.67 ± 0.15) and in women of the control group – (1.61 ± 0.15) . The obtained data of the CPI-WHO index in the examined women of the main and control groups are almost identical and correspond to the available clinical diagnoses (gingivitis or periodontitis) of periodontal disease.

Based on the results of experimental studies on animals and a comprehensive examination of the periodontal condition of women who use hormonal contraceptives, a treatment scheme using the bioflavonoid angioprotector «Normoven» was developed and proposed (Ukrainian patent for utility model № 131972 dated 11.02.2019). This regimen has been used to treat periodontal disease in 90 women taking oral contraceptives. Of these – 68 patients with catarrhal gingivitis, who entered the I (O) subgroup, as well as 22 women with generalized periodontitis, I degree, who were included in the II (O) subgroup.

The comparison subgroup consisted of 40 women who used COCs: 24 with catarrhal gingivitis – I (P) subgroup and 16 with generalized periodontitis, I degree – II (P) subgroup. The course of treatment was prescribed according to the standard scheme, according to the protocols of the Ministry of Health.

When assessing the clinical effectiveness of treatment of chronic catarrhal gingivitis in the immediate follow-up period in patients of 1 (O) subgroup, significantly better indicators of ONI-S, PMA, RVI with corresponding values of (0.52 ± 0.08) points; $(8.92 \pm 1.03) \%$; (0.49 ± 0.05) points compared to 1 (P) subgroup and lower at 23.5; 38; 28 % relative to their values.

Analysis of the clinical effectiveness of treatment of first-degree generalized periodontium in the near future showed that patients in subgroup 2 (O) significantly improved the values of OHI-S, PMA, PBI at the level of (0.6 ± 0.09) points; $(10.46 \pm 0.62) \%$; (0.59 ± 0.05) points, which differed from the corresponding values of 2 (P) subgroup by 20; 38,2; 18 %. Stabilization of the dystrophic-inflammatory process in the periodontium was observed in 20 (90.91 %) of 22 patients of subgroup 2 (O). In women of 2 (P) subgroups, similar favorable treatment results were achieved in 14 (87.5 %) of 16 patients. Deterioration of the periodontal condition or lack of effect of therapy was not detected in women of both subgroups. There was a statistically significant ($p < 0.05$) difference between the index values of treatment efficacy in women of 1 (O) and 1 (P) subgroups.

Analysis of the dynamics of microcirculation (PM) in the vessels of the periodontium before and after treatment in 1 (O) subgroup showed their growth by 13 % – from (24.34 ± 3.8) to (27.97 ± 3.5) pf. od.; in subgroup 1 (P) by 8.1 % – from (23.73 ± 3.6) to (25.83 ± 3.8) pf. od. According to wavelet analysis, the amplitude of endothelial flaxmotions (AmaxE) after treatment in 1 (O) subgroup increased by 12.8 % – from (0.34 ± 0.1) to (0.39 ± 0.1) ; in subgroup 1 (P) by 8.1 % – from (0.34 ± 0.1) to (0.37 ± 0.12) .

Comparison of PM before and after treatment in 2 (O) subgroup of women revealed their significant increase by 30.3 % – from (18.35 ± 3.7) to (26.32 ± 3.9) pf. od.; in subgroup 2 (P) by 18 % – from (18.48 ± 3.5) to (22.53 ± 3.6) pf. od. According to wavelet analysis in 2 (O) subgroup there was an increase in AmaxE by 28.6 % – from (0.25 ± 0.01) to (0.35 ± 0.01) while in subgroup 2 (P) by 22.2 % – with (0.21 ± 0.1) to (0.27 ± 0.1) ($p < 0.05$).

In the long-term follow-up after treatment with chronic catarrhal gingivitis, a good level of clinical data was achieved in 12 months in 61 (89.71 %) of 68 examined women of 1 (O) subgroup, in 18 months – in 59 (90.77 %) of 65 women. In subgroup 1 (P) after 12 months satisfactory condition of periodontal tissues was observed in 20 (83.33 %) of 24 women and after 18 months – in 16 (72.72 %) of 22 patients.

Data of clinical and laboratory examination in long-term follow-up in patients of 2 (O) subgroup after treatment of generalized periodontium allowed to achieve a satisfactory condition of the periodontium in 12 months – in 18 (90.00 %) of 20 patients and after 18 months – in 16 (88.89 %) of 18 patients. In patients of the 2nd (P) subgroup, the results of treatment of generalized periodontitis were satisfactory after 12 months – in 11 (78.57 %) out of 14 patients and after 18 months – in 10 (76.92 %) out of 13 examined women.

Key words: women, gingivitis, generalized periodontitis, oral hormonal contraceptives, angioprotector, laser flowmetry, treatment.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Ватанха Т. В. Вплив біофлавоноїдного ангіопротектора на стан пародонта у щурів, які отримували гормональний контрацептив / Т. В. Ватанха, А. П. Левицький, А. В. Борисенко // Вісник стоматології. – 2017. – Т. 25, № 3 (100). – С. 2–6. (*Особистий внесок: брала участь в плануванні експерименту, забору матеріалу, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку*).

2. Борисенко А. В. Стан тканин пародонта у жінок, які приймають оральні контрацептиви / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 2 (91). – С. 34–35. *(Особистий внесок: проводила обстеження пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

3. Борисенко А. В. Особливості лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні контрацептиви // А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 5 (94). – С. 24–27. *(Особистий внесок: проводила лікування пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

4. Borisenko A.V. Comparative periodontoprotective effectiveness of diosmin or qvercetin in rats which received hormonal contraceptive / A.V. Borisenko, A.P. Levitsky, T.V. Vatancka // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – Vol. 7, № 8. – P. 786–796. *(Особистий внесок: брала участь в плануванні експерименту, забору матеріалу, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

5. Borisenko A. V. Experimental approval of the application of bioflavonoid angioprotector for compensation of the influence of hormonal contraceptives on parodont / A. V. Borisenko, T. V. Vatancka // Dentscher Wissenschaftler. German Science Herald. – 2018. – № 2. – P. 15–20. *(Особистий внесок: брала участь в плануванні експерименту, забору матеріалу, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

6. Borisenko A.V. The nearest results of treatment of periodontal diseases in women taking oral contraceptives / A.V. Borisenko, T.V. Vatancka // Dentscher Wissenschaftler. German Science Herald. – 2019. – № 3. – P. 47–50. *(Особистий внесок: проводила обстеження пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

7. Борисенко А. В. Оцінка ефективності лікування захворювань тканин пародонта у жінок, які приймають гормональні контрацептиви за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха, С. Є. Мостовий // World science. – 2019. – Vol. 2, № 9 (49). – Р. 9–14. *(Особистий внесок: проводила обстеження пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів та підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Пат. 131972, МПК (2006.01), А61К 6/00, А61К 36/00. Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви / Ватанха Т. В. ; патентовласник Ватанха Т. В. – № u 2018 08147 ; заявл. 23.07.2018 ; опубл. 11.02.2019. – Бюл. 3. *(Особистий внесок: розробка формули, впровадження).*

9. Vatankha T. Periodontal tissue status in women taking oral contraceptives / T. Vatankha, A. V. Borysenko // Annual young medical scientists conference : abstr. October 27–29, 2017, Kyiv. – Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2017. – Спец. вип. № 2 (102). – Р. 46.

10. Борисенко А. В. Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс / А. В. Борисенко, А. П. Левицкий, Т. В. Ватанха // Topical Issues of Science and Education : Proceedings of the International Scientific Conference, July 17, 2017, Warsaw, Poland. – Warsaw, 2017. – Vol. 4. – Р. 21–25.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1	
ВПЛИВ ОРАЛЬНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ НА ОРГАНІЗМ ЖІНКИ І ТКАНИНИ ПАРОДОНТА.....	
1.1. Вплив статевих стероїдних гормонів на організм жінок і пародонт.....	27 28
1.2. Вплив оральних контрацептивів на стан організму та тканин порожнини рота жінок.....	38
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
2.1. Загальна характеристика обстежених.....	46
2.2. Методи експериментальних досліджень.....	49
2.3. Методи клінічних та лабораторних досліджень.....	53
2.4. Методи лікування.....	54
2.5. Статистичні дослідження.....	55
РОЗДІЛ 3	
ПОШИРЕНІСТЬ І СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ЖІНОК, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ.....	
	56

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	65
4.1. Визначення пародонтопатогенної дії комбінованого орального контрацептиву «Ярина».....	65
4.2. Визначення пародонтопротекторної дії ангіопротектора «Нормовен».....	70
4.3. Вивчення впливу КОК «Ярина» та ангіопротектора «Нормовен» на ясна щурів методом патогістологічного дослідження.....	78
4.4. Порівняльне визначення пародонтопротекторної дії ангіопротектора «Нормовен».....	81

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	89
5.1. Найближчі результати лікування гінгівіту у жінок, які приймали оральні контрацептиви.....	89
5.2. Віддалені результати лікування гінгівіту у жінок, які приймали оральні контрацептиви.....	93
5.3. Безпосередні результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту у жінок, які приймали оральні контрацептиви.....	100
5.4. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту у жінок, які приймали оральні контрацептиви.....	108

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛАЗЕРНОЇ ФЛОУМЕТРІЇ.....	124
--	-----

	15
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	160
ВИСНОВКИ.....	170
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	174
ДОДАТКИ	214

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

CPI-BOO3	– community Periodontal Index
GCF	– gingival crevicular fluid
OHI-S	– oral Hygiene Index-Simplified
PBI	– papilla bleeding index
PGE2	– prostaglandin E2
PMA	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
VCAM-1	– Vascular cell adhesion molecule 1
VCAM-2	– Vascular cell adhesion molecule 2
АмахД	– максимальна амплітуда дихальних флаксмоцій
АмахЕ	– максимальна амплітуда ендотеліальних флаксмоцій
АмахМ	– максимальна амплітуда міогенних флаксмоцій
АмахН	– амплітуда нейрогенних флаксмоцій
АмахС	– максимальна амплітуда серцевих флаксмоцій
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГП	– генералізований пародонтит
КОК	– комбінований оральний контрацептив
КФ	– кисла фосфатаза
ЛДФ	– лазерна доплерівська флоуметрія
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід

МІ	– мінералізуючий індекс
МОЗ	– Міністерство охорони здоров`я
Мям	– маргінальні ясна молярів
Мяп	– маргінальні ясна премолярів
Мяф	– маргінальні ясна фронтальних зубів
ПМ	– показник мікроциркуляції
РКК	– резервний капілярний кровоток
ХКГ	– хронічний катаральний гінгівіт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності є захворювання тканин пародонта, які є найбільш розповсюдженими стоматологічними захворюваннями та представляють собою головну проблему стоматології [35, 36, 58, 59]. Найбільш розповсюдженим є генералізований пародонтит, який має складні механізми розвитку залежно від індивідуального стану організму хворого.

Високий рівень поширеності пародонтиту відзначають автори в низці досліджень [10, 128, 173, 198, 272, 341]. Серед жителів Німеччини ураження тканин пародонта з наявністю пародонтальних кишень виявлено у 70,9 % обстежених віком 35–44 років та у 87,4 % – старшого віку [292]. У жителів США віком 30–34, 35–49, 50–64, 65 і старше ураження тканин пародонта з утворенням пародонтальних кишень виявлено відповідно у 29,6 %, 35,5 %, 47,5 % та 49,3 % обстежених [293].

Особливості розвитку та клінічної картини генералізованого пародонтиту закономірно визначають необхідність тривалого і комплексного лікування хворих [25, 28, 109]. Актуальним є пошук нових ефективних методів лікування та профілактики захворювань пародонта з урахуванням їх етіології та патогенезу [1, 14, 15, 23, 35, 61, 83, 95, 112].

Статеві гормони є важливими модифікуючими факторами, які можуть впливати на патогенез захворювань пародонта та змінювати їх клінічний перебіг [133, 241]. Численними дослідженнями показано значний вплив статевих гормонів на судинну та кісткову системи організму [241, 261, 320], синтез білків, активність кісткового мозку [13, 261, 296]. Деякі естрогени (естрадіол, естрон) і прогестерон здатні накопичуватися в тканинах пародонта [241, 242, 257].

Одним із джерел статевих гормонів можуть бути оральні контрацептиви. Сучасні комбіновані оральні контрацептиви широко використовуються жінками у всьому світі, забезпечуючи високу контрацептивну надійність, хорошу переносимість, доступність і простоту застосування. Проте при виборі методу контрацепції у жінок необхідно враховувати не лише надійність профілактики незапланованої вагітності, а й потенційний вплив гормональних контрацептивів на вуглеводний і ліпідний обмін, систему гемостазу, серцево-судинну систему і функції інших органів, в яких можуть виникнути патологічні порушення [46, 113, 127, 174, 282, 283].

Естрогени, в складі КОК здатні викликати гіперволемію (через збільшення продукції альдостерону), вони також чинять позитивну інотропну дію, збільшуючи систолічний і хвилинний об'єм серця. Внаслідок гіперволемії та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у жінок може розвинути артеріальна гіпертензія [360]. Естрогени підвищують агрегацію тромбоцитів і призводять до зниження виробництва антитромбіну III. КОК (навіть низькодозовані) підвищують тромbogenний потенціал крові, рівні протромбіну та факторів згортання крові [264].

У вітчизняній літературі недостатньо даних стосовно впливу оральних контрацептивів на стан тканин пародонта. Перші відомості з'явилися в іноземній літературі в 60-х роках минулого століття [121], у яких автори вказують, що КОК можуть імітувати зміни, які виникають в пародонті у період статевого дозрівання і вагітності. Це пов'язували з підвищенням вмісту в крові гормонів (естрогену і прогестерону), що призводило до розвитку побічних реакцій, у тому числі із залученням тканин пародонта.

Подальша еволюція оральних гормональних контрацептивів проходила в напрямку зниження дози гормонів, модифікації компонентів, шляхів введення препарату і була спрямована на запобігання ускладнень. У сучасних препаратах рівень гормонів прогестагенів знижено – в компоненті контрацептивів на 90 %, естрогенів – на 70–80 % порівняно з початковими концентраціями.

Однак, незважаючи на це вже через рік прийому сучасних КОК багато авторів відзначають появу змін в пародонті: набряк ясенного краю, наростання спонтанної кровоточивості тощо [204, 213, 294, 314]. Жінки, що приймали пероральні протизаплідні таблетки мали більш високі рівні запалення ясен і кровоточивості при зондуванні, незважаючи на мінімальну кількість зубних відкладень [330].

Суперечливість представлених в літературі даних свідчить про наявність невирішених питань, пов'язаних з впливом КОК і змін гормонального фону жінок на тканини пародонта. Залишається актуальною розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування захворювань пародонта у жінок, які використовують гормональні оральні контрацептиви.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Інноваційні підходи до діагностики та лікування захворювань твердих тканин зубів, пародонта та слизової оболонки порожнини рота», номер державної реєстрації 0114U001355. Здобувачка є безпосереднім виконавцем окремого фрагмента досліджень.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви, шляхом клініко-експериментального обґрунтування використання патогенетично спрямованої медикаментозної композиції та оцінки її ефективності.

Завдання дослідження:

1. Визначити розповсюдженість та структуру захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.
2. В умовах експерименту на тваринах дослідити пародонтопатогенну дію комбінованого орального контрацептиву «Ярина».
3. Експериментально визначити пародонтопротекторну дію ангіопротектора «Нормовен».

4. Розробити медикаментозну композицію патогенетично спрямованої дії для лікування та профілактики захворювань пародонта, що виникають на тлі прийому оральних гормональних контрацептивів.

5. Оцінити терапевтичну ефективність розробленої композиції шляхом клініко-лабораторного дослідження у найближчі та віддалені терміни.

Об'єкт дослідження – показники клінічних, рентгенологічних, цитологічних, функціональних досліджень тканин пародонта і ротової рідини у жінок з хронічним катаральним гінгівітом та генералізованим пародонтитом, які приймають комбіновані оральні контрацептиви; зрізи патогістологічного дослідження ясен та показники біохімічних методів дослідження тканин пародонта і крові експериментальних тварин при визначенні пародонтопатогенної дії комбінованого орального контрацептиву та пародонтопротекторної дії ангіопротектора «Нормовен».

Предмет дослідження – вплив комбінованих оральних контрацептивів на поширеність захворювань пародонта, ефективність запропонованого способу лікування та профілактики в комплексній терапії хронічного катарального гінгівіту і генералізованого пародонтиту (I ступеня) у жінок, які приймають оральні контрацептиви.

Методи дослідження. У роботі використані клініко-інструментальні (індексна оцінка пародонтального та гігієнічного статусів); рентгенологічні (ортопантомографія, прицільні внутрішньоротові рентгенологічні знімки); лабораторні методи (цитологічні) – визначення якісного та кількісного складу ротової рідини та вмісту пародонтальних кишень для оцінки рівня захисної реакції тканин пародонта до та після лікування; функціональні (лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ) для оцінки стану судин пародонта та ефективності лікування; експериментальні (біохімічне дослідження крові та гомогенатів тканин пародонта у щурів, патогістологічний аналіз зрізів ясен, морфометричне вивчення кісткового препарату,) – для вивчення ймовірного пародонтопатогенного впливу КОК на пародонт та пародонтопротекторної дії

запропонованого способу лікування на лабораторних тваринах; статистичні – для визначення вірогідності отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше показано, що у жінок, які приймали оральні контрацептиви, виявлено вищий рівень поширеності захворювань пародонта – 97,5 % проти 92% у контролі; достовірно вищу поширеність генералізованого пародонтиту – 24,36 % проти 17,39 % у контролі, і відносно нижчу поширеність хронічного катарального гінгівіту – 75,64 % проти 82,61 % у контролі.

Вперше встановлено, що зі збільшенням тривалості вживання жінками оральних контрацептивів у них зростає поширеність захворювань пародонта та їх тяжкість: зростає поширеність генералізованого пародонтиту до 65,71 % і, відповідно, зменшується кількість хронічного катарального гінгівіту – до 34,29 %.

В експериментальних умовах на тваринах вперше виявлено, що прийом гормонального контрацептиву викликає розвиток запалення в пародонті, яке сприяє розвитку гінгівіту і системного запалення всіх тканин пародонта, що призводить до зниження мінералізаційної активності кісткової тканини альвеолярного відростка пародонта та підвищує ступінь його атрофії.

Біохімічними дослідженнями (визначення маркерів запалення і антиоксидантного захисту) при експериментальному визначенні пародонтопатогенного впливу КОК у щурів отримано нові дані, що застосування біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен» знижує прояви запального процесу, нормалізує процеси перекисного окислення ліпідів, стимулює мінералізаційну активність кісткової тканини пародонта і тим самим гальмує процеси атрофії альвеолярного відростка, забезпечуючи пародонтопротекторний захист.

На підставі проведених експериментальних біохімічних досліджень вперше було показано, що уведення КОК «Ярина» приводить до біохімічних змін у пародонтаі, проте проведені патогістологічні дослідження показали, що патоморфологічні деструктивні зміни в яснах ще не встигають виникнути.

В експериментальних умовах на тваринах встановлено, що одночасне введення біофлавоноїдних засобів (з вмістом діосміну – «Нормовен» або кверцетину – «Квертулін») стимулює мінералізівну активність та знижує ступінь атрофії пародонта.

Для профілактики та лікування захворювань пародонта вперше розроблено та експериментально обґрунтовано спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви (Патент України на корисну модель № 131972, від 11.02.2019 р.).

Клініко-лабораторними дослідженнями вперше доведено високу ефективність запропонованого способу, до складу якого входить біофлавоноїд «Нормовен», в комплексному лікуванні захворювань пародонта у жінок, які вживають КОК, у найближчі та віддалені терміни спостережень. Дані клініко-лабораторних обстежень засвідчили стабілізацію дистрофічно-запального процесу у пародонті жінок, які приймали КОК, що підтверджує виражений сприятливий вплив застосування запропонованого медикаментозного лікування жінок з генералізованим пародонтитом.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів експериментальних, клініко– лабораторних і функціональних досліджень стану пародонта був розроблений, апробований та рекомендований до застосування в клінічній практиці новий спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які вживають оральні гормональні контрацептиви (Патент України на корисну модель № 131972, від 11.02.2019 р.). Він передбачає проведення процедури професійної гігієни порожнини рота, місцевого застосування композиції гелю «Метрогіл дента» і біофлавоноїдного ангіопротектора на основі діосміну і гесперидину «Нормовен» та системного призначення ангіопротектора «Нормовен». Даний спосіб забезпечує антидисбіотичну дію, дозволяє покращити ендотеліальну функцію судин пародонта, підвищити резистентність капілярів і зменшити їх проникність, збільшити рівень мікроциркуляції, знизити шкідливий вплив медіаторів запалення на стінки вен мікроциркуляторного русла, а отже сприяє

протизапальній та антиоксидантній дії в тканинах пародонта, що забезпечує лікування ХКГ, стабілізацію та тривалу ремісію ГП. Рекомендовано проводити підтримувальну терапію запропонованим способом 2 рази на рік у пацієнтів з ХКГ і 3–4 рази у пацієнтів з ГП.

Впровадження в практику. Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Івано-Франківського та Харківського національних медичних університетів. Запропонований спосіб лікування запроваджено в практику терапевтичних відділень Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, Комунальне підприємство «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна поліклініка», ОКУ «Чернівецька обласна стоматологічна поліклініка», Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка № 2» Криворізької міської ради, Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка № 1» Криворізької міської ради, Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська стоматологічна поліклініка № 5» Криворізької міської ради.

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. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано й обґрунтовано напрям наукового дослідження та його обсяг, визначено мету і завдання, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації. Авторка особисто виконала патентно-інформаційний пошук, вивчила та здійснила аналіз літературних джерел за визначеною темою, провела експериментальні та лабораторні дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та аналіз результатів.

Самостійно написано всі розділи дисертації та автореферат, наукові доповіді, публікації.

Експериментальне дослідження на лабораторних тваринах проводилось на базі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (директор – д. мед. н., проф. С. А. Шнайдер) під керівництвом зав. лабораторії – член-кор. НАМН України, д. біол. н., проф. А. П. Левицького.

Морфогістологічне дослідження тканин пародонта щурів виконано на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН України» (директор – д. мед. н., проф., член-кор. НАМН України Н. В. Пасечнікова) в лабораторії патоморфологічних і електронномікроскопічних досліджень під керівництвом зав. лабораторії – д. мед. н., проф. В. В. Віта.

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

Лазерна доплерівська флоуметрія проводилась на базі медичного центру «Doctor Vega» під керівництвом к. мед. н. С. Є. Мостового.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях Асоціації стоматологів України «Сучасні технології лікування та профілактики в практичній стоматології» (Київ, 2015, 2017), «Annual young medical scientists' conference 2017» (Київ, 2017); International Scientific Conference «Topical issues of Science and education» (Warsaw, 2017).

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри терапевтичної стоматології та на засіданні апробаційної ради «Стоматологія» НМУ імені О. О. Богомольця.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 3 у рекомендованих наукових фахових виданнях МОН України, 4 статті у закордонних виданнях, 2 – тези наукових конференцій. Отримано патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 215 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 62 таблицями та 43 рисунками. Список літератури містить 361 використаних джерел (120 кирилицею, 241 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ВПЛИВ ОРАЛЬНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ НА ОРГАНІЗМ ЖІНКИ І ТКАНИНИ ПАРОДОНТА

Захворювання пародонта, які є найбільш розповсюдженими стоматологічними захворюваннями, представляють собою головну проблему стоматології [32, 35, 36, 58, 59]. Враховуючи поширеність захворювань пародонта, їх вважають однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності [18, 22, 35, 36, 45, 131]. Найбільш розповсюдженим серед них є генералізований пародонтит, який має складний механізм розвитку залежно від індивідуального стану організму хворого.

Holtfreter V. et al. (2010) обстежили жителів Німеччини віком 35–44 років (молодого віку) та 65–74 роки (старшого віку). Ураження тканин пародонта з наявністю пародонтальних кишень виявлено у 70,9 % обстежених віком 35 – 44 років та у 87,4 % – старшого віку. Eke P. et al. (2012) обстежили жителів США віком 30 – 34, 35 – 49, 50 – 64, 65 і більше років та виявили ураження тканин пародонта з утворенням пародонтальних кишень відповідно у 29,6 %, 35,5 %, 47,5 % та 49,3 % обстежених. Аналогічний високий рівень поширеності пародонтиту відзначають автори і в низці інших досліджень [10,128,173, 198, 272, 341].

Особливості розвитку та клінічної картини генералізованого пародонтиту закономірно визначають необхідність тривалого і комплексного лікування хворих [25, 28, 109]. Тому актуальним є пошук нових ефективних методів лікування та профілактики захворювань пародонта з урахуванням їх етіології та патогенезу [1, 14, 15, 23, 35, 61, 83, 95, 112]. Урахування етіології і патогенезу генералізованого пародонтиту дозволяє підібрати оптимальну схему лікування хворих [26, 28, 76]. При цьому слід враховувати складний комплекс місцевих і загальних факторів, стан реактивності організму хворого тощо [66, 162, 269, 274].

Результати досліджень свідчать, що при захворюваннях пародонта рівноцінно важливими є два основних фактори: місцевий – погіршення гігієни порожнини рота [19, 24, 66, 164] та загальний – зміна реактивності організму [89, 95, 117, 218].

На сьогодні найбільш вірогідним причинним фактором захворювань пародонта вважають пародонтопатогенну мікрофлору [17, 24, 31, 157, 290]. Звідси основне етіопатогенетичне значення мають зубні відкладення, які переважно складаються з мікроорганізмів [4, 188, 306, 347]. Серед зубних відкладень найбільше значення має зубна біоплівка (бляшка), що виникає шляхом приєднання моношару бактерій до пелікули і формується протягом місяця [58,163].

Проте вважають, що патогенна дія пародонтопатогенної мікрофлори реалізується при зниженні активності місцевого імунного захисту пародонта [51, 105, 114, 159]. Під впливом пародонтопатогенної мікрофлори в пародонті порушується мікроциркуляція, процеси обміну, виникає метаболічний ацидоз тощо [41, 42, 77, 107, 118]. Серед загальних факторів розвитку генералізованого пародонтиту є практично всі загальносоматичні захворювання та порушення органів і систем організму [41, 42, 316].

1.1. Вплив статевих стероїдних гормонів на організм жінок і пародонт

Статеві гормони є специфічними регуляторами, які виявляють потужний вплив на розвиток та цілісність скелета і порожнини рота, включаючи тканини пародонта. Вважають, що ураження пародонта виникають у разі дисбалансу цих стероїдних гормонів. Незважаючи на той факт, що зубна бляшка є первинним етіологічним фактором захворювання пародонта, проте для реалізації її патогенного потенціалу необхідні певні загальні зміни організму хворого. Вважають, що статеві гормони є важливими модифікуючими факторами, які можуть впливати на патогенез захворювань пародонта [133, 230, 241].

Численними дослідженнями підтверджено значний вплив статевих гормонів на судинну та кісткову системи організму. Естрогени стимулюють проліферацію фібробластів ясен, синтез білків [203, 242, 251], активність кісткового мозку [12, 37, 44, 113], утворення ендоста альвеолярної кістки [62, 108, 244]. Це свідчить про їх загальну анаболічну, протизапальну дію. Прогестерон викликає розширення капілярів, набряк і гіперемію ясен [87, 245].

Естрогени та прогестерон мають значний вплив на кісткову тканину [306, 319]. Високий рівень естрадіолу, прогестерону та тестостерону пригнічує остеокласти і справляє тим самим антирезорбтивну дію [12, 37, 81, 44, 261]. Все це надає підстави вважати, що зміни гормонального статусу суттєво впливають на виникнення та патогенез захворювань пародонта.

Оскільки жінки проходять через певні стадії у своєму репродуктивному життєвому циклі, то у них виникають зміни рівнів статевих гормонів. Вони впливають на організм жінок, починаючи зі статевого дозрівання, досягають піку під час вагітності і активні навіть після менопаузи [210].

Статеве дозрівання. У період статевого дозрівання жінки змінюються фізично під впливом статевих гормонів. Вони викликають розширення судин, підвищують їх проникність. Підвищується вироблення простагландинів передньою долею гіпофізу (фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів), що викликає циклічну продукцію і секрецію жіночих статевих гормонів (естрогену і прогестерону) [101]. Естрадіол є головним пременопаузальним естрогеном і продукується жіночими гонадами. Естрадіол додатково виділяється плацентою і певними периферичними тканинами [103]. Естрогени відіграють вирішальну роль у багатьох життєво важливих процесах, включаючи розвиток і підтримку вторинних статевих ознак, ріст матки, пульсуюче вивільнення лютеїнізуючого гормону з передньої долі гіпофіза, регуляцію кісткового метаболізму [182, 241, 251].

Іншим важливим для жінок гормоном є прогестерон. Його виділяють жовте тіло, плацента і кора надниркових залоз. Прогестерон бере активну

участь у метаболізмі кісток: у формуванні та резорбції кісткової тканини шляхом безпосереднього впливу на рецептори остеобластів [187, 241]. Естроген і прогестерон мають значну біологічну дію і можуть впливати на інші системи організму, включаючи порожнину рота [220, 298, 318, 323]. Рецептори для естрогену і прогестерону були виявлені в яснах, тому тканини пародонта можна вважати органом-мішенню для прогестерону і естрогену [183, 184, 222, 325]. Рецептори естрогену також виявлені на фіброблестах різних тканин щелеп і періодонта [163, 211].

Під час статевого дозрівання рівень стероїдних статевих гормонів, тестостерону у чоловіків і естрадіолу у жінок підвищується [203]. Вважають, що це є однією з головних причин виникнення уражень пародонта у таких осіб, навіть без значної кількості зубних бляшок [203, 210]. Водночас було показано, що під їх впливом збільшується співвідношення під'ясенних бактеріальних анаеробів, а також частки *Bacteroides melaninogenicus*, *P. Intermedia*, *Capnocytophagaspecies* [196, 231, 245, 247]. З'ясовано, що ці види бактерій володіють здатністю замінювати естроген і прогестерон на менадіон (вітамін К), який є істотним фактором росту для мікробіоти, і таким чином сприяти збільшенню популяції. Саме зі збільшенням цих видів мікроорганізмів пов'язують зростання кровоточивості ясен, яка спостерігається протягом цього періоду часу [361]. Таким чином, під час статевого дозрівання відзначається підвищення запалення ясен, яке не супроводжується підвищенням рівня бляшок.

Зміни гормонів естрогенів досить часто відбуваються під час статевого дозрівання, що спричиняє розвиток ураження пародонта [259]. Описані набряк і гіперемія сосочків ясен перед початком менструації: пік накопичення естрогенів. Рівень естрадіолу і прогестерону досягає максимуму перед овуляцією. Збільшення кровоточивості, набряку, ексудації та рухомості зубів під час менструації частіше відмічене у жінок з наявністю захворювань тканин пародонта [66, 68, 191, 209, 321]. У жінок з клінічно здоровим пародонтом зміни в тканинах пародонта у різні періоди менструального циклу доволі

незначні і не проявляються клінічно гінгівітом [177, 191, 214]. На відміну від жінок з гінгівітом у них під час менструального циклу не збільшується рівень ясенної рідини [331].

У деяких жінок, окрім ураження пародонта, відмічені висипання афт – ХРАС [302], герпетичні ураження [277], які пов'язують з періодичним збільшенням рівня прогестерону в репродуктивному періоді.

Вагітність. Помітні зміни рівня гормонів супроводжують вагітність. У цей період підвищується рівень, як прогестерону, так і естрогену, за рахунок безперервного їх продукування жовтим тілом. Наприклад, до кінця третього триместру концентрація прогестерону і естрогену досягає пікових рівнів у сироватці крові – до 100 і 6 нг/мл відповідно. Це в 10 і 30 разів більше рівнів, що спостерігаються під час менструального циклу. Відповідно зростає сприйнятливність до інфекцій, уражень пародонта [246, 253]. Цьому сприяють зміни в імунній системі : пригнічення активності Т-клітин, зменшення кількості нейтрофілів і їх фагоцитозу, депресія виробництва антитіл тощо [89, 129].

Вказані імунологічні зміни також можуть бути причиною появи патологічних змін у пародонті, що спостерігаються під час вагітності, таких як гінгівіт вагітних, піогенні гранульоми, пародонтит і карієс зубів [143, 197, 215]. Підвищення рівня естрадіолу і прогестерону призводить до підвищення синтезу простагландину PGE₂, що також сприяє виникненню запальних змін у пародонті [323].

Зі змінами рівня естрогенів пов'язане виникнення гінгівіту вагітних, який зустрічається в 30–100 % випадків [147]. Виявлений цікавий факт [297], що у разі відмінного і регулярного видалення зубних бляшок гінгівіт вагітних виникає лише у 0,03 % жінок. Встановлена кореляція між змінами рівня гормонів під час вагітності та збільшенням частоти запалення ясен [223, 287].

Найчастіше запалення ясен у вагітних локалізується в ділянці передніх зубів [124, 152]. Під час вагітності зростає поширеність та інтенсивність карієсу, гінгівіту та пародонтиту [5, 29, 88]. Механізми розвитку

стоматологічних захворювань у вагітних і дотепер не повністю розкриті. Багато дослідників вважають, що причиною змін пародонта є гормональні зміни та їх порушення під час вагітності [81, 82, 287, 361].

Вважають, що підвищення рівня гормонів під час вагітності призводить до збільшення ступеня тяжкості хронічного гінгівіту. Аналогічні зміни відмічають А. Tilakaratne et al. (2000), які вказують, що під час вагітності спостерігається клінічні ознаки посилення ступеня тяжкості гінгівіту. Вважають, що естроген і прогестерон справляють вплив на тканини пародонта шляхом впливу на судинну систему, локальну імунну систему і специфічні клітини пародонта [34, 49, 245].

Проте залишається невизначеним, який з етіологічних факторів відіграє головну роль у виникненні гінгівіту вагітних. Незрозуміло, чому гінгівіт вагітних, навіть при тривалому його існуванні, практично не переходить у пародонтит [333]. Існує точка зору, що цей вид гінгівіту є багатофакторним феноменом, при якому коливання вираженості гінгівіту співпадають з менструальним циклом [263].

Клінічні та мікробні зміни в тканинах пародонта під час вагітності.

Клінічними проявами в тканинах пародонта є: поглиблення пародонтальних кишень, збільшення запалення ясен, підвищена ексудація ясенної рідини, підвищення кровоточивості при зондуванні, підвищення патологічної рухомості зубів, збільшення випадків утворення грануляцій, кількості пародонтопатогенів, особливо *P. gingivalis* та *P. intermedia* [189, 203, 276, 279].

Точний механізм патологічних змін ясен при вагітності невідомий. З цією метою запропоновані різні гіпотези [245] включаючи депресію імунної системи [57] підвищену васкуляризацію і кровообіг, клітинні [241], зміни в зубних бляшках (біоплівках) ротової порожнини [287]. Проведеними клінічними дослідженнями доведено збільшення під час вагітності поширеності та тяжкості запалення ясен і тканин пародонта [147, 345, 332].

Дослідження хворих на гінгівіт жінок виявило у них більше набряку, гіперемії і кровоточивості ясен під час вагітності, ніж після пологів [190, 195].

Лише в деяких клінічних дослідженнях вивчали зв'язок між підвищеною частотою запалення ясен під час вагітності та змінами місцевої імунної системи [88, 236, 275, 285]. Kinnby B. et al. (1996) спостерігали вищу запальну реакцію у жінок під час вагітності і припустили, що зміни рівня гормонів можуть вплинути на місцевий інгібітор активатора плазміногену (PAI-2).

Yalcin F. et al. (2002) виявили більш низькі рівні GCF PGE2 протягом другого і третього триместру у вагітних жінок, яким проводили лікування ураження пародонта. Вони дійшли висновку, що рівні PGE2 можна використовувати як маркер запалення ясен упродовж вагітності. Окрім того, Akalin F. et al. (2009) повідомили про зниження у вагітних загальної антиоксидантної активності і концентрації ферменту супероксиддисмутази.

Дослідниками отримані цікаві дані стосовно віку вагітних і розвитку у них гінгівіту [332]. Проведеними подальшими дослідженнями було показано, що у вагітних старшого віку запальний процес у яснах більш виражений, ніж у вагітних молодого віку, при однаковому рівні у них зубних бляшок [158, 353]. Відповідно з віком змінюється вміст прогестерону у ротовій рідині: найвищі його значення виявлені у групі віком 25–34 років, середні значення у групі 20–24 років, а найнижчі – у вагітних віком 18–19 та 40–44 років [233].

Клінічними дослідженнями у вагітних з гінгівітом зареєстровано зростання поширеності і тяжкості гінгівіту (гінгівального індексу) при збільшенні терміну вагітності [147, 332, 345]. У вагітних виявлена значно більша запальна відповідь ясен на наявність зубних бляшок: у них відмічено більш виражене запалення ясен при мінімальній кількості бляшок [130]. Деякі дослідники навіть виокремили різні групи залежно від реактивності організму вагітних, зокрема були виділені дві групи: з високою та низькою реактивністю ясен на наявність зубних бляшок [249, 250]. Підкреслюється необхідність проведення профілактичних заходів під час вагітності [21, 80, 268, 358].

Gursoy M. et al. (2008) виявили зниження рівнів індексу бляшок у вагітних, які дотримувались необхідних профілактичних заходів від самого початку вагітності.

Визначення рівня статевих гормонів у слині було обрано через зручність відбору зразків та його точність, оскільки визначає вільні і, отже, активні рівні стероїдних гормонів. Численними дослідженнями у вагітних були виявлені зміни вмісту статевих гормонів у ротовій рідині, які, як вважають, є важливим модифікуючим фактором розвитку гінгівіту вагітних [144, 195].

Figuera E. et al. (2010) виявили більш високі рівні GCF IL-1b у вагітних, ніж у невагітних жінок. Аналогічні дані отримали [153, 193, 216]. IL-1b є потужним прозапальним цитокіном, що відіграє важливу роль у розвитку хронічного і гострого запалення [145, 169, 284, 340]. Він також стимулює синтез PGE2 у фібробластах періодонта [324]. В дослідженнях *in vitro* було показано, що прогестерон та естрадіол стимулюють синтез PGE2 як на місцевому, так і системному рівнях [247, 251]. Припускають, що підвищення рівня PGE2 є модулюючим чинником розвитку чи загострення запального процесу в яснах (гінгівіту вагітних) [193, 245, 323].

У вагітних виявлений нижчий рівень секреції IL-1b, їх стимулювання з LPS та інкубацією з прогестероном і естрадіолом [252]. Виявлена кореляція між збільшенням рівня запалення ясен і рівнем IL-1b [132, 154, 216]. Описаний також вплив генетичних факторів на рівень запалення ясен у вагітних [175, 250].

Замісна гормональна терапія в жінок в постменопаузі. Дефіцит естрогенів є домінуючим патогенетичним фактором остеопорозу у жінок [146, 274], хоча гормональна замісна терапія в достатній дозі може уповільнити або запобігти втраті кісткової тканини [176]. Було показано, що застосування прогестерону у таких випадках не може запобігти втраті кісткової маси, зокрема і кістки альвеолярного відростка [218]. У разі поєднання прогестерону з естрогеном гормональна терапія більш ефективно запобігає втраті кісткової маси [187, 203, 318].

Гормональні впливи на мікробіоту. Одним з механізмів негативного впливу підвищеного рівня статевих гормонів на тканини пародонта є їх вплив на під'ясенну мікробіоту. Встановлено, що під час вагітності підвищення рівня естрадіолу і прогестерону призводить до зміни співвідношення анаеробів і аеробів у пародонті, зокрема, зміщення в бік анаеробів, наприклад, збільшення рівня *P. Intermedia* [171, 227]. Одночасно також вказують на збільшення кількості *Neisseria* в порожнині рота до кінця всього періоду вагітності [171]. Такі зміни балансу аеробів та анаеробів у жінок під час вагітності корелюють з індексом кровоточивості при зондуванні [225].

Гормональні впливи на клітини пародонта. Впливу статевих гормонів на тканини пародонта присвячено багато наукових досліджень [72, 82, 117, 119, 245, 335]. Під впливом статевих гормонів відбуваються певні зміни в пародонті, особливо в періоди статевого дозрівання і вагітності [34, 62, 103, 196, 160]. Вважають, що у разі наявності гінгівіту під впливом підвищеного рівня естрогенів може розвинутися його гіпертрофічна форма [72]. Проте, незважаючи на значну кількість проведених досліджень, механізми впливу статевих гормонів на тканини пародонта дотепер остаточно не встановлені.

Одним з механізмів впливу статевих стероїдних гормонів на пародонт є їх дія на окремі клітини тканин пародонта. Зокрема показано, що статеві стероїдні гормони безпосередньо і опосередковано впливають на проліферацію, диференціювання і ріст клітин у тканинах пародонта: фібробластів та епітеліальних клітин ясен [241, 242]. З іншого боку, зменшення кератинізації ясенного епітелію жінок у постменопаузі супроводжується зниженням рівня естрогену в плазмі. На проліферацію фібробластів і дозрівання колагену в сполучних тканинах ясен можуть впливати як естроген, так і прогестерон. Впливаючи на обмін колагену, естрогени можуть стимулювати проліферацію фібробластів ясен, а також синтез і дозрівання сполучної тканини ясен. Показано також, що статеві стероїдні гормони підвищують швидкість метаболізму фолієвої кислоти в слизовій оболонці порожнини рота [245, 271].

Важливими механізмами впливу андрогенів на тканини пародонта є наступні: інгібування секреції простагландину, стимуляція проліферації та диференціації остеобластів, зниження продукції ІЛ-6 під час запалення, стимуляція синтезу фібробластами і остеобластами матриксу періодонта [203].

Важливими механізмами впливу естрогенів на тканини пародонта є наступні: вони зменшують кератинізацію при одночасному збільшенні епітеліального глікогену, що призводить до зменшення ефективності епітеліального бар'єру; стимулюють проліферацію клітин у кровоносних судинах та стимулюють фагоцитоз поліморфноядерних лейкоцитів; пригнічують хемотаксис поліморфноядерних лейкоцитів та вироблення лейкоцитів з кісткового мозку; інгібують прозапальні цитокіни, що виділяються клітинами кісткового мозку людини; знижують запалення, індуковане Т-клітинами; стимулюють проліферацію фібробластів ясен, синтез і дозрівання сполучної тканини ясен; збільшують кількість запалення ясен, не збільшуючи кількості зубних бляшок [203, 251].

Важливими механізмами впливу прогестерону на тканини пародонта є наступні: стимуляція розширення і проникності судин, вироблення простагландинів, збільшення кількості поліморфноядерних лейкоцитів і простагландину E2 в ясенній рідині; зниження глюкокортикоїдної протизапальної дії; пригнічення синтезу колагену у фібробластах періодонта та проліферації фібробластів ясен. Також прогестерон змінює швидкість та структуру продукції колагену в яснах, що призводить до зменшення їх репаративного потенціалу; збільшує метаболічний розпад фолієвої кислоти, яка необхідна для репарації тканин [203].

Відмінності в рівнях прогестерону і естрогену у жінок можуть негативно впливати на тканини пародонта. Підвищений рівень цих гормонів викликає гіперергічну відповідь тканин ясен на дію зубної бляшки [240, 339]. Найбільш поширеними проявами підвищених рівнів статевих гормонів є збільшення запалення ясен з супутнім збільшенням ексудації з кишень [232].

Підвищений рівень прогестерону асоціюється зі змінами наявних у пародонті мікробних популяцій. Внаслідок високої концентрації гормонів зростає рівень *Prevotella intermedia*, оскільки гормони є поживними речовинами для їх росту [228]. Також встановлено, що підвищений рівень естрогену може викликати або стимулювати проліферацію фібробластів ясен [242].

Гормончутливі тканини мають рецептори до статевих гормонів. Рецептори естрогенів виявлені безпосередньо у тканинах пародонта, що вказує на можливість трофічного впливу статевих стероїдів на пародонт [92, 222, 244]. Деякі естрогени (естрадіол, естрон) і прогестерон здатні накопичуватися в тканинах пародонта [241, 245]. Накопичення естрадіолу в епітелії і фібробластах ясен показано авторадіографічними дослідженнями [294]. Проведений аналіз літератури показав, що статеві гормони є специфічними регуляторами, які мають потужний вплив на розвиток і цілісність скелета і порожнини рота, включаючи тканини пародонта. Численними дослідженнями показаний значний вплив статевих гормонів на судинну та кісткову системи організму, синтез білків, активність кісткового мозку. Високий рівень естрадіолу, прогестерону та тестостерону пригнічує остеокласти і справляє тим самим антирезорбтивну дію. Підвищені рівні гормонів справляють депресивний вплив на імунну систему, пригнічуючи активність Т-лімфоцитів, виробництво антитіл тощо. Одним з механізмів негативного впливу підвищеного рівня статевих стероїдних гормонів на тканини пародонта є їх вплив на під'ясенну мікробіоту. Важливими механізмами впливу андрогенів на тканини пародонта є наступні: інгібування секреції простагландину, стимуляція проліферації та диференціації остеобластів, зниження продукції ІЛ-6 під час запалення, стимуляція синтезу фібробластами і остеобластами матриксу періодонта. Все це обґрунтовує подальше вивчення впливу статевих гормонів, які входять до складу гормональних контрацептивів, на тканини пародонта.

1.2. Вплив оральних контрацептивів на стан організму та тканин порожнини рота жінок

Зміни, які виникають у пародонті під впливом оральних контрацептивів, клінічно нагадують подібні зміни, що виникають під час вагітності. Це проявляється виникненням чи прогресуванням гінгівіту (пародонтиту), збільшенням глибини кишень [212, 213, 228]. S. Sumant et al. (2007) відмічають появу набряку і спонтанної кровоточивості ясен у разі прийому оральних контрацептивів протягом року. Тривале застосування оральних контрацептивів може призвести до прискорення прогресування наявного ураження пародонта [323]. Автори вважають, що дія оральних контрацептивів на пародонт значною мірою залежить від концентрації наявних у них гормонів.

Щодо дії контрацептивів на пародонт одні автори вважають, що низькі дози естрогену і прогестерону, які використовують в сучасних контрацептивних препаратах, справляють незначну дію на тканини пародонта [289, 329]. З іншого боку відмічене значне прогресування наявного ураження пародонта вже через півроку прийому оральних контрацептивів [278].

Застосування гормональних оральних контрацептивів. Один з важливих параметрів, якого потребують сім'ї для контролю ураження пародонта – це кількість дітей і час вагітностей. Менші сім'ї та довші інтервали між народженнями сприяли кращому здоров'ю новонароджених, дітей та жінок [286].

На сьогодні комбіновані оральні контрацептиви користуються великою популярністю у всьому світі, забезпечуючи високу контрацептивну надійність, хорошу переносимість, доступність і простоту застосування. Контрацепція і система охорони репродуктивного здоров'я покращили можливості пар планувати свої сім'ї [299]. Більше 100 млн жінок в усьому світі використовують оральні контрацептиви (ОК) [168].

Використання оральних контрацептивів набуло широкого розповсюдження [84]. Найчастіше застосовують гормональні засоби, які включають:

- комбіновані оральні контрацептиви;
- оральні контрацептиви, що містять тільки гестаген [149].

До складу комбінованих оральних контрацептивів входять гормони естроген і прогестаген [94]. Основним механізмом дії оральних контрацептивів є їх вплив на овуляцію, а саме: пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Прогестагеновий компонент за механізмом негативного зворотнього зв'язку пригнічує секрецію лютеїнізуючого гормону в передній долі гіпофіза і запобігає овуляції. Додатково прогестини підвищують в'язкість цервікального слизу, що перешкоджає руху сперми, а також спричиняють атрофічні зміни в ендометрії, забезпечуючи захист від імплантації. Водночас естрогеновий компонент блокує викид фолікулостимулюючого гормону з передньої долі гіпофіза і запобігає розвитку домінуючого фолікула. Слід зазначити, що повного блокування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи не відбувається. Гормональні контрацептиви здійснюють стабілізуючий вплив на синтез ендогенних гормонів впродовж менструального циклу, таким чином запобігаючи їх піковим коливанням і унеможливаючи репродуктивну функцію [90, 122].

Використання ОК є найвищим у жінок віком до 30 років, що є критичним віком для накопичення кісткової маси. На сьогодні вплив оральних контрацептивів на кісткову тканину все ще залишається нез'ясованим [166, 243].

Проведені дослідження у підлітків та молодих жінок показали неоднозначні результати щодо дії оральних контрацептивів на кісткову тканину [136, 235, 344]. Проте в інших дослідженнях було показано, що оральні контрацептиви можуть пригнічувати накопичення кісткової маси [125, 135, 136, 151, 166, 179, 186].

Довгострокове дослідження групи підлітків і молодих жінок, які тривалий час приймали оральні контрацептиви, показало наявність остеопорозних змін кісткової маси хребта [235, 262]. В інших дослідженнях групи жінок, які тривалий час вживали оральні контрацептиви з малими дозами гормонів, також були виявлені зміни кісток скелета. Вони були менше виражені – в кістках стегна і більше в кістках хребта [134, 206].

Незважаючи на дуже поширене і тривале використання оральних контрацептивів у США та в усьому світі, отримані суперечливі дані стосовно їх впливу на здоров'я жінок [243, 349]. Порівняно мало досліджень, орієнтованих на пацієнтів підліткового віку [135, 186, 235, 266].

Проте в двох дослідженнях у підлітків, які використовували оральні контрацептиви з більш тривалим періодом спостереження – 4 і 5 років, відзначалося значно менше збільшення кісткової маси шийки стегна [186] і стегнової кістки [135, 178]. Аналогічні дослідження, які були проведені на групі більш старших жінок, надали подібні результати [235, 256].

Оральні контрацептиви з меншим вмістом гормонів також можуть впливати на скелет. Вони викликають у молодих жінок 2–6-кратне збільшення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, зменшує вільний рівень андрогенів та продукцію печінкового інсуліноподібного фактора росту [185, 281]. У жінок віком понад 35 років ці ефекти оральних контрацептивів виражені менше [148, 327, 359].

Є певні дані, що застосування оральних контрацептивів підвищує ризик переломів кісток у жінок: він менше виражений у молодих жінок [327], а більше у жінок, які перенесли пременопаузу, використовуючи оральні контрацептиви [357]. Проте, у разі застосування оральних контрацептивів з високим вмістом гормонів ризик переломів кісток зростає, особливо в менопаузі [343, 357].

У спеціальній літературі з'явилися і повідомлення, що високі дози комбінованих оральних контрацептивів (які містять > 50 мг естрогену і > 1 мг прогестину) підвищують ризик захворювання пародонта у жінок [329].

Клінічні спостереження показують, що у певної частини жінок застосування оральних контрацептивів викликає розвиток захворювань пародонта [294, 314]. Інші дослідники пов'язують негативний вплив оральних контрацептивів на пародонт з високою концентрацією в них гормонів [220].

Вплив оральних контрацептивів на стан пародонта жінок відзначений у багатьох дослідженнях [141, 156, 280, 326]. Зокрема, проведеними дослідженнями [204] виявлено статистично значиме зростання індексу бляшок, гінгівального індексу і глибини кишень (пародонтальних чи ясенних) у жінок, які приймали гормональні контрацептиви. Значення індексів і тяжкість ураження пародонта зростають у разі збільшення тривалості застосування контрацептивів [315, 326] і менші у жінок більш молодого віку [288].

Стосовно застосування оральних контрацептивів з низькою концентрацією гормонів, то існують певні суперечності щодо їх впливу на пародонт. Зокрема, у дослідженні Preshaw P. M. et al. (2001) було показано, що застосування оральних контрацептивів з низькою концентрацією гормонів не викликає розвитку запального процесу в яснах. З іншого боку, в проведених Mullally V. H. et al. (2007), Tilakaratne A. et al. (2000) та Haerian-Ardakani A. (2010) дослідженнях отримані протилежні результати: оральні контрацептиви є чинником ризику виникнення захворювань пародонта. Mullally V. H. et al. (2007) показали, що використання жінками оральних контрацептивів призводить у них до втрати прикріплення, збільшення глибини пародонтальних кишень при зондуванні і запалення ясен. Tilakaratne A. et al. (2000) обстежили сільських жінок Шрі-Ланки, які використовували оральні контрацептиви протягом двох років. У них були виявлені більші значення показників гінгівального індексу і руйнування пародонта, порівняно із жінками, які не використовували оральних контрацептивів.

Використання оральних контрацептивів підвищує рівень жіночих статевих гормонів в яснах, що може сприяти виникненню захворювань пародонта. Було встановлено, що жінки, які використовують оральні контрацептиви, мають більшу схильність до кровоточивості ясен, втрати

прикріплення, збільшення глибини пародонтальних кишень, підвищення рівня ясенної рідини. Збільшується кількість штамів *Prevotella* і майже в 16 разів збільшується рівень штамів виду *Bacteroides*, порівняно з нормальною мікрофлорою ясен [213]. Цю низку патологічних уражень пародонта пов'язують зі змінами статевих гормонів, що відбуваються під час статевого дозрівання, менструації та вагітності. Застосування гормональних оральних контрацептивів посилює цей патологічний вплив на тканини пародонта [336, 338]. Також було встановлено, що погіршення стану пародонта корелює з тривалістю використання контрацептивів [305, 338].

Застосування оральних контрацептивів є причиною збільшення кількості умовнопатогенних мікроорганізмів типу *P. gingivalis*, *P. Intermedia*, *A. Actinomycetemcomitans* та деяких видів *Candida* [129].

Abd-Ali E. H. et al. (2013) у дослідженні, проведеному серед 80 іракських жінок, які приймали оральні контрацептиви, виявили у них більш високі показники гінгівального індексу, що узгоджувалося з тривалістю використання контрацептивів. Аналогічні результати отримали Naerian-Ardakani A. H. et al. (2010). Лише в дослідженні Arumugam M. et al. (2015) були відмічені незначні зміни ясен у жінок, які використовували оральні гормональні контрацептиви.

Згідно з літературними даними, зміни рівня гормонів в організмі жінки відбуваються як при фізіологічних (наприклад, менструальному циклі, вагітності), так і при нефізіологічних (наприклад, гормональній терапії, застосуванні оральних контрацептивів) умовах. Оральні гормональні контрацептиви справляють доволі значний вплив на тканини пародонта: збільшення рівня запалення ясен, ексудації з пародонтальних кишень, прискорене прогресування захворювань пародонта (більш високі показники ясенного індексу та більша втрата прикріплення) [203].

Слід зауважити, що застосування оральних контрацептивів має і значний негативний вплив на організм жінки в цілому.

Естрогени, які є в складі комбінованих оральних контрацептивів; здатні викликати гіперволемію (за рахунок збільшення продуктивності альдостерону), а також справляють позитивну інотропну дію, збільшуючи систолічний і хвилинний об'єм серця. Унаслідок гіперволемії та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у жінок може виникнути артеріальна гіпертонія [86].

В більшості випадків при використанні високодозованих КОК (дози етиленсестрадіолу вище 35 мкг) або КОК, що містять прогестин, який володіє андрогенним ефектом, знижується толерантність до глюкози і збільшується інсулінорезистентність. Низькодозовані КОК, як правило, не впливають на толерантність до глюкози, але можуть незначно погіршити інсулінорезистентність [127, 142].

Естрогени впливають на жировий обмін, підвищуючи вміст ліпопротеїнів високої щільності. На тлі прийому будь-якого КОК відбувається збільшення в крові рівня тригліцеридів. Все це є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань і атеросклерозу [313, 354].

Таким чином, ожиріння розглядається як самостійний і незалежний фактор ризику розвитку тромбозу вен. Клінічними дослідженнями було доведено, що цей ризик підвищується при використанні естрогеновмісних контрацептивів [123, 334, 351, 352].

Естрогени підвищують агрегацію тромбоцитів і призводять до зниження виробництва антитромбіну III. КОК (навіть низькодозовані) підвищують тромбогенний потенціал крові, збільшуючи рівні протромбіну та факторів згортання крові [174]. Згідно з літературними даними, оральні контрацептиви могли викликати венозний тромбоемболізм [150, 170, 205]. У подальшому в ці контрацептиви був уведений дроспіренон. Проте проведені дослідження не показали суттєвих відмінностей між ризиком венозного тромбоемболізму в оральних контрацептивів, що містять дроспіренон, порівняно з ризиком другого (левоноргестрелу) або прогестинів третього покоління (гестоден, дезогестрел і норгестимат) [172, 205, 309, 342].

Проведені подальші дослідження не виявили різниці у ризику венозного тромбоемболізму з двома продуктами, що містять дроспіренон (Yaz® і Yasmin®), порівняно з іншими оральними контрацептивами [180, 267, 308, 309, 319, 327]. Факторами, що можуть сприяти венозній тромбоемболії у разі приймання оральних контрацептивів, можуть бути ожиріння і гіперандрогенемія [217]. Проведене в Ізраїлі [202] дослідження виявило незначне збільшення ризику венозної тромбоемболії з дроспіреноном порівняно з КОК, що містить левоноргестрел. Незважаючи на висновки авторів про наявну різницю ризиків венозної тромбоемболії між різними комбінованими оральними контрацептивами, їхні дані показали, що коефіцієнти ризику для різних КОК з широкими і перекриваючими 95 % довірчими інтервалами. Це вказує на відсутність статистично значущих відмінностей для КОК, що містять дроспіренон та левоноргестрел [219, 267, 300, 310, 319, 327]. З іншого боку, проведене Lidegaard O. et al. у 2009 році дослідження показало досить значну частоту венозної тромбоемболії у разі приймання оральних контрацептивів. У подальшому Lidegaard O. et al. (2012) запропонували застосування антикоагулянтних препаратів протягом чотирьох чи більше тижнів як сурогатного заходу для запобігання венозної тромбоемболії.

У подальшому досить об'ємному дослідженні [301] повідомили про підвищений ризик венозної тромбоемболії при прийомі контрацептивів з дроспіреноном. Автори підтверджують, що інформація про важливі варіанти застосування контрацептивів (ожиріння, особистий та сімейний анамнез тромбозу, тривале використання гормональних контрацептивів та куріння) відсутня. Дана дослідницька група планує подальші дослідження з метою подальшого виявлення наявних суперечностей.

Зі змінами статевих гормонів пов'язані також інші проблеми, зокрема ожиріння. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння досягло масштабів епідемії: «надлишкова маса тіла і ожиріння в даний час настільки розповсюджені, що їх вплив на здоров'я населення

більш значний, ніж голод та інфекції». У країнах колишнього Радянського Союзу ожиріння і надлишкова маса тіла спостерігаються у 25–37 % працездатного населення [53, 291].

Більшість жінок з ожирінням мають певні проблеми, а тому потребують засобів захисту від небажаної вагітності. Проте застосування гормональних контрацептивів у них пов'язане з більш високим ризиком розвитку ускладнень, внаслідок поєднання таких факторів ризику як ожиріння та застосування гормональних контрацептивів [149, 155, 352]. У доступній літературі є кілька досліджень, в яких підкреслений негативний вплив гормональних контрацептивів на фоні ожиріння [207].

Враховуючи це, при виборі методу контрацепції у жінок необхідно враховувати не лише надійність профілактики незапланованої вагітності, але й потенційний вплив на вуглеводний і ліпідний обмін, систему гемостазу, серцево-судинну систему і функції інших органів, у яких можуть виникнути патологічні порушення [127, 142, 174, 264, 282, 283].

Проведений аналіз літератури показав значний вплив оральних контрацептивів на тканини пародонта в жінок. Ці, в цілому безпечні препарати, у певної кількості жінок можуть справляти негативний вплив на тканини пародонта. Під впливом контрацептивів знижується резистентність організму та нейтрофільний хемотаксис. Гормони, які входять до їх складу, здатні пригнічувати накопичення кісткової маси, сприяють збільшенню кількості пародонтопатогенних штамів мікроорганізмів. Тривале застосування оральних контрацептивів може призвести до прискорення прогресування наявного ураження пародонта. Про це свідчить збільшення рівня запалення ясен, ексудації з пародонтальних кишень, прискорене прогресування захворювань пародонта (більш високі показники ясенного індексу та більша втрата прикріплення). Аналіз літературних даних свідчить про необхідність подальшого вивчення впливу оральних контрацептивів на тканини пародонта з метою розробки ефективних методів лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених

Наукова робота запланована та виконана на сучасному науково-методичному рівні, з дотриманням методологічних основ та вимог до проведення медичних клінічних досліджень, структура якого передбачає клінічне та експериментальне дослідження.

Роботу проведено з дотриманням прав людини, відповідно до чинного законодавства України, Закону України «Про лікарські засоби», принципів ICHGCP, нормативних документів про комісію з медичної етики, розроблених з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та її протоколів, Конвенції по захисту прав та загальних свобод людини (1950 р.). Усі включені у дослідження пацієнтки дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Згідно з висновком комісії з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця при проведенні дослідження всі необхідні етичні норми були дотримані у відповідності до вимог загальноприйнятих міжнародних правил у рамках Гельсінської декларації 2008 р.

Утримання щурів та дослідження з ними виконано відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Закону України № 3447 IV «Про захист тварин від жорстокого поводження (2014).

На першому клінічному етапі дослідження для визначення поширеності захворювань тканин пародонта було проведено обстеження стану пародонта у 210 молодих жінок, з них 160 приймали КОК з метою планування вагітності та були включені до основної групи обстежених.

В групу контролю включали 50 жінок, які не приймали оральних контрацептивів і звернулися в стоматологічний центр НМУ імені О. О. Богомольця з метою санації, а також студенток НМУ імені О. О. Богомольця (табл. 2.1). Вік обстежених жінок коливався в межах від 18 до 35 років, тобто, згідно з рекомендаціями ВООЗ, усі вони належали до однієї молоді (18–44 роки) вікової групи [70].

Таблиця 2.1

**Поширеність захворювань пародонта та розподіл пацієнток
основної і контрольної груп**

Група	Захворювання пародонта				Без патології пародонта		Вік, років
	хронічний катаральний гінгівіт		генералізований пародонтит I ступеня		n	%	
	n	%	n	%			
Основна, n = 160	118	73,75	38	23,75	4	2,50	23,67
Контрольна, n = 50	38	76,00	8	16,00	4	8,00	24,33
Всього, n = 210	156	74,29	46	21,90	8	3,81	

Критерії включення пацієнток в основну групу:

- пацієнтки репродуктивного віку від 18 до 35 років, які приймали не менше 1 року низькодозовані оральні контрацептиви, що містили 0,03 мг етинілестрадіолу і 3мг дроспіренону;

- поінформована згода пацієнток на обстеження та лікування.

Критерії виключення пацієнток з основної групи:

- куріння та інші шкідливі звички;
- вагітність;
- аборти;
- супутні загальносоматичні захворювання;
- відмова від участі в запропонованому обстеженні та лікуванні.

Обстеження пацієнтів проводилось відповідно до «Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Стоматологія терапевтична» МОЗ України» (2004). Одержані результати обстеження вносились до «Медична карта стоматологічного хворого» форма № 043/о (Наказ МОЗ України № 110 від 14.02.2012) і включали: збір анамнезу, клінічне обстеження та рентгенографію.

На другому клінічному етапі в дослідженнях і лікуванні взяли участь 130 обстежених жінок, які вживали гормональні контрацептиви. Їх було розподілено на групи залежно від діагнозу та схеми лікування (табл. 2.2): до групи 1 увійшло 92 (70,77 %) пацієнтки з діагнозом: хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ); до групи 2 увійшло 38 (29,23 %) пацієнток з діагнозом: генералізований пародонтит I ступеня хронічного перебігу. Кожну групу залежно від лікувальної схеми було рандомізовано розподілено на основну підгрупу – 90 (69,23 %) та підгрупу порівняння – 40 (30,77 %). У групі 1 основна підгрупа становила 68 (52,31 %) жінок; підгрупа порівняння – 24 (18,46 %) жінки. У групі 2 основну підгрупу склали 22 (16,92 %) жінки; підгрупу порівняння – 16 (12,31 %) жінок. Інтенсивність ураження тканин пародонта в пацієнтів основної підгрупи та порівняння відповідали діагнозу та статистично не відрізнялися між собою до лікування ($p > 0,5$).

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнток із захворюваннями пародонта основної групи залежно від схеми лікування

Клінічний діагноз	Група	n (%)	Підгрупа	n (%)
Хронічний катаральний гінгівіт	1	92 (70,77)	1(О) основна	68 (52,31)
			1(П) порівняння	24 (18,46)
Генералізований пародонтит I ступеня	2	38 (29,23)	2(О) основна	22 (16,92)
			2(П) порівняння	16 (12,31)
Всього		130 (100,00)		130 (100,00)

Усім пацієнткам проводилось комплексне обстеження за загальноприйнятою схемою відповідно до «Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Стоматологія терапевтична», МОЗ України» (2004) [73, 106]. Всі дані вносились до медичної карти обстеження хворих. Перед початком обстеження та лікування в усіх хворих отримано добровільну інформовану згоду, яку розглянуто та затверджено на Комісії з питань етики НМУ імені О. О. Богомольця (протокол засідання № 103 від 30.05.17).

2.2. Методи експериментальних досліджень

Для обґрунтування пародонтопатогенної дії оральних контрацептивів та розробки комплексного медикаментозного пародонтопротекторного лікування було проведено три серії експериментальних досліджень: в першій серії була визначена можлива пародонтопатогенна дія гормонального контрацептиву; у другій серії досліджень була визначена можлива пародонтопротекторна дія препарату «Нормовен»; у третій серії експериментальних досліджень було проведено порівняльне дослідження пародонтопротекторної дії препарату «Нормовен» і препарату порівняння «Квертулін».

У першій серії експериментальних досліджень була визначена можлива пародонтопатогенна дія комбінованого орального контрацептиву, що містить етинілестрадіол і дроспіренон (аналог прогестерону). З цією метою був використаний комбінований оральний контрацептив «Ярина» виробництва Байєр Фарма АГ (Німеччина) [39], 1 таблетка якого містить 30 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону (аналог прогестерону). 1 таблетку розтирали і змішували з 70 г борошна. Кожний щур отримував по 0,7 г цієї суміші щоденно (добова доза естрогену 0,3 мкг на тварину або 2 мкг/кг, добова доза дроспіренону склала 0,2 мг/кг).

Експерименти були проведені на 14 білих щурах лінії Вістар (самиці, 5 міс., жива маса (170 ± 6) г). Тривалість експерименту 30 днів. Контрольну групу склали 14 щурів, яких утримували на звичайному раціоні віварію, і які не отримували суміш з контрацептивом.

Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

У крові визначали вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів і лейкоцитарну формулу [3], в сироватці крові – вміст білка, активність уреазы [20], лізоциму [56], еластази [54], каталази [54] і вміст малонового діальдегіду (МДА) [96]. У гомогенаті ясен також визначали активність уреазы, лізоциму, еластази, каталази і вміст МДА.

За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [54], а за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму – ступінь дисбіозу [79].

У гомогенаті кісткової тканини визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз [116], вміст кальцію [116] і білка [237]. За співвідношенням ЛФ / КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [106], а за співвідношенням вмісту кальцію і білка – ступінь мінералізації кісткової тканини [116]. На зубо-щелепному препараті оцінювали ступінь атрофії альвеолярного відростка [71]. Результати досліджень піддавали стандартній статистичній обробці [91].

У другій серії експериментальних досліджень було проведено визначення впливу на стан організму, і зокрема на стан пародонта, вітчизняного біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен», який містить діосмін (450 мг) і гесперидин (50 мг) [38]. В якості гормонального контрацептиву було використано комбінований оральний контрацептив «Ярина» виробництва фірми «Байер Фарма АГ» (Німеччина), в одній таблетці якого міститься 30 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону (аналог прогестерону). 1 таблетку розтирали і змішували з 70 г борошна. Добова доза естрогену становила 0,3 мкг на тварину або 2 мкг/кг, а добова доза дроспіренону – 200 мкг/кг.

В якості біофлавоноїдного ангіопротектора було використано препарат «Нормовен» виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна).

1 таблетку розтирали і змішували з 70 г борошна. Кожний щур отримувал 14 мг біофлавоноїдів (84 мг/кг) за добу.

Експерименти проведено на 21 білих щурах лінії Вістар (самиці, 5 міс., середня жива маса (170 ± 6) г), яких було поділено порівну на 3 групи: 1-ша – інтактні щури, 2-га отримувала контрацептив, 3-тя отримувала контрацептив і «Нормовен». Обидва препарати вводили *per os*. Тривалість експерименту 30 днів. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця.

В крові визначали вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та лейкоцитарну формулу [3]. В сироватці крові визначали вміст білка [236], активність уреазу [20], лізоциму [56], еластази [54], каталази [54] та вміст малонового діальдегіду [96]. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс [54].

В гомогенаті ясен визначали активність уреазу, лізоциму, еластази, каталази, вміст МДА та індекс АПІ. За співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [79].

В гомогенаті альвеолярного відростка нижньої щелепи визначали активність лужної і кислої фосфатази [116], вміст кальцію [116] і білка [237]. За співвідношенням ЛФ і КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [106], а за співвідношенням вмісту кальцію та білка – ступінь мінералізації (СМ) [116].

На зубо-щелепному препараті визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка за Ніколаєвою [71]. Результати експериментів піддавали стандартній статистичній обробці [91].

У третій серії експериментальних досліджень було проведено порівняльне визначення пародонтопротекторної активності препарату з вмістом діосміну («Нормовен») в експериментальних умовах на щурах, що приймали суміш з гормональним контрацептивом. В якості препарату порівняння був використаний препарат «Квертулін».

Дослідження було проведено на 28 білих щурах лінії Вістар (самиці, 5 міс., середня жива маса (170 ± 6) г), яких було поділено порівну на 4 групи: 1-ша – інтактні щури; 2-га, 3-тя і 4-та – отримували щоденно *per os* контрацептив «Ярина» виробництва фірми «Байер Фарма АГ» (Німеччина) в дозі естрогену (етинілестрадіол) 2 мкг/кг і дроспіренону (аналог прогестерону) в дозі 200 мкг/кг. Щури 3-ї групи додатково з першого дня досліду отримували препарат «Нормовен» виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна) [38] в дозі 84 мг/кг в перерахунку на біофлавоноїди. Щури 4-ї групи отримували додатково *per os* дієтичну добавку «Квертулін» виробництва НВА «Одеська біотехнологія» (Україна) [33] в дозі 8 мг/кг в перерахунку на кверцетин.

Тривалість експерименту становила 30 днів. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця.

В крові визначали вміст лейкоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів [3]. В сироватці крові визначали активність еластази (біохімічний маркер запалення) [54] і лізоциму (показник неспецифічного імунітету) [56]. Ці самі ферменти визначали і в гомогенаті ясен. У кістковій тканині пародонта визначали активність лужної і кислої фосфатаз [116], а за їх співвідношенням розраховували мінералізуючий індекс [106]. У кістковій тканині визначали також вміст кальцію [116] і білка [237], а за їх співвідношенням розраховували ступінь мінералізації (СМ) кісткової тканини [116]. За методом Ніколаєвої [71] визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів. Результати експериментів піддавали статистичній обробці [91].

Для визначення впливу орального контрацептиву «Ярина» та ангіопротектора «Нормовен» були проведені патогістологічні дослідження тканин пародонта щурів. Отримані препарати тканин пародонта заливали в парафін і забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою [93].

2.3. Методи клінічних та лабораторних досліджень

Для досягнення мети було проведено комплексне обстеження 130 жінок, які вживали гормональні контрацептиви з метою планування вагітності. Воно включало збір анамнезу, клініко-лабораторне обстеження порожнини рота та рентгенографію.

На етапі дослідження анамнезу ретельно вивчали скарги пацієнтів, визначали їх тривалість, характер перебігу та інтенсивність прояву.

Клінічну та індексну оцінку пародонтального та гігієнічного статусів проводили за індексами: ОНІ-S (J. C. Greene, J. R. Vermillion, 1964), РМА (С. Parma, 1960), проби Шиллера–Писарева (Ю. Писарев, 1958), РВІ (H. R. Mühlemann, 1977), СРІ-ВООЗ (1982), РІ (A. L. Russel, 1956). Визначали зміну кольору та консистенції ясен, форму сосочків та рельєф ясеневого краю, наявність зубоясеневого з'єднання, глибину патологічних кишень. Клінічні параметри та індексну оцінку визначали до лікування, через 1, 3, 6, 12 і 18 міс. після лікування.

Для точного визначення стану кісткової тканини альвеолярного відростка використовували внутрішньоротову контактну рентгенографію та ортопантомографію. При аналізі рентгенограм визначали форму, висоту, стан верхівок міжальвеолярних перегородок, ступінь оголення коренів, наявність пародонтальних кишень, зміни періапикальних тканин, ступінь і характер резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка.

Діагноз ураження пародонта встановлювали за класифікацією М. Ф. Данилевського [27].

Для оцінки рівня захисної реакції тканин пародонта застосовували цитологічні методи: визначали якісний і кількісний склад ротової рідини (міграція лейкоцитів у порожнину рота) [120] та вміст пародонтальних кишень [6] до лікування, після та через 6, 12, 18 міс. спостереження.

Для оцінки стану судин пародонта та підтвердження ефективності запропонованого способу лікування проводили функціональне дослідження стану кровотоку в мікросудинах пародонта методом лазерної доплерівської

флоуметрії [48] до лікування та через 1 місяць після лікування. Для цього використовували комп'ютеризований лазерний доплерівський флоуметр ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва). За станом базального кровотоку оцінювали ПМ, за допомогою оклюзійної проби визначали резервний капілярний кровоток (РКК), за вейвлет-аналізом – максимальну амплітуду ендотеліальних флаксмоцій (АмахЕ).

2.4. Методи лікування

Для медикаментозного лікування уражень пародонта у жінок основних підгруп (підгрупи 1(О) і підгрупи 2(О) був розроблений та запатентований спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви (отриманий Деклараційний патент України на корисну модель № 131972, «Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви», від 11.02.2019 р.). Він включає усунення місцевих подразнювальних факторів та проведення місцевого медикаментозного лікування симптоматичного гінгівіту з використанням біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен» виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна) на фоні загального медикаментозного лікування тим самим препаратом «Нормовен». Для загального лікування препарат «Нормовен» призначали пацієнткам по 1 таблетці 2 рази на добу (вранці і ввечері) під час їди протягом першого тижня лікування, а надалі – по 2 таблетки однократно під час їди до кінця курсу лікування. Тривалість курсу залежала від вираженості симптоматичного гінгівіту і досягала 30 днів. Для місцевого застосування таблетку «Нормовен» 0,5 г подрібнювали в ступці та *ex tempore* готували медикаментозну композицію наступного складу:

- Нормовен – 0,5 г;
- гель Метрогіл дента – 0,5 г.

Препарати змішували та наносили на уражену ділянку ясен. Тривалість аплікації до 20–30 хв. Пацієнтка могла наносити цю медикаментозну композицію самостійно двічі на день. Тривалість лікування 7–10 днів.

Пацієнткам проводили санацію порожнини рота – лікування карієсу та його ускладнень. При проведенні професійної гігієни повністю усували всі подразники тканин пародонта (зубна бляшка, зубний камінь тощо). У подальшому проводили повне видалення під`ясенних зубних відкладень з обробленням поверхонь коренів зубів (так званий SRP – *Scaling and Root planning*). З усіма жінками було проведено роз`яснювальну роботу та наголошено про важливість дотримання належного рівня гігієни ротової порожнини. Кожній пацієнтці було рекомендовано індивідуально підібрані зубні щітки та пасти. Здійснено навчання правильного чищення зубів.

Усім жінкам із захворюванням тканин пародонта, які увійшли до підгруп порівняння (підгрупа 1(П) і підгрупа 2(П), проводилось лікування відповідно до затверджених протоколів МОЗ України та Комісією з медицини науково методичної ради МОН України (протокол № 4 від 25.11.2004) [73].

2.5. Статистичні дослідження

Статистичну обробку отриманих експериментальних та клінічних даних проводили за допомогою персональних комп'ютерів з використанням пакета програм Excel-10, IBM SPSS Statistics Base v. 22, статистичного пакета Medstat. Для статистичного аналізу отриманих результатів використовувались методи параметричного і непараметричного статистичного аналізу. Достовірність різниці двох незалежних вибірок з нормальним розподілом і однаковою дисперсією була оцінена шляхом двобічного двовибіркового t-критерію Ст'юдента. У випадку значного відхилення значень від нормального застосовували U-критерій Манна – Уїтні, критерії Вілкоксона. Метод дисперсійного аналізу проведений за критерієм Фрідмана [74, 85, 91].

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ І СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ЖІНОК, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

Для досягнення мети і вирішення завдань дослідження проводилось у декілька етапів.

На першому етапі було проведено обстеження стану пародонта 160 молодих жінок, які приймали оральні гормональні контрацептиви з метою планування вагітності. Вік обстежених жінок коливався в межах від 18 до 35 років, тобто, згідно з рекомендаціями ВООЗ, всі вони належали до однієї молоді (18–44 роки) вікової групи [70]. З метою отримання достовірних результатів в якості контролю було обстежено групу з 50 жінок, які звернулися в стоматологічний центр НМУ імені О. О. Богомольця з метою санації, та студенток НМУ імені О. О. Богомольця, які не приймали гормональних контрацептивів.

Аналіз результатів обстеження показав, що у 156 (97,5 %) жінок основної та у 46 (92,0 %) жінок контрольної групи було виявлено запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканини пародонта. Серед запальних захворювань частіше діагностували хронічний катаральний гінгівіт легкого та середнього ступеня. Він виявлений у 118 (75,64 %) жінок основної та 38 (82,61 %) контрольної групи. Тобто, поширеність запальних захворювань пародонта (хронічного катарального гінгівіту) вища у пацієнток контрольної групи, які не приймали гормональних контрацептивів.

Основними скаргами в них були неприємні відчуття в яснах, набряк ясен. В основній групі вони були у 122 (78,21 %) жінок, скарги на кровоточивість ясен відмічені у 114 (73,08 %) жінок. В контрольній групі неприємні відчуття в яснах і набряк ясен відмічений у 31 (67,39 %), а кровоточивість ясен – у 27 (58,69 %) жінок.

Дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта виявлені у 38 (24,36 %) жінок основної групи, серед них у 32 (20,51 %) жінок діагностовано генералізований пародонтит I ступеня хронічного перебігу, а у 6 (3,85 %) жінок – генералізований пародонтит I ступеня загостреного перебігу. У контрольній групі дистрофічно-запальні захворювання виявлені у 8 (17,39 %) жінок: у 7 (15,22 %) генералізований пародонтит I ступеня хронічного перебігу, у 1 (2,17 %) – генералізований пародонтит I ступеня загостреного перебігу..

Аналіз поширеності захворювань пародонта в обстежених обох груп з урахуванням віку дозволив виявити певні закономірності. Зокрема у осіб віком 18–20 років та 21–25 років контрольної групи не виявлено дистрофічно-запальних захворювань пародонта. Однак, зі збільшенням віку обстежених жінок зростає розповсюдженість захворювань пародонта. У жінок віком 26–30 років вона досягає 100,0 % в основній групі та 84,62 % – у контрольній групі. В подальшому зі зростанням віку поширеність захворювання у жінок основної та контрольної групи досягає 100,0 %. Можна стверджувати, що поширеність захворювань пародонта є вищою у жінок основної групи, які приймали оральні гормональні контрацептиви.

Проведений аналіз структури захворювань пародонта у жінок основної і контрольної груп показав значно більшу поширеність запальних захворювань пародонта – хронічного катарального гінгівіту (табл. 3.1). Він виявлений у 118 (75,64 %) із 156 обстежених пацієнток основної групи. В контрольній групі жінок його поширеність становила 82,61 %, а виявлений у 38 із 46 обстежених жінок із захворюваннями пародонта. Таким чином, зазначена більша поширеність запальних захворювань пародонта серед жінок контрольної групи. Можна стверджувати, що у жінок контрольної групи, які не приймали оральних гормональних контрацептивів, кількість більш легких за клінічним перебігом захворювань пародонта (гінгівіту) більша, ніж у жінок, які приймали контрацептиви.

Таблиця 3.1

Запальні захворювання пародонта в жінок залежно від віку

Вік обстежених, років	Група обстежених			
	основна		контрольна	
	n	%	n	%
18–20	8	5,13	3	6,52
21–25	30	19,23	8	17,39
26–30	49	31,41	15	32,61
31–35	31	19,87	12	26,09
Всього	118	75,64	38	82,61

З іншого боку, більш тяжке захворювання пародонта – генералізований пародонтит I ступеня хронічного та загостреного перебігу – виявлений у більшій кількості в жінок основної групи (табл. 3.2), а саме у 38 із 156 (24,36 %) жінок із захворюваннями пародонта. В контрольній групі жінок, які не приймали гормональних контрацептивів, розповсюдженість генералізованого пародонтиту I ступеня виявлена у 8 із 46 (17,39 %) обстежених жінок із захворюваннями пародонта. Таким чином, виявлена більша поширеність більш тяжкого ураження пародонта у жінок, які приймали оральні контрацептиви.

Таблиця 3.2

Дистрофічно-запальні захворювання пародонта в жінок залежно від віку

Вік обстежених, років	Група обстежених			
	основна		контрольна	
	n	%	n	%
18–20	0	0,00	0	0,00
21–25	6	3,85	0	0,00
26–30	10	6,41	3	6,52
31–35	22	14,10	5	10,87
Всього	38	24,36	8	17,39

Аналіз даних поширеності захворювань пародонта дозволяє встановити більшу поширеність захворювань пародонта у жінок, які приймали гормональні контрацептиви. У них виявлена більша поширеність генералізованого пародонтиту і менша гінгівіту, ніж у жінок контрольної групи, які не приймали оральних контрацептивів. Тобто, у жінок, які приймали гормональні контрацептиви, виявлена більша поширеність захворювань пародонта та більша поширеність більш тяжкого захворювання пародонта – генералізованого пародонтиту, і відносно менша поширеність більш легкого ураження пародонта – хронічного катарального гінгівіту.

Представляло певну цікавість визначити вплив гормональних контрацептивів залежно від терміну їх прийому. Виходячи з цього, були визначені терміни застосування оральних контрацептивів: 1–2 роки і більше 3-х років. Із 160 обстежених жінок, які приймали контрацептиви, 67 (42,95 %) з них приймали їх 1–2 роки, 54 (34,62 %) протягом 2–3 років і 35 (22,43 %) жінок приймали контрацептиви більше 3-х років (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Захворювання пародонта в жінок залежно
від тривалості прийому оральних контрацептивів**

Тривалість приймання контрацептивів, років	Розповсюдженість захворювань пародонта			
	хронічний катаральний гінгівіт		генералізований пародонтит I ступеня	
	n	%	n	%
1–2	67	42,95	–	–
2–3	39	25,00	15	9,62
Більше 3-х	12	7,69	23	14,74
Всього	118	75,64	38	24,36

Проведений аналіз показав, що у жінок, які приймали оральні контрацептиви у термін 1–2 роки, захворювання пародонта відмічені у 67 з 70 (95,71 %) обстежених (див. табл. 3.3). При цьому захворювання

пародонта – це хронічний катаральний гінгівіт, генералізованого пародонтиту не було виявлено. У жінок, які приймали оральні контрацептиви у термін 2–3 роки, захворювання пародонта виявлені у 54 з 55 (98,19 %) обстежених. Серед них гінгівіт виявлений у 39 (70,91 %) жінок, генералізований пародонтит – у 15 (27,27 %) жінок. У жінок, які приймали оральні контрацептиви у термін більше 3-х років, захворювання пародонта виявлені у 35 з 35 (100,00 %) обстежених. Хронічний катаральний гінгівіт виявлений у 12 з 35 (34,29 %) обстежених, генералізований пародонтит – у 23 з 35 (65,71 %) обстежених.

Проведений аналіз показав, що зі збільшенням тривалості прийому оральних контрацептивів зростає кількість захворювань пародонта та їх тяжкість: зростає поширеність генералізованого пародонтиту до 65,71 % і відповідно зменшується частота хронічного катарального гінгівіту: з 70,91 до 34,29 %.

Для характеристики стану пародонта важливе значення мало визначення гігієнічного стану ротової порожнини. З цією метою використовували гігієнічний індекс ОНІ-S [200]. Перед цим з даних анамнезу було встановлено, що всі обстежені жінки досить ретельно доглядали за порожниною рота. Вони проводили чищення зубів двічі на день з використанням різних типів зубних паст відповідно до особистого уподобання. Визначення гігієнічного стану порожнини рота показало практично однаковий її стан у жінок, які приймали та не приймали оральних контрацептивів. Зокрема, у пацієток основної групи індекс ОНІ-S становив $(1,86 \pm 0,2)$ бала і у жінок контрольної групи – $(1,82 \pm 0,15)$ бала. Не відмічено достовірної відмінності значень індексу ОНІ-S між пацієтками обох груп ($p > 0,05$). У жінок основної групи з хронічним гінгівітом гігієнічний індекс ОНІ-S становив $(1,84 \pm 0,19)$ бала, а у пацієток контрольної групи – $(1,80 \pm 0,15)$ бала. У жінок основної групи з генералізованим пародонтитом гігієнічний індекс ОНІ-S становив $(1,87 \pm 0,2)$ бала, а у пацієток контрольної групи – $(1,84 \pm 0,13)$ бала (табл. 3.4).

**Гігієнічний стан порожнини рота (індекс ОНІ-S)
в обстежених жінок, бали**

Група	Захворювання пародонта		
	разом	хронічний катаральний гінгівіт	генералізований пародонтит
Основна	1,86 ± 0,2	1,84 ± 0,19	1,87 ± 0,2
Контрольна	1,82 ± 0,15	1,80 ± 0,15	1,84 ± 0,13
p	>0,05	>0,05	>0,05

Проведене обстеження гігієнічного стану тканин пародонта показало, що, незважаючи на дещо вищі значення гігієнічного індексу в жінок основної групи, у всіх пацієток обох груп гігієнічний стан порожнини рота був приблизно однаковим і знаходився в межах оцінки «задовільна гігієна».

Для візуального виявлення запалення ясен використовували пробу Шиллера–Писарева. Вона була позитивною за різної інтенсивності запалення у 156 жінок основної та 46 жінок контрольної групи. Для кількісного визначення інтенсивності запалення в тканинах пародонта використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) за С. Парма [273]. У середньому в жінок основної групи його значення становило (59,67 ± 6,0) %, у жінок контрольної групи – (48,84 ± 5,5) % (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Інтенсивність запалення пародонта (індекс РМА) в обстежених жінок, %

Група	Захворювання пародонта		
	разом	хронічний катаральний гінгівіт	генералізований пародонтит
Основна	59,67 ± 6,0	57,64 ± 5,1	61,7 ± 7,1
Контрольна	48,84 ± 5,5	44,8 ± 4,3	52,9 ± 5,3
p	<0,05	<0,05	<0,05

Відмічено достовірну відмінність між значеннями індексу РМА у обстежених жінок обох груп ($p < 0,05$): у жінок основної групи з ХКГ гігієнічний індекс РМА становив $(57,64 \pm 6,0) \%$, а в пацієток контрольної групи $(48,84 \pm 5,5) \%$; у жінок основної групи з генералізованим пародонтитом індекс РМА становив $(61,7 \pm 7,1) \%$, а в пацієток контрольної групи – $(52,9 \pm 5,3) \%$.

Можна вважати, що у пацієток основної та контрольної груп рівень запалення в яснах був практично однаковим та відповідав встановленому клінічному діагнозу захворювання пародонта.

Згідно з сучасними уявленнями, однією з важливих ознак запалення в яснах і пародонті є кровоточивість ясен. Тому кількісне визначення (оцінка) кровоточивості (РВІ) за Н. R. Mühlemann [254] є важливим інформативним показником захворювання пародонта. У середньому в жінок основної групи його значення становило $(1,67 \pm 0,15)$ бала, а в жінок контрольної групи – $(1,61 \pm 0,15)$ бала (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Кровоточивість ясен при зондуванні (індекс РВІ) в обстежених жінок, бали

Група	Захворювання пародонта		
	разом	хронічний катаральний гінгівіт	генералізований пародонтит
Основна	$1,67 \pm 0,15$	$1,56 \pm 0,1$	$1,78 \pm 0,19$
Контрольна	$1,61 \pm 0,15$	$1,51 \pm 0,1$	$1,71 \pm 0,22$
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Не відзначено достовірної відмінності між значеннями індексу РВІ у жінок обох груп дослідження ($p > 0,05$): у жінок основної групи з хронічним катаральним гінгівітом гігієнічний індекс РВІ становив $(1,56 \pm 0,1)$ бала, а в пацієток контрольної групи – $(1,51 \pm 0,1)$ бала; у жінок основної групи

з генералізованим пародонтитом індекс РВІ становив $(1,78 \pm 0,19)$ бала, а в пацієнок контрольної групи $(1,71 \pm 0,22)$ бала.

Аналіз отриманих даних свідчить, що у жінок основної та контрольної груп рівень кровоточивості в яснах був практично однаковим та відповідав відповідному клінічному діагнозу (гінгівіт чи пародонтит) захворювання пародонта.

Для визначення необхідності лікування та оцінки стану тканин пародонта був використаний індекс СРІ-ВООЗ. Частоту виявлення секстантів з кровоточивістю та із зубним каменем у жінок обстежених груп представлено в таблицях 3.7, 3.8.

Таблиця 3.7

Показники індексу СРІ-ВООЗ в обстежених хворих на гінгівіт, бали

Група	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку		
	зі здоровим пародонтом	з кровоточивістю	із зубним каменем
Основна	$1,2 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,7$
Контрольна	$1,3 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,6$
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Таблиця 3.8

Показники індексу СРІ-ВООЗ в обстежених хворих на генералізований пародонтит, бали

Група	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку		
	зі здоровим пародонтом	з кровоточивістю	із зубним каменем
Основна	–	$4,6 \pm 0,8$	$1,4 \pm 0,8$
Контрольна	–	$4,3 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,6$
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Отримані дані показника індексу СРІ-ВООЗ в обстежених жінок основної і контрольної груп практично однакові та відповідають наявним клінічним діагнозам (гінгівіт чи пародонтит) захворювання пародонта.

Висновки

У обстежених жінок, які приймали оральні контрацептиви, виявлений вищий рівень поширеності захворювань пародонта, зокрема більша поширеність більш тяжкого захворювання пародонта – генералізованого пародонтиту, і відносно менша поширеність більш легкого ураження пародонта – хронічного катарального гінгівіту.

Результати, висвітлені у цьому розділі, опубліковані в таких наукових працях автора [11]:

– Борисенко А. В. Стан тканин пародонта у жінок, які приймають оральні контрацептиви / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 2. – С. 34–36.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1. Визначення пародонтопатогенної дії комбінованого орального контрацептиву «Ярина»

У першій серії експериментальних досліджень була визначена можлива пародонтопатогенна дія комбінованого орального контрацептиву «Ярина», що містить етинілестрадіол і дроспіренон (аналог прогестерону).

Вживання щурами орального контрацептиву з їжею не приводило до помітних змін загального стану тварин. Лише наприкінці терміну дослідження (на 30 день) були виявлені ознаки ураження пародонта, кровоточивість ясен. Результати аналізу крові щурів, які отримували з їжею контрацептив, порівняно з групою інтактних щурів та представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Вплив гормонального контрацептиву на показники крові щурів, $M \pm m$

Показник	Інтактні	Контрацептив	p
Гемоглобін, г/л	164,00 ± 2,00	156,00 ± 8,00	>0,1
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,65 ± 0,35	5,33 ± 0,12	>0,1
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,18 ± 0,50	5,35 ± 0,44	>0,5
Нейтрофільні:			
паличкоядерні, %	0,75 ± 0,48	0,25 ± 0,25	>0,5
сегментоядерні, %	30,0 ± 4,10	24,8 ± 2,00	>0,05
Моноцити, %	0,75 ± 0,75	2,0 ± 0,50	>0,05
Лімфоцити, %	65,0 ± 5,00	70,0 ± 0,80	>0,05
Еозинофільні, %	5,5 ± 1,70	3,0 ± 1,70	>0,3

З цих узагальнених даних видно, що у щурів, які приймали з їжею контрацептив, відмічене незначне підвищення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у крові. Це можна трактувати як реакцію на появу вогнища запалення в пародонті під впливом орального контрацептиву. Проте статистично достовірних відмінностей між показниками кількості лейкоцитів і лімфоцитів між цими двома групами немає.

Разом з тим, спостерігається тенденція до зниження рівня нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів, що можна трактувати як прояв протизапальної реакції. Також спостерігається тенденція до збільшення рівня лімфоцитів і моноцитів. Збільшення останніх зокрема може свідчити про певне підвищення рівня реактивності організму тварин.

Проте наявність запалення у пародонті підтверджують біохімічні показники. У сироватці крові (табл. 4.2) достовірно зростає активність еластази (на 23,5 %), що може вказувати на розвиток системного запалення [54]. Достовірно знижується індекс АПІ, що може свідчити про певне порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних факторів на користь останніх [54]. Ці зміни підтверджує і певне зростання вмісту МДА.

Таблиця 4.2

**Вплив гормонального контрацептиву
на біохімічні показники сироватки крові щурів, $M \pm m$**

Показник	Інтактні	Контрацептив	p
Білок, г/л	63,0 ± 1,0	65,0 ± 0,9	>0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,62 ± 0,17	0,77 ± 0,41	>0,3
Лізоцим, од/л	80 ± 2	77 ± 5	>0,3
Малоновий діальдегід, ммоль/л	0,96 ± 0,09	1,11 ± 0,07	>0,05
Еластаза, мк-кат/л	115 ± 5	142 ± 5	<0,05
Каталаза, мк-кат/л	0,56 ± 0,02	0,52 ± 0,02	>0,3
Антиоксидантно-прооксидантний індекс	5,83 ± 0,20	4,68 ± 0,19	<0,05

У яснах щурів (табл. 4.3), які отримували з їжею контрацептив, достовірно знижується активність уреази (на 31 %), що свідчить про зниження мікробного обсіменіння [20]. Паралельно, однак, достовірно зростає рівень маркера запалення – еластази (на 27,6 %), а також індекс АПІ (на 33,4 %).

Таблиця 4.3

**Вплив гормонального контрацептиву
на біохімічні показники ясен щурів, $M \pm m$**

Показник	Інтактні	Контрацептив	p
Уреаза, мк-кат/л	$0,48 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,03$	<0,05
Лізоцим, од/л	246 ± 22	231 ± 27	>0,5
Малоновий діальдегід, ммоль/л	$16,7 \pm 1,4$	$13,9 \pm 0,7$	<0,05
Еластаза, мк-кат/л	$44,6 \pm 2,6$	$56,9 \pm 5,2$	<0,05
Каталаза, мк-кат/л	$8,1 \pm 0,3$	$9,0 \pm 0,4$	>0,05
Антиоксидантно-прооксидантний індекс	$4,85 \pm 0,28$	$6,47 \pm 0,39$	<0,01

У кістковій тканині альвеолярного відростка пародонта (табл. 4.4) у щурів, які отримували з їжею контрацептив, знижується активність лужної фосфатази (на 7 %). Це призводить до явної тенденції зниження мінералізуючого індексу (МІ) на 10 %. Подібні зміни біохімічних показників кісткової тканини слугують основою для патологічних змін кістки альвеолярного відростка щелеп, а саме її резорбції. Інші біохімічні показники практично не змінювалися і були майже однаковими у тварин дослідної та контрольної груп.

Вплив гормонального контрацептиву на біохімічні показники кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів, (M ± m)

Показник	Інтактні	Контрацептив	p
Лужна фосфатаза, мк-кат/кг	224,6 ± 5,7	208,0 ± 5,4	<0,05
Кисла фосфатаза, мк-кат/кг	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,3	>0,5
Кальцій, моль/кг	2,27 ± 0,17	2,17 ± 0,14	>0,3
Білок, г/кг	14,57 ± 0,94	13,86 ± 1,15	>0,5
Мінералізуючий індекс	70,2 ± 2,6	63,0 ± 3,0	>0,05
Ступінь мінералізації, г/г	6,42 ± 0,45	6,26 ± 0,48	>0,8

На рисунку 4.1 графічно представлені результати визначення ступеня атрофії альвеолярного відростка. У щурів, які отримували контрацептив, спостерігається тенденція до збільшення ступеня атрофії (на 6 %, $p > 0,05$), можливо пов'язану зі зниженням на 10 % мінералізуючого індексу.

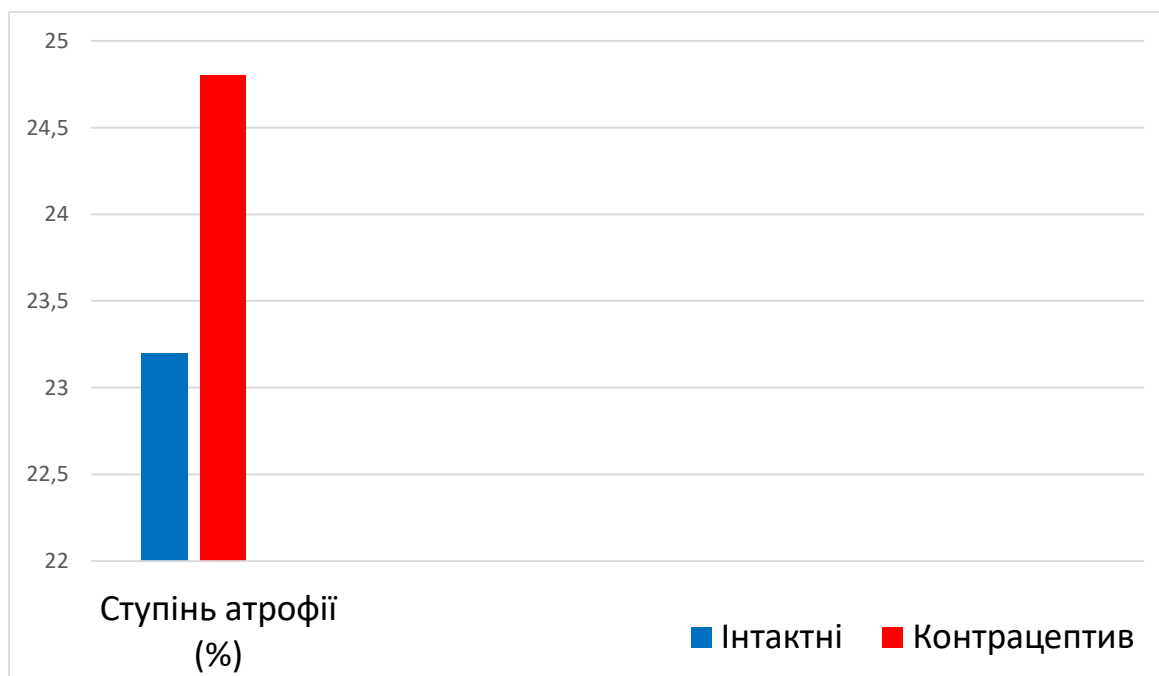


Рис. 4.1. Ступінь атрофії (%) альвеолярного відростка щурів, які отримували контрацептив

На рисунку 4.2 графічно представлені результати визначення ступеня дисбіозу в яснах і сироватці крові щурів, які отримували контрацептив. Як графічно представлено, у щурів, які отримували контрацептив, достовірно знижується в яснах ступінь дисбіозу, однак виявляється лише тенденція до підвищення ступеня дисбіозу в сироватці крові. На рисунку 4.3 представлені результати визначення мінералізуючого індексу у щурів, які отримували контрацептив.

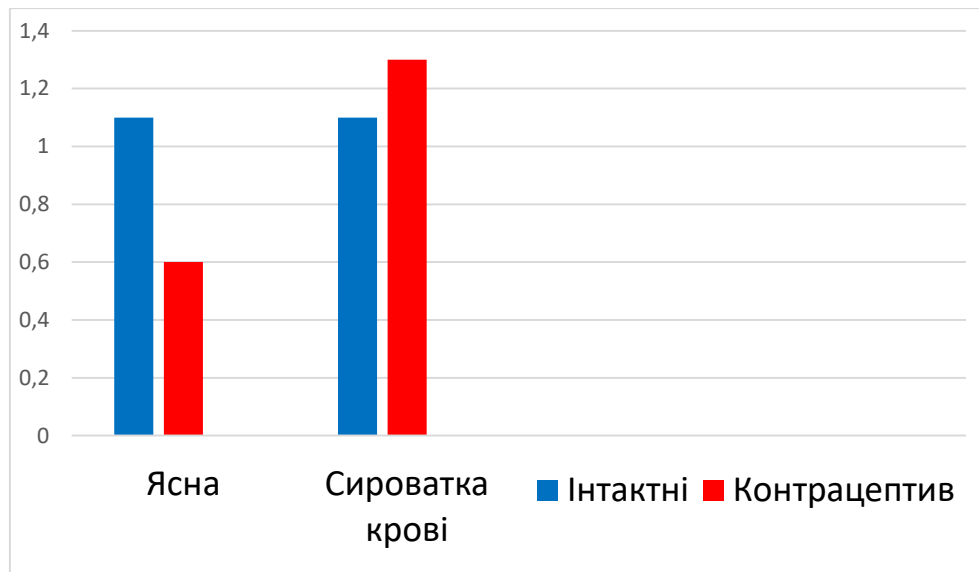


Рис. 4.2. Ступінь дисбіозу в яснах і сироватці крові щурів, які отримували контрацептив

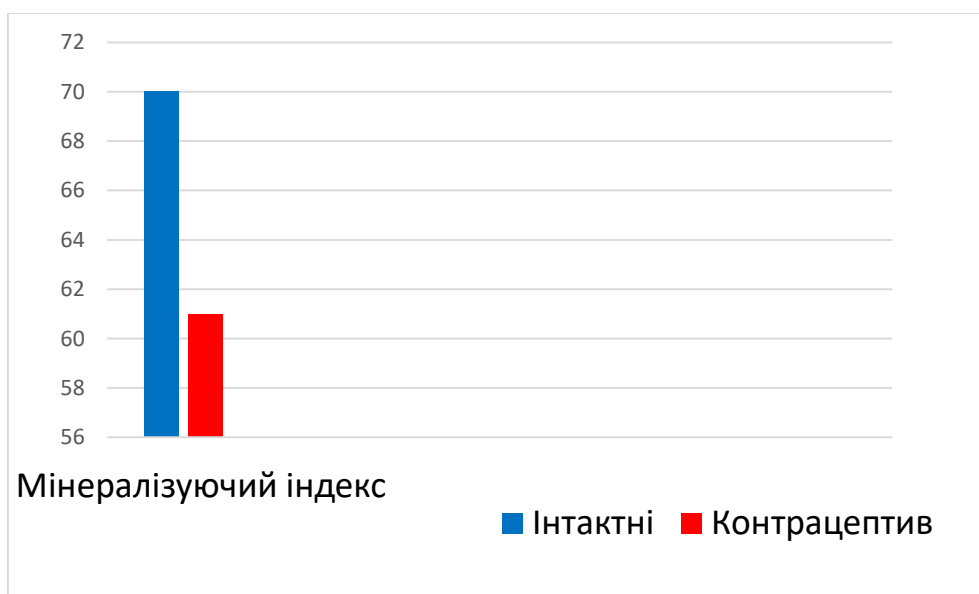


Рис. 4.3. Мінералізуючий індекс у щурів, які отримували контрацептив

Висновки

1. Тривале застосування контрацептиву «Ярина» спричиняє розвиток запалення в пародонті і системного запалення в сироватці крові. Його розвиток підтверджує підвищення активності еластази в крові та яснах щурів. Зниження активності уреази свідчить про зниження мікробного обсіменіння, проте і цієї кількості мікроорганізмів достатньо для розвитку запалення в пародонті.

2. Зміни в крові (зниження кількості нейтрофілів і еозинофілів), в сироватці крові можуть вказувати на відповідні антизапальні реакції організму.

3. Відмічається певне зростання вмісту малонового діальдегіду, підвищення індексу АПІ сироватки крові і тканин ясен щурів, що свідчить про розвиток певних дистрофічних змін в організмі щурів.

4. В результаті цих біохімічних змін відбуваються зміни кістки альвеолярного відростка щелеп: зростає ступінь його атрофії.

4.2. Визначення пародонтопротекторної дії ангіопротектора «Нормовен»

У другій серії експериментальних досліджень була визначена можлива пародонтопротекторна дія препарату ангіопротектора «Нормовен».

Результати цитологічного аналізу крові представлено в таблиці 4.5, за яким встановлено, що у щурів, які отримували «Нормовен», достовірно знижується рівень лейкоцитів, моноцитів, еозинофілів та частка нейтрофілів, однак збільшується частка лімфоцитів та лімфоцитарний індекс (співвідношення лімфоцитів та нейтрофілів).

Вплив ангіопротектора «Нормовен» на цитологічні показники крові щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Показник	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + «Нормовен»
Гемоглобін, г/л	164 ± 2	156 ± 8 $p > 0,05$	155 ± 4 $p < 0,05$; $p_1 > 0,8$
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$5,65 \pm 0,35$	$5,33 \pm 0,12$ $p > 0,1$	$5,47 \pm 0,21$ $p > 0,3$; $p_1 > 0,3$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$5,18 \pm 0,50$	$5,35 \pm 0,44$ $p > 0,5$	$3,33 \pm 0,09$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
Нейтрофіли (Н), %	$30,7 \pm 4,1$	$25,0 \pm 2,0$ $p > 0,05$	$16,0 \pm 3,7$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
Лімфоцити (Л), %	$65,0 \pm 5,0$	$70,0 \pm 0,8$ $p > 0,05$	$80,0 \pm 4,7$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
Моноцити, %	$0,75 \pm 0,75$	$2,0 \pm 0,5$ $p > 0,05$	$0,5 \pm 0,5$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$
Еозінофіли, %	$3,5 \pm 1,7$	$3,0 \pm 1,7$ $p > 0,5$	$3,5 \pm 1,0$ $p = 1$; $p_1 > 0,5$
Лімфоцитарний індекс (Л/Н)	$2,12 \pm 0,18$	$2,80 \pm 0,23$ $p < 0,05$	$5,00 \pm 0,49$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$

Примітки:

- p – порівняно з групою тварин «Інтактні»;
- p_1 – порівняно з групою тварин «Контрацептив».

В таблиці 4.6 представлено результати визначення ряду біохімічних показників сироватки крові щурів. Отже, що у щурів, які отримували «Нормовен», достовірно збільшується активність уреаз, однак знижується активність каталази. Уведення контрацептиву призводить до зниження рівня лізоциму. «Нормовен» дещо підвищує його рівень, проте не до рівня норми.

Певним чином поліпшуються показники перекисного окислення ліпідів: вміст МДА значно підвищується при розвитку запалення і суттєво знижується під впливом ангіопротектора «Нормовену». Про такі самі зміни свідчить і антиоксидантно-прооксидантний індекс: він підвищується при запаленні і знижується під впливом «Нормовену». Також аналогічно знижується і підвищений при запаленні вміст каталази.

Таблиця 4.6

Вплив ангіопротектора «Нормовен» на біохімічні показники сироватки крові щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Показник	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + «Нормовен»
Білок, г/л	$63,0 \pm 1,0$	$65,0 \pm 0,9$ $p > 0,05$	$62,5 \pm 2,1$ $p > 0,5; p_1 > 0,05$
Уреаза, мк-кат/л	$0,62 \pm 0,17$	$0,77 \pm 0,11$ $p > 0,3$	$1,49 \pm 0,39$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$
Лізоцим, од/л	$80,0 \pm 2,0$	$67,0 \pm 5,0$ $p > 0,3$	$76,0 \pm 4,0$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$
Малоновий діальдегід, ммоль/л	$0,96 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,07$ $p > 0,05$	$0,98 \pm 0,09$ $p > 0,5; p_1 < 0,05$
Еластаза, мк-кат/л	$115,0 \pm 5,0$	$142,0 \pm 5,0$ $p < 0,05$	$148,0 \pm 14,0$ $p < 0,05; p_1 > 0,3$
Каталаза, мк-кат/л	$0,56 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$0,36 \pm 0,01$ $p < 0,01; p_1 < 0,01$
Антиоксидантно-прооксидантний індекс	$5,83 \pm 0,20$	$4,68 \pm 0,19$ $p < 0,05$	$4,65 \pm 0,15$ $p < 0,05; p_1 > 0,7$

Примітки:

- p – порівняно з групою тварин «Інтактні»;
- p_1 – порівняно з групою тварин «Контрацептив».

Більш значні, порівняно з сироваткою крові, зміни відмічені в яснах щурів. У таблиці 4.7 представлено результати біохімічних досліджень в яснах щурів. З цих даних видно, що ангіопротектор «Нормовен» практично нормалізує активність уреази, підвищує знижену при запаленні активність лізоциму, зменшує підвищений рівень еластази. Ці дані свідчать про певне зниження рівня запального процесу в яснах щурів. Під впливом ангіопротектора «Нормовен» знижується рівень МДА, що свідчить про певну нормалізацію процесів перекисного окислення ліпідів у яснах щурів. Аналогічно відмічена певна нормалізація антиоксидантно-прооксидантного індексу. Все це свідчить про сприятливий вплив ангіопротектора «Нормовен» на наявний дистрофічно-запальний процес у пародонті.

Таблиця 4.7

Вплив ангіопротектора «Нормовен» на біохімічні показники ясен щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Показник	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + «Нормовен»
Уреаза, мк-кат/кг	$0,48 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$0,44 \pm 0,03$ $p > 0,3; p_1 < 0,05$
Лізоцим, од/кг	$246,0 \pm 22,0$	$204,0 \pm 27,0$ $p > 0,3$	$235,0 \pm 21,0$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$
Малоновий діальдегід, ммоль/кг	$16,7 \pm 1,4$	$13,9 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$15,3 \pm 1,6$ $p > 0,3; p_1 > 0,3$
Еластаза, мк-кат/кг	$44,6 \pm 2,6$	$56,9 \pm 5,2$ $p < 0,05$	$53,3 \pm 3,8$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$
Каталаза, мк-кат/кг	$8,1 \pm 0,3$	$9,0 \pm 0,4$ $p > 0,05$	$8,7 \pm 0,5$ $p > 0,05; p_1 > 0,3$
Антиоксидантно- прооксидантний індекс	$4,85 \pm 0,25$	$6,47 \pm 0,34$ $p < 0,05$	$5,69 \pm 0,35$ $p > 0,05; p_1 > 0,05$

Примітки:

- p – порівняно з групою тварин «Інтактні»;
- p_1 – порівняно з групою тварин «Контрацептив».

В таблиці 4.8 наведено дані про стан кісткової тканини пародонта. Під впливом орального контрацептиву підвищується вміст лужної фосфатази, кислої фосфатази, зменшується вміст білка, що призводить до зниження мінералізуючого індексу. Введення ангіопротектора «Нормовен» підвищує активність лужної фосфатази, дещо знижує активність кислої фосфатази, в результаті чого достовірно зростає мінералізуючий індекс. Все свідчить про сприятливий нормалізуючий вплив ангіопротектора «Нормовен» на патологічні процеси в кістці альвеолярного відростка щелеп у щурів.

Таблиця 4.8

Вплив ангіопротектора «Нормовен» на біохімічні показники кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Показник	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + «Нормовен»
Лужна фосфатаза, мк-кат/кг	$224,6 \pm 5,7$	$208,0 \pm 5,4$ $p < 0,05$	$234,0 \pm 6,1$ $p > 0,1$; $p_1 < 0,05$
Кисла фосфатаза, мк-кат/кг	$3,2 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$ $p > 0,5$	$2,9 \pm 0,3$ $p > 0,3$; $p_1 > 0,3$
Кальцій, ммоль/кг	$2,27 \pm 0,17$	$2,17 \pm 0,14$ $p > 0,3$	$2,07 \pm 0,28$ $p > 0,3$; $p_1 > 0,3$
Білок, г/кг	$14,57 \pm 0,94$	$13,86 \pm 1,15$ $p > 0,3$	$15,44 \pm 1,08$ $p > 0,3$; $p_1 > 0,3$
Мінералізуючий індекс	$70,2 \pm 2,6$	$63,0 \pm 3,0$ $p > 0,05$	$80,7 \pm 4,1$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
Ступінь мінералізації, г/г	$6,41 \pm 0,45$	$6,26 \pm 0,48$ $p > 0,5$	$7,45 \pm 0,25$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$

Примітки:

- p – порівняно з групою тварин «Інтактні»;
- p_1 – порівняно з групою тварин «Контрацептив».

На рисунку 4.4 проілюстровано, що ангіопротектор «Нормовен» знижує ступінь атрофії альвеолярного відростка (на 6,5 %), підвищений під впливом контрацептиву. Ці зміни нагадують за своєю динамікою зміни вмісту лейкоцитів у крові та індексу АПІ у яснах, однак мають протилежний характер порівняно зі ступенем дисбіозу і мінералізуючим індексом.

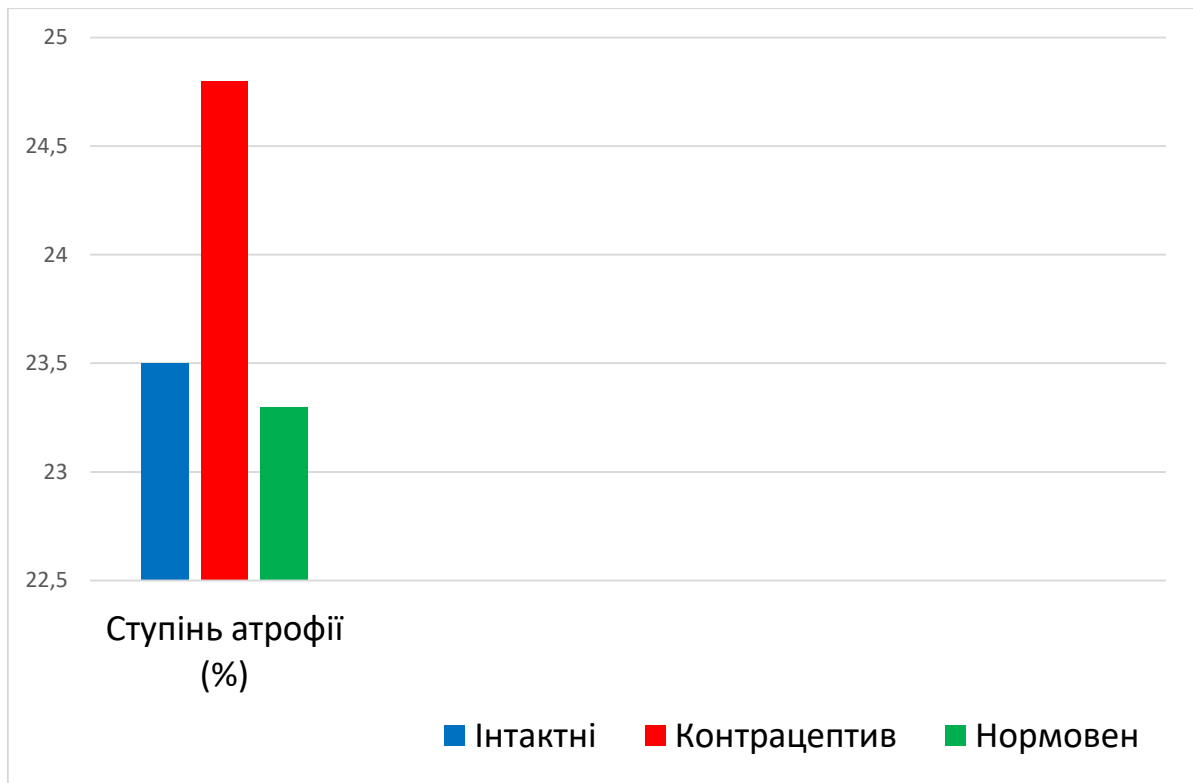


Рис. 4.4. Вплив ангіопротектора «Нормовен» на ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи у щурів, які отримували контрацептив

На рисунках 4.5–4.8 графічно представлено нормалізуючий вплив ангіопротектора «Нормовен» на ступінь дисбіозу в яснах у щурів (рис. 4.5); на мінералізуючий індекс кісткової тканини (рис. 4.6); на антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ (рис. 4.7) та на вміст лейкоцитів ($10^9/\text{л}$) у крові щурів (рис. 4.8), які отримували контрацептив.



Рис. 4.5. Вплив ангіопротектора «Нормовен» на ступінь дисбіозу в яснах у щурів, які отримували контрацептив

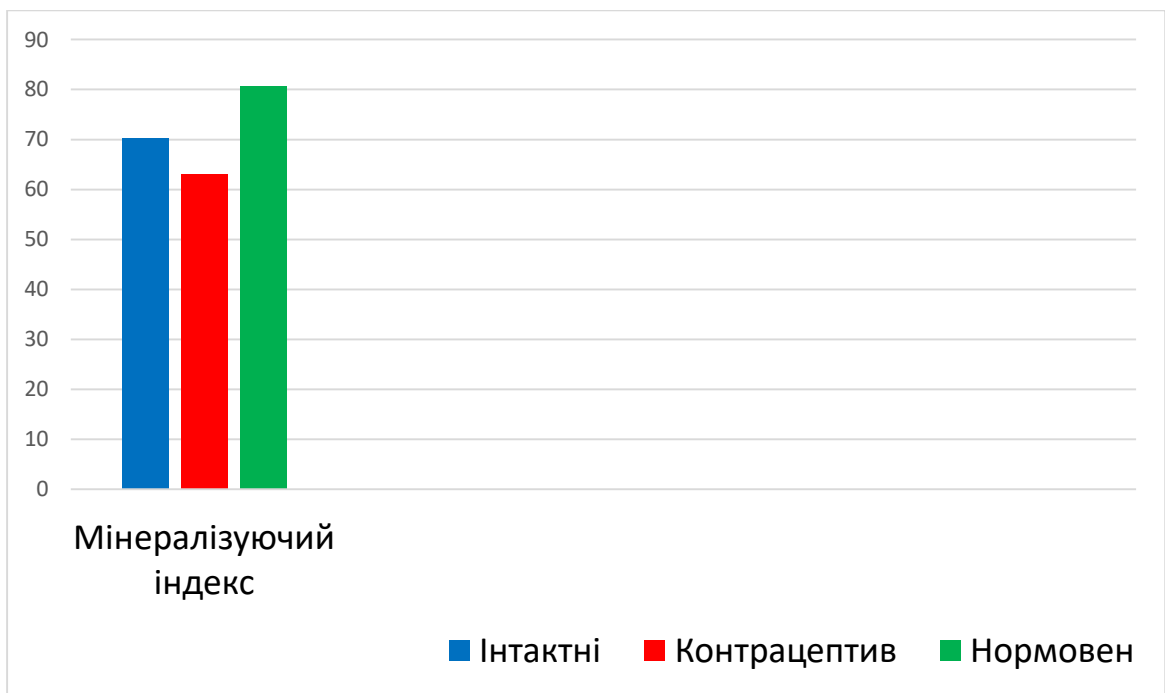


Рис. 4.6. Вплив ангіопротектора «Нормовен» на мінералізуючий індекс кісткової тканини у щурів, які отримували контрацептив

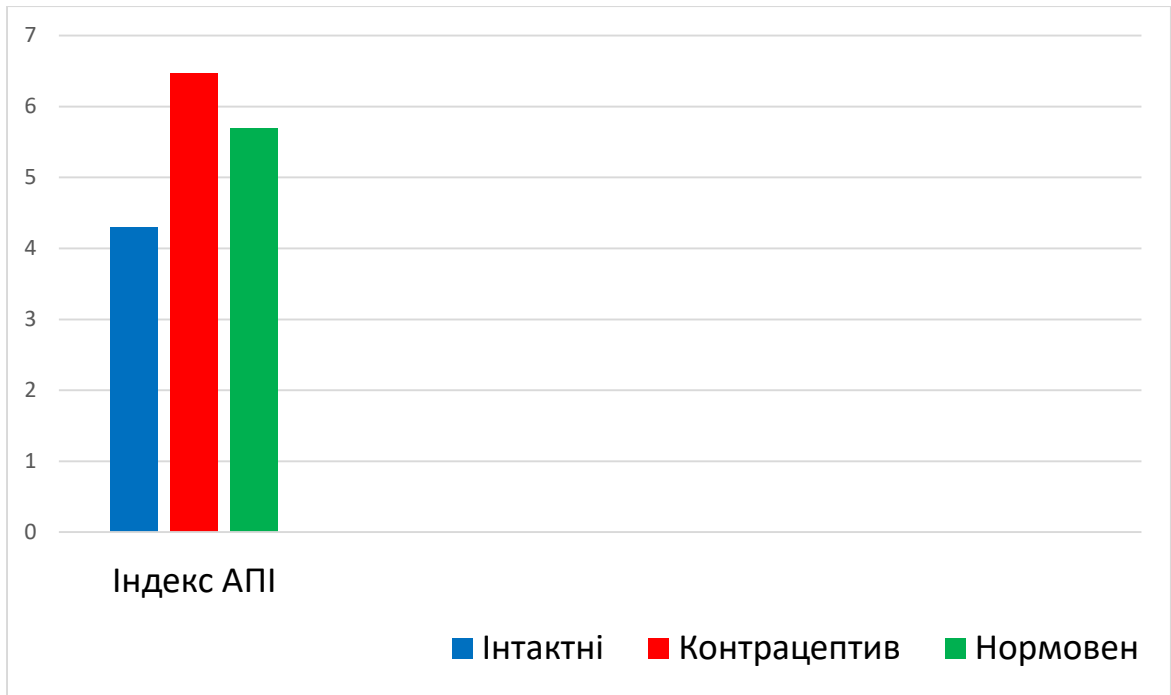


Рис. 4.7. Вплив ангіопротектора «Нормовен» на антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ у щурів, які отримували контрацептив

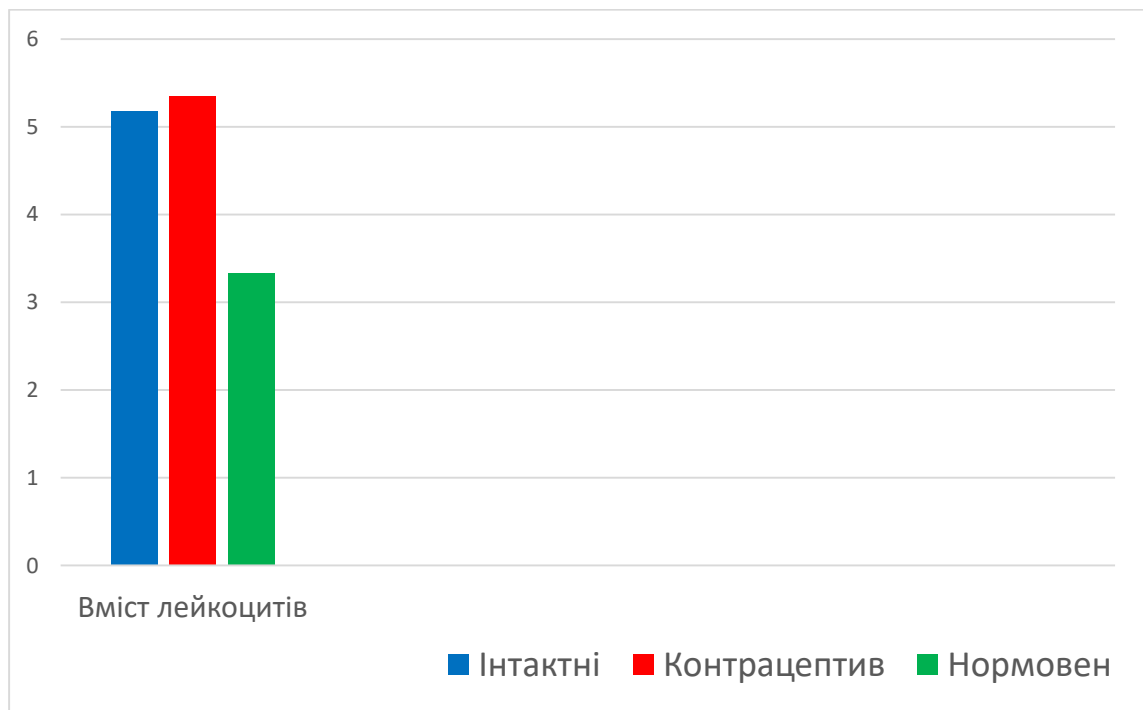


Рис. 4.8. Вплив ангіопротектора «Нормовен» на вміст лейкоцитів ($10^9/\text{л}$) у крові щурів, які отримували контрацептив

Отримані дані свідчать про певний пародонтопротекторний ефект ангіопротектора «Нормовен», однак залишається не зовсім зрозумілим протилежний характер змін дисбіозу.

Висновки

1. Застосування біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен» знижує прояви запального процесу, нормалізує процеси перекисного окислення ліпідів, стимулює мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта і тим самим гальмує процеси атрофії альвеолярного відростку щурів.
2. Вказані зміни відбуваються на тлі зниження рівня лімфоцитів у крові та збільшення ступеня дисбіозу в яснах щурів.

4.3. Вивчення впливу КОК «Ярина» та ангіопротектора «Нормовен» на ясна щурів методом патогістологічного дослідження

Для проведення патогістологічного дослідження були використанні гістологічні зрізи ясен 9 щурів з 3-х піддослідних груп.

З 1-ї групи «Інтактні» – 3 щурів, які утримувалися на звичайному раціоні віварію.

З 2-ї групи «Контрацептив», де до раціону харчування вводився оральний контрацептив «Ярина» 30 днів – 3 щурів, та ще 3 щурів з 3-ї групи «Нормовен», яким разом з оральним контрацептивом «Ярина» вводили ангіопротектор «Нормовен» терміном 30 днів.

Висічені тканини ясен фіксували в парафіні, а отримані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином.

Мікроскопічні дослідження проводились з використанням мікроскопа Jenmed 2.

Фотофіксація здійснювалась з використанням камери Canon 5D.

В результаті вивчення досліджуваних зразків з'ясувалось, що у щурів 1-ї групи «Інтактні» не виявлено патологічних змін у тканинах ясен. Вони вкриті багат шаровим плоским зроговілим епітелієм з різним ступенем акантозу в залежності від топографічного положення. В підепітеліальному шарі виявлені числені кровоносні судини та незначна дифузна лімфоїдна інфільтрація (рис. 4.9).

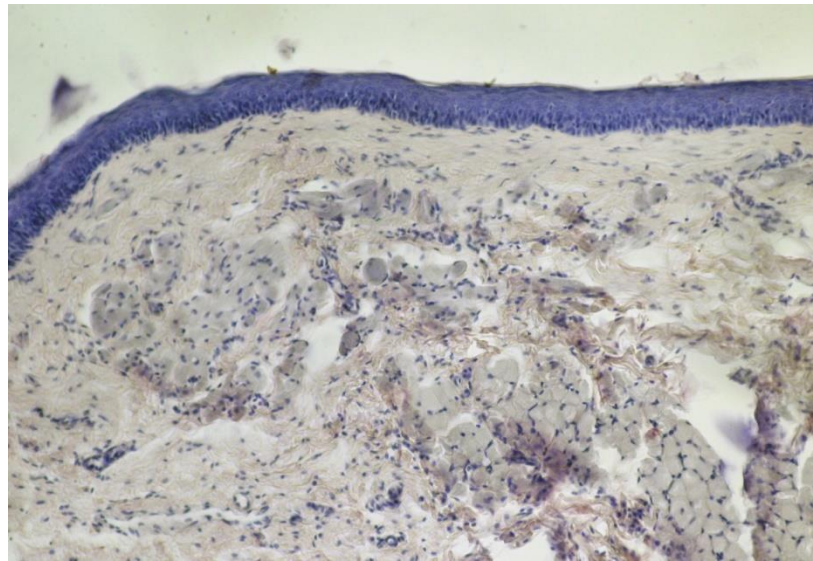


Рис. 4.9. Ясна щурів 1-ї групи «Інтактні». Не виявлено змін епітелію ясен. У власній пластинці ясен виявлена незначна дифузна лімфоїдна інфільтрація, яка має фізіологічний характер. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 120$

У щурів 2-ї групи «Контрацептив», яким вводили КОК «Ярина» (Байер Фарма АГ (ФРН), що містить 30 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону практично не виявлено патоморфологічних змін у яснах (рис. 4.10). Відмічена незначна проліферація базального шару епітелію ясен вглиб сполучної тканини ясен.

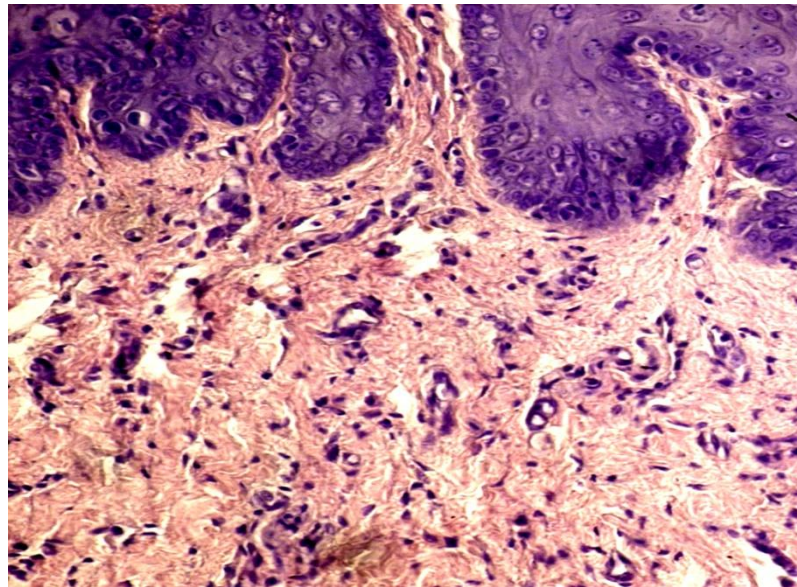


Рис. 4.10. Ясна щурів 2-ї групи «Контрацептив». Виявлена незначна проліферація епітелію ясен вглиб власної пластинки ясен та незначна дифузна лімфоїдна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 180$

У щурів 3-ї групи «Нормовен», які додатково отримували ангіопротектор «Нормовен» не виявлено патологічних змін у яснах. Це свідчить про пародонтопротекторну дію ангіопротектора «Нормовен» (рис. 4.11).

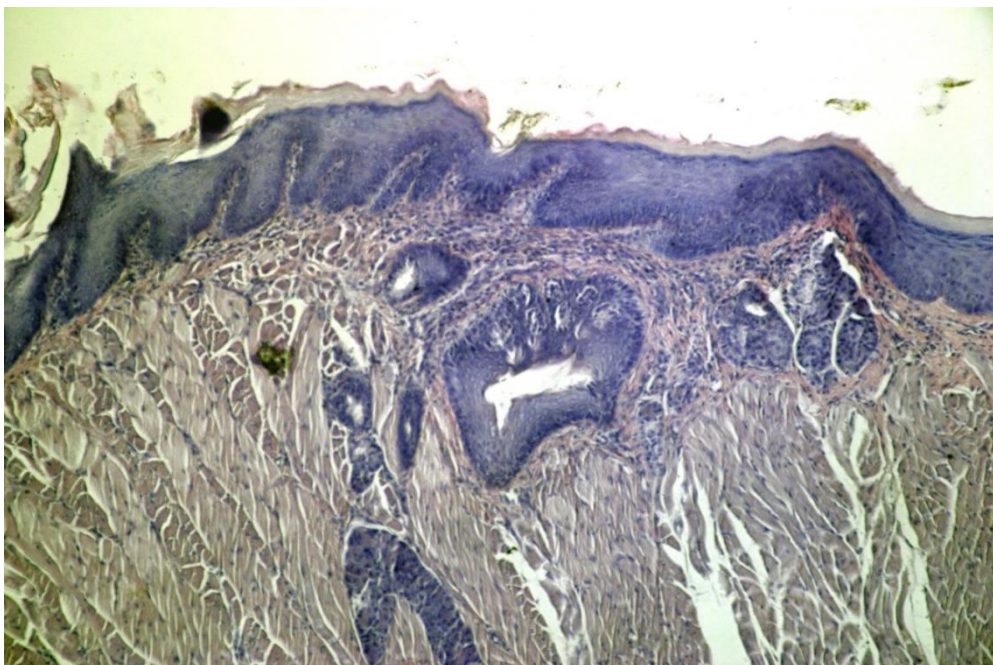


Рис. 4.11. Ясна щурів 3-ї групи «Нормовен». Застосування ангіопротектора «Нормовен» гальмує розвиток патологічних змін у пародонті. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 120$

Висновки

Попередньо проведеними експериментальними біохімічними дослідженнями було показано, що уведення КОК «Ярина» приводить до біохімічних змін у тканинах пародонта. Проте проведені патогістологічні дослідження показали, що патоморфологічні деструктивні зміни ще не встигають виникнути. Таким чином, ангіопротектор «Нормовен» гальмує розвиток патологічних змін у пародонті.

4.4. Порівняльне визначення пародонтопротекторної дії ангіопротектора «Нормовен»

У третій серії експериментальних досліджень було проведено порівняльне визначення пародонтопротекторної активності препарату з вмістом діосміну («Нормовен») в експериментальних умовах у щурів, що приймали гормональний контрацептив. В якості препарату порівняння був використаний препарат «Квертулін».

В таблиці 4.9 представлено результати визначення в крові вмісту лейкоцитів та їх двох основних фракцій – нейтрофілів і лімфоцитів. За цими даними, видно, що у щурів вміст лімфоцитів майже вдвічі перевищує вміст нейтрофілів. Введення гормонального контрацептиву незначно впливає на загальний вміст лейкоцитів, однак змінює співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів за рахунок зниження вмісту останніх. Застосування препарату «Нормовен» викликає лейкопенію головним чином унаслідок зниження кількості нейтрофілів, а введення «Квертуліну», навпаки, викликає лейкоцитоз за рахунок значного збільшення вмісту лімфоцитів. Можливо, ці дані свідчать про здатність «Квертуліну» стимулювати лімфопоез.

Таблиця 4.9

Вплив біофлавоноїдних засобів на вміст лейкоцитів у крові щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Група тварин	Показник, $\times 10^9/\text{л}$		
	лейкоцити	нейтрофіли	лімфоцити
Інтактні	$5,2 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,3$
Гормональний контрацептив	$5,4 \pm 0,4$ $p > 0,5$	$1,4 \pm 0,1$ $p < 0,05$	$3,8 \pm 0,4$ $p > 0,3$
Гормональний контрацептив + «Нормовен»	$3,3 \pm 0,1$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$0,5 \pm 0,1$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	$2,6 \pm 0,3$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Гормональний контрацептив + «Квертулін»	$7,5 \pm 1,0$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	$1,1 \pm 0,3$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$	$6,0 \pm 0,8$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примітки:

- p – порівняно з групою 1;
- p_1 – порівняно з групою 2;
- p_2 – порівняно з групою 3.

З цих даних видно, що контрацептив суттєво знижує підвищену активність лужної фосфатази та мінералізуючий індекс. Вживання «Нормовену» достовірно підвищує активність ЛФ, дещо знижує активність кислої фосфатази, що дає достовірне підвищення мінералізуючого індексу МІ (на 28,1 %). Проте слід зазначити, що препарат «Нормовен» дещо поступається в цій дії препарату порівняння «Квертуліну», який більшою мірою підвищує активність лужної фосфатази.

В таблиці 4.10 представлено результати визначення активності фосфатаз в гомогенаті кісткової тканини пародонта у щурів.

**Вплив біофлавоноїдних засобів на активність фосфатаз
та мінералізуючий індекс в кістковій тканині пародонта щурів,
які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$**

Група тварин	Показник		
	лужна фосфатаза, мк-кат/кг	кисла фосфатаза, мк-кат/кг	мінералі- зуючий індекс, од.
Інтактні	224,6 ± 5,7	3,2 ± 0,3	70,2 ± 2,6 2
Гормональний контрацептив	5,4 ± 0,4 p < 0,05	3,3 ± 0,3 p > 0,5	63,0 ± 3,0 p < 0,05
Гормональний контрацептив+ «Нормовен»	234,0 ± 6,1 p > 0,1 p ₁ < 0,05	2,9 ± 0,3 p > 0,3 p ₁ > 0,3	80,7 ± 4,2 p < 0,05 p ₁ < 0,05
Гормональний контрацептив+ «Квертулін»	269,0 ± 4,8 p < 0,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	2,6 ± 0,2 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,3	103,5 ± 3,6 p < 0,005 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01

Примітки:

- p – порівняно з групою 1;
- p₁ – порівняно з групою 2;
- p₂ – порівняно з групою 3.

Уведення «Квертуліну» сприяє збільшенню мінералізуючого індексу на 64,3 %. Ці дані свідчать про здатність «Нормовену» стимулювати мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта практично на рівні препарату порівняння «Квертулін».

В таблиці 4.11 представлено результати визначення в кістці вмісту кальцію та білка. Встановлено, що вміст кальцію в кістці мало змінюється незалежно від застосованого засобу. Лише введення ангіопротектора «Нормовен» дещо знижує вміст кальцію (однак $p > 0,3$) і достовірно знижує ступінь мінералізації кісткової тканини пародонта у щурів.

Таблиця 4.11

Вплив біофлавоноїдних засобів на вміст кальцію, білка та ступінь мінералізації в кістковій тканині пародонта у щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Група тварин	Показник		
	кальцій, моль/кг	білок, мк-кат/кг	ступінь мінералізації, (Ca, г/Б, г)
Інтактні	$2,27 \pm 0,17$	$14,57 \pm 0,94$	$6,23 \pm 0,45$
Гормональний контрацептив	$2,17 \pm 0,14$ $p > 0,3$	$13,86 \pm 1,25$ $p > 0,3$	$6,26 \pm 0,48$ $p > 0,5$
Гормональний контрацептив+ «Нормовен»	$2,07 \pm 0,98$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$	$15,44 \pm 1,08$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$	$5,36 \pm 0,25$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Гормональний контрацептив+ «Квертулін»	$2,17 \pm 0,15$ $p > 0,3$ $p_1 = 1,0$ $p_2 > 0,3$	$14,41 \pm 1,09$ $p > 0,5$ $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,3$	$6,02 \pm 0,29$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$ $p_2 > 0,05$

Примітки:

- p – порівняно з групою 1;
- p_1 – порівняно з групою 2;
- p_2 – порівняно з групою 3.

В таблиці 4. 12 показано рівень активності еластази в яснах і в сироватці крові щурів. Введення контрацептиву достовірно підвищує рівень еластази (маркера запалення), а введення біофлавоноїдних засобів знижує цей рівень. Це свідчить про сприятливий вплив препарату «Нормовен» на запальні процеси в організмі щурів, які виникли під впливом контрацептиву.

Таблиця 4.12

Вплив біофлавоноїдних засобів на активність еластази в яснах і сироватці крові у щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Група тварин	Еластаза	
	ясна, мк-кат/кг	сироватка, мк-кат/л
Інтактні	44,6 ± 2,6	115,0 ± 5,2
Гормональний контрацептив	56,9 ± 5,2 p < 0,05	142,0 ± 5,0 p < 0,05
Гормональний контрацептив+ «Нормовен»	63,3 ± 3,8 p < 0,05 p ₁ > 0,05	148,0 ± 14,0 p < 0,05 p ₁ > 0,3
Гормональний контрацептив + «Квертулін»	59,2 ± 4,1 p < 0,05 p ₁ > 0,5 p ₂ > 0,3	132,0 ± 13,0 p > 0,05 p ₁ > 0,3 p ₂ > 0,3

Примітки:

- p – порівняно з групою 1;
- p₁ – порівняно з групою 2;
- p₂ – порівняно з групою 3.

В таблиці 4.13 представлено результати визначення в яснах і в сироватці крові активності лізоциму у щурів.

Вплив біофлавоноїдних засобів на активність лізоциму в яснах і сироватці крові у щурів, які отримували гормональний контрацептив, $M \pm m$

Група тварин	Лізоцим	
	ясна, од/кг	сироватка, од/л
Інтактні	246,0 ± 22,0	80,0 ± 2,2
Гормональний контрацептив	231,0 ± 27,0 $p > 0,3$	77,0 ± 5,0 $p > 0,3$
Гормональний контрацептив+ «Нормовен»	155,0 ± 21,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	66,0 ± 4,0 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Гормональний контрацептив + «Квертулін»	103,0 ± 19,0 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	67,0 ± 5,0 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,8$

Примітки:

- p – порівняно з групою 1;
- p_1 – порівняно з групою 2;
- p_2 – порівняно з групою 3.

Отже, контрацептив суттєво не впливає на активність лізоциму, тоді як біофлавоноїдні засоби її достовірно знижують. Це може свідчити про певний дефіцит неспецифічного імунітету, можливо пов'язаний зі зниженням рівня нейтрофілів.

На рисунку 4.9 проілюстровано зміни ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи у щурів, які отримували контрацептив і біофлавоноїдний препарат. Видно, що введення контрацептиву дещо збільшує ступінь атрофії (однак $p > 0,05$), менше впливає на цей показник ангіопротектора «Нормовен», але достовірно знижує атрофію препарат «Квертулін», навіть порівняно з групою інтактних щурів.

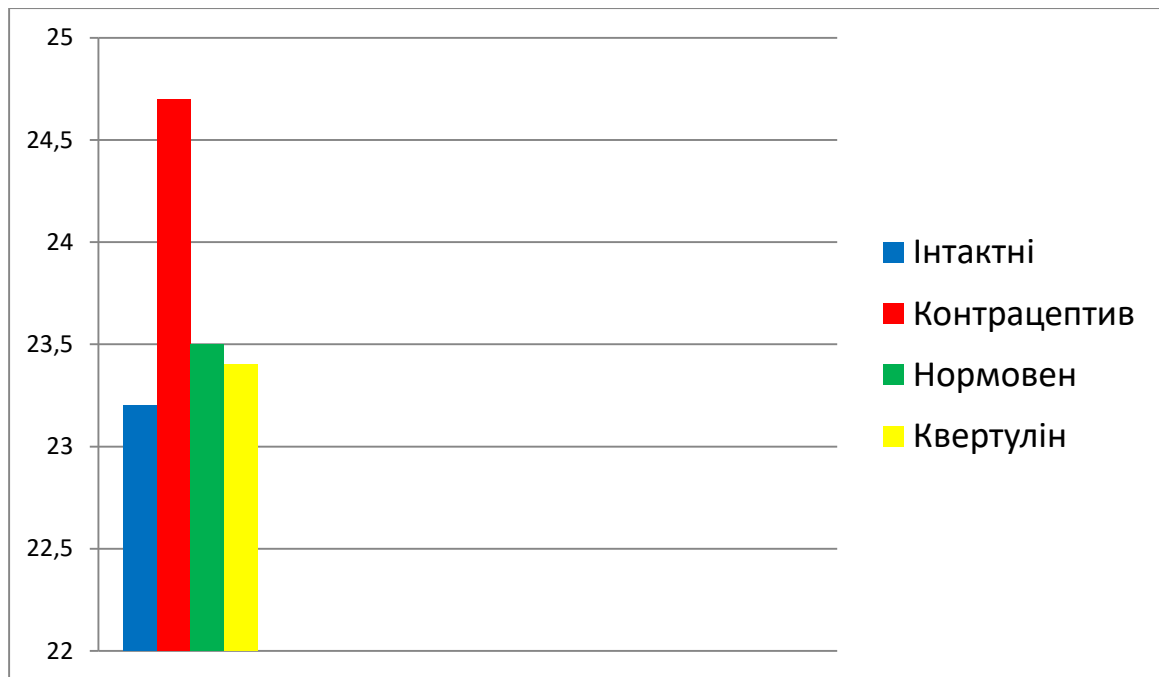


Рис. 4.9. Степінь атрофії (%) альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів, які отримували гормональний контрацептив і біофлавоноїдні засоби: групи тварин: 1 – інтактні, 2 – гормональний контрацептив, 3 – гормональний контрацептив + «Нормовен», 4 – гормональний контрацептив + «Квертулін»

Отримані дані підтверджують пародонтопротекторну ефективність «Нормовену» і узгоджуються з результатами експериментів інших авторів на імунодефіцитних моделях пародонтиту. Важливо наголосити, що ці різні біофлавоноїди у різних дозах («Нормовен» та «Квертулін») справляють сприятливий пародонтопротекторний вплив.

Висновки

1. Вживання з їжею гормонального контрацептиву викликає у щурів розвиток запалення в пародонті, зниження мінералізуючої активності кісткової тканини альвеолярного відростка пародонта, підвищення ступеня атрофії альвеолярного відростка та розвиток гінгівіту і системного запалення.

2. Одночасне введення біофлавоноїдних засобів (з вмістом діосміну – «Нормовен» або кверцетину – «Квертулін») стимулює мінералізуючу активність та знижує ступінь атрофії пародонта у щурів.

3. Отримані результати експериментальних досліджень можуть слугувати основою для розробки методів лікування захворювань пародонта у пацієнток, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

Результати, висвітлені у цьому розділі, опубліковані в таких наукових працях автора [7, 16, 136, 137]:

– Ватанха Т. В. Вплив біофлавоноїдного ангіопротектора на стан пародонта у щурів, які отримували гормональний контрацептив / Т. В. Ватанха, А. П. Левицький, А. В. Борисенко // Вісник стоматології. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 2–6.

– Борисенко А. В. Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс / А. В. Борисенко, А. П. Левицкий, Т. В. Ватанха // Topical Problems of Modern Science. – 2017. – Vol. 4. – P. 21–25.

– Borisenko A. V. Comparative periodontoprotective effectiveness of diosmin or qvercetin in rats which received hormonal contraceptive / A. V. Borisenko, A. P. Levitsky, T. V. Vatankha // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – Vol. 7, № 8. – P. 786–796.

– Borisenko A. V. Experimental approval of the application of bioflavonoid angioprotector for compensation of the influence of hormonal contraceptives on parodont / A. V. Borisenko, T. V. Vatankha // Dentscher wissenschaftler. German Science Herald. – 2018. – № 2. – P. 15–20.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

5.1. Найближчі результати лікування гінгівіту у жінок, які приймали оральні контрацептиви

За запропованою методикою проведено лікування жінок, які приймали оральні контрацептиви, що приводило до певних змін гігієнічного стану порожнини рота (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Стан гігієни порожнини рота у жінок з ХКГ після комплексного лікування (індекс ОНІ-S), бали

Підгрупа хворих	До лікування	Термін спостережень після лікування, міс.	
		1	3
Основна 1(О)	$1,73 \pm 0,14$	$0,78 \pm 0,09$	$0,52 \pm 0,08$
Порівняння 1(П)	$1,75 \pm 0,15$	$0,74 \pm 0,15$	$0,68 \pm 0,11$
p	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$

Проведене обстеження стану тканин пародонта до лікування показало, що у всіх пацієток обох підгруп гігієнічний стан порожнини рота був приблизно однаковим і знаходився в межах оцінки «задовільна гігієна». Гігієнічний індекс ОНІ-S у пацієток 1(О) підгрупи ($1,73 \pm 0,14$) і у пацієток 1(П) підгрупи становив ($1,75 \pm 0,15$) бала. Цей показник у жінок 1(О) підгрупи через 1 міс. після лікування покращився приблизно в 2,5 раза. Через 3 міс. індекс гігієни ОНІ-S становив ($0,52 \pm 0,08$) бала у пацієток 1(О) підгрупи і ($0,68 \pm 0,11$) бала – у жінок 1(П) підгрупи. Відмічені статистично достовірні ($p < 0,05$) відмінності між показниками гігієнічного індексу ОНІ-S у пацієток 1(О) і 1(П) підгруп вже через 3 міс. після проведеного курсу лікування. Значне поліпшення гігієнічного стану порожнини рота є запорукою досягнення більш стійкої клінічної ефективності лікування у віддалені терміни спостережень.

Проведене лікування сприяло зниженню рівня запалення в пародонті, про що можна було судити за зниженням індексу РМА, зміни значень якого представлено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Рівень запалення ясен (індекс РМА) після комплексного лікування
у жінок з ХКГ, %**

Підгрупа хворих	До лікування	Термін спостережень після лікування, міс.	
		1	3
Основна 1(О)	39,52 ± 5,9	9,8 ± 1,2	8,92 ± 1,03
Порівняння 1(П)	40,34 ± 6,04	14,84 ± 1,82	14,36 ± 1,6
p	>0,05	<0,05	<0,05

Досягнутий рівень зниження запальних процесів у пародонті зберігається і через 3 міс. після лікування. Показник індексу РМА у жінок 1(О) підгрупи знизився приблизно в 4,43 раза: з (39,52 ± 5,9) до (8,92 ± 1,03) %, а у жінок 1(П) підгрупи – в 2,81 раза: з (40,34 ± 6,04) до (14,36 ± 1,6) %. Виявлена певна залежність між рівнем гігієни порожнини рота і проявами запалення у пародонті.

За результатами клінічного обстеження підтверджено, що запропонована методика лікування справляє певну капіляропротекторну дію. Відзначені певні зміни індексу кровоточивості РВІ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Рівень кровоточивості ясен (індекс РВІ) у жінок з ХКГ після
комплексного лікування, бали**

Підгрупа хворих	До лікування	Термін спостережень після лікування, міс.	
		1	3
Основна 1(О)	1,46 ± 0,27	0,68 ± 0,09	0,49 ± 0,05
Порівняння 1(П)	1,51 ± 0,28	0,79 ± 0,11	0,68 ± 0,07
p	>0,05	<0,05	<0,05

Клінічне обстеження також показало, що в найближчі терміни спостереження у всіх жінок зменшувалася кровоточивість ясен. Слід відзначити, що такі позитивні зміни індексу РВІ корелювали зі змінами індексу РМА. Після проведеного курсу лікування вже через 1 міс. жінки обох груп не пред'являли скарг. При клінічному обстеженні і зондуванні кровоточивість ясен відмічена лише на окремих її ділянках. В період через 3 міс. після лікування у жінок 1(О) підгрупи значення показника РВІ зменшилось у 2,98 раза – з $(1,46 \pm 0,27)$ до $(0,49 \pm 0,05)$ бала, а у жінок 1(П) підгрупи порівняння значення показника знижувалось у 2,22 раза – з $(1,51 \pm 0,28)$ до $(0,68 \pm 0,09)$ бала. Цікаво відмітити пряму кореляційну залежність між змінами стану гігієни порожнини рота, рівня запалення та кровоточивості ясен. Це свідчило про певну капіляропротекторну дію запропонованого медикаментозного лікування.

Для визначення необхідності лікування та оцінки стану тканин пародонта використовували індекс СРІ-ВООЗ. Частота виявлення секстантів з кровоточивістю та з зубним каменем у хворих на хронічний катаральний гінгівіт до початку лікування представлено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Показники індексу СРІ-ВООЗ у пацієток з ХКГ до лікування

Підгрупа хворих	Середня кількість секстантів на 1 пацієтку		
	зі здоровим пародонтом	з кровоточивістю	із зубним каменем
Основна 1(О)	$1,0 \pm 1,08$	$3,8 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,7$
Порівняння 1(П)	$1,2 \pm 1,14$	$3,7 \pm 0,62$	$1,1 \pm 0,7$
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Проведене комплексне лікування забезпечувало значне покращання показників індексу СРІ-ВООЗ (табл. 5.5).

Середня кількість секстантів індексу CPI-BOO3 на 1 пацієнтку до та після лікування ХКГ

Підгрупа	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку					
	зі здоровим пародонтом		з кровоточивістю		із зубним каменем	
Основна 1(О)						
До лікування	1,0 ± 1,08	p ₁	3,8 ± 0,6	p ₁	1,2 ± 0,7	p ₁
1 міс.	4,2 ± 0,64	<0,05	1,8 ± 0,64	<0,05	0	<0,05
3 міс.	5,0 ± 0,17	<0,05	1,0 ± 0,17	<0,05	0	<0,05
Порівняння 1(П)						
До лікування	1,2 ± 1,14	p ₁	3,7 ± 0,62	p ₁	1,1 ± 0,7	p ₁
1 міс.	3,9 ± 0,72	<0,05	2,1 ± 0,72	<0,05	0	<0,05
3 міс.	4,6 ± 0,5	<0,05	1,4 ± 0,5	<0,05	0	<0,05
p ₂	<0,05		<0,05		>0,05	

Примітки:

- p₁ – показник достовірності різниці даних до і після лікування;
- p₂ – показник достовірності різниці даних 1(О) підгрупи та 1(П) підгрупи через 6 міс. після лікування.

підгрупи через 6 міс. після лікування.

Аналіз результатів проведеного комплексного лікування показав, що його ефективність поступово покращувалась у термін від 1 до 3 міс. Після цього терміну спостереження ефективність лікування (згідно з показниками індексів) поступово зменшувалась. Встановлена статистично достовірна (p<0,05) відмінність між індексними значеннями ефективності лікування у жінок 1(О) та 1(П) підгруп.

Таким чином, обстеження пацієток у найближчі терміни спостереження довело клінічну ефективність запропонованого медикаментозного лікування гінгівіту у жінок, які приймали гормональні контрацептиви.

5.2. Віддалені результати лікування гінгівіту у жінок, які приймали оральні контрацептиви

У віддалені терміни спостереження (6,12 та 18 міс.) для оцінки отриманих результатів лікування було проведено аналогічне комплексне обстеження жінок з використанням клінічних, рентгенографічних та лабораторних методів.

Через 6 і 12 міс. було обстежено 68 (100,0 %) жінок 1(О) підгрупи, через 18 міс. – 65 (95,59 %) жінок. У підгрупі 1(П) через 6 і 12 міс. було обстежено 24 (100,0 %) та через 18 міс. – 22 (91,67 %) жінок.

На цих етапах спостереження усіх жінок було обстежено аналогічно комплексному обстеженню тканин пародонта, як і перед початком лікування. У віддалений термін спостереження (12 міс.) у 61 (89,71 %) з 68 обстежених жінок 1(О) підгрупи відмічений задовільний стан тканин пародонта, через 18 міс. – у 59 (90,77 %) з 65 жінок. У підгрупі 1(П) через 12 міс. задовільний стан тканин пародонта відмічений у 20 (83,33 %) з 24 жінок та через 18 міс. – у 16 (72,72 %) з 22 пацієнток.

У вказаний термін спостереження у всіх жінок із задовільним результатом лікування ясна була щільні, без ознак гіперемії. Відсутність запалення підтверджена за допомогою проби Шиллера–Писарева, яка була слабо жовтого забарвлення у 61 (89,71 %) з 68 обстежених жінок 1(О) підгрупи та у 20 (83,33 %) з 24 пацієнток 1(П) підгрупи.

Зберігався хороший гігієнічний стан порожнини рота: індекс гігієни ОНІ-S у жінок 1(О) підгрупи, який до лікування був ($1,73 \pm 0,14$) через 6 міс. після лікування зменшувався до ($0,58 \pm 0,09$) бала. У жінок 1(П) підгрупи гігієнічний індекс дещо збільшився до ($0,8 \pm 0,08$) бала. Ці показники у жінок обох груп знаходяться в діапазоні, що відповідає оцінці «хороша гігієна». Проте у пацієнток 1(О) підгрупи, яким проводили запропоноване лікування, гігієнічний показник ОНІ-S був на 30 % кращим. Через 12 міс. у жінок 1(О) підгрупи індекс гігієни ОНІ-S залишився на колишньому рівні хорошої гігієни і становив ($0,61 \pm 0,1$) (табл. 5.6). Запалення ясен було мінімальним: індекс

РМА до лікування був ($39,52 \pm 5,9$) %, після лікування – ($9,32 \pm 1,1$) %. Через 6 міс. спостерігається незначне зростання показників в обох групах. Однак у 1(О) підгрупі не виходить за межі досягнутого рівня після лікування в 1 міс. і становить ($9,32 \pm 1,06$) %. Натомість у 1(П) підгрупі відмічене зростання значень індексу РМА до верхньої межі «легкого» ступеня гінгівіту: ($15,32 \pm 1,6$) %. Відзначена статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця між значеннями індексу РМА у жінок 1(О) і 1(П) підгруп.

Таблиця 5.6

Динаміка гігієнічного індексу ОНІ-S у жінок з ХКГ у віддалені терміни спостережень, бали

Підгрупа хворих	До лікування	Після лікування, міс.		
		6	12	p_1
Основна 1(О)	$1,73 \pm 0,14$	$0,58 \pm 0,09$	$0,61 \pm 0,1$	$<0,05$
Порівняння 1(П)	$1,75 \pm 0,15$	$0,8 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,1$	$<0,05$
p_2	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	

Примітки:

– p_1 – показник достовірності різниці даних до та через 12 міс. після лікування;

– p_2 – показник достовірності різниці даних 1(О) підгрупи та 1(П) підгрупи.

Через 12 міс. індекс РМА тримався практично на тому самому рівні – ($12,45 \pm 1,4$) %. У жінок 1(П) підгрупи індекс гігієни ОНІ-S з ($1,75 \pm 0,19$) бала до лікування зменшувався після проведеного лікування до ($0,8 \pm 0,12$) бала. Проте через 12 міс. цей індекс дещо підвищився – до ($0,89 \pm 0,1$) бала (табл. 5.6). Індекс РМА у жінок 1(П) підгрупи з ($40,34 \pm 6,04$) % до лікування зменшувався до ($15,32 \pm 1,6$) %, а через 12 міс. зростав до ($21,63 \pm 1,9$) % (табл. 5.7).

Динаміка індексу РМА у жінок з ХКГ у віддалені терміни, %

Підгрупа хворих	До лікування	Після лікування, міс.		
		6	12	p ₁
Основна 1(О)	39,52 ± 5,9	9,32 ± 1,1	12,45 ± 1,4	<0,05
Порівняння 1(П)	40,34 ± 6,04	15,32 ± 1,6	21,63 ± 1,9	<0,05
p ₂	>0,05	<0,05	<0,05	

Примітки:

– p₁ – показник достовірності різниці даних до та через 12 міс. після лікування;

– p₂ – показник достовірності різниці даних 1(О) та 1(П) підгрупи.

У віддалені терміни спостереження практично зберігалася відсутність кровоточивості ясен. У жінок 1(О) підгрупи індекс РВІ з (1,46 ± 0,27) бала до лікування досягав через 6 міс. Значення (0,51 ± 0,05) бала, а через 12 міс. залишався практично на тому самому рівні – (0,63 ± 0,06) бала. У жінок 1(П) підгрупи індекс РВІ з (1,51 ± 0,28) бала до лікування досягав (0,75 ± 0,07) бала через 6 міс. і через 12 міс. становив (0,93 ± 0,09) бала (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Рівень кровоточивості ясен (індекс РВІ) у жінок з ХКГ у віддалені терміни, бали

Підгрупа	До лікування	Після лікування, міс.		
		6	12	p ₁
Основна 1(О)	1,46 ± 0,27	0,51 ± 0,05	0,63 ± 0,06	<0,05
Порівняння 1(П)	1,51 ± 0,28	0,75 ± 0,07	0,93 ± 0,09	<0,05
p ₂	>0,05	<0,05	<0,05	

Примітки:

– p₁ – показник достовірності різниці даних до та через 12 міс. після лікування;

– p₂ – показник достовірності різниці даних 1(О) та 1(П) підгрупи.

Значення індексу CPI-BOOЗ у віддалені терміни спостереження зберігалося на рівні, досягнутому після застосування запропонованого медикаментозного лікування. Дані динаміки індексу CPI-BOOЗ: виявлення частоти секстантів з кровоточивістю та з зубним каменем у хворих на хронічний катаральний гінгівіт до початку лікування та через 6, 12 міс. спостереження представлені у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Середня кількість секстантів індексу CPI-BOOЗ на 1 пацієнтку з ХКГ до лікування та у віддалені терміни спостережень

Підгрупа хворих	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку					
	зі здоровим пародонтом		з кровоточивістю		із зубним каменем	
Основна 1(О)						
До лікування	1,0 ± 1,08	p ₁	3,8 ± 1,06	p ₁	1,2 ± 0,7	p ₁
Через 6 міс.	4,8 ± 0,41	<0,05	1,2 ± 0,41	<0,05	0	<0,05
Через 12 міс.	4,5 ± 0,61	<0,05	1,5 ± 0,61	<0,05	0	<0,05
Порівняння 1(П)						
До лікування	1,2 ± 1,14	p ₁	3,7 ± 0,62	p ₁	1,1 ± 0,7	p ₁
Через 6 міс.	4,4 ± 0,6	<0,05	1,6 ± 0,6	<0,05	0	<0,05
Через 12 міс.	3,8 ± 1,1	<0,05	2,2 ± 1,1	<0,05	0	<0,05
p ₂	<0,05		<0,05		>0,05	

Примітки:

- p₁ – показник достовірності різниці даних до і після лікування;
- p₂ – показник достовірності різниці даних 1(О) підгрупи та 1(П) підгрупи.

Через 18 міс. після проведеного курсу лікування було обстежено 65 (95,59 %) жінок 1(О) та 22 (91,67 %) жінок 1(П) підгрупи. Задовільний стан тканин пародонта був виявлений у 59 (90,77 %) із 65 жінок 1(О) підгрупи.

Це підтверджувала відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів, кровоточивості та свербіжжю ясен. Ясна були щільні, ясенні сосочки не гіперемовані. Проба Шиллера–Писарева була слабо жовтою у 59 (90,77 %) з 65 обстежених. Стан гігієни порожнини рота був задовільним: індекс гігієни ОНІ-S з $(1,73 \pm 0,14)$ до лікування зменшувався до $(0,52 \pm 0,08)$ бала і станом на 18 міс. залишався на рівні $(0,64 \pm 0,09)$ бала (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Стан гігієни (індекс ОНІ-S) у жінок з ХКГ через 18 міс. після проведеного комплексного лікування, бали

Підгрупа хворих	До лікування	Після лікування, міс.			
		6	12	18	p_1
Основна 1(О)	$1,73 \pm 0,14$	$0,58 \pm 0,09$	$0,61 \pm 0,1$	$0,64 \pm 0,09$	$<0,05$
Порівняння 1(П)	$1,75 \pm 0,15$	$0,8 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,1$	$0,94 \pm 0,11$	$<0,05$
p_2	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	

Примітки:

- p_1 – показник достовірності різниці даних до та через 18 міс. після лікування;
- p_2 – показник достовірності різниці даних 1(О) підгрупи та 1(П) підгрупи.

Зменшувався також і рівень запалення ясен: індекс РМА з $(39,52 \pm 5,9)$ % до лікування зменшувався до $(8,92 \pm 1,03)$ %, а через 18 міс. становив $(13,67 \pm 1,5)$ % (табл. 5.11). У цей період спостереження була майже відсутня кровоточивість ясен: індекс РВІ в 1(О) підгрупі з $(1,46 \pm 0,27)$ бала до лікування зменшувався до $(0,49 \pm 0,05)$ бала і через 18 міс. залишався відносно на тому самому рівні – $(0,63 \pm 0,06)$ бала (табл. 5.12).

**Динаміка індексу РМА у жінок з ХКГ у віддалені терміни
спостережень, %**

Підгрупа хворих	До лікування	Після лікування, міс.			
		6	12	18	p ₁
Основна 1(О)	39,52 ± 5,9	9,32 ± 1,1	12,45 ± 1,4	13,67 ± 1,5	<0,05
Порівняння 1(П)	40,34 ± 6,04	15,32 ± 1,6	21,63 ± 1,9	23,73 ± 1,9	<0,05
p ₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	

Примітки:

- p₁ – показник достовірності різниці даних до та через 18 міс. після лікування;
- p₂ – показник достовірності різниці даних 1(О) та 1(П) підгрупи.

Таблиця 5.12

**Рівень кровоточивості ясен (індекс РВІ) у жінок з ХКГ у віддалені терміни
спостережень, бали**

Підгрупа хворих	До лікування	Після лікування, міс.			
		6	12	18	p ₁
Основна 1(О)	1,46 ± 0,27	0,51 ± 0,05	0,63 ± 0,06	0,63 ± 0,06	<0,05
Порівняння 1(П)	1,51 ± 0,28	0,75 ± 0,07	0,93 ± 0,09	0,97 ± 0,09	<0,05
p ₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	

Примітки:

- p₁ – показник достовірності різниці даних до та через 18 міс. після лікування;
- p₂ – показник достовірності різниці даних 1(О) та 1(П) підгрупи.

У підгрупі 1(П) задовільний стан тканин пародонта відмічений у 16 (72,72 %) з 22 пацієнток. У жінок 1(П) підгрупи дещо погіршувався гігієнічний стан порожнини рота: індекс гігієни ОНІ-S, який до лікування

становив $(1,75 \pm 0,15)$ бала, після лікування – $(0,68 \pm 0,11)$ бала, а через 18 міс. досягав $(0,94 \pm 0,11)$ бала (див. табл. 5.10). Водночас відмічалось частіше запалення ясен та кровоточивість. Індекс РВІ з $(1,51 \pm 0,28)$ бала до лікування зменшувався до $(0,68 \pm 0,07)$ бала і через 18 міс. становив $(0,97 \pm 0,09)$ бала. Індекс РМА з $(40,34 \pm 6,04)$ % до лікування зменшувався до $(14,36 \pm 1,6)$ %, а через 18 міс. індекс РМА становив $(23,73 \pm 1,9)$ %. (див. табл. 5.11–5.12).

Через 18 міс. застосування запропонованого медикаментозного лікування зберігалось досягнуте після лікування значення індексу СРІ-ВООЗ. Дані стосовно виявлення частоти секстантів з кровоточивістю та з зубним каменем у пацієнток з ХКГ до початку, після лікування та через 18 міс. представлені у таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

Середня кількість секстантів індексу СРІ-ВООЗ на 1 пацієнтку з ХКГ до лікування та у віддалені терміни спостережень

Підгрупа хворих	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку					
	зі здоровим пародонтом		з кровоточивістю		із зубним каменем	
Основна 1(О)						
До лікування	$1,0 \pm 1,1$	p_1	$3,8 \pm 1,1$	p_1	$1,2 \pm 0,7$	p_1
Через 6 міс.	$4,8 \pm 0,41$	$<0,05$	$1,2 \pm 0,41$	$<0,05$	0	$<0,05$
Через 12 міс.	$4,5 \pm 0,61$	$<0,05$	$1,5 \pm 0,61$	$<0,05$	0	$<0,05$
Через 18 міс.	$4,5 \pm 0,61$	$<0,05$	$1,5 \pm 0,61$	$<0,05$	0	$<0,05$
Порівняння 1(П)						
До лікування	$1,2 \pm 1,14$	p_1	$3,7 \pm 0,62$	p_1	$1,1 \pm 0,7$	p_1
Через 6 міс.	$4,4 \pm 0,6$	$<0,05$	$1,6 \pm 0,6$	$<0,05$	0	$<0,05$
Через 12 міс.	$3,8 \pm 1,1$	$<0,05$	$2,2 \pm 1,1$	$<0,05$	0	$<0,05$
Через 18 міс.	$3,6 \pm 1,4$	$<0,05$	$2,4 \pm 1,4$	$<0,05$	0	$<0,05$
p_2	$<0,05$		$<0,05$		$>0,05$	

Примітки:

- p_1 – показник достовірності різниці даних до і після лікування;
- p_2 – показник достовірності різниці даних 1(О) та 1(П) підгрупи.

Таким чином, отримані дані клініко-лабораторних обстежень у віддалені терміни спостережень свідчили про високу ефективність запропонованого медикаментозного лікування жінок з хронічним катаральним гінгівітом.

5.3. Безпосередні результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту у жінок, які приймали оральні контрацептиви

Для проведення клінічних досліджень 38 жінок, які приймали оральні контрацептиви та мали захворювання пародонта, розподілили на дві підгрупи (за віком, характером захворювання пародонта) – основну 2(О) та підгрупу порівняння 2(П).

До 2(О) підгрупи було відібрано 22 жінки з проявами генералізованого пародонтиту.

У комплексному лікуванні цих пацієнток застосовували запропоновану схему медикаментозної терапії (патент України на корисну модель № 131972 «Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви» від 11.02.2019 р.).

До 2(П) підгрупи було відібрано 16 жінок із генералізованим пародонтитом аналогічно пацієнткам основної підгрупи за віком, ступенем і характером захворювання. Комплексне лікування цих пацієнток проводили за загальноприйнятими методиками відповідно до протоколів, затверджених МОЗ України (2004).

Аналіз результатів лікування показав, що для досягнення стабілізації патологічного процесу у жінок 2(О) підгрупи – хворих на генералізований пародонтит I ступеня – необхідно було в середньому 5,05 відвідувань. Для досягнення хороших результатів лікування у жінок 2(П) підгрупи було необхідно 7,18 відвідувань (табл. 5.14).

Кількість відвідувань, необхідних для досягнення ефективності лікування, $M \pm m$

Підгрупа хворих	Кількість відвідувань
Основна 2(О), n = 22	5,05 ± 0,25
Порівняння 2(П), n = 16	7,18 ± 0,32*

Примітка. * – дані достовірно відрізняються від даних основної підгрупи.

Досягнення стабілізації патологічного процесу в пародонті після лікування оцінювали за наступними критеріями: покращення загального самопочуття, зникнення неприємного запаху з порожнини рота, болю та кровоточивості ясен. При огляді слизова оболонка ясен мала блідо-рожевий колір, ясна щільно охоплювали шийки зубів.

Після проведеного лікування відмічено поліпшення гігієнічного стану порожнини рота хворих на генералізований пародонтит. Гігієнічний стан оцінювали за індексом гігієни ОНІ-S. У жінок 2(О) підгрупи з генералізованим пародонти том I ступеня індекс гігієни ОНІ-S становив (0,6 ± 0,09) бала, що відповідає рівню хорошої гігієни порожнини рота. До лікування цей індекс був (1,87 ± 0,2) бала.

У 2(П) підгрупі також був досягнутий добрий рівень гігієни порожнини рота. Зокрема, у жінок з I ступенем генералізованого пародонтиту індекс гігієни ОНІ-S зменшився з (1,86 ± 0,19) до (0,75 ± 0,08) бала. Однак отримані дані вищі і статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від даних 2(О) підгрупи.

У жінок 2(О) підгрупи відмічене значне покращання стану зубів. Після лікування не виявлено патологічної рухомості нижніх фронтальних зубів. Значно зменшився рівень запалення ясен: проба Шиллера–Писарева була негативною у 20 з 22 (90,91 %) хворих з I ступенем генералізованого пародонтиту.

У 2(П) підгрупі проба Шиллера–Писарева була негативною у 10 з 16 (62,5 %) пацієнок з I ступенем генералізованого пародонтиту. Йодне число проби Шиллера–Писарева становило у жінок з генералізованим пародонтитом 2(О) підгрупи ($1,5 \pm 0,18$) (до лікування ($2,6 \pm 0,37$), $p < 0,05$). У пацієнок контрольної групи воно зменшилося до ($1,8 \pm 0,14$) (до лікування ($2,7 \pm 0,26$), $p < 0,05$). Отримані дані статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від даних основної групи.

Паралельно відмічено зниження індексу РМА, що підтверджує зменшення запалення ясен. У жінок 2(О) підгрупи з I ступенем захворювання пародонта індекс РМА знижувався з ($60,9 \pm 7,4$) до ($10,46 \pm 0,62$) %. У жінок 2(П) підгрупи індекс РМА знизився з ($61,5 \pm 6,0$) до ($16,93 \pm 1,0$) %. Значення індексу РМА достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від значень у жінок 2(О) підгрупи.

Після проведеного лікування відмічене зниження кровоточивості ясен, про яке судили за значеннями індексу РВІ. Зокрема, у жінок з генералізованим пародонтитом 2(О) підгрупи показник РВІ був знижений у 3,1 раза ($p < 0,05$) – з ($1,81 \pm 0,31$) до $0,59 \pm 0,05$ бала. У жінок 2(П) підгрупи цей показник знизився в 2,42 раза ($p < 0,001$) – з ($1,74 \pm 0,28$) до ($0,72 \pm 0,08$) бала. Відмічена достовірна статистична відмінність ($p < 0,05$) між показниками індексу РВІ у жінок обох підгруп.

Після проведеного лікування відмічені певні зміни пародонтального індексу (РІ). До лікування значення РІ досить високе – в середньому ($1,87 \pm 0,18$) бала у пацієнок 2(О) підгрупи. Після проведеного комплексного лікування значення індексу зменшується на 64,17 % – з ($1,87 \pm 0,18$) до ($0,67 \pm 0,03$) бала. У жінок 2(П) підгрупи РІ зменшувався з ($1,82 \pm 0,19$) до ($0,71 \pm 0,06$) бала. Отримані дані РІ у жінок 2(О) і 2(П) підгруп приблизно однакові і статистично ($p > 0,05$) не відрізняються між собою.

Дані клінічних індексних показників наведені в таблиці 5.15.

**Стан тканин пародонта у пацієнток з генералізованим пародонтитом
після комплексного лікування, $M \pm m$**

Показник	Термін обстеження	Підгрупа хворих	
		основна	порівняння
ОHI-S, бали	до лікування	$1,87 \pm 0,2$	$1,86 \pm 0,19$
	після лікування	$0,6 \pm 0,09^*$	$0,75 \pm 0,08$
Проба Шиллера– Писарева, бали	до лікування	$2,6 \pm 0,37$	$2,7 \pm 0,26$
	після лікування	$1,5 \pm 0,18^*$	$1,8 \pm 0,14$
РВІ, бали	до лікування	$1,81 \pm 0,31$	$1,74 \pm 0,28$
	після лікування	$0,59 \pm 0,05^*$	$0,72 \pm 0,08$
Глибина пародонтальних кишень, мм	до лікування	$2,0 \pm 0,22$	$2,0 \pm 0,22$
	після лікування	$0,71 \pm 0,09^*$	$1,1 \pm 0,11$
Папілярно-маргінально- альвеолярний індекс, %	до лікування	$60,9 \pm 7,4$	$61,5 \pm 6,0$
	після лікування	$10,46 \pm 0,62^*$	$16,93 \pm 1,0$
Пародонтальний індекс, бали	до лікування	$1,87 \pm 0,18$	$1,82 \pm 0,19$
	після лікування	$0,67 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,06$

Примітка. * – дані достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від даних підгрупи порівняння .

Проведене лікування приводило до значного покращання показників індексу CPI-BOOЗ (табл. 5.16).

Середня кількість секстантів індексу CPI-BOO3 на 1 пацієнтку до та після лікування генералізованого пародонтиту

Підгрупа хворих	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку					
	зі здоровим пародонтом		з кровоточивістю		із зубним каменем	
Основна 2(O)						
До лікування	0	p ₁	4,4 ± 0,73	p ₁	1,6 ± 0,73	p ₁
1 міс.	3,6 ± 0,73	<0,05	2,4 ± 0,73	<0,05	0	<0,05
3 міс.	4,8 ± 0,39	<0,05	1,2 ± 0,39	<0,05	0	<0,05
Порівняння 2(П)						
До лікування	0	p ₁	4,5 ± 0,82	p ₁	1,5 ± 0,82	p ₁
1 міс.	3,4 ± 1,1	<0,05	2,6 ± 1,1	<0,05	0	<0,05
3 міс.	3,9 ± 0,68	<0,05	2,1 ± 0,68	<0,05	0	<0,05
p ₂	<0,05		<0,05		>0,05	

Примітки:

- p₁ – показник достовірності різниці даних до і після лікування;
- p₂ – показник достовірності різниці даних 2(O) підгрупи та 2(П)

підгрупи через 6 міс. після лікування.

Зменшення рівня запалення в пародонті підтверджували і дані лабораторних досліджень кількості лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота в пацієток з генералізованим пародонтитом 2(O) підгрупи. До лікування кількість нейтрофільних гранулоцитів становила у середньому (388,7 ± 47,3) клітин у 1 мм³ змивної рідини. Процент живих нейтрофільних гранулоцитів дорівнював у середньому (64,5 ± 4,6) %, кількість клітин злушеного епітелію (197,6 ± 8,4).

Після комплексного лікування зменшувалася кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота, у середньому до (178,7 ± 36,8) клітин у 1 мм³ змивної рідини. Збільшується кількість живих нейтрофільних гранулоцитів до

($81,5 \pm 4,3$), кількість клітин злушеного епітелію знижувалася до ($65,8 \pm 7,5$) клітин у 1 мм^3 змивної рідини. Таке значне зменшення кількості лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота, свідчить про зниження інтенсивності явищ запалення у тканинах пародонта. У жінок 2(П) підгрупи також відмічені подібні зміни, проте вони менш виражені (табл. 5.17).

Таблиця 5.17

Кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота в пацієток з ГП після лікування (клітин в 1 мм^3 змивної рідини)

Підгрупа хворих	Період обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	р	З них живих, %	р	Клітини злушеного епітелію	р
2(О)	до лікування	$388,7 \pm 47,3$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$64,5 \pm 4,6$	$p_1 < 0,05$	$197,6 \pm 8,4$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	після лікування	$178,7 \pm 36,8$		$81,5 \pm 4,3$		$65,8 \pm 7,5$	
2(П)	до лікування	$374,4 \pm 25,2$	$p_1 < 0,05$	$70,9 \pm 2,8$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$195,8 \pm 8,3$	$p_1 < 0,05$
	після лікування	$234,5 \pm 11,7$		$81,1 \pm 2,6$		$108 \pm 8,4$	

Примітки:

- p_1 – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p_2 – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

До лікування у пародонтальних кишнях пацієток була виявлена значна кількість різноманітної мікрофлори та різних клітин. У більшості виявлені В-нейтрофільні гранулоцити у різній стадії некробіозу зі значною

(до 67,3 %) кількістю зруйнованих. У невеликій кількості лейкоцитів виявлений фагоцитоз. Це свідчить про пригнічення захисних процесів у пародонті. У меншій кількості виявлені лімфоцити, полібласти та епітеліальні клітини (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Зміна клітинного складу пародонтальних кишень у пацієнток після лікування генералізованого пародонтиту (% виявлення)

Клітинні елементи	Підгрупа хворих					
	основна 2(О)			порівняння 2(П)		
	до лікування	після лікування	p ₁	до лікування	після лікування	p ₁
Полібласти	0,57 ± 0,15	1,45 ± 0,19 p ₂ >0,05	<0,05	0,58 ± 0,15	1,18 ± 0,15	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити:						
– незмінені	29,12 ± 1,3 7	38,34 ± 1,67 p ₂ <0,05	<0,05	28,45 ± 1,27	34,23 ± 1,25	<0,05
– зруйновані	61,43 ± 3,3 1	42,32 ± 3,09 p ₂ <0,05	<0,05	61,19 ± 2,81	54,65 ± 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,43 ± 0,15	1,47 ± 0,19 p ₂ >0,05	<0,05	0,52 ± 0,18	1,15 ± 0,21	<0,05
Фагоцити	0,47 ± 0,13	1,79 ± 0,34 p ₂ <0,05	<0,05	0,45 ± 0,09	0,96 ± 0,14	<0,05
Епітеліальні	7,25 ± 0,5	14,21 ± 1,4 p ₂ <0,05	<0,05	4,43 ± 0,44	6,12 ± 0,66	<0,05

Примітки:

– p₁ – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;

– p₂ – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

Після проведеного комплексного лікування у пародонтальних кишнях жінок з генералізованим пародонтитом кількість клітин та мікрофлори значно зменшується. Зростає кількість незмінених нейтрофільних лейкоцитів та кількість фагоцитів. Паралельно збільшується кількість полібластів та епітеліальних клітин. У жінок 2(П) підгрупи також відмічені подібні зміни клітинного складу пародонтальних кишень. Проте кількість зруйнованих нейтрофільних гранулоцитів більша, а кількість фагоцитів менша (див. табл. 5.18).

Досягнута ефективність лікування дистрофічно-запального процесу у жінок з генералізованим пародонтитом (табл. 5.19). Стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відбулася у 20 (90,91 %) з 22 хворих 2(О) підгрупи. У жінок 2(П) підгрупи подібні сприятливі результати лікування досягнуті у 14 (87,5 %) з 16 пацієнток. Погіршення стану пародонта, відсутності ефекту терапії не виявлено у жінок обох підгруп.

Таблиця 5.19

Результати лікування пацієнток з генералізованим пародонтитом

Підгрупа хворих	Критерії оцінки стану тканин пародонта					
	стабілізація		поліпшення		без змін	
	n	%	n	%	n	%
Основна 2(О)	20	90,91	2	9,09	0	0,0
Порівняння 2(П)	14	87,5	2	12,5	0	0,0

Таким чином, використання запропонованої методики лікування генералізованого пародонтиту у жінок, які приймали оральні гормональні контрацептиви, дозволяє досягти значного поліпшення стану пародонта. Запропонована методика лікування дозволяє у більш короткі терміни пригнітити прояви запалення та досягти стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті. Відмічається більш рання та виражена нормалізація клінічних та лабораторних показників, які характеризують дистрофічно-запальний процес у пародонті.

Отримані дані свідчать про виражений сприятливий вплив застосування запропонованого лікування генералізованого пародонтиту у жінок, які вживали оральні контрацептиви.

Отже, аналіз результатів клінічних та лабораторних методів дослідження, безпосередньо після проведеного комплексного лікування, засвідчив високу терапевтичну ефективність запропонованого медикаментозного лікування.

5.4. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту у жінок, які приймали оральні контрацептиви

У віддалені терміни спостережень для визначення ефективності лікування пацієнткам був проведений той самий комплекс обстеження, що і перед лікуванням. Клінічні, рентгенографічні та лабораторні дослідження були проведені в терміни 6, 12 та 18 міс. Через 6 міс. було обстежено 20 (90,91 %) пацієток 2(O) підгрупи, через 12 міс. 20 (90,91 %) та через 18 міс. – 18 (81,82 %) пацієток.

У 2(П) підгрупі пацієнткам було проведене аналогічне клініко-лабораторне обстеження у ті самі терміни: через 6 міс. – 16 (100,0 %) пацієток, через 12 міс. – 14 (87,50 %) пацієток і через 18 міс. – 13 (81,25 %) пацієток. В усіх проводили аналогічне комплексне обстеження стану тканин пародонта, як і перед лікуванням.

У пацієток 2(O) підгрупи проведене лікування з використанням запропонованого медикаментозного комплексу та підтримувальна терапія дозволили досягти задовільного стану пародонта через 6 міс. у 18 (90,00 %) з 20 обстежених пацієток, через 12 міс. – у 18 (90,00 %) з 20 пацієток та через 18 міс. – у 16 (88,89 %) з 18 пацієток. У пацієток 2(П) підгрупи задовільні результати лікування генералізованого пародонтиту через 6 міс. виявлені у 14 (87,50 %) з 16 пацієток, через 12 міс. – у 11 (78,57 %) з 14 пацієток і через 18 міс. – у 10 (76,92 %) з 13 обстежених жінок.

Клінічну ефективність лікування пацієнток оцінювали за певними симптомами. Зокрема, у разі ефективності лікування пацієнтки відмічали відсутність болючості, тяжкості, свербіжжю та кровоточивості ясен.

При огляді ясна щільні, блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки не гіперемовані. Практична відсутність запалення була підтверджена позитивною пробою Шиллера–Писарева. Вона у 18 (90,00 %) з 20 обстежених жінок була слабо жовтого забарвлення. Практично не було виділень з пародонтальних кишень.

Після проведеного лікування і видалення всіх подразників тканин пародонта у жінок 2(0) підгрупи зберігався задовільний гігієнічний стан порожнини рота: індекс гігієни ОНІ–Sз ($1,87 \pm 0,2$) до лікування, після лікування становив ($0,6 \pm 0,09$) і через 6 міс. становив у середньому до ($0,82 \pm 0,06$).

Через 6 міс. відмічений незначний рівень запалення в яснах: індекс РМА після лікування становив у середньому ($10,46 \pm 0,62$) %, а через 6 міс. – ($11,9 \pm 0,61$) % (табл. 5.20).

На рентгенограмах не було відмічено подальшого прогресування патологічного процесу в пародонті, що свідчило про його стабілізацію.

Одночасно відмічені сприятливі показники пародонтальних індексів та лабораторних даних. Відмічено зменшення кількості лейкоцитів, які мігрували у порожнину рота (табл. 5.21). Незначна кількість мікрофлори (кокової та змішаної) була виявлена у пародонтальних кишнях. В меншій кількості були виявлені дріжджеподібні гриби та найпростіші. У пародонтальних кишнях була виявлена незначна кількість лейкоцитів, полібластів та епітеліальних клітини (табл. 5.22).

Таблиця 5.20

**Стан тканин пародонта у пацієнток з генералізованим пародонтитом
через 6міс. після проведеного комплексного лікування, $M \pm m$**

Показник	Основна підгрупа 2(О)				Підгрупа порівняння 2(П)			
	до лікування	після лікування	через 6 міс.	p_1	до лікування	після лікування	через 6 міс.	p_1
Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, %	$60,9 \pm 7,4$	$10,46 \pm 0,62$ $p_2 < 0,05$	$11,9 \pm 0,61$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$61,5 \pm 6,0$	$16,93 \pm 1,0$	$22,32 \pm 1,16$	$< 0,05$
ОHI-S, бали	$1,87 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,09$ $p_2 < 0,05$	$0,82 \pm 0,06$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$1,86 \pm 0,19$	$0,75 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,06$	$< 0,05$
PVI, бали	$1,81 \pm 0,31$	$0,59 \pm 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,67 \pm 0,06$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$1,74 \pm 0,28$	$0,72 \pm 0,08$	$1,14 \pm 0,11$	$< 0,05$
Глибина пародонтальних кишень, мм	$2,0 \pm 0,22$	$0,71 \pm 0,09$ $p_2 < 0,05$	$0,8 \pm 0,1$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$2,0 \pm 0,22$	$1,1 \pm 0,11$	$1,2 \pm 0,11$	$< 0,05$
Проба Шиллера–Писарева, бали	$2,6 \pm 0,37$	$1,5 \pm 0,18$ $p_2 < 0,05$	$1,6 \pm 0,17$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$2,7 \pm 0,26$	$1,8 \pm 0,14$	$1,9 \pm 0,14$	$< 0,05$
Пародонтальний індекс	$1,87 \pm 0,18$	$0,67 \pm 0,03$ $p_2 > 0,05$	$0,8 \pm 0,03$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$1,82 \pm 0,19$	$0,71 \pm 0,06$	$1,17 \pm 0,08$	$< 0,05$

Примітки:

- p_1 – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p_2 – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

Таблиця 5.21

**Кількість лейкоцитів, що мігрували в порожнину рота у пацієток з генералізованим пародонтитом
через 6 міс. після лікування (клітин в 1 мм³ змивної рідини)**

Підгрупа хворих	Період обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p ₁	Живих, %	p ₁	Клітини злущеного епітелію	p ₁
Основна 2(О)	до лікування	388,7 ± 47,3	<0,05	64,5 ± 4,6	<0,05	197,6 ± 8,4	<0,05
	після лікування	178,7 ± 36,8 p ₂ <0,05		81,5 ± 4,3 p ₂ >0,05		65,8 ± 7,5 p ₂ <0,05	
	через 6 міс.	215,6 ± 13,7	<0,05	84,5 ± 2,8 p ₂ >0,05	<0,05	68,5 ± 6,3 p ₂ <0,05	<0,05
Порівняння 2(П)	до лікування	374,4 ± 25,2	<0,05	70,9 ± 2,8	>0,05	196,2 ± 8,7	<0,05
	після лікування	246,7 ± 12,3		82,1 ± 2,6		108,6 ± 8,4 p ₂ <0,05	
	через 6 міс.	256,3 ± 12,3	<0,05	80,3 ± 2,6	>0,05	101,8 ± 8,4 p ₂ <0,05	<0,05

Примітки:

- p₁ – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p₂ – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

Таблиця 5.22

**Зміни клітинного складу пародонтальних кишень
через 6 міс. після лікування генералізованого пародонтиту (% виявлення)**

Показник	Основна підгрупа 2(О)				Підгрупа порівняння 2(П)			
	до лікування	після лікування	через 6 міс.	p ₁	до лікування	після лікування	через 6 міс.	p ₁
Полібласти	0,57 ± 0,15	1,45 ± 0,17 p ₂ <0,05	1,37 ± 0,14 p ₂ <0,05	<0,05	0,58 ± 0,15	1,13 ± 0,11	1,05 ± 0,11	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити:								
- незмінені	29,12 ± 1,37	38,34 ± 1,67 p ₂ <0,05	37,25 ± 1,3 p ₂ <0,05	<0,05	28,45 ± 1,27	34,23 ± 1,25	31,54 ± 1,2	<0,05
- зруйновані	61,43 ± 3,31	42,32 ± 3,09 p ₂ <0,05	40,96 ± 2,18 p ₂ <0,05	<0,05	61,19 ± 2,81	54,65 ± 2,77	56,67 ± 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,43 ± 0,15	1,47 ± 0,21 p ₂ <0,05	1,33 ± 0,21 p ₂ <0,05	<0,05	0,52 ± 0,18	1,15 ± 0,21	1,10 ± 0,21	<0,05
Фагоцити	0,47 ± 0,15	1,79 ± 0,27 p ₂ <0,05	1,64 ± 0,21 p ₂ <0,05	<0,05	0,45 ± 0,11	0,96 ± 0,12	0,82 ± 0,11	<0,05
Епітеліальні	7,25 ± 0,5	14,21 ± 0,8 p ₂ <0,05	12,67 ± 0,8 p ₂ <0,05	<0,05	4,43 ± 0,3	6,12 ± 0,7	8,95 ± 0,7	<0,05

Примітки:

- p₁ – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p₂ – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

Через 6 міс. проведене обстеження жінок 2(П) підгрупи також показало задовільний клінічний стан пародонта, відсутність прогресування патологічного процесу на рентгенограмах та задовільні лабораторні результати. Такий результат лікування досягнутий у 13 (81,25 %) з 16 пацієток, лише у 3 (18,75 %) з них відзначені незначні прояви запального процесу в пародонті.

Результати клініко-лабораторного обстеження представлені у таблицях (див. табл. 5.20–5.22). Отримані клініко-лабораторні результати у жінок 2(П) підгрупи були дещо нижчими, ніж у жінок 2(О) підгрупи. Виникнення певного незначного прогресування дистрофічно-запального процесу в пародонті у жінок 2(П) підгрупи можна розглядати як наслідок порушення правил гігієни порожнини рота.

У термін 12 міс. обстежили 20 (90,91 %) жінок 2(О) підгрупи та 14 (87,50 %) 2(П) підгрупи.

Задовільний стан пародонта, відсутність болючості та кровоточивості ясен відмічено у 18 (90,00 %) з 20 пацієток 2(О) підгрупи. Проба Шиллера–Писарева була слабо позитивною (жовтою) у 18 (90,00 %) з 20 обстежених жінок.

Зберігався задовільний стан гігієни порожнини рота: до лікування індекс гігієни ОНІ-S становив $(1,87 \pm 0,19)$ після лікування $(0,6 \pm 0,09)$ і через 12 міс. $(0,88 \pm 0,14)$ бала.

Підтримувався незначний рівень запалення ясен: індекс РМА був до лікування $(60,9 \pm 7,4)$ %, а через 12 міс. – $(14,73 \pm 0,71)$ % (табл. 5.23). Про стабілізацію свідчать і дані динаміки індексу СРІ-ВООЗ. Виявлення частоти секстантів з кровоточивістю і з зубним каменем у хворих на генералізований пародонтит до початку та через 6, 12 міс. представлені у таблиці 5.24.

Таблиця 5.23

Стан тканин пародонта пацієнток з генералізованим пародонтитом через 12 міс. після проведеного комплексного лікування, $M \pm m$

Показник	Основна підгрупа 2(О)				Підгрупа порівняння 2(П)			
	до лікування	після лікування	через 12 міс.	p_1	до лікування	після лікування	через 12 міс.	p_1
Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, %	$60,9 \pm 7,4$	$10,46 \pm 0,62$ $p_2 < 0,05$	$14,73 \pm 0,71$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$61,5 \pm 6,0$	$16,93 \pm 1,0$	$25,32 \pm 1,27$	$< 0,05$
ОНИ-S, бали	$1,87 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,09$ $p_2 < 0,05$	$0,88 \pm 0,14$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$1,86 \pm 0,19$	$0,75 \pm 0,12$	$1,09 \pm 0,22$	$< 0,05$
РВІ, бали	$1,81 \pm 0,31$	$0,59 \pm 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,79 \pm 0,06$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$1,74 \pm 0,28$	$0,72 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,11$	$< 0,05$
Глибина пародонтальних кишень, мм	$2,0 \pm 0,22$	$0,71 \pm 0,09$ $p_2 > 0,05$	$0,9 \pm 0,11$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$	$2,0 \pm 0,22$	$1,1 \pm 0,11$	$1,3 \pm 0,11$	$< 0,05$
Проба Шиллера–Писарева, бали	$2,6 \pm 0,37$	$1,5 \pm 0,18$ $p_2 < 0,05$	$1,7 \pm 0,15$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$2,7 \pm 0,26$	$1,8 \pm 0,14$	$2,2 \pm 0,14$	$< 0,05$
Пародонтальний індекс	$1,87 \pm 0,18$	$0,67 \pm 0,03$ $p_2 > 0,05$	$0,84 \pm 0,03$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$	$1,82 \pm 0,19$	$0,71 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,07$	$< 0,05$

Примітки:

- p_1 – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p_2 – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

**Середня кількість секстантів індексу CPI-BOOЗ на 1 пацієнтку
з генералізованим пародонтитом до та у віддалені терміни спостережень**

Підгрупа	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку					
	зі здоровим пародонтом		з кровоточивістю		із зубним каменем	
Основна підгрупа 2(O)						
до лікування	0	p ₁	4,4 ± 0,73	p ₁	1,6 ± 0,73	p ₁
через 6 міс.	4,6 ± 0,5	<0,05	1,4 ± 0,5	<0,05	0	<0,05
через 12 міс.	4,0 ± 0,53	<0,05	2,0 ± 0,53	<0,05	0	<0,05
Підгрупа порівняння 2(П)						
до лікування	0	p ₁	4,5 ± 0,82	p ₁	1,5 ± 0,82	p ₁
через 6 міс.	2,8 ± 0,73	<0,05	3,2 ± 0,73	<0,05	0	<0,05
через 12 міс.	2,3 ± 0,8	<0,05	3,7 ± 0,8	<0,05	0	<0,05
p ₂	<0,05		<0,05		>0,05	

Примітки:

- p₁ – показник достовірності різниці даних до і після лікування;
- p₂ – показник достовірності різниці даних 2(O) і 2(П) підгруп.

У частини пацієнок відмічені незначні порушення гігієнічного стану порожнини рота: м'які зубні відкладення у незначній кількості виявлені у 2 (10,00 %) з 20 жінок. Зберігався досягнутий після лікування рівень незначної патологічної рухомості зубів. На рівні, досягнутому відразу після лікування, залишалась глибина пародонтальних кишень. На рентгенограмах не відмічено прогресування патологічного процесу у кістці альвеолярного відростка щелеп. На рівні, досягнутому після лікування, зберігалася висота міжальвеолярних перегородок. Отже, можна стверджувати про стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті у 2(O) підгрупі. Досягнута ефективність лікування підтверджена результатами функціональних проб і лабораторних досліджень. Кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота, була як після курсу лікування (табл. 5.25). У вмісті пародонтальних кишень – незначна кількість клітин, зменшена кількість лейкоцитів, збільшена полібластів та епітеліальних клітин (табл. 5.26). У пародонтальних кишнях зберігалась незначна кількість мікроорганізмів, ніж у жінок 2(П) підгрупи. У мікробному вмісті кишень переважали коки та змішана мікрофлора.

Таблиця 5.25

Кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота в пацієнок з генералізованим пародонтитом через 12 міс. після лікування (клітин в 1 мм³ змивної рідини)

Підгрупа хворих	період обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p ₁	З них живих (%)	p ₁	Клітини злушеного епітелію	p ₁
Основна 2(О)	до лікування	388,7 ± 47,3	<0,05	64,5 ± 4,6	<0,05	197,6 ± 8,4	<0,05
	після лікування	178,7 ± 36,8 p ₂ <0,05		81,5 ± 4,3 p ₂ >0,05		65,8 ± 7,5 p ₂ <0,05	
	через 12 міс.	226,7 ± 23,8 p ₂ >0,05	<0,05	81,3 ± 4,2 p ₂ >0,05	<0,05	76,4 ± 7,5 p ₂ <0,05	<0,05
Порівняння 2(П)	до лікування	374,4 ± 25,2	<0,05	70,9 ± 2,8	>0,05	196,2 ± 8,7	<0,05
	після лікування	246,7 ± 12,3		82,1 ± 2,6		108,6 ± 8,4	
	через 12 міс.	268,7 ± 18,7	<0,05	79,6 ± 4,1	>0,05	97,7 ± 9,3	<0,05

Примітки:

- p₁ – показник достовірності відмінності даних 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p₂ – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

Таблиця 5.26

Зміни клітинного складу пародонтальних кишень через 12 міс. після лікування генералізованого пародонтиту
(% виявлення)

Клініко- лабораторні показники	Основна підгрупа 2(О)				Підгрупа порівняння 2(П)			
	до лікування	після лікування	через 12 міс.	p ₁	до лікування	після лікування	через 12 міс.	p ₁
Полібласти	0,57 ± 0,15	1,45 ± 0,17 p ₂ <0,05	1,31 ± 0,17 p ₂ <0,05	<0,05	0,58 ± 0,15	1,13 ± 0,11	0,95 ± 0,15	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити:								
– незмінені	29,12 ± 1,37	38,34 ± 1,67 p ₂ <0,05	36,33 ± 1,65 p ₂ <0,05	<0,05	28,45 ± 1,27	34,23 ± 1,25	30,67 ± 1,68	<0,05
– зруйновані	61,43 ± 3,31	42,32 ± 3,09 p ₂ <0,05	40,25 ± 2,15 p ₂ <0,05	<0,05	61,19 ± 2,81	54,65 ± 2,77	56,67 ± 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,43 ± 0,15	1,47 ± 0,19 p ₂ <0,05	1,29 ± 0,21 p ₂ >0,05	<0,05	0,52 ± 0,18	1,15 ± 0,21	1,02 ± 0,21	<0,05
Фагоцити	0,47 ± 0,13	1,79 ± 0,24 p ₂ <0,05	1,61 ± 0,24 p ₂ <0,05	<0,05	0,45 ± 0,09	0,96 ± 0,14	0,78 ± 0,12	<0,05
Епітеліальні	7,25 ± 0,5	14,21 ± 1,4 p ₂ <0,05	12,23 ± 1,1 p ₂ <0,05	<0,05	4,43 ± 0,44	6,12 ± 0,66	8,11 ± 0,81	<0,05

Примітки:

- p₁ - показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p₂ – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

Досягнуто задовільних результатів комплексного лікування жінок 2(П) підгрупи на основі клініко-лабораторних методів дослідження у 11 (78,57 %) з 14 пацієнок, у 3 (21,43 %) з них – незначні прояви запалення у тканинах пародонта.

Узагальнені клініко-лабораторні показники у жінок 2(П) підгрупи представлені в таблицях (див. табл. 5.23–5.26).

Як видно з цих даних, досягнуті показники були дещо нижчими, ніж у 2(О) підгрупі хворих на генералізований пародонтит.

Клініко-лабораторні показники у жінок 2(О) підгрупи свідчать про кращі результати лікування хворих на генералізований пародонтит з використанням запропонованого медикаментозного лікування.

Через 18 міс. після лікування було обстежено 18 (81,82 %) пацієнок 2(О) підгрупи та 13 (81,25 %) пацієнок 2(П) підгрупи.

У 16 (88,89 %) з 18 пацієнок 2(О) підгрупи та у 10 (76,92 %) з 13 обстежених жінок 2(П) підгрупи виявлений задовільний стан тканин пародонта.

У 16 (88,89 %) з 18 пацієнок 2(О) підгрупи та у 10 (76,92 %) з 13 пацієнок 2(П) підгрупи клінічний стан ясен був задовільним: ясна були блідо-рожевого кольору, практично не кровоточили.

У 16 (88,89 %) з 18 пацієнок 2(О) підгрупи та 10 (76,92 %) з 13 пацієнок 2(П) підгрупи проба Шиллера–Писарева була негативною.

У частини жінок вона мала жовте забарвлення. Індекс гігієни з $(1,87 \pm 0,2)$ до лікування зменшувався у середньому до $(0,88 \pm 0,14)$. Зменшувався і рівень запалення ясен: індекс РМА від початку становив $(60,9 \pm 7,4)$ %, а через 18 міс. – $(16,33 \pm 0,77)$ % (табл. 5.27).

Таблиця 5.27

Стан тканин пародонта пацієнок з генералізованим пародонтитом через 18 міс. після проведеного комплексного лікування, $M \pm m$

Показник	Основна підгрупа 2(О)				Підгрупа порівняння 2(П)			
	до лікування	після лікування	через 18 міс.	p_1	до лікування	після лікування	через 18 міс.	p_1
Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, %	$60,9 \pm 7,4$	$10,46 \pm 0,62$ $p_2 < 0,05$	$16,33 \pm 0,8$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$61,5 \pm 6,0$	$16,93 \pm 1,0$	$26,93 \pm 1,23$	$< 0,05$
ОHI-S, бали	$1,87 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,09$ $p_2 < 0,05$	$0,88 \pm 0,14$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$1,88 \pm 0,19$	$0,75 \pm 0,12$	$1,09 \pm 0,22$	$< 0,05$
PBI, бали	$1,81 \pm 0,31$	$0,59 \pm 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,82 \pm 0,06$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$1,74 \pm 0,28$	$0,72 \pm 0,08$	$1,29 \pm 0,11$	$< 0,05$
Глибина пародонтальних кишень, мм	$2,0 \pm 0,22$	$0,71 \pm 0,09$ $p_2 > 0,05$	$0,9 \pm 0,11$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$	$2,0 \pm 0,22$	$1,1 \pm 0,11$	$1,3 \pm 0,11$	$< 0,05$
Проба Шиллера–Писарева, бали	$2,6 \pm 0,37$	$1,5 \pm 0,18$ $p_2 < 0,05$	$1,8 \pm 0,16$ $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	$2,7 \pm 0,26$	$1,8 \pm 0,14$	$2,2 \pm 0,14$	$< 0,05$
Пародонтальний індекс	$1,87 \pm 0,18$	$0,67 \pm 0,03$ $p_2 > 0,05$	$0,84 \pm 0,03$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$	$1,82 \pm 0,19$	$0,71 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,07$	$< 0,05$

Примітки:

- p_1 – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p_2 – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

У 4 (22,22 %) з 18 пацієнток 2(О) підгрупи та 5 (38,46 %) з 13 пацієнток 2(П) підгрупи виявлена незначна кількість м'яких зубних відкладень, зубний камінь відсутній (табл. 5.28). Патологічна рухомість зубів та глибина пародонтальних кишень залишалися на рівні, досягнутому після лікування, – у 16 (88,89 %) з 18 пацієнток 2(О) підгрупи та 10 (76,92 %) з 13 пацієнток 2(П) підгрупи. Рентгенографічно не виявлено подальшого прогресування патологічного процесу в пародонті. Висота міжальвеолярних перегородок зберігалася на тому самому рівні. У більшості – 16 (88,89 %) з 18 пацієнток 2(О) підгрупи та 10 (76,92 %) з 13 пацієнток 2(П) підгрупи – кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота, трималася практично на досягнутому після лікування рівні (табл. 5.29). У вмісті пародонтальних кишень була незначна кількість незмінених лейкоцитів, полібласти та епітеліальні клітини (табл. 5.30). На рівні, досягнутому після лікування, зберігалася незначна кількість мікроорганізмів, проте у підгрупі порівняння 2(П) вона була у більшій кількості. Переважали коки та змішана мікрофлора.

Таблиця 5.28

Середня кількість секстантів індексу CPI-BOO3 на 1 пацієнтку до та у віддалені терміни спостережень

Підгрупи	Середня кількість секстантів на 1 пацієнтку					
	зі здоровим пародонтом		з кровоточивістю		із зубним каменем	
Основна підгрупа 2(О)						
до лікування	0	p_1	$4,4 \pm 0,73$	p_1	$1,6 \pm 0,73$	p_1
через 6 міс.	$4,6 \pm 0,5$	$<0,05$	$1,4 \pm 0,5$	$<0,05$	0	$<0,05$
через 12 міс.	$4,0 \pm 0,53$	$<0,05$	$2,0 \pm 0,53$	$<0,05$	0	$<0,05$
через 18 міс.	$3,9 \pm 0,43$	$<0,05$	$2,1 \pm 0,43$	$<0,05$	0	$<0,05$
Підгрупа порівняння 2(П)						
до лікування	0	p_1	$4,5 \pm 0,82$	p_1	$1,5 \pm 0,82$	p_1
через 6 міс.	$2,5 \pm 0,73$	$<0,05$	$3,5 \pm 0,73$	$<0,05$	0	$<0,05$
через 12 міс.	$2,3 \pm 0,8$	$<0,05$	$3,7 \pm 0,8$	$<0,05$	0	$<0,05$
через 18 міс.	$2,2 \pm 0,75$	$<0,05$	$3,8 \pm 0,75$	$<0,05$	0	$<0,05$
p_2	$<0,05$		$<0,05$		$>0,05$	

Примітки:

- p_1 – показник достовірності різниці даних до і після лікування;
- p_2 – показник достовірності різниці даних 2(О) та 2(П) підгруп.

Таблиця 5.29

**Кількість лейкоцитів, що мігрували у порожнину рота в пацієток з генералізованим пародонтитом через 18 міс.
після лікування (клітин в1 мм³ змивної рідини)**

Підгрупа хворих	Період обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p ₁	Живих (%)	p ₁	Клітини злущеного	p ₁
Основна 2(О)	до лікування	388,7 ± 47,3	<0,05	64,5 ± 4,6	<0,05	197,6 ± 8,4	<0,05
	після лікування	178,7 ± 36,8 p ₂ <0,05		81,5 ± 4,3 p ₂ >0,05		65,8 ± 7,5 p ₂ <0,05	
	через 18 міс.	228,3 ± 26,7 p ₂ >0,05	<0,05	80,6 ± 3,3 p ₂ >0,05	<0,05	79,4 ± 8,1 p ₂ <0,05	<0,05
Порівняння 2(П)	до лікування	374,4 ± 25,2	<0,05	70,9 ± 2,8	>0,05	196,2 ± 8,7	<0,05
	після лікування	246,7 ± 12,3		82,1 ± 2,6		108,6 ± 8,4	
	через 18 міс.	274,6 ± 17,3	<0,05	76,6 ± 3,5	>0,05	107,7 ± 8,5	<0,05

Примітки:

- p₁ – показник достовірності відмінності даних у 2(О) та 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p₂ – показник достовірності відмінності між даними 2(О) та 2(П) підгруп після лікування.

Таблиця 5.30

Зміни клітинного складу пародонтальних кишень через 18 міс. після лікування генералізованого пародонтиту
(% виявлення)

Показник	Основна підгрупа 2(О)				Підгрупа порівняння 2(П)			
	до лікування	після лікування	через 18 міс.	p ₁	до лікування	після лікування	через 18 міс.	p ₁
Полібласти	0,57 ± 0,15	1,45 ± 0,17 p ₂ <0,05	1,35 ± 0,15 p ₂ <0,05	<0,05	0,58 ± 0,15	1,13 ± 0,11	0,91 ± 0,14	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити:								
- незмінені	29,12 ± 1,37	38,34 ± 1,67 p ₂ <0,05	37,53 ± 1,23 p ₂ <0,05	<0,05	28,45 ± 1,27	34,23 ± 1,25	30,09 ± 1,25	<0,05
- зруйновані	61,43 ± 3,31	42,32 ± 3,09 p ₂ <0,05	41,33 ± 2,13 p ₂ <0,05	<0,05	61,19 ± 2,81	54,65 ± 2,77	57,33 ± 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,43 ± 0,15	1,47 ± 0,19 p ₂ <0,05	1,33 ± 0,21 p ₂ >0,05	<0,05	0,52 ± 0,18	1,15 ± 0,21	1,07 ± 0,21	<0,05
Фагоцити	0,47 ± 0,13	1,79 ± 0,24 p ₂ <0,05	1,57 ± 0,23 p ₂ <0,05	<0,05	0,45 ± 0,09	0,96 ± 0,14	0,73 ± 0,12	<0,05
Епітеліальні	7,25 ± 0,5	14,21 ± 1,4 p ₂ <0,05	14,45 ± 1,1 p ₂ <0,05	<0,05	4,43 ± 0,44	6,12 ± 0,66	8,77 ± 0,85	<0,05

Примітки:

- p₁ – показник достовірності відмінності даних у 2(О) і 2(П) підгрупах до та після лікування;
- p₂ – показник достовірності відмінності між даними 2(О) і 2(П) підгруп після лікування.

Таким чином за результатами клініко-лабораторних обстежень можна стверджувати про досягнення стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті у жінок, які приймали оральні гормональні контрацептиви (див. табл. 5.27–5.30). Це свідчить про виражений сприятливий вплив застосування запропонованого медикаментозного лікування жінок з генералізованим пародонтитом I ступеня.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЛАЗЕРНОЇ ФЛОУМЕТРІЇ

Стан судин пародонта оцінювали за методом лазерної доплерівської флоуметрії з використанням комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва).

Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою [47, 48, 52, 75]. За станом базального кровотоку оцінювали показник мікроциркуляції, за допомогою окклюзійної проби визначали резервний капілярний кровотік.

Перед проведенням власне дослідження за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії у 27 клінічно здорових жінок без клінічно видимих уражень пародонта були визначені певні контрольні типи мікроциркуляції.

Проводилась реєстрація параметрів мікроциркуляції методом лазерної доплерівської флоуметрії на слизовій оболонці порожнини рота на маргінальній частині ясен (Мя) – вестибулярного ясенного сосочка.

Отримані результати дослідження порівнювали зі станом мікроциркуляції в осіб контрольної групи з клінічно здоровими тканинами пародонта. У цих осіб згідно з літературними даними були виділені наступні гемодинамічні типи мікроциркуляції: нормоциркуляторний, гіперемічний, спастичний, застійно-стазичний [48].

Для таких типів мікроциркуляції були визначені показники мікроциркуляції та резервний капілярний кровотік згідно з критеріями гемодинамічних типів мікроциркуляції за В. І. Маколкіним [63]. Зокрема, для гемодинамічного типу показник гемоциркуляції становив більше 6,5 пф. од., для нормоциркуляторного 4,5–6,5, спастичного – менше 4,5 і для застійно-стазичного – < 4,5–6,5 пф. од.

Відповідно показник резервного капілярного кровотоку становив для гемодинамічного типу $< 200\%$, нормоциркуляторного $200\text{--}300\%$, спастичного – менше 300% і для застійно-стазичного – менше 200% . Для останнього типу мікроциркуляції характерним було зниження швидкості кровотоку, стаз кровотоку у капілярах, венулах і посткапілярах. Відзначаються реологічні порушення: агрегація елементів крові та садж-феномен. Для даного типу кровотоку характерний порез артеріальних та венозних судин мікроциркуляторного русла.

Приклади типів мікроциркуляції представлені на рисунках 6.1–6.5.

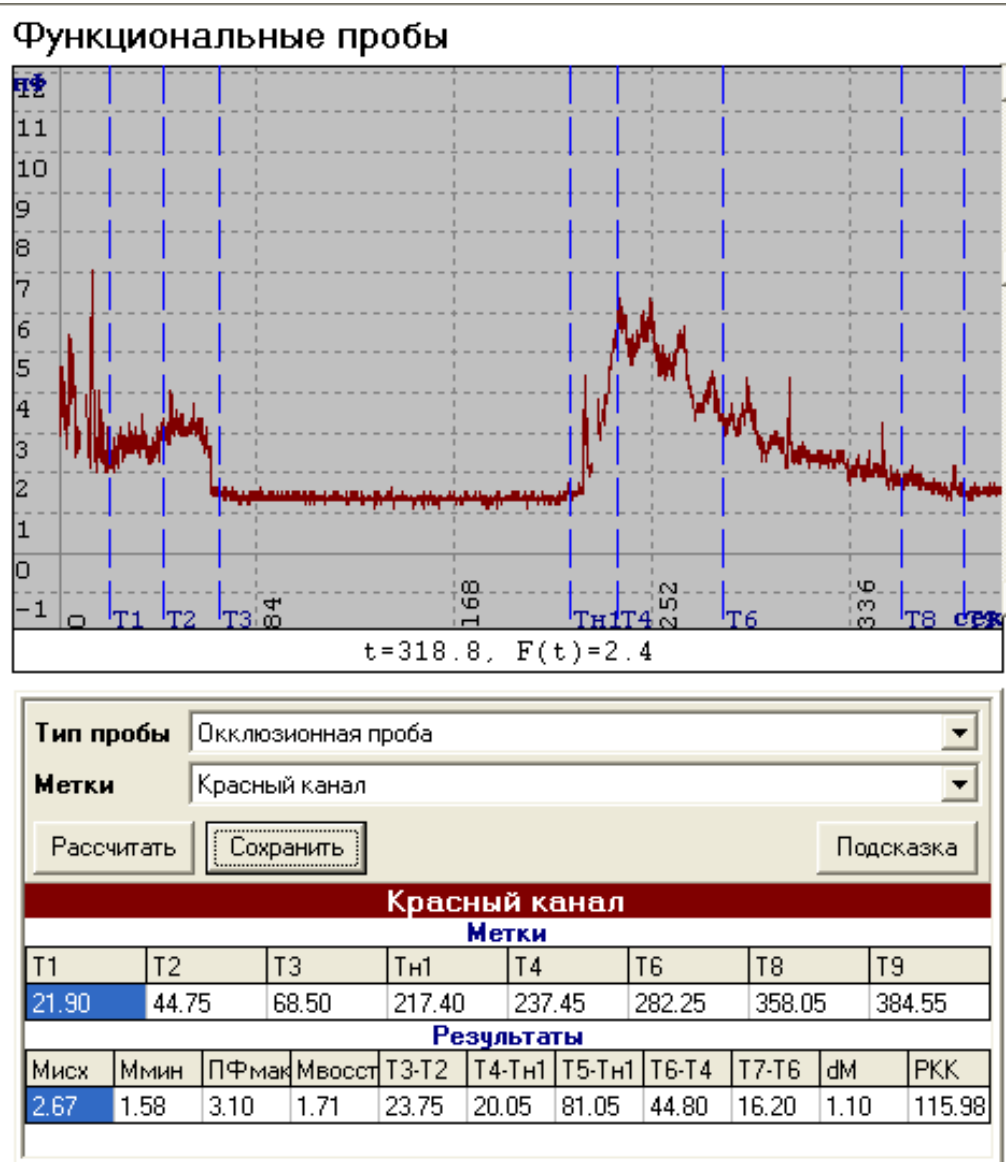


Рис. 6.1. Оклюзия проба

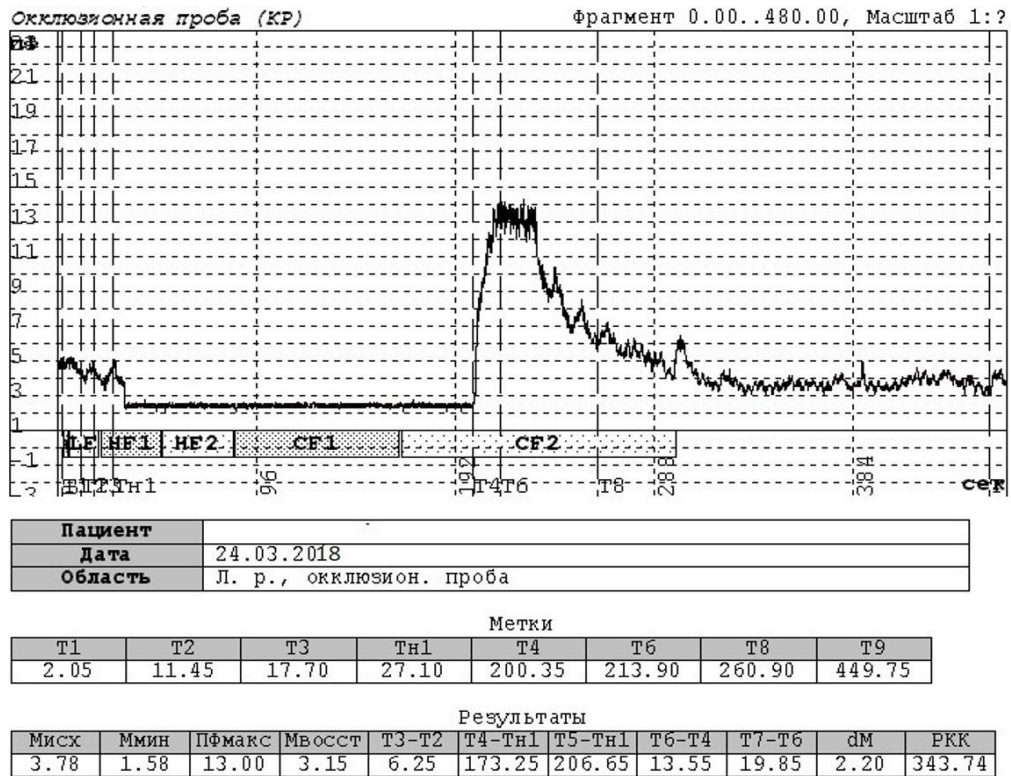


Рис. 6.2. Нормоциркуляторный тип микроциркуляції

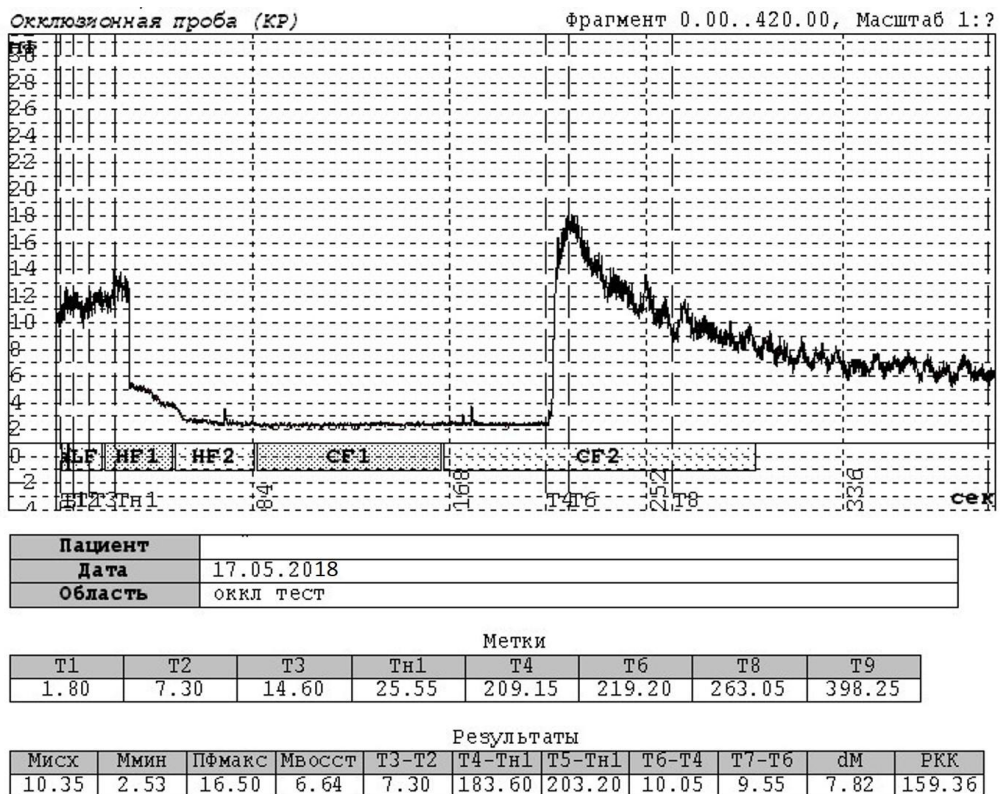


Рис. 6.3. Гіперемічний тип мікроциркуляції

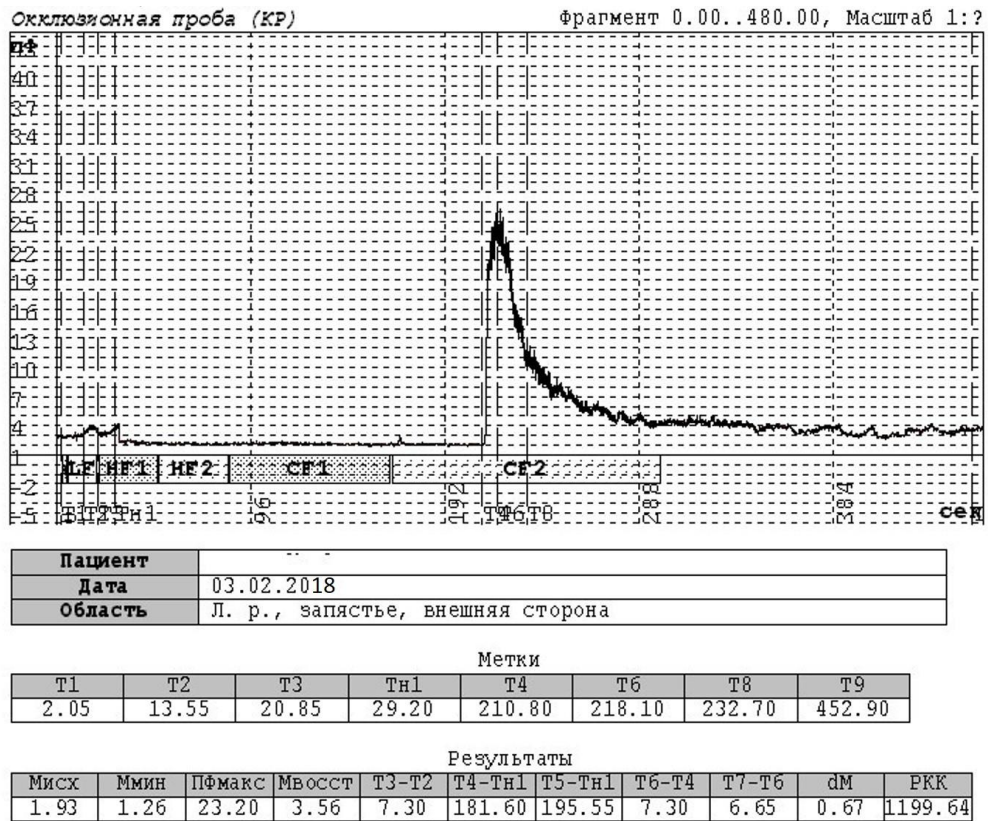


Рис. 6.4. Спастичный тип микроциркуляции

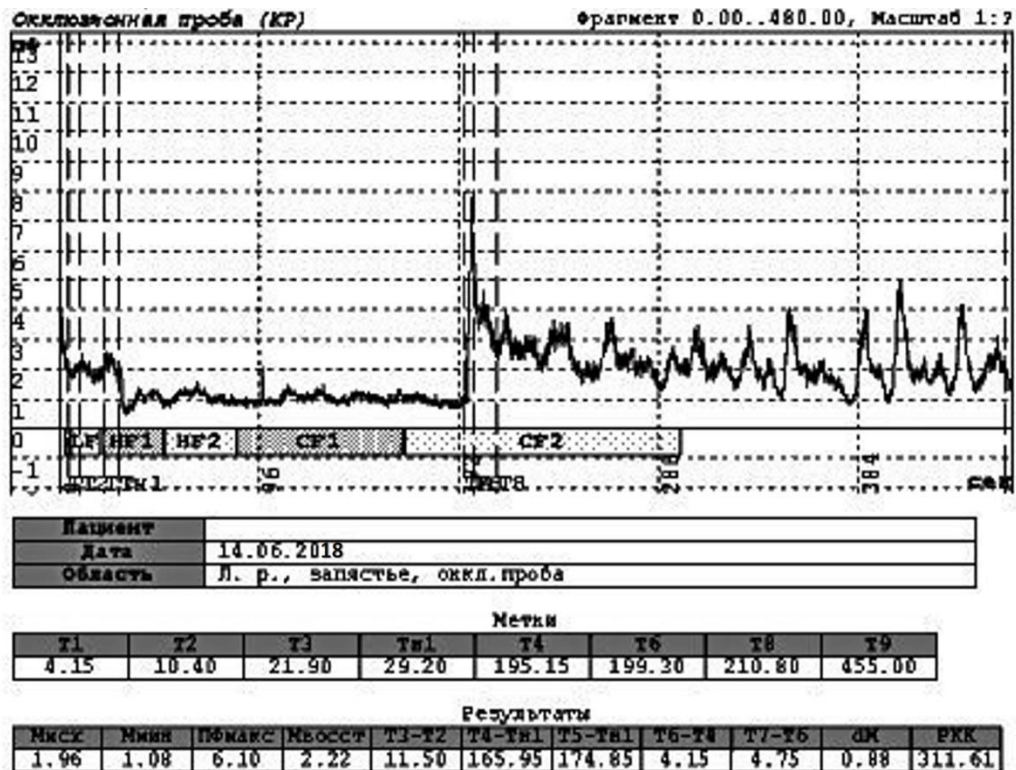


Рис. 6.5. Застойно-стазичный тип микроциркуляции

Паралельно з показниками типів мікроциркуляції у вейвлет-аналізі також визначали [100]:

– *АмахС* – *максимальна амплітуда серцевих флаксмоцій* – це коливання капілярних стінок, викликані скороченням міокарда. Вони формують пік у діапазоні частот, які є синхронними до пульсових коливань пульсу.

– *АмахД* – *максимальна амплітуда дихальних флаксмоцій*. Її визначають в інтервалі частоти дихальної функції коливань стінок капілярів, які формують респіраторний пік.

– *АмахМ* – *максимальна амплітуда міогенних флаксмоцій та АмахН* – амплітуда нейрогенних флаксмоцій. Їх визначає міогенна і нейрогенна активність прекапілярних вазомоторів. Вона проявляється максимальними частотами в діапазоні 0,02–0,16Гц.

– *АмахЕ* – *максимальна амплітуда ендотеліальних флаксмоцій*. Це найповільніші коливання в системі мікроциркуляції. Вони синхронно залежать від активності ендотеліоцитів, які виділяють різні біологічно активні сполуки.

Приклад вейвлет-перетворення графічно представлений на рисунках 6.6–6.7.

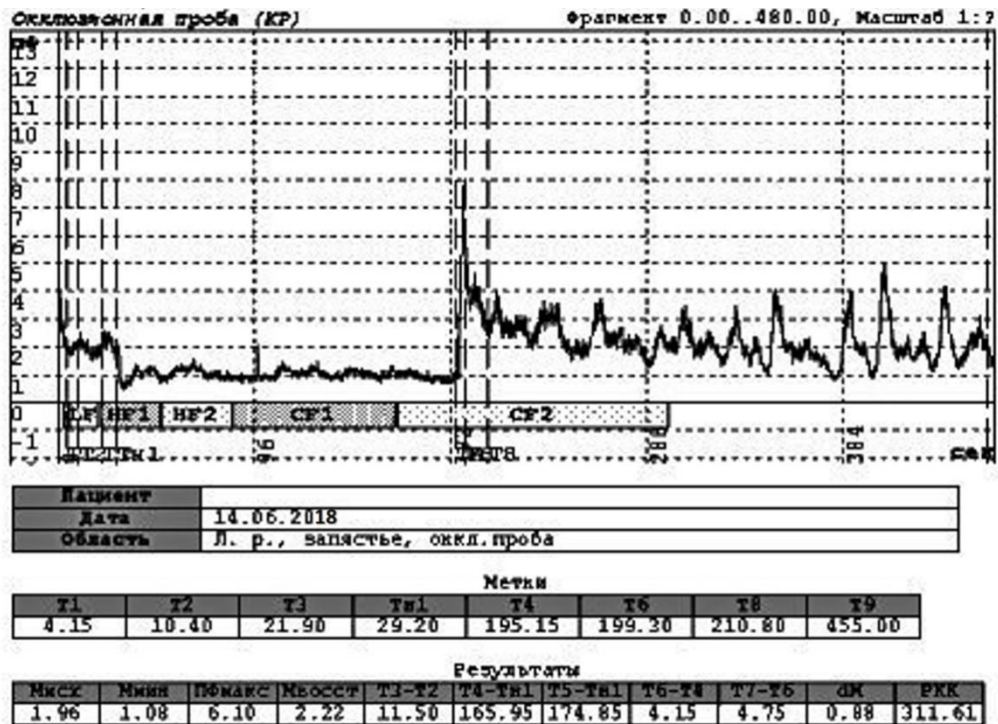


Рис. 6.6. Графічне зображення вейвлет-перетворення: залежності амплітуд коливань від їх частоти

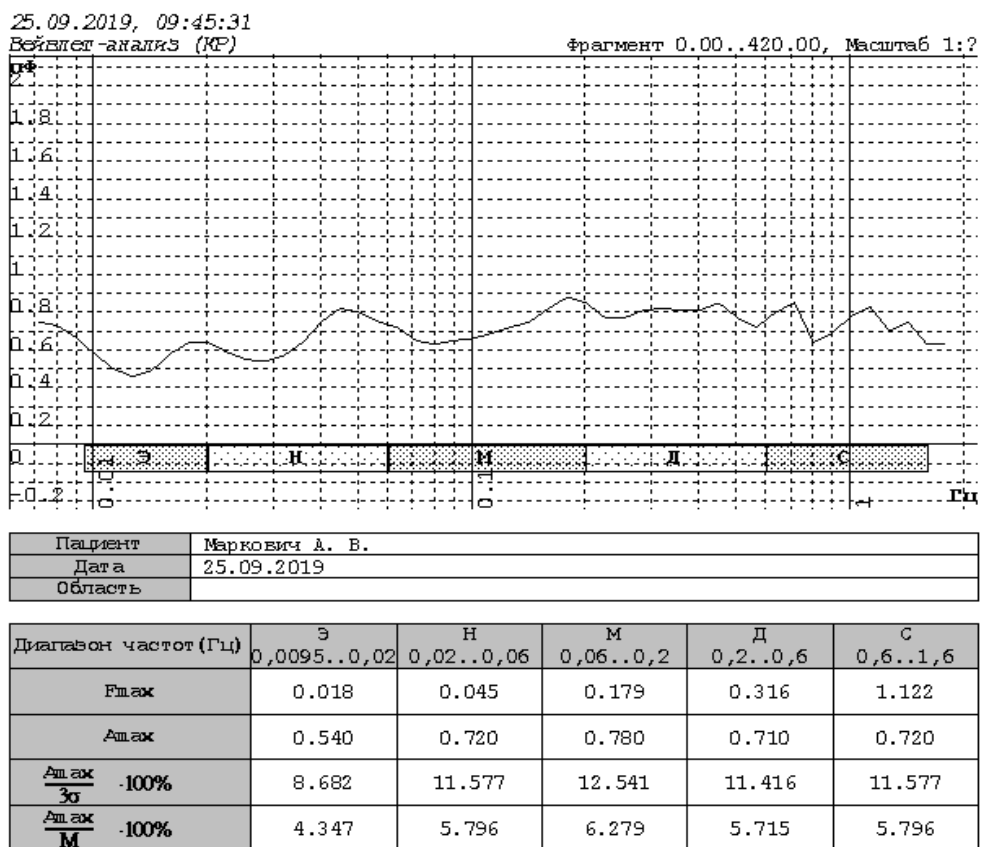


Рис. 6.7. Графічне зображення вейвлет-перетворення у пацієнта контрольної групи з клінічно здоровими тканинами пародонта

У подальшому отримані дані порівнювали з даними, отриманими при обстеження хворих на хронічний катаральний гінгівіт – 92 пацієнтки (68 – 1(О) підгрупи і 24 – 1(П) підгрупи) та на генералізований пародонти I ступеня – 38 пацієнток (22 – 2(О) підгрупи і 16 – 2(П) підгрупи).

Показники мікроциркуляції визначали в ділянці маргінальних ясен фронтальних зубів (Мяф), премолярів (Мяп), молярів (Мям), де були зафіксовані достовірні зміни показників мікроциркуляції.

Визначені на лівому передпліччі попередні фонові показники мікроциркуляції записані у хворих на генералізований пародонтит, хронічний катаральний гінгівіт порівнювали із записами контрольної групи (здорові) клінічно здорових жінок.

Не виявлено достовірних відмінностей рівня мікроциркуляції на лівому передпліччі у цих жінок: ПМ = 3,51 пф. од. у групі ГП, 4,07 пф. од. у хворих на ХКГ, проти 3,89 пф. од. у контрольній групі. Резерв капілярного кровотоку був достовірно більшим у осіб контрольної групи: 221,50 проти 179,24 % в групі хворих на ГП ($p < 0,05$). У групі пацієнток з хронічним катаральним гінгівітом було недостовірне зменшення РКК – 196,21 % порівняно з контролем.

Рівень показника мікроциркуляції – Мяф в ділянці ясен фронтальних зубів верхньої щелепи зліва становив у клінічно здорових пацієнток ($27,3 \pm 3,42$) проти ($15,5 \pm 2,83$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП і ($22,9 \pm 3,85$) пф. од. у хворих на ХКГ ($p < 0,05$) основних підгруп. Рівень показника мікроциркуляції – Мяп в ділянці ясен премолярів становив у клінічно здорових пацієнток ($32,9 \pm 3,26$) проти ($19,1 \pm 3,6$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП.

Рівень показника мікроциркуляції – Мям в ділянці ясен молярів становив ($31,5 \pm 3,12$) у пацієнток контрольної групи проти ($22,1 \pm 3,45$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП (табл. 6.1).

Стан мікроциркуляції в ділянці маргінальних ясен пацієнток основної підгрупи (пф. од.) до лікування

Щелепа	Показник	Підгрупа хворих			
		Контроль (здорові), n = 27	хронічний катаральний гінгівіт, n = 68	генералізований пародонтит, n = 22	p
Верхня зліва	Мяф	27,3 ± 3,42	22,9 ± 3,85	15,5 ± 2,83	<0,05
	Мяп	32,9 ± 3,94	26,8 ± 3,26	19,1 ± 3,60	<0,05
	Мям	31,5 ± 3,12	24,1 ± 4,06	22,1 ± 3,45	<0,05
Верхня справа	Мяф	27,3 ± 3,41	25,1 ± 3,45	17,5 ± 3,63	<0,05
	Мяп	30,1 ± 3,06	24,1 ± 4,8	20,1 ± 4,51	<0,05
	Мям	31,4 ± 4,29	28,7 ± 3,31	20,4 ± 3,39	<0,05
Нижня зліва	Мяф	24,3 ± 3,12	19,5 ± 4,13	12,5 ± 3,36	<0,05
	Мяп	27,1 ± 3,62	25 ± 4,05	17,2 ± 3,27	<0,05
	Мям	34,2 ± 4,56	25,2 ± 3,48	22,1 ± 3,70	<0,05
Нижня справа	Мяф	23,5 ± 3,01	22,4 ± 3,19	14,9 ± 2,97	<0,05
	Мяп	26,8 ± 4,22	23,5 ± 3,98	18,2 ± 3,60	<0,05
	Мям	28,1 ± 3,87	24,8 ± 4,18	20,7 ± 3,31	<0,05

Примітки:

- Мяф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- Мяп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- Мям – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (6,7,8 зуби-моляри).

Значення показників мікроциркуляції (Мяф) в ділянці ясен фронтальних зубів правого боку верхньої щелепи становили у клінічно здорових пацієнток ($27,3 \pm 3,41$) проти ($17,5 \pm 3,63$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. В ділянці ясен премолярів значення показника мікроциркуляції (Мяп) становило у клінічно здорових пацієнток ($30,1 \pm 3,06$) проти ($20,1 \pm 4,51$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. В ділянці ясен молярів рівень показника мікроциркуляції (Мям) становив у клінічно здорових пацієнток ($31,4 \pm 4,29$) проти ($20,4 \pm 3,39$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. В ділянці ясен фронтальних зубів нижньої щелепи зліва у клінічно здорових пацієнток відмічені більші рівні значення Мяф – ($24,3 \pm 3,12$) проти ($12,5 \pm 3,36$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на генералізований пародонтит. В ділянці ясен премолярів рівень показника мікроциркуляції (Мяп) становив у клінічно здорових пацієнток ($27,1 \pm 3,62$) проти ($17,2 \pm 3,27$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. В ділянці ясен молярів рівень показника мікроциркуляції (Мям) становив у клінічно здорових пацієнток ($34,2 \pm 4,56$) проти ($22,1 \pm 3,70$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП.

Рівень показника мікроциркуляції (Мяф) в ділянці ясен фронтальних зубів правого боку нижньої щелепи становив у клінічно здорових пацієнток ($23,5 \pm 3,01$) проти ($14,9 \pm 2,97$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП і ($22,4 \pm 3,19$) пф. од. у хворих на ХКГ ($p < 0,05$). В ділянці ясен премолярів рівень показника мікроциркуляції (Мяп) становив у клінічно здорових пацієнток ($26,8 \pm 4,22$) проти ($18,2 \pm 3,6$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на ГП. В ділянці ясен молярів рівень показника мікроциркуляції (Мям) становив у клінічно здорових пацієнток ($28,1 \pm 3,87$) проти ($20,7 \pm 3,31$) пф. од. ($p < 0,05$) у хворих на генералізований пародонтит (див. табл. 6.1).

У маргінальних яснах хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит відмічене зменшення значень показника мікроциркуляції. Визначення показників мікроциркуляції в яснах після комплексного лікування із застосуванням біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен» (Деклараційний патент України № 131972 від 11.02.2019 р.) показало значне підвищення показників мікроциркуляції ясен (табл. 6.2–6.3).

**Стан мікроциркуляції маргінальних ясен пацієнток основної підгрупи
з ХКГ після лікування (пф. од.)**

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Катаральний гінгівіт, n = 68		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	Мяф	27,3 ± 3,42	22,9 ± 3,85	27,3 ± 3,73♦	<0,05
	Мяп	32,9 ± 3,94	26,8 ± 3,26	30,8 ± 3,29♦*	<0,05
	Мям	31,5 ± 3,12	24,1 ± 4,06	29,1 ± 3,04♦*	<0,05
Верхняс права	Мяф	27,3 ± 3,41	25,1 ± 3,45	28,1 ± 3,47♦	<0,05
	Мяп	30,1 ± 3,06	24,1 ± 4,8	28 ± 4,08♦*	<0,05
	Мям	31,4 ± 4,29	28,7 ± 3,31	31,5 ± 3,18♦	<0,05
Нижня зліва	Мяф	24,3 ± 3,12	19,5 ± 4,13	23,5 ± 4,06♦	<0,05
	Мяп	27,1 ± 3,62	25 ± 4,05	28,5 ± 3,41♦	<0,05
	Мям	34,2 ± 4,56	25,2 ± 3,48	30,8 ± 3,34♦*	<0,05
Нижняс права	Мяф	23,5 ± 3,01	22,4 ± 3,19	23,3 ± 3,2	>0,05
	Мяп	26,8 ± 4,22	23,5 ± 3,98	26,5 ± 3,81♦	<0,05
	Мям	28,1 ± 3,87	24,8 ± 4,18	28,2 ± 3,36♦	<0,05

Примітки:

- Мяф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- Мяп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- Мям – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри);
- * – p < 0,05 порівняно з контролем;
- ♦ – p < 0,05 порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 6.3

**Стан мікроциркуляції маргінальних ясен пацієнток основної підгрупи
з ГП після лікування (пф. од.)**

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Генералізований пародонтит, n = 22		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	Мяф	27,3 ± 3,42	15,5 ± 2,83	25,8 ± 3,69♦	<0,05
	Мяп	32,9 ± 3,94	19,1 ± 3,60	30,1 ± 4,52♦*	<0,05
	Мям	31,5 ± 3,12	22,1 ± 3,45	29,3 ± 3,83♦*	<0,05
Верхняс права	Мяф	27,3 ± 3,41	17,5 ± 3,63	23,9 ± 4,30♦*	<0,05
	Мяп	30,1 ± 3,06	20,1 ± 4,51	28,2 ± 4,61♦	<0,05
	Мям	31,4 ± 4,29	20,4 ± 3,39	26,9 ± 3,18♦*	<0,05
Нижня зліва	Мяф	24,3 ± 3,12	12,5 ± 3,36	21 ± 3,02♦*	<0,05
	Мяп	27,1 ± 3,62	17,2 ± 3,27	25,1 ± 4,02♦*	<0,05
	Мям	34,2 ± 4,56	22,1 ± 3,70	31,2 ± 3,41♦*	<0,05
Нижняс права	Мяф	23,5 ± 3,01	14,9 ± 2,97	20,7 ± 3,59♦*	<0,05
	Мяп	26,8 ± 4,22	18,2 ± 3,60	25,7 ± 3,72♦	<0,05
	Мям	28,1 ± 3,87	20,7 ± 3,31	27,9 ± 3,51♦	<0,05

Примітки:

- Мяф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- Мяп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- Мям – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри);
- * – p < 0,05 порівняно з контролем;
- ♦ – p < 0,05 порівняно з показниками до лікування.

В ділянці ясен премолярів верхньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит показник мікроциркуляції (Мяп) збільшився після лікування з $(19,1 \pm 3,60)$ до $(30,1 \pm 4,52)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування і $(32,9 \pm 3,94)$ пф. од. ($p < 0,05$) відносно контролю.

Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (Мям) становив $(17,5 \pm 3,63)$ проти $(23,9 \pm 4,30)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування і $(31,5 \pm 3,12)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

В ділянці ясен фронтальних зубів верхньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит показники мікроциркуляції (Мяф) становили до терапії $(17,5 \pm 3,63)$ проти $(23,9 \pm 4,30)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування і $(27,3 \pm 3,41)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (Мям) становив $(20,4 \pm 3,39)$ проти $(26,9 \pm 3,18)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування і $(31,4 \pm 4,29)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

В ділянці ясен фронтальних зубів нижньої щелепи зліва у хворих на генералізований пародонтит показники мікроциркуляції (Мяф) становили $(12,5 \pm 3,36)$ до лікування проти $(21,3 \pm 3,02)$ пф. од. ($p < 0,05$) після і $(24,3 \pm 3,12)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (Мяп) до лікування становив $(17,2 \pm 3,27)$ проти $(25,1 \pm 4,02)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування і $(27,1 \pm 3,62)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (Мям) до лікування становив $(22,1 \pm 3,70)$ проти $(31,2 \pm 3,41)$ пф. од. ($p < 0,05$) після та $(34,2 \pm 4,56)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

В ділянці ясен фронтальних зубів нижньої щелепи справа у хворих на генералізований пародонтит показники мікроциркуляції (Мяф) становили до лікування $(14,9 \pm 2,97)$ проти $(20,7 \pm 3,59)$ ($p < 0,05$) пф. од. і $(23,5 \pm 3,01)$ ($p < 0,05$) пф. од. порівняно з контролем (див. табл. 6.3).

В ділянці ясен фронтальних зубів верхньої щелепи зліва у хворих на ХКГ показники мікроциркуляції (Мяф) зростали після лікування з $(22,9 \pm 3,85)$ до $(27,3 \pm 3,73)$ пф. од.

Показники мікроциркуляції (Мяп) в ділянці ясен премолярів верхньої щелепи зліва у хворих на ХКГ становили до лікування $(26,8 \pm 3,26)$ проти $(30,8 \pm 3,29)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування та $(32,9 \pm 3,94)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою здорових.

Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (Мяп) до лікування становив до $(24,1 \pm 4,06)$ проти $(29,1 \pm 3,04)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування і $(31,5 \pm 3,12)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з групою здорових.

В ділянці ясен премолярів верхньої щелепи справа у хворих на ХКГ показник мікроциркуляції (Мяп) становив $(24,1 \pm 4,8)$ проти $(28 \pm 4,08)$ ($p < 0,05$) пф. од. після лікування та $(30,1 \pm 3,06)$ ($p < 0,05$) пф. од. порівняно з контрольною групою здорових.

В ділянці ясен фронтальних зубів у хворих на ХКГ відмічено достовірне збільшення показника мікроциркуляції після лікування з $(25,1 \pm 3,45)$ до $(28,1 \pm 3,47)$ пф. од.

Рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (Мяп) до зріс з $(28,7 \pm 3,31)$ до $(31,5 \pm 3,18)$ пф. од. Показник мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів Мяп становив до лікування $(25,1 \pm 7,1)$ проти $(28,2 \pm 6,4)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування.

В ділянці ясен фронтальних зубів нижньої щелепи зліва у хворих на ХКГ показники мікроциркуляції (Мяф) достовірно зросли та становили $(19,5 \pm 4,13)$ до лікування проти $(23,5 \pm 4,06)$ пф. од. ($p < 0,05$) після.

В ділянці ясен молярів Мям до лікування становив $(25,2 \pm 3,48)$ проти $(30,8 \pm 3,34)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування та $(34,2 \pm 4,56)$ пф. од. ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтками контрольної групи.

В ділянці ясен премолярів нижньої щелепи справа у хворих на ХКГ показники мікроциркуляції (Мяп) достовірно зросли з $(23,5 \pm 3,98)$ до $(26,5 \pm 3,81)$ пф. од. ($p < 0,05$) після лікування.

В ділянці ясен молярів нижньої щелепи справа у хворих на ХКГ показники мікроциркуляції (Мям) становив до лікування ($24,8 \pm 4,18$) проти ($28,2 \pm 3,36$) пф. од. ($p < 0,05$) після лікування.

Подібний сприятливий результат лікування можна пояснити за рахунок місцевого використання запропонованих засобів при лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит.

Унаслідок дії «Нормовену» відбувається розширення прекапілярних сфінктерів, покращання венозного відтоку. Препарат має венотонічну і ангіопротекторну дію, підвищує венозний тонус, зменшує розтягнення вен і веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів і підвищує їх резистентність, поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік.

Нормовен також зменшує взаємодію лейкоцитів з клітинами ендотелію, адгезію лейкоцитів у посткапілярних венулах, пригнічує синтез протеїнів адгезії – VCAM-1 та VCAM-2. Одночасно він пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу. Це знижує шкідливу дію медіаторів запалення на стінки вен мікроциркуляторного русла.

Таким чином, плейотропний ефект «Нормовену», який входить до складу запропонованої медикаментозної композиції, забезпечує збільшення рівня мікроциркуляції у маргінальних яснах хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит.

Після проведеного комплексного лікування із застосуванням місцевого використання композиції «Метрогіл Дента» з «Нормовеном» відмічено значне поліпшення амплітуди ендотеліальних флаксмоцій ясен (табл. 6.4–6. 5).

Показники максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен у хворих на ХКГ основної підгрупи після лікування

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Катаральний гінгівіт, n = 68		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	АмахЕяф	0,42 ± 0,1	0,33 ± 0,10	0,37 ± 0,11♦*	<0,05
	АмахЕяп	0,43 ± 0,12	0,37 ± 0,11	0,46 ± 0,13♦	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,18	0,38 ± 0,11	0,42 ± 0,11♦	<0,05
Верхня справа	АмахЕяф	0,37 ± 0,10	0,34 ± 0,10	0,36 ± 0,10	>0,05
	АмахЕяп	0,47 ± 0,12	0,29 ± 0,11	0,33 ± 0,12♦*	<0,05
	АмахЕям	0,35 ± 0,10	0,4 ± 0,11	0,44 ± 0,11♦*	<0,05
Нижня зліва	АмахЕяф	0,41 ± 0,12	0,38 ± 0,11	0,40 ± 0,11	>0,05
	АмахЕяп	0,42 ± 0,13	0,35 ± 0,10	0,38 ± 0,10♦	<0,05
	АмахЕям	0,51 ± 0,13	0,24 ± 0,11	0,29 ± 0,12♦*	<0,05
Нижня справа	АмахЕяф	0,38 ± 0,10	0,31 ± 0,11	0,40 ± 0,13♦*	<0,05
	АмахЕяп	0,45 ± 0,12	0,3 ± 0,11	0,34 ± 0,12♦*	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,10	0,35 ± 0,10	0,43 ± 0,11♦*	<0,05

Примітки:

- АмахЕяф – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- АмахЕяп – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- АмахЕям – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри);
- * – p <0,05 порівняно з контролем;
- ♦ – p <0,05 порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 6.5

Показники максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен у хворих на ГП основної групи після лікування

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Генералізований пародонтит, n = 22		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	АмахЕяф	0,42 ± 0,1	0,20 ± 0,10	0,37 ± 0,13♦*	<0,05
	АмахЕяп	0,43 ± 1,12	0,22 ± 0,10	0,36 ± 0,13♦*	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,18	0,28 ± 0,11	0,39 ± 0,11♦	<0,05
Верхня справа	АмахЕяф	0,37 ± 0,10	0,26 ± 0,11	0,31 ± 0,11*	<0,05
	АмахЕяп	0,47 ± 0,12	0,24 ± 0,10	0,43 ± 0,13♦	<0,05
	АмахЕям	0,35 ± 0,10	0,28 ± 0,10	0,31 ± 0,10	>0,05
Нижня зліва	АмахЕяф	0,41 ± 0,12	0,19 ± 0,09	0,33 ± 0,11♦*	<0,05
	АмахЕяп	0,42 ± 0,13	0,34 ± 0,10	0,51 ± 0,11*♦	<0,05
	АмахЕям	0,51 ± 0,13	0,24 ± 0,10	0,45 ± 0,14♦	<0,05
Нижня справа	АмахЕяф	0,38 ± 0,10	0,20 ± 0,09	0,28 ± 0,10♦*	<0,05
	АмахЕяп	0,45 ± 0,12	0,22 ± 0,10	0,28 ± 0,11♦*	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,10	0,31 ± 0,11	0,46 ± 0,13♦*	<0,05

Примітки:

– АмахЕяф – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);

– АмахЕяп – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);

– АмахЕям – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри);

– * – p <0,05 порівняно з контролем;

– ♦ – p <0,05 порівняно з показниками до лікування.

При проведенні комплексного лікування у хворих на хронічний катаральний гінгівіт були отримані мінімальні зміни – збільшення максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в динаміці лікування на слизовій оболонці вільних ясен верхньої та нижньої щелепи та порівняно з контролем.

У хворих на генералізований пародонтит відмічене достовірне покращання переважної більшості показників в різних місцях слизової ясен обох щелеп, що вказує на кращий ендотеліопротекторний ефект «Нормовену» з «Метрогіл Дента» при генералізованому пародонтиті.

Аналогічне дослідження було проведено і в пацієнток підгруп порівняння, яким проводили лікування за стандартними протоколами МОЗ України та Комісії з медицини науково-методичної ради МОН України (протокол № 4 від 25.11.2004).

У пацієнток даних підгруп також відмічено тенденцію до підвищення рівня мікроциркуляції в динаміці лікування, однак достовірно нижче порівняно з основними підгрупами та контролем (табл. 6.6–6.9).

**Стан мікроциркуляції в ділянці маргінальних ясен у пацієнток з ХКГ
підгрупи порівняння до і після лікування (пф. од.)**

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Катаральний гінгівіт, n = 24		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	Мяф	27,3 ± 3,42	25,1 ± 3,64	27,1 ± 3,61♦	<0,05
	Мяп	32,9 ± 3,94	27,4 ± 3,25	29,4 ± 3,10♦*	<0,05
	Мям	31,5 ± 3,12	18,5 ± 5,42	23,5 ± 5,05♦*	<0,05
Верхня справа	Мяф	27,3 ± 3,41	25,3 ± 3,38	26,1 ± 3,08	>0,05
	Мяп	30,1 ± 3,06	24,5 ± 4,42	26,5 ± 4,01*	<0,05
	Мям	31,4 ± 4,29	28,7 ± 3,41	30,2 ± 3,12*	>0,05
Нижня зліва	Мяф	24,3 ± 3,12	23,7 ± 4,34	26,1 ± 3,82*	<0,05
	Мяп	27,1 ± 3,62	24,9 ± 4,05	26 ± 4,12	>0,05
	Мям	34,2 ± 4,56	21,3 ± 3,83	22,2 ± 3,62*	<0,05
Нижня справа	Мяф	23,5 ± 3,01	18,1 ± 2,85	20,8 ± 2,68♦*	<0,05
	Мяп	26,8 ± 4,22	23,2 ± 3,02	25,8 ± 3,35♦	<0,05
	Мям	28,1 ± 3,87	24,1 ± 4,83	26,2 ± 4,44*	<0,05

Примітки:

- ПМф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- ПМп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- ПМм – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри);
- * – p <0,05 порівняно з контролем;
- ♦ – p <0,05 порівняно з показниками до лікування.

**Стан мікроциркуляції в ділянці маргінальних ясен у пацієнток з ГП
підгрупи порівняння до і після лікування (пф. од.)**

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Генералізований пародонтит, n = 16		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	Мяф	27,3 ± 3,42	20,5 ± 3,37	23,8 ± 3,42♦*	<0,05
	Мяп	32,9 ± 3,94	24,1 ± 3,80	27,2 ± 3,14♦*	<0,05
	Мям	31,5 ± 3,12	17,7 ± 3,92	21,5 ± 4,66♦*	<0,05
Верхня справа	Мяф	27,3 ± 3,41	19,2 ± 4,19	22,9 ± 4,66♦*	<0,05
	Мяп	30,1 ± 3,06	21,1 ± 3,84	24,6 ± 4,11♦*	<0,05
	Мям	31,4 ± 4,29	17,4 ± 3,33	21,6 ± 4,14♦*	<0,05
Нижня зліва	Мяф	24,3 ± 3,12	16 ± 2,62	20,8 ± 3,35♦*	<0,05
	Мяп	27,1 ± 3,62	17,1 ± 4,12	23,3 ± 3,83♦*	<0,05
	Мям	34,2 ± 4,56	15,2 ± 3,17	19,9 ± 2,74♦*	<0,05
Нижня справа	Мяф	23,5 ± 3,01	15,9 ± 3,09	20,3 ± 3,03♦*	<0,05
	Мяп	26,8 ± 4,22	18,2 ± 3,22	20,3 ± 3,34*	<0,05
	Мям	28,1 ± 3,87	19,4 ± 3,93	24,1 ± 3,42♦*	<0,05

Примітки:

- ПМф – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- ПМп – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- ПМм – рівень показника мікроциркуляції в ділянці ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри);
- * – p <0,05 порівняно з контролем;
- ♦ – p <0,05 порівняно з показниками до лікування.

Показники максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен у хворих на ХКГ до і після лікування підгрупи порівняння

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Катаральний гінгівіт, n = 24		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	АмахЕяф	0,42 ± 0,1	0,34 ± 0,10	0,38 ± 0,10	<0,05
	АмахЕяп	0,43 ± 0,12	0,37 ± 0,11	0,4 ± 0,10	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,18	0,3 ± 0,10	0,34 ± 0,11*♦	<0,05
Верхня справа	АмахЕяф	0,37 ± 0,10	0,32 ± 0,10	0,35 ± 0,10	<0,05
	АмахЕяп	0,47 ± 0,12	0,31 ± 0,11	0,33 ± 0,10*	<0,05
	АмахЕям	0,35 ± 0,10	0,26 ± 0,10	0,28 ± 0,10*	<0,05
Нижня зліва	АмахЕяф	0,41 ± 0,12	0,37 ± 0,10	0,39 ± 0,10*	<0,05
	АмахЕяп	0,42 ± 0,13	0,34 ± 0,11	0,37 ± 0,11*	<0,05
	АмахЕям	0,51 ± 0,13	0,31 ± 0,10	0,35 ± 0,11*	<0,05
Нижня справа	АмахЕяф	0,38 ± 0,10	0,41 ± 0,13	0,45 ± 0,12*	<0,05
	АмахЕяп	0,45 ± 0,12	0,35 ± 0,11	0,44 ± 0,10♦	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,10	0,35 ± 0,11	0,37 ± 0,11	>0,05

Примітки:

- АмахЕяф – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- АмахЕяп – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- АмахЕям – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри);
- * – p <0,05 порівняно з контролем;
- ♦ – p <0,05 порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 6.9

Показники максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен у хворих на ГП до і після лікування підгрупи порівняння

Щелепа	Показник	Контроль (здорові), n = 27	Генералізований пародонтит, n = 16		p
			до лікування	після лікування	
Верхня зліва	АмахЕяф	0,42 ± 0,1	0,2 ± 0,11	0,23 ± 0,11*	<0,05
	АмахЕяп	0,43 ± 0,12	0,21 ± 0,1	0,25 ± 0,11*	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,18	0,22 ± 0,1	0,26 ± 0,11*	<0,05
Верхня справа	АмахЕяф	0,37 ± 0,10	0,21 ± 0,1	0,23 ± 0,11*	<0,05
	АмахЕяп	0,47 ± 0,12	0,21 ± 0,1	0,26 ± 0,12*	<0,05
	АмахЕям	0,35 ± 0,10	0,23 ± 0,1	0,25 ± 0,10*	<0,05
Нижня зліва	АмахЕяф	0,41 ± 0,12	0,18 ± 0,1	0,29 ± 0,16*♦	<0,05
	АмахЕяп	0,42 ± 0,13	0,24 ± 0,1	0,28 ± 0,11*	<0,05
	АмахЕям	0,51 ± 0,13	0,2 ± 0,10	0,27 ± 0,14*	<0,05
Нижня справа	АмахЕяф	0,38 ± 0,10	0,19 ± 0,1	0,25 ± 0,12*	<0,05
	АмахЕяп	0,45 ± 0,12	0,22 ± 0,1	0,27 ± 0,11*	<0,05
	АмахЕям	0,39 ± 0,10	0,25 ± 0,1	0,36 ± 0,13♦	<0,05

Примітки:

- АмахЕяф – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен фронтальних зубів (1 і 2 різці та ікла);
- АмахЕяп – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен премолярів (5 і 4 зуби-премоляри);
- АмахЕям – рівень максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в ділянці маргінальних ясен молярів (6, 7, 8 зуби-моляри).
- * – p <0,05 при порівнянні з контролем,
- ♦ – p <0,05 при порівнянні з показниками до лікування.

Нижче наведено графічне зображення показників амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ у пацієток з ГП підгрупи порівняння та основної підгрупи до і після лікування (рис. 6.8–6.15).

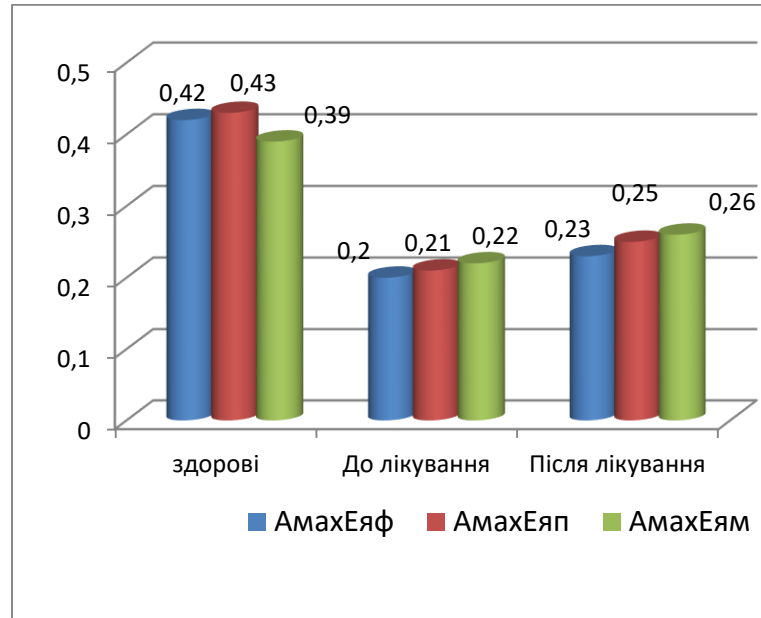


Рис. 6.8. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на ГП підгрупи порівняння після лікування

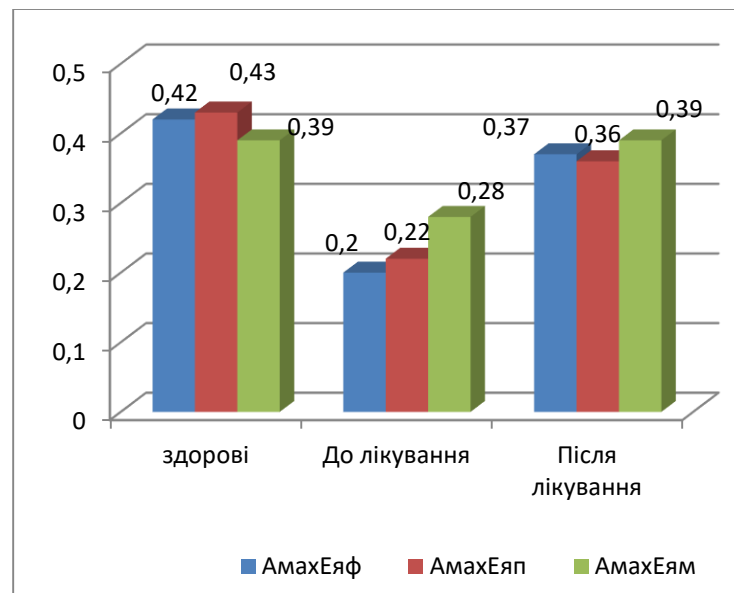


Рис. 6.9. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на ГП основної підгрупи після лікування

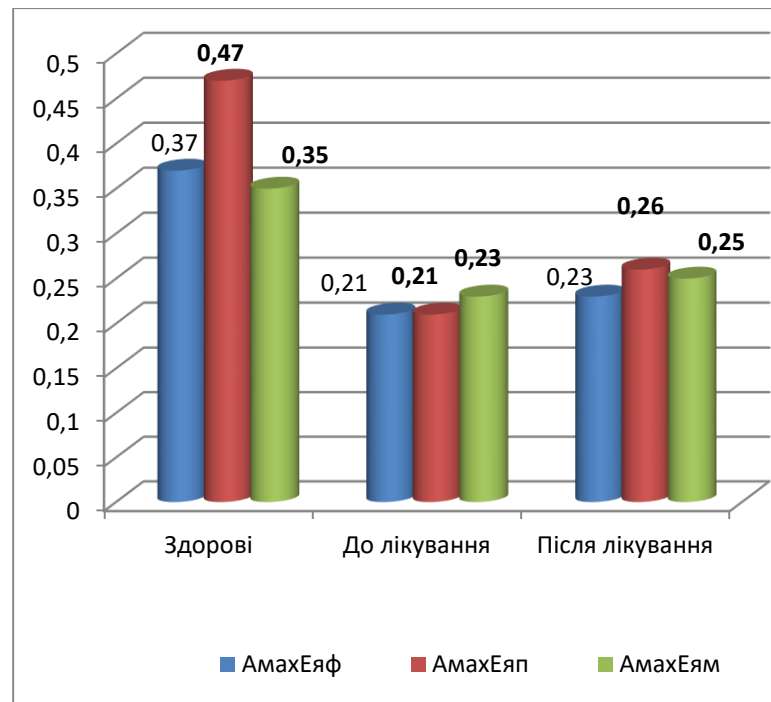


Рис. 6.10. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен верхньої щелепи справа у хворих на ГП підгрупи порівняння після лікування

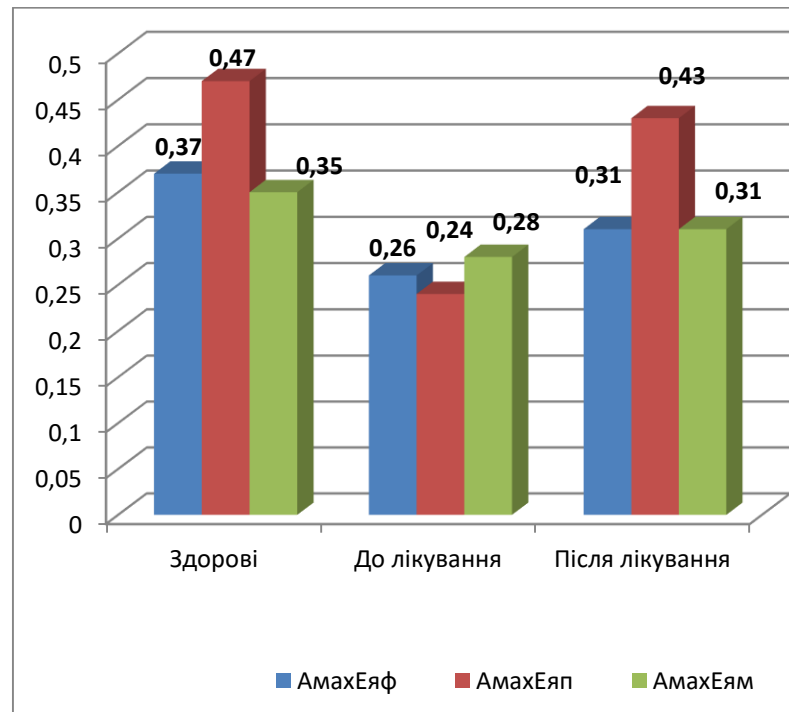


Рис. 6.11. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен верхньої щелепи справа у хворих на ГП основної підгрупи після лікування

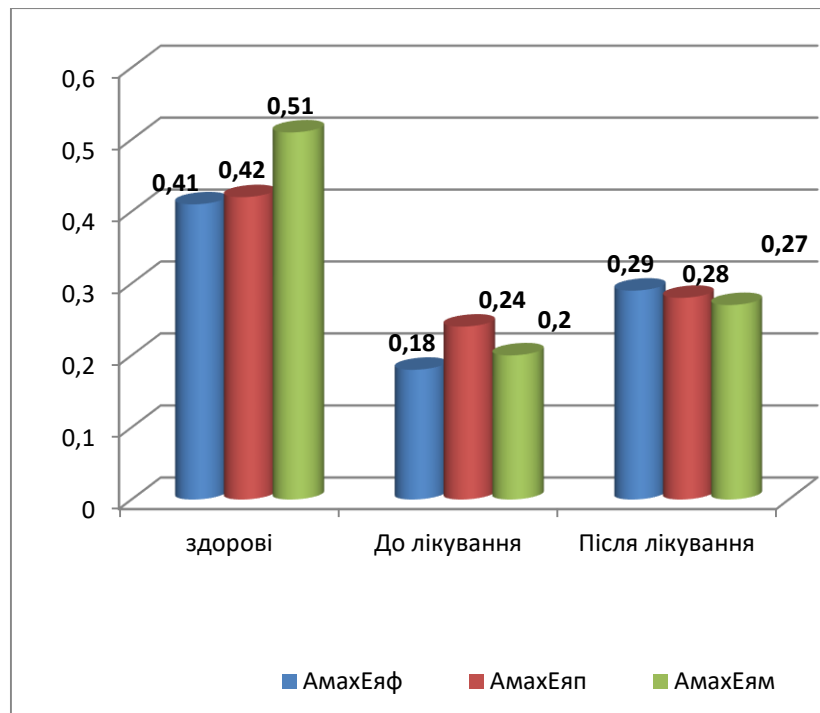


Рис. 6.12. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на ГП підгрупи порівняння після лікування

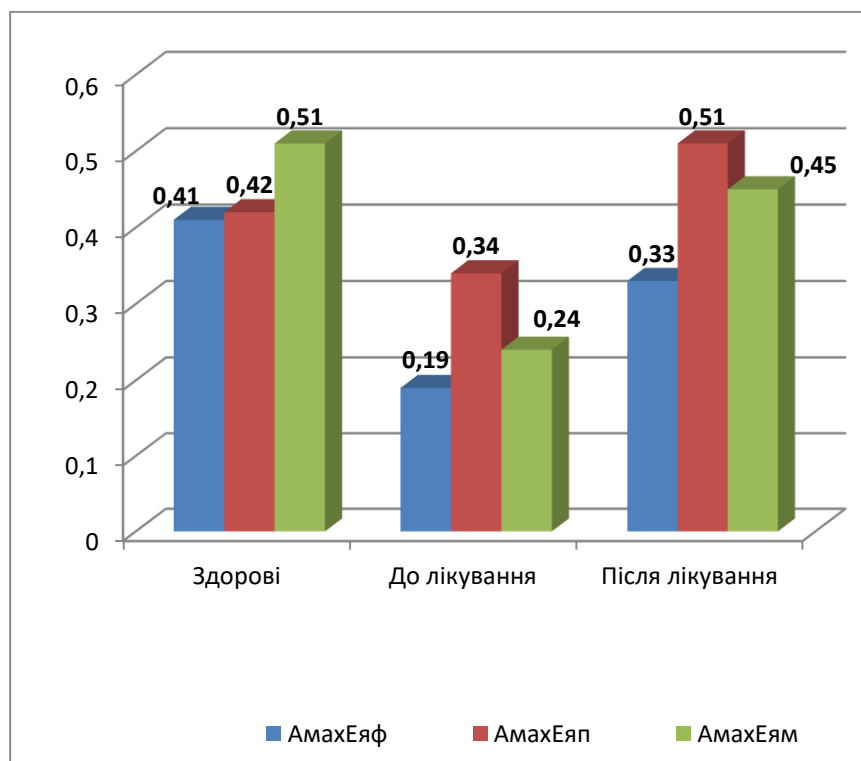


Рис. 6.13. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на ГП основної підгрупи після лікування

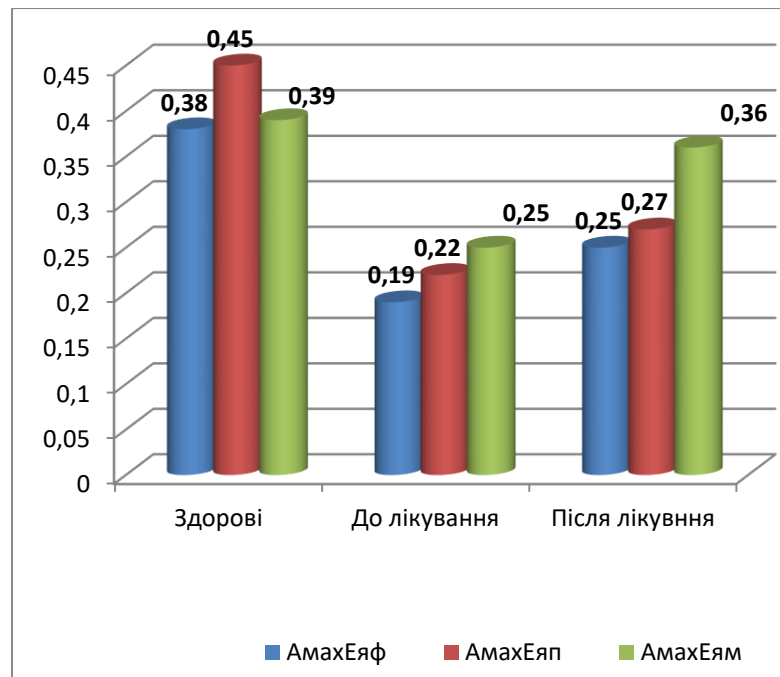


Рис. 6.14. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи справа у хворих на ГП підгрупи порівняння після лікування

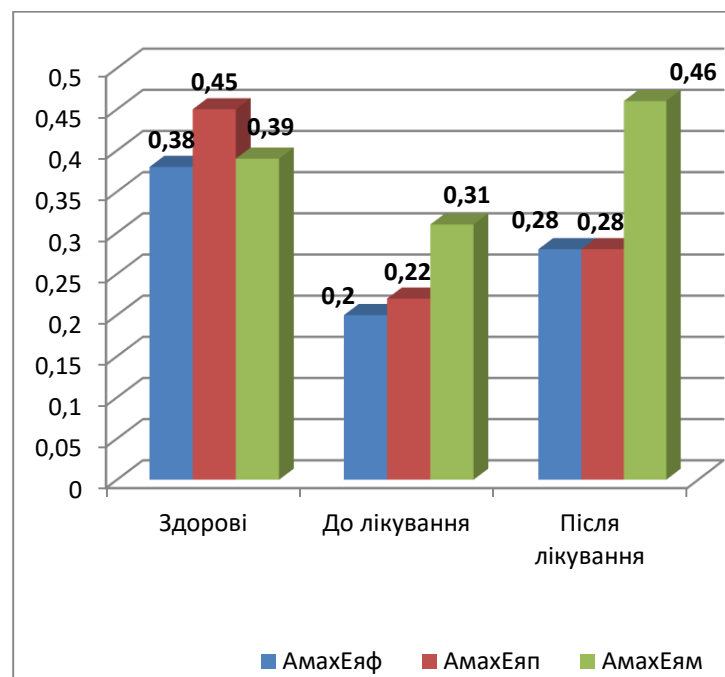


Рис. 6.15. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи справа у хворих на ГП основної підгрупи після лікування

Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ у пацієток з ХКГ основної підгрупи і підгрупи порівняння до і після лікування (рис. 6.16–6.23)

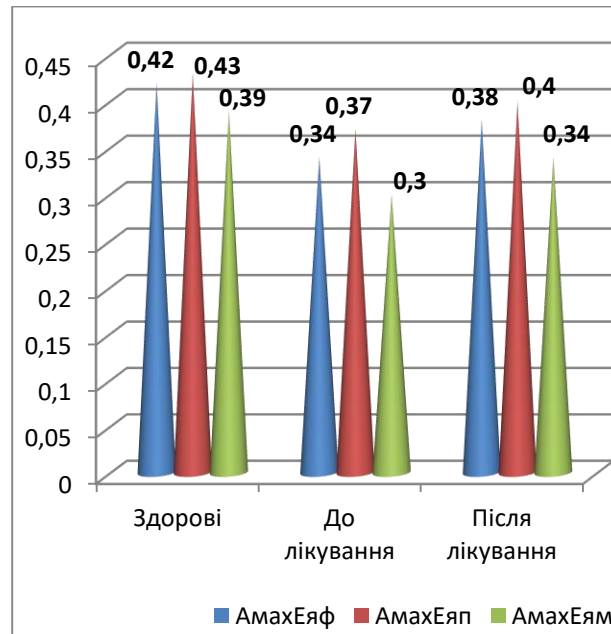


Рис. 6.16. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на ХКГ підгрупи порівняння після лікування

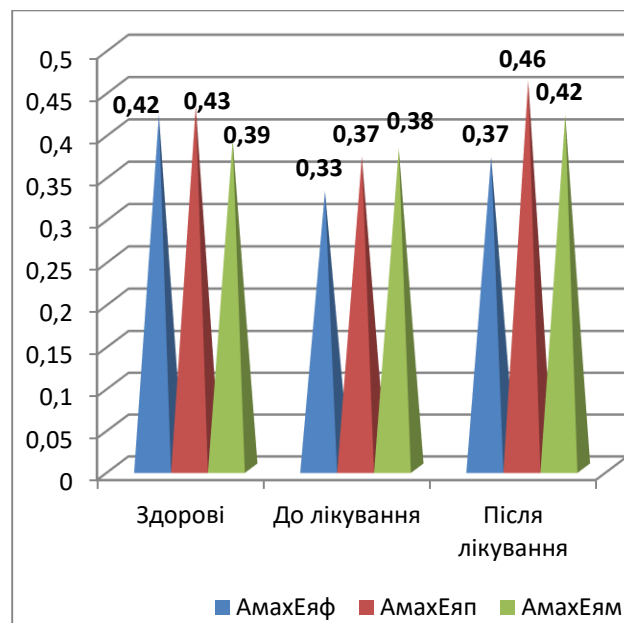


Рис. 6.17. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці вільних ясен верхньої щелепи зліва у хворих на ХКГ основної підгрупи після лікування

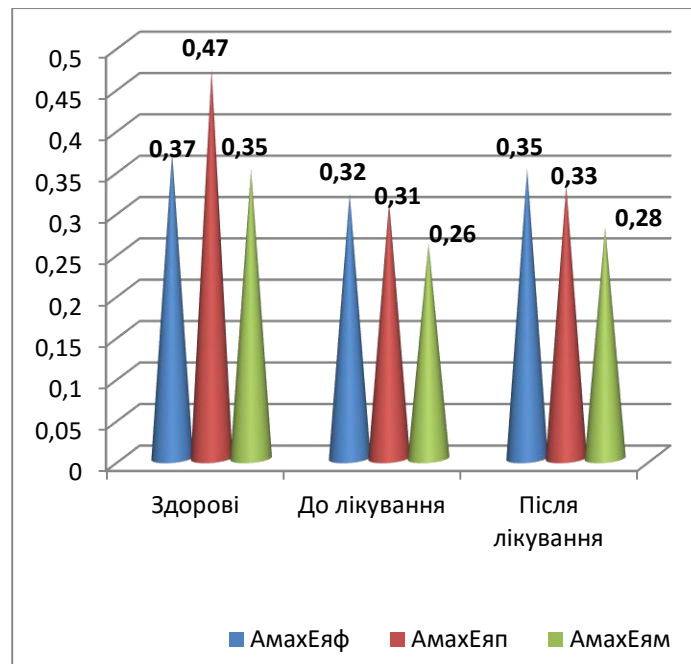


Рис. 6.18. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен верхньої щелепи справа у хворих на ХКГ підгрупи порівняння після лікування

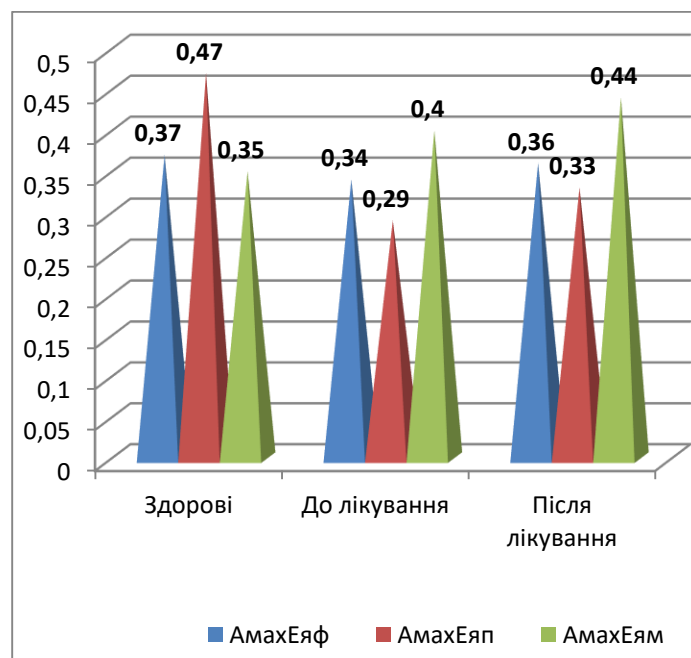


Рис. 6.19. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен верхньої щелепи справа у хворих на ХКГ основної підгрупи після лікування

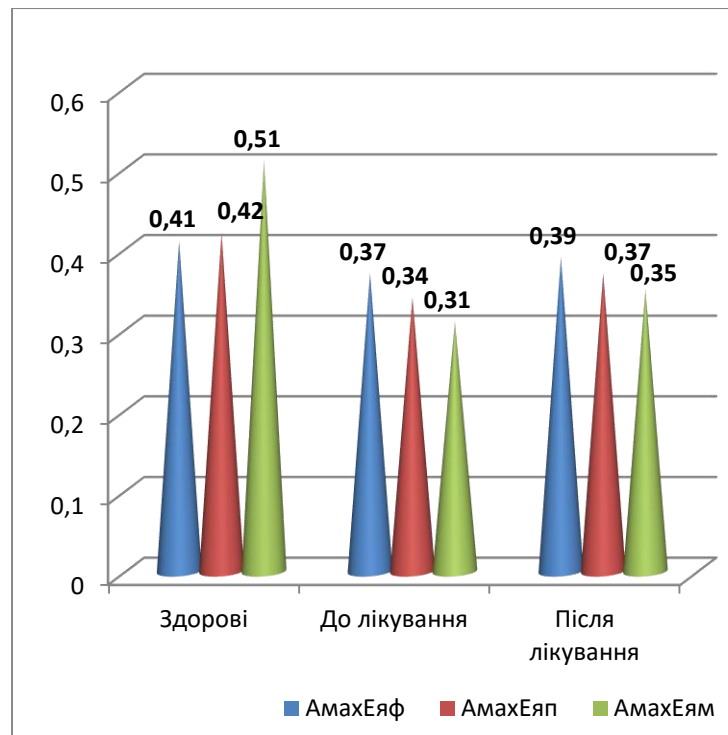


Рис. 6.20. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на ХКГ підгрупи порівняння після лікування

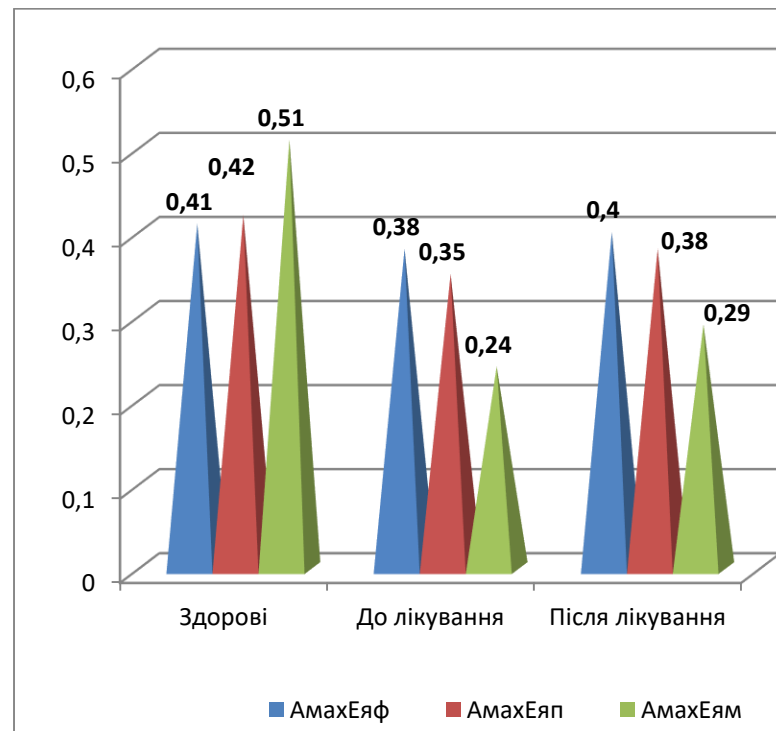


Рис. 6.21. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи зліва у хворих на ХКГ основної підгрупи після лікування

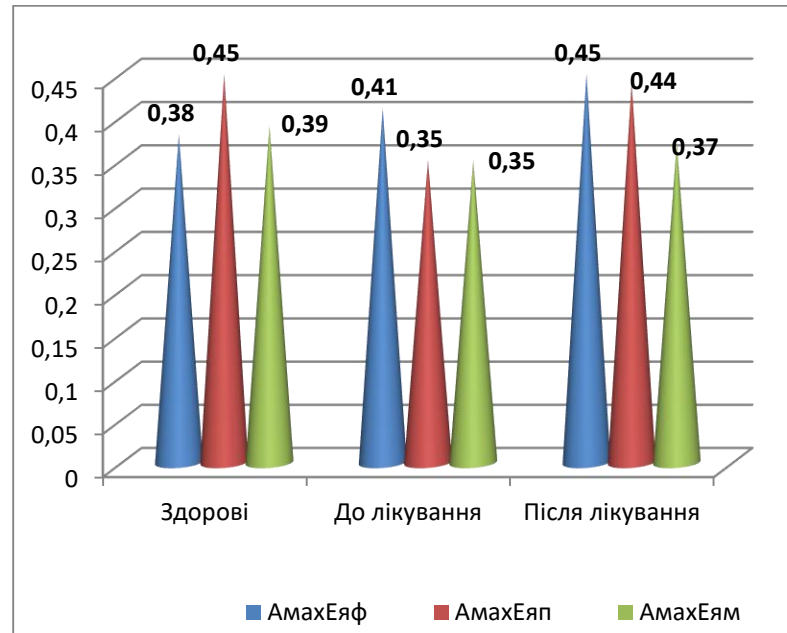


Рис. 6.22. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи справа у хворих на ХКГ підгрупи порівняння після лікування

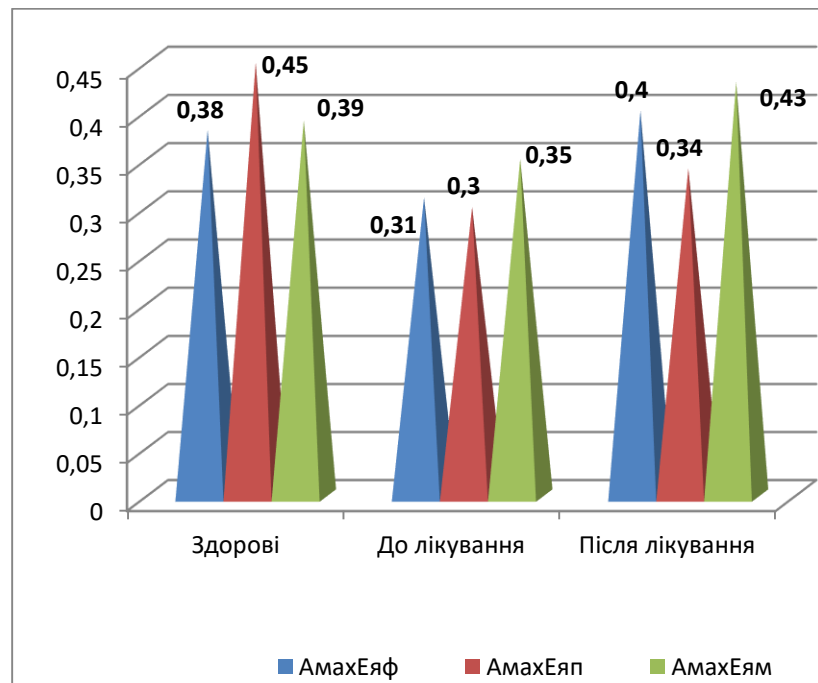


Рис. 6.23. Показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій за даними вейвлет-аналізу при реєстрації ЛДФ в ділянці маргінальних ясен нижньої щелепи справа у хворих на ХКГ основної підгрупи після лікування

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 24 роки, жіночої статті, звернулася зі скаргами на періодично виникаючі неприємні відчуття в яснах та їх кровоточивість під час чищення зубів (рис. 6.24).



Рис. 6.24. Фотографія присінку порожнини рота хворої М., 24 роки. Стан слизової ясен до лікування

Об'єктивно: визначається дифузна застійна гіперемія ясен; набряклість та пастозність ясен. Ясеневі сосочки куполоподібної форми із заокругленими вершинами. Маргінальні ясна фронтальної ділянки нижньої щелепи мають валикоподібне потовщення та нещільно охоплюють шийки зубів. Пародонтальне зондування виявило наявність пародонтальних кишень та порушення цілісності зубо-епітеліального прикріплення глибиною до $(1,8 \pm 0,55)$ мм. Інша слизова порожнини рота без видимих патологічних змін.

На всіх зубах помірна кількість зубних відкладень. У ділянці нижніх фронтальних зубів оральної поверхні незначні відкладення зубного каменю.

Клінічні показники:

- індекс ОНІ-S = 1,67 бала (середнє значення, задовільна гігієна);
- індекс РМА = 57,14 % (середній ступінь запалення);
- індекс РВІ = 1,71 бала (помірна кровоточивість).

Рентгенографія: на ортопантограмі (рис. 6.25) виявлено порушення цілісності компактної пластинки. Незначний остеопороз губчатої речовини верхівок міжзубних перегородок. Резорбція верхівок міжзубних перегородок зубів у фронтальній ділянці нижньої щелепи до 1/3 їх висоти.

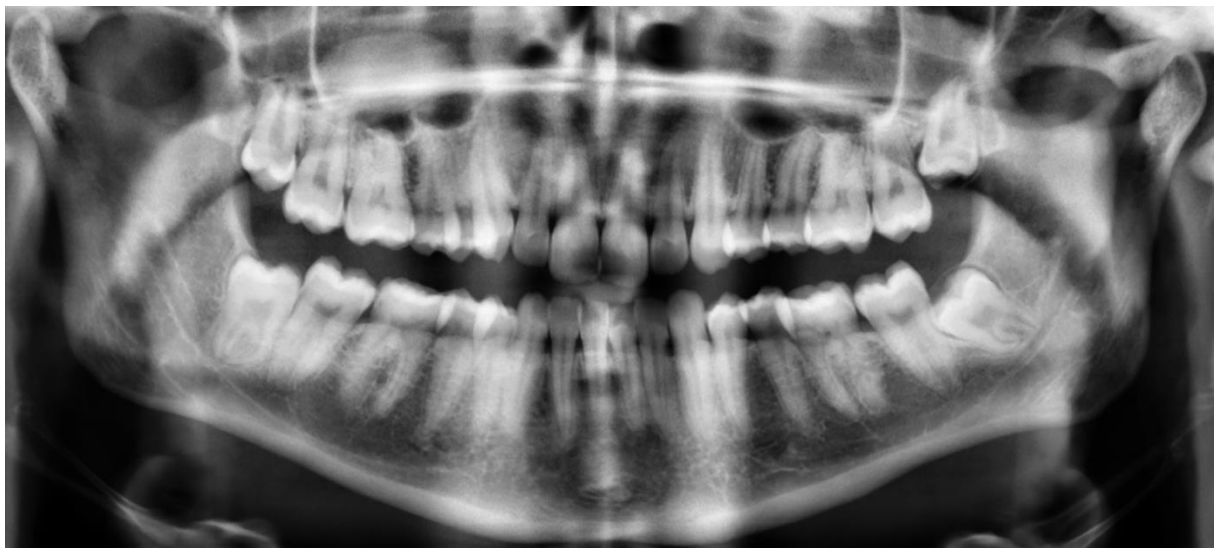


Рис. 6.25. Ортопантомограма до лікування. Діагноз: генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг. Симптоматичний катаральний гінгівіт

Функціональні показники стану судин пародонта: рівень мікроциркуляції в периферичних мікросудинах слизової оболонки маргінального краю ясен знижений 10–19 пф. од. унаслідок спазму прекапілярних сфінктерів, при нормі ПМ = 12–30 пф. од. За даними вейвлет-аналізу: визначаються ЛДФ-ознаки підвищення нейротонусу капілярів (рис. 6.26).

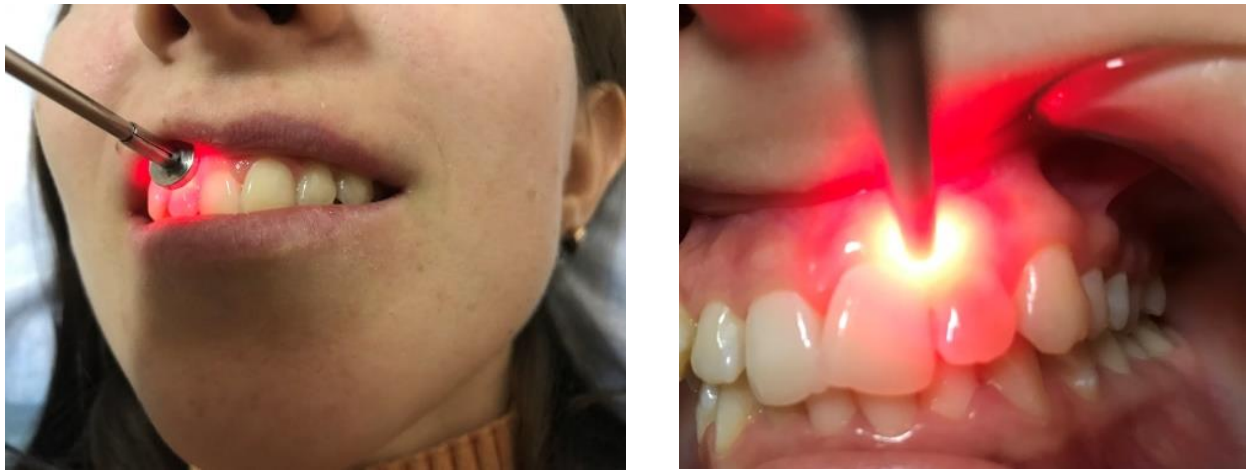


Рис. 6.26. Вимірювання периферичної мікроциркуляції в ділянці маргінальних ясен

За даними ЛДФ і оклюзійної проби: у пацієнтки спастичний гемодинамічний тип мікроциркуляції. Рівень мікроциркуляції в периферичних мікросудинах шкіри на фоновому записі знижений ПМ = 3,51 пф. од., при нормі ПМ = 4,6–6,0 пф. од. За даними оклюзійної проби (ендотелій-залежна вазодилатація) у пацієнтки знижений резерв капілярного кровотоку (РКК = 179. 24 %), при нормі РКК = 200 – 400 %, реактивність капілярів порушена (рис. 6.27). За даними вейвлет-аналізу: відмічаються ЛДФ-ознаки спазму прекапілярних сфінктерів унаслідок підвищення нейротонусу прекапілярів.

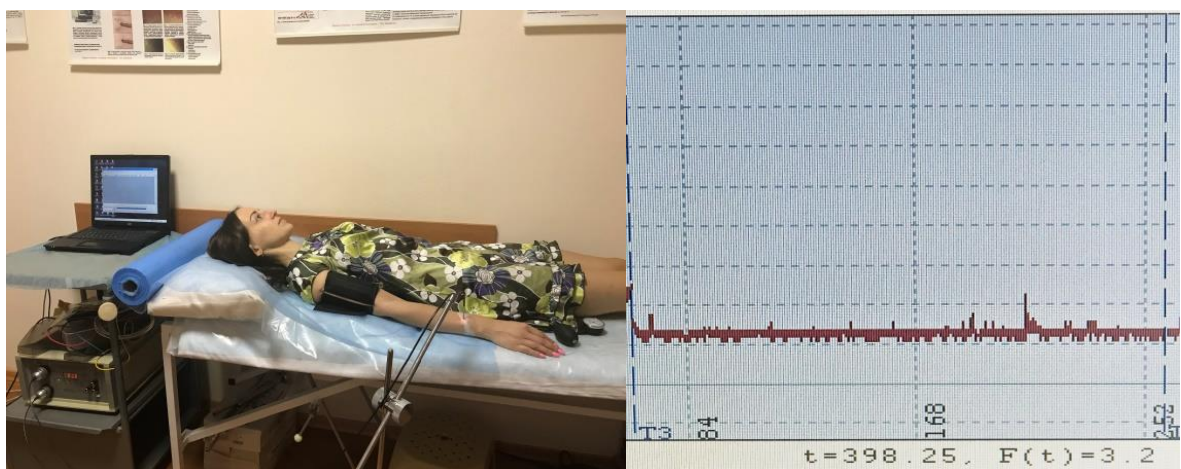
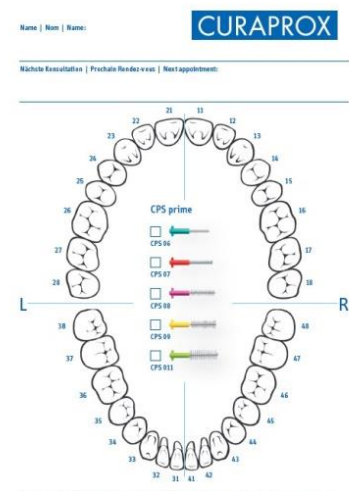


Рис. 6.27. Оклюзійна проба та її графічне зображення до лікування

Лікування: проведене комплексне лікування пацієнтці за розробленим способом з використанням препарату «Нормовен». Пацієнтці було проведено заміри міжзубних проміжків за допомогою калібрувального зонда «Сугаргох» з внесенням результатів у карту «Сугаргох» (рис. 6.28). Рекомендовані йоршики для проведення інтердентальної гігієни «Сугаргох», зубна паста «R.O.C.S Bionica» та ополіскувач «Lacalut актив» для щоденного використання. Рекомендована консультація та лікування в ортодонта.



А



Б

Рис. 6.28. Вимірювання міжзубних проміжків (А), карта пацієнта (Б)

Результат лікування через 1 міс.: після лікування скарги відсутні. Об'єктивно: колір, консистенція та форма ясен покращились (рис. 6.29).



Рис. 6.29. Фотографія присінку порожнини рота хворої М., 24 роки. Стан слизової ясен після лікування через 1 міс.

Клінічні показники становили:

- індекс ОНІ-S = 0,33 бала (хороша гігієна);
- індекс РМА = 9,52 % (низький ступінь запалення);
- індекс РВІ = 0,32 бала (низька кровоточивість).

Рентгенологічно: кортикальний шар верхівок міжзубних перегородок подекуди ущільнився, відмічається чіткіша структура губчастої речовини верхівок міжзубних перегородок (рис. 6.30).

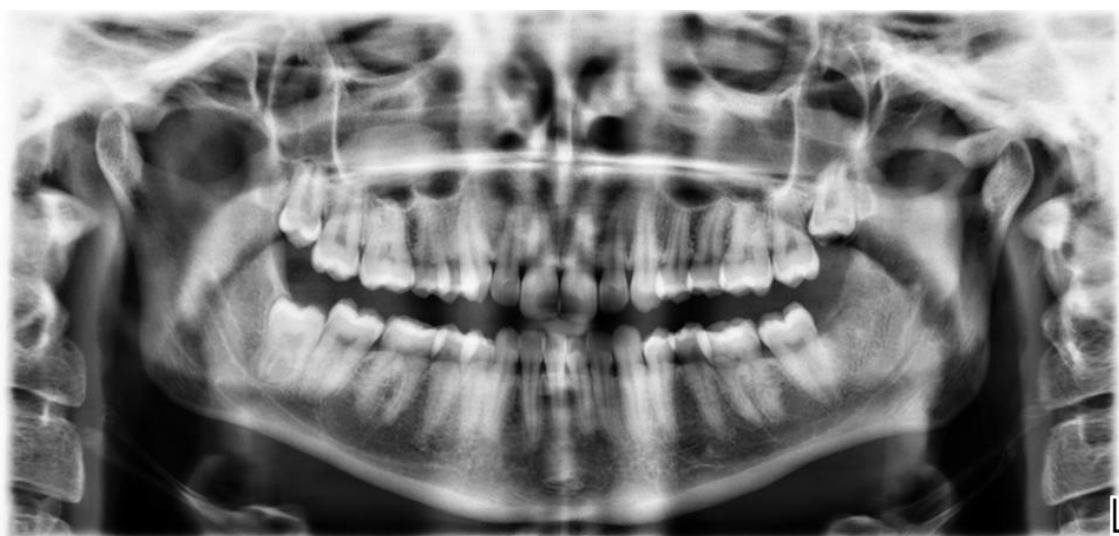


Рис. 6.30. Ортопантомограма через 18 міс.

Функціональні показники стану судин пародонта: рівень мікроциркуляції в периферичних мікросудинах слизової оболонки маргінального краю ясен підвищився до 14–27 пф. од., при нормі ПМ = 12–30 пф. од. За даними вейвлет-аналізу: визначаються ЛДФ-ознаки підвищення ендотеліальних флаксомоцій. Визначається позитивна ЛДФ-динаміка, особливо на слизовій нижньої щелепи.

Рівень мікроциркуляції в периферичних мікросудинах шкіри на фоновому записі підвищився до ПМ = 4,11 пф. од. За даними оклюзійної проби (ендотелій-залежна вазодилатація) : резерв капілярного кровотоку підвищився до РКК = 182,11 % (рис. 6.31).

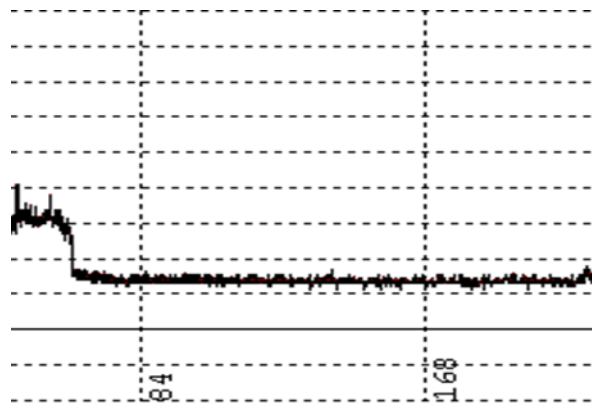


Рис. 6.31. Оклюзійна проба через місяць після лікування

Висновки

Застосування медикаментозної комбінації з «Нормовеном» у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит I ступення забезпечує збільшення рівня мікроциркуляції у маргінальних яснах хворих на всіх обстежених ділянках верхньої та нижньої щелепи. Одночасно виявлено значне підвищення амплітуди ендотеліальних флаксмоцій. У хворих на ХКГ достовірні зміни – підвищення рівня мікроциркуляції в зоні ясен на фронтальних ділянках нижньої щелепи, також у динаміці лікування запропонованою композицією з «Нормовеном». Отримано не лише покращення ендотеліальної функції, а й відзначається тенденція до покращення показника АмахЕ (максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій). Таким чином, отримані дані свідчать, що медикаментозна комбінація «Метрогіл Дента» з «Нормовеном» місцево та «Нормовен» внутрішньо має суттєву перевагу при лікуванні пацієнток із захворюваннями пародонта, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що включення запропонованої фармакологічної композиції у комплексну терапію хворих на генералізований пародонтит дозволяє більш ефективно пригнічувати дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта. Це підтверджує поліпшення показників мікроциркуляції у тканинах пародонта пацієнток, які приймали гормональні контрацептиви.

Результати, висвітлені у цьому розділі, опубліковані в таких наукових працях автора [9]:

– Борисенко А. В. Оцінка ефективності лікування захворювань тканин пародонта у жінок, які приймають гормональні контрацептиви, за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А. В. Борисенко, Т. В Ватанха, С. Є. Мостовий // World science. – 2019. – Vol. 2, № 9 (49). – Р. 9–14.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання пародонта, які є найбільш розповсюдженими стоматологічними захворюваннями, представляють собою головну проблему стоматології [35,36, 58, 59]. Найбільш розповсюдженим є генералізований пародонтит, який має складні механізми розвитку залежно від індивідуального стану організму хворого.

Високий рівень поширеності пародонтиту відзначають автори в низці досліджень [10, 128, 173, 198, 272, 341]. Серед жителів Німеччини ураження тканин пародонта з наявністю пародонтальних кишень виявлено у 70,9 % обстежених віком 35–44 років та у 87,4 % – старшого віку [292]. У жителів США віком 30–34, 35–49, 50–64, 65 і старше ураження тканин пародонта з утворенням пародонтальних кишень виявлено відповідно у 29,6 %, 35,5 %, 47,5 % та 49,3 % обстежених [293].

Особливості розвитку та клінічної картини генералізованого пародонтиту закономірно визначають необхідність тривалого і комплексного лікування хворих [25, 28, 109]. Актуальним є пошук нових ефективних методів лікування та профілактики захворювань пародонта з урахуванням їх етіології та патогенезу [1, 14, 15, 23, 35, 61, 83, 95, 112].

Захворювання пародонта часто виникають внаслідок взаємодії місцевих та загальних факторів. Одним із численних загальних чинників є застосування жінками гормональних оральних контрацептивів. Проте, у разі їх використання, слід враховувати потенційний вплив гормональних контрацептивів на вуглеводний і ліпідний обмін, систему гемостазу, серцево-судинну систему і функції інших органів, в яких можуть виникнути патологічні порушення [46, 113, 127, 174, 282, 283].

До складу комбінованих оральних контрацептивів входять гормони естроген і прогестаген [95]. Зміни які виникають у пародонті під впливом оральних контрацептивів, клінічно нагадують подібні зміни, що виникають

під час вагітності [213, 215]. Це проявляється виникненням чи прогресуванням гінгівіту (пародонтиту), збільшенням глибини парадонтальних кишень. Щодо дії контрацептивів на пародонт, то одні автори вважають, що низькі дози естрогену і прогестерону, які використовують в сучасних контрацептивних препаратах, справляють незначну дію на тканини пародонта [329]. З іншого боку [278] відмічають значне прогресування наявного ураження пародонта вже через півроку прийому оральних контрацептивів.

У спеціальній літературі з'явилися повідомлення, що високі дози комбінованих оральних контрацептивів (які містять > 50 мг естрогену і > 1 мг прогестину) є чинником підвищеного ризику розвитку захворювання пародонта у жінок [329]. Клінічні спостереження показують, що у певній частині жінок застосування оральних контрацептивів спричиняє розвиток захворювань пародонта [294, 314]. Інші дослідники пов'язують негативний вплив оральних контрацептивів на пародонт з високою концентрацією у них гормонів [221].

Вплив оральних контрацептивів на стан пародонта жінок доведений у багатьох дослідженнях [204, 213, 294, 314]. Тяжкість ураження пародонта пов'язують зі збільшенням тривалості застосування гормональних контрацептивів [288, 315, 326], однак менше виражено у жінок більш молодого віку [288].

Стосовно застосування оральних контрацептивів з низькою концентрацією гормонів, то існують певні суперечності щодо їх впливу на пародонт. Зокрема, у дослідженні Preshaw P. M. et al. (2001) було показано, що застосування оральних контрацептивів з низькою концентрацією гормонів не викликає розвитку запального процесу в яснах. З іншого боку, у проведених Mullally B. H. et al. (2007), Tilakaratne A. et al. (2000) та Haerian-Ardakani A., (2010) дослідженнях отримані протилежні результати: оральні контрацептиви є чинником ризику виникнення захворювань пародонта.

Суперечливість представлених в літературі даних свідчить про наявність невирішених питань, пов'язаних з впливом комбінованих оральних

контрацептивів і гормонального фону жінок на тканини пародонта. Залишається актуальною розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування захворювань пародонта у жінок, які використовують гормональні оральні контрацептиви. Враховуючи вищевикладене, у даній роботі була поставлена наступна мета дослідження – підвищити ефективність лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви, шляхом клініко-експериментального обґрунтування використання патогенетично спрямованої медикаментозної композиції.

На першому етапі дослідження було проведено обстеження стану пародонта у 160 молодих жінок, які приймали оральні гормональні контрацептиви з метою планування вагітності. В якості контролю було обстежено групу з 50 жінок, які звернулися з метою санації в стоматологічний центр НМУ імені О. О. Богомольця та студенток університету. Вік обстежених жінок коливався в межах від 18 до 35 років, тобто, згідно з рекомендаціями ВООЗ всі вони належали до однієї молоді (18–44 роки) вікової групи.

Проведене комплексне обстеження стану пародонта у молодих жінок показало, що у 156 (97,5 %) жінок основної та у 46 (92,0 %) жінок контрольної групи було виявлено запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканини пародонта. Серед запальних захворювань частіше діагностували хронічний катаральний гінгівіт легкого та середнього ступеня: у 118 (75,64 %) жінок основної групи та 38 (82,61 %) контрольної. Тобто поширеність запальних захворювань пародонта (хронічного катарального гінгівіту) вища у пацієнток контрольної групи, які не приймали гормональних контрацептивів.

Дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта виявлені у 38 (24,36 %) жінок основної групи, серед них у 32 (20,51 %) діагностовано ГП 1 ступеня хронічного перебігу, а у 6 (3,85 %) жінок генералізований пародонтит I ступеня загостреного перебігу. У контрольній групі дистрофічно-запальні захворювання виявлені у 8 (17,39 %) жінок: у 7 (15,22 %) генералізований пародонтит I ступеня хронічного перебігу, і у 1 (2,17 %) генералізований пародонтит I ступеня загостреного перебігу.

Аналіз даних поширеності захворювань пародонта в обстежених обох груп залежно від віку дозволив виявити певні закономірності. Зокрема, в осіб віком 18–20 років та 21–25 років контрольної групи не виявлені дистрофічно-запальні захворювання пародонта. Зі збільшенням віку обстежених жінок зростає розповсюдженість захворювань пародонта: у жінок віком 26–30 років вона досягає 100,0 % в основній групі та 84,62 % – у контрольній групі. Отримані дані певним чином узгоджуються з результатами інших дослідників [158, 274, 332, 353].

Проведений аналіз структури захворювань пародонта у жінок основної і контрольної груп показав значно більшу поширеність запальних захворювань пародонта – хронічного катарального гінгівіту (див. табл. 3.1). Він виявлений у 118 (75,64 %) з 156 обстежених пацієнток. У контрольній групі жінок його поширеність становила 82,61 % – він виявлений у 38 із 46 обстежених жінок із захворюваннями пародонта. Таким чином, виявлена більша поширеність запальних захворювань пародонта серед жінок основної групи.

З іншого боку більш тяжке захворювання пародонта – генералізований пародонтит I ступеня, хронічного та загостреного перебігу виявлений у більшій кількості у жінок основної групи (див. табл. 3.2). Він виявлений у 38 з 156 (24,36 %) жінок із захворюваннями пародонта. У контрольній групі розповсюдженість генералізованого пародонтиту I ступеня виявлена у 8 із 46 (17,39 %) обстежених жінок із захворюваннями пародонта. Таким чином, у жінок, які приймали гормональні контрацептиви, виявлена більша поширеність захворювань пародонта, більша поширеність більш тяжкого захворювання пародонта – генералізованого пародонтиту, і відносно менша поширеність більш легкого ураження пародонта – ХКГ.

Проведений аналіз показав у жінок, які приймали оральні контрацептиви в термін 1–2 роки, захворювання пародонта відмічені у 67 із 70 (95,71 %) обстежених. У жінок, які приймали оральні контрацептиви більше 3-х років, захворювання пародонта виявлені у 35 із 35 (100,00 %) обстежених. ХКГ виявлений у 12 з 35 (34,29 %), ГП – у 23 з 35 (65,71 %) обстежених.

Проведений аналіз показав, що зі збільшенням тривалості прийому оральних контрацептивів зростає кількість захворювань пародонта та їх тяжкість: зростає розповсюдженість генералізованого пародонтиту до 65,71 % і відповідно зменшується кількість хронічного катарального гінгівіту: з 70,91 % до 34,29 %.

Проведене обстеження гігієнічного стану тканин пародонта показало, що, незважаючи на дещо більші значення гігієнічного індексу у жінок основної групи, у всіх пацієток обох груп гігієнічний стан порожнини рота був приблизно однаковим і знаходився в межах оцінки «задовільна гігієна». Рівень запалення ясен був вищим у жінок основної групи: індекс РМА у жінок основної групи становив $(59,67 \pm 6,0)$ %, у жінок контрольної групи – $(48,84 \pm 5,5)$ %. Кровоточивість ясен у жінок основної групи становило $(1,67 \pm 0,15)$ і у жінок контрольної групи – $(1,61 \pm 0,15)$. Отримані дані показника індексу СРІ-ВООЗ у обстежених жінок основної і контрольної груп практично однакові та відповідають наявним клінічним діагнозам (гінгівіт чи пародонтит) захворювання пародонта.

Таким чином, у обстежених жінок, які приймали оральні контрацептиви, виявлений більший рівень поширеності захворювань пародонта, більша поширеність більш тяжкого захворювання пародонта – генералізованого пародонтиту, і відносно менша поширеність більш легкого ураження пародонта – хронічного катарального гінгівіту.

У першій серії експериментальних досліджень була визначена можлива пародонтопатогенна дія комбінованого орального контрацептиву «Ярина», що містить етинілестрадіол і дроспіренон (аналог прогестерону).

Вживання щурами орального контрацептиву з їжею не приводило до помітних змін загального стану тварин. Лише наприкінці терміну дослідження (на 30 день) були виявлені ознаки ураження пародонта, кровоточивість ясен.

Наявність запалення у пародонті підтверджують біохімічні показники. У сироватці крові (див. табл. 4.2) достовірно зростає активність еластази (на 23,5 %), що може вказувати на розвиток системного запалення [54].

Достовірно знижується індекс АПІ, що може свідчити про певне порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних факторів на користь останніх [54]. Ці зміни підтверджує і певне зростання вмісту малонового діальдегіду. У яснах щурів (див. табл. 4.3), які отримували контрацептив, достовірно знижується активність уреаз (на 31 %), що свідчить про зниження мікробного обсіменіння.

У кістковій тканині альвеолярного відростка пародонта (див. табл. 4.4) у щурів, які отримували контрацептив, знижується активність лужної фосфатази (на 7 %). Це призводить до явної тенденції зниження мінералізуючого індексу (МІ) на 10 %.

Таким чином, застосування контрацептиву «Ярина» спричиняє розвиток запалення в пародонті і системного запалення в сироватці крові.

У другій серії досліджень на моделі експериментального запалення пародонта, викликаного гормональним контрацептивом, була визначена можлива пародонтопротекторна дія препарату «Нормовен».

У щурів, які отримували «Нормовен», достовірно збільшується активність уреаз, однак знижується активність каталази. Уведення контрацептиву приводить до зниження рівня лізоциму. «Нормовен» дещо підвищує його рівень, проте не до рівня норми. Певним чином поліпшуються показники перекисного окислення ліпідів: вміст МДА значно підвищується при розвитку запалення і суттєво знижується під впливом «Нормовену». Про ці самі зміни свідчить і антиоксидантно-прооксидантний індекс: він зростає при запаленні і знижується під впливом «Нормовену». Також аналогічно знижується і підвищений при запаленні вміст каталази.

«Нормовен» практично нормалізує активність уреаз, підвищує знижену при запаленні активність лізоциму, зменшує підвищений рівень еластази. Ці дані свідчать про певне зниження рівня запального процесу в яснах щурів. Під впливом «Нормовену» знижується рівень МДА, що свідчить про певну нормалізацію процесів перекисного окислення ліпідів у яснах щурів.

Введення «Нормовену» збільшує активність лужної фосфатази, дещо знижує активність кислої фосфатази, у результаті чого достовірно зростає мінералізуючий індекс. Отримані дані свідчать про певний пародонтопротекторний ефект «Нормовену».

Попередньо проведеними експериментальними біохімічними дослідженнями було показано, що уведення КОК «Ярина» приводить до біохімічних змін у тканинах пародонта. Проте проведені патогістологічні дослідження показали, що патоморфологічні деструктивні зміни ще не встигають виникнути.

У третій серії експериментальних досліджень було проведено порівняльне визначення пародонтопротекторної активності препарату з вмістом діосміну («Нормовен») в експериментальних умовах у щурів, що приймали гормональний контрацептив. В якості препарату порівняння був використаний препарат «Квертулін». Встановлено, що «Нормовен» спроможний стимулювати мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта практично на рівні препарату порівняння «Квертулін». Отримані дані можуть свідчити про пародонтопротекторну ефективність «Нормовену» і узгоджуються з результатами експериментальних досліджень інших авторів на імунодефіцитних моделях пародонтиту.

Отримані результати експериментальних досліджень слугували основою для розробки методів лікування захворювань пародонта у пацієнок, які приймають оральні гормональні контрацептиви. На цій основі була запропонована схема медикаментозної терапії (патент України на корисну модель № 131972, Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви, від 11.02.2019 р.).

Дана схема медикаментозного лікування була застосована для лікування 68 жінок, які приймали контрацептиви, хворих на катаральний гінгівіт.

Аналіз результатів проведеного лікування показав, що його ефективність поступово покращувалася в терміни від одного до трьох місяців. Встановлена статистично достовірна ($p < 0,05$) відмінність між індексними

значеннями ефективності лікування у жінок основної підгрупи і підгрупи порівняння. Рівень показників індексу РВІ в 1(О) підгрупі знижувався в 3 рази до значення $(0,49 \pm 0,05)$ бала проти 2,2 рази в підгрупі 1(П) до значення $(0,68 \pm 0,07)$ бала. Індекс РМА в 1(О) підгрупі зменшувався в 4,4 рази до показника $(8,92 \pm 1,03)$ % проти 2,8 рази в підгрупі 1(П) до значень $(14,36 \pm 1,6)$ %. Рівень гігієни в підгрупі 1(О) покращився в 3,3 рази і становив $(0,52 \pm 0,08)$ бала, а в підгрупі 1(П) – в 2,57 рази і був на рівні $(0,68 \pm 0,11)$. Таким чином, обстеження пацієток у найближчі терміни спостереження показало клінічну ефективність запропонованого медикаментозного лікування гінгівіту у жінок, які приймали гормональні контрацептиви.

У віддалені терміни спостереження (12 міс.) у 61 (89,71 %) з 68 обстежених жінок 1(О) підгрупи відмічений задовільний стан тканин пародонта, через 18 міс. – у 59 (90,77 %) з 65 жінок. У підгрупі 1(П) через 12 міс. задовільний стан тканин пародонта відмічений у 20 (83,33 %) з 24 жінок та через 18 міс. – у 16 (72,72 %) з 22 пацієток.

У віддалені терміни спостереження зберігався хороший гігієнічний стан порожнини рота: індекс гігієни ОНІ-S у жінок з ХКГ 1(О) підгрупи, який до лікування був $(1,73 \pm 0,14)$, через 12 міс. зменшувався до $(0,61 \pm 0,1)$ (див. табл. 5.1). Запалення ясен було мінімальним: індекс РМА до лікування був $(39,52 \pm 5,9)$ %, після лікування зменшувався до $(8,92 \pm 1,03)$ і через 12 міс. тримався практично на тому самому рівні – $(12,45 \pm 1,35)$ % (див. табл. 5.2). У жінок 1(П) підгрупи індекс гігієни ОНІ-S з $(1,75 \pm 0,15)$ бала до лікування зменшувався до $(0,68 \pm 0,11)$ бала, а через 12 міс. становив $(0,89 \pm 0,1)$ бала.

Через 18 міс. після проведеного курсу лікування було обстежено 65 (95,59 %) жінок 1(О) підгрупи та 22 (91,67 %) жінок 1(П) підгрупи. Задовільний стан тканин пародонта був виявлений у 59 (90,77 %) з 65 жінок 1(О) підгрупи. Зменшувався також і рівень запалення ясен: індекс РМА з $(39,52 \pm 5,9)$ % до лікування зменшувався до $(8,92 \pm 1,03)$ %, а через 18 міс. індекс РМА становив $(13,67 \pm 1,49)$ %.

Отримані дані клініко-лабораторних обстежень у віддалені терміни спостережень свідчили про високу ефективність запропонованого медикаментозного лікування жінок з хронічним катаральним гінгівітом.

Паралельно було проліковано 22 жінок, хворих на генералізований пародонтит, які вживали оральні контрацептиви. Після проведеного лікування відзначено поліпшення гігієнічного стану жінок, хворих на генералізований пародонтит. Гігієнічний стан оцінювали за індексом гігієни ОНІ-S. У жінок 2(О) підгрупи з генералізованим пародонтитом I ступеня індекс гігієни ОНІ-S становив $(0,6 \pm 0,09)$ бала, що відповідає рівню хорошої гігієни порожнини рота. Паралельно відмічено зниження значення індексу РМА, що підтверджує зменшення запалення ясен та зниження кровоточивості ясен, про яке судили за значеннями індексу РВІ. У жінок 2(П) підгрупи цей показник був знижений в 2,4 рази ($p < 0,001$) – з $(1,74 \pm 0,28)$ до $(0,72 \pm 0,08)$ бала. Встановлена достовірна статистична відмінність ($p < 0,05$) між показниками індексу РВІ у жінок обох підгруп. Зменшення рівня запалення в пародонті підтверджували і дані лабораторних досліджень. Стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті досягнута у 20 (90,91 %) з 22 хворих 2(О) підгрупи. У жінок 2(П) підгрупи подібні сприятливі результати лікування досягнуто у 13 (81,25 %) з 16 пацієнток.

Клінічні, рентгенографічні та лабораторні методи дослідження також були проведені у терміни 6, 12 та 18 міс.. Через 6 міс. було обстежено 20 (90,91 %) пацієнток 2(О) підгрупи, через 12 міс. 20 (90,91 %) та через 18 міс. – 18 (81,82 %) пацієнток.

У пацієнток 2(О) підгрупи проведене лікування, з використанням запропонованого медикаментозного комплексу та підтримувальної терапії, що дозволило досягти задовільного стану пародонта через 6 міс. – у 18 (90,00 %) з 20 обстежених пацієнток, через 12 міс. – у 18 (90,00 %) з 20 пацієнток, а через 18 міс. – у 16 (88,89 %) з 18 пацієнток. У пацієнток 2(П) підгрупи задовільні результати лікування генералізованого пародонтиту через 6 міс. виявлені у 14 (87,50 %) з 16 пацієнток, через 12 міс. – у 11 (78,57 %)

з 14 пацієнток, а через 18 міс. – у 10 (76,92 %) з 13 обстежених жінок. Одночасно відзначені сприятливі показники пародонтальних індексів та лабораторних даних (див. табл. 5.20).

За результатами аналізу динаміки показників мікроциркуляції до і після лікування в 1(О) підгрупі відмічається їх зростання на 13 %– з $(24,34 \pm 3,8)$ до $(27,97 \pm 3,5)$ пф. од., у підгрупі 1(П) – на 8,1 %–з $(23,73 \pm 3,6)$ до $(25,83 \pm 3,8)$ пф. од. Водночас, за даними вейвлет-аналізу, показники амплітуди ендотеліальних флаксмоцій (АмахЕ) після лікування в 1(О) підгрупі зростали на 12,8 % – з $(0,34 \pm 0,1)$ до $(0,39 \pm 0,1)$; у підгрупі 1(П) на 8,1 % – з $(0,34 \pm 0,1)$ до $(0,37 \pm 0,12)$.

За результатами оцінювання показників мікроциркуляції до і після лікування у 2(О) підгрупі жінок відмічається зростання показників на 30,3 % – з $(18,35 \pm 3,7)$ до $(26,32 \pm 3,9)$ пф. од.; у підгрупі 2(П) на 18 % – з $(18,48 \pm 3,5)$ до $(22,53 \pm 3,6)$ пф. од. За даними вейвлет-аналізу в 2(О) підгрупі відмічається зростання АмахЕ на 28,6 %– з $(0,25 \pm 0,01)$ до $(0,35 \pm 0,01)$, водночас у підгрупі 2(П) на 22,2 %– з $(0,21 \pm 0,1)$ до $(0,27 \pm 0,1)$.

Отримані дані клініко-лабораторних обстежень свідчили про стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті у жінок, які приймали оральні гормональні контрацептиви (див. табл. 5.24–5.27). Це свідчить про виражений сприятливий вплив застосування запропонованого медикаментозного лікування жінок з генералізованим пародонтитом.

Дані, отримані в результаті проведених клініко-лабораторних досліджень, їх аналіз та зіставлення в різні терміни динамічного спостереження в клініці дозволяють зробити низку узагальнень та висновків. Основні з них наведено у висновках дисертаційної роботи.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви, шляхом клініко-експериментального обґрунтування, розробки і використання патогенетично спрямованої медикаментозної композиції та оцінки її ефективності.

1. У обстежених жінок, які приймали оральні контрацептиви, виявлено достовірно вищий рівень поширеності захворювань пародонта – 97,5 % проти 92% у контролі, вищу поширеність генералізованого пародонтиту – 24,36 % проти 17,39 % у контролі, відносно меншу поширеність хронічного катарального гінгівіту – 75,64 % проти 82,61 % у контролі ($p < 0,05$). Зі збільшенням тривалості (більше 3-х років) прийому жінками оральних контрацептивів у них зростала поширеність захворювань пародонта та їх тяжкість: генералізованого пародонтиту зростала до 65,71 %, натомість хронічного катарального гінгівіту зменшувалась до 34,29 % ($p < 0,05$).

2. В експериментальних умовах на тваринах встановлено, що вживання гормонального контрацептиву викликає розвиток запалення в пародонті, достовірне підвищення активності еластази в крові та яснах щурів: зі (115 ± 5) до (142 ± 5) мк-кат/л ($p < 0,05$). Паралельно відмічається тенденція до збільшення вмісту малонового діальдегіду – з $(0,96 \pm 0,09)$ до $(1,11 \pm 0,07)$ мкмоль/л, достовірне зниження ($p < 0,05$) антиоксидантно-прооксидантного індексу сироватки крові і тканин ясен щурів – з $(5,83 \pm 0,20)$ до $(4,68 \pm 0,19)$, що може свідчити про розвиток системних змін в організмі щурів. Це сприяє зниженню мінералізаційної активності кісткової тканини та

підвищенню ступеня атрофії альвеолярного відростка, розвитку гінгівіту і системного запалення.

3. При експериментальному вивченні на щурах пародонтопротекторної дії біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен» показано, що застосування препарату «Нормовен» знижує прояви запального процесу – активність еластази знижується з (142 ± 5) до (126 ± 4) мк-кат/л ($p < 0,05$), нормалізує процеси перекисного окислення ліпідів – підвищений при запаленні вміст малонового діальдегіду має тенденцію до зниження з $(1,11 \pm 0,07)$ до $(0,98 \pm 0,09)$ мкмоль/л, стимулює мінералізаційну активність кісткової тканини пародонта і тим самим гальмує процеси атрофії альвеолярного відростка. Патогістологічними дослідженнями показано, що застосування «Нормовену» перешкоджає розвитку запальних процесів у пародонті експериментальних тварин. В експериментальних умовах на тваринах, які вживали КОК, встановлено, що одночасне введення біофлавоноїдних засобів (з вмістом діосміну – «Нормовен» або кверцетину – «Квертулін») стимулює мінералізуючу активність та знижує ступінь атрофії пародонта: мінералізуючий індекс достовірно підвищується з $(63,0 \pm 3,0)$ до $(80,7 \pm 4,1)$ ($p < 0,05$).

4. Для профілактики та лікування захворювань пародонта розроблено та експериментально обґрунтовано спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви, що полягає в місцевому застосуванні у вигляді аплікацій композиції препаратів «Нормовен» (0,5 г) і гелю «Метрогіл дента» (0,5 г) (експозиція – 20–30 хв 2 рази на день) упродовж 7–10 днів, а також системне призначення «Нормовен» протягом 1 міс. Рекомендовано проводити підтримувальну терапію запропонованим способом 2 рази на рік у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом і 3–4 рази – у пацієнтів з генералізованим пародонтитом.

5. Клініко-лабораторними дослідженнями доведено високу ефективність запропонованого медикаментозного засобу з біофлавоноїдом

«Нормовен» у комплексному лікуванні захворювань пародонта в жінок, які приймали оральні гормональні контрацептиви, у найближчі та віддалені терміни спостережень. Стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відмічена у 90 % пацієток 2(O) підгрупи та у 78,57 % пацієток 2(П) підгрупи. У віддалені терміни спостережень (18 міс.) відмічена стабілізація патологічного процесу у 88,89 % пацієток 2(O) підгрупи порівняно з 76,92 % у пацієток 2(П) підгрупи ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою профілактики захворювань пародонта у жінок, які бажають використовувати гормональні контрацептиви для планування вагітності необхідно перед початком їх застосування проводити професійну гігієну порожнини рота та санацію ротової порожнини. З метою мотивації жінок необхідно проводити роз'яснювальну роботу серед лікарів сімейної медицини та лікарів жіночих консультацій для вчасного виявлення даної проблеми та направлення жінок до стоматолога.

2. У жінок, які почали використовувати гормональні контрацептиви, вже на початку їх застосування стоматологу слід проводити ранню діагностику захворювань пародонта з метою виявлення їх перших проявів і проведення ефективної профілактики.

3. У разі виявлення запальних захворювань пародонта(гінгівітів) стоматологу необхідно проводити жінкам професійну гігієну порожнини рота, санацію ротової порожнини та диспансерний нагляд 2 рази на рік з проведенням курсу підтримувальної терапії препаратом «Нормовен» на 1 місяць.

4. У разі виявлення дистрофічно-запальних захворювань пародонта (пародонтит) стоматологу необхідно проводити жінкам професійну гігієну порожнини рота, санацію ротової порожнини, SRP-терапію та диспансерний нагляд 3-4 рази на рік з проведенням курсу підтримувальної терапії з призначенням препарату «Нормовен» на 1 місяць.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антоненко М. Ю. Досвід прогнозування ефективності лікувально-профілактичних заходів при захворюваннях пародонта / М. Ю. Антоненко // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2013. – № 2. – С. 98–99.
2. Антоненко М. Ю. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 «Стоматологія» / Антоненко М. Ю. – Полтава, 2012. – 36 с.
3. Базарнова М. А. Клиническое исследование крови / М. А. Базарнова, Т. Л. Сагун // Руководство по клинической лабораторной диагностике. – Ч. 2. – Киев : Вища школа, 1982. – С. 35–55.
4. Байрамов Г. Р. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры и ее этиологическая значимость в формировании разных клинических форм воспалительных заболеваний пародонта / Г. Р. Байрамов // Клиническая стоматология. – 2010. – № 2 (54). – С. 84–86.
5. Бахмудов М. Б. Гигиеническое состояние полости рта и пораженность кариесом зубов у беременных с первоначально здоровой полостью / М. Б. Бахмудов // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 16–19.
6. Бенюмова И. А. Цитологическая картина выделений из патологических карманов при пародонтите до и после лечения / И. А. Бенюмова // Вопросы патогенеза, клиники и лечения пародонтита. – Киев : Б. и., 1962. – С. 155–164.
7. Борисенко А. В. Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс / А. В. Борисенко, А. П. Левицкий, Т. В. Ватанха // Topical Issues of Science and Education. – 2017. – Vol. 4. – P. 21–25.
8. Борисенко А. В. Особливості лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні контрацептиви / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 5. – С. 24–27.

9. Борисенко А. В. Оцінка ефективності лікування захворювань тканин пародонта у жінок, які приймають гормональні контрацептиви, за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха, С. Є. Мостовий // World science. – 2019. – Vol. 2, № 9 (49). – P. 9–14.

10. Борисенко А. В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А. В. Борисенко, И. А. Воловик // Современ. стоматология. – 2016. – № 1. – С. 28–34.

11. Борисенко А. В. Стан тканин пародонта у жінок, які приймають оральні контрацептиви / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 2. – С. 34–36.

12. Борна О. М. Естрогени як блокатори кальцієвих каналів / О. М. Борна // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 5. – С. 2–7.

13. Бояринцев В. В. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента : руководство для врачей / В. В. Бояринцев, М. А. Евсеев. – СПб. : Онли-Пресс, 2017. – 260 с.

14. Булкина Н. В. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита / Н. В. Булкина, В. М. Моргунова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 416–420.

15. Васильева Л. И. Этиология, патогенез и современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / Л. И. Васильева, Н. Ю. Желтухина, С. В. Новгородский // Валеология. – 2012. – № 3. – С. 12–18.

16. Ватанха Т. В. Вплив біофлавоноїдного ангіопротектора на стан пародонта у щурів, які отримували гормональний контрацептив / Т. В. Ватанха, А. П. Левицький, А. В. Борисенко // Вісник стоматології. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 2–7.

17. Волошина А. А. Значение микробного фактора в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Волошина. // Молодой ученый. — 2011. — № 1 (24). — С. 248–251.
18. Вольф Г. Ф. Пародонтология / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 548 с.
19. Вольф Г. Ф. Пародонтология. Гигиенические аспекты / Г. Ф. Вольф, Т. М. Хэссел ; пер. с англ. ; под ред. проф. Г. И. Ронь. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 360 с.
20. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 49–50.
21. Гайфуллина В. Р. Обоснование необходимости профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин / В. Р. Гайфуллина, А. В. Бутвиловский, Т. Н. Манак // Мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 131–133.
22. Генералізований пародонтит / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков, І. В. Шилівський. – Львів : ГалДент, 2011. – 240 с.
23. 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 // Современ. стоматология. – 2017. – № 3. – С. 28–31.
24. Григорьян А. С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А. С. Григорьян, С. Ю. Рахметова, Н. В. Зырянова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 56 с.
25. Грудянов А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – Москва : МИА, 2010. – 96 с.

26. Данилевский Н. Ф. Особенности лечения генерализованного пародонтита, обусловленные стадийностью патологического процесса / Н. Ф. Данилевский, Н. В. Колесова // Вісник стоматології. – 2001. – № 4. – С. 17–20.
27. Данилевський М. Ф. До питання про класифікацію та термінологію захворювань пародонта / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко // Новини стоматології. – 2001. – № 1. – С. 8–10.
28. Демкович А. Є. Основні патогенетичні підходи до профілактики та лікування запальних захворювань пародонта / А. Є Демкович, Ю. І. Бондаренко // Вісник наук. досліджень. – 2015. – № 1. – С. 4–9.
29. Динаміка каріозного процесу та стану тканин пародонта жінок під час вагітності / Л. Й. Островська, Т. О. Петрушанко, Т. Д. Бублій, Н. В. Петрученко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, № 4 (40). – С. 39–42.
30. Дисбиотические аспекты патогенеза, профилактики и лечения стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий, А. К. Николишин, Е. П. Ступак [и др.] // Проблемы экологии та медицины. – 2011. – Т. 15, № 3–4 (додаток 1). – С. 103.
31. Дмитриева Л. А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л. А. Дмитриева, А. Г. Крайнова // Пародонтология. – 2004. – Т. 30, № 1. – С. 8–15.
32. Дмитриева Л. А. Терапевтическая стоматология : национальное руководство / Л. А. Дмитриева, Ю. М. Максимовский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 888 с.
33. Добавка дієтична «Квертулін»: ТУ У 10.8-13903778-040:2012. – [Висновок МЗУ № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012]. – Київ, 2012. – 13 с.

34. Есаян З. В. Роль местных и общих эндокринных и иммунных расстройств в патогенезе болезней пародонта у беременных и лиц пубертатного возраста : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.12 «Стоматология» / Есаян З. В. – Ереван, 2007. – 37 с.

35. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевський А. В. Борисенко, М. Ю. Антоненко [и др.] ; под ред. А. В. Борисенко. – Киев : Медицина, 2011. – 616 с.

36. Заболотний Т. Д. Запальні захворювання пародонта / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, Т. І. Пупін. – Львів : ГалДент, 2013. – 206 с.

37. Застосування естрогенів та селективних модуляторів естрогенових рецепторів при хірургічно-індукованій менопаузі для попередження остеопоротичних переломів / О. М. Масик, Н. З. Ярема, О. С. Проць, М. І. Щур // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 107–111.

38. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Нормовен (Normoven) : Наказ МОЗ України 21.09.2015 № 614, р/н № UA/4175/01/01.

39. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ярина (Yarina). – № UA/11479/01/01 от 16.03.2016 : Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197.

40. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса : КП ОГТ, 2012. – 20 с.

41. Кирсанов А. И. Изучение взаимосвязи заболеваний пародонта с общим состоянием организма / А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова, И. А. Горбачева // Пародонтология. – 1996. – № 2 (2). – С. 41–42.

42. Кирсанов А. И. Оценка эффективности иммунокорректирующего лечения препаратом «Имудон» больных с генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов / А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова, И. А. Горбачева // Пародонтология. – 2000. – № 2 (16). – С. 28–30.

43. Кисельникова Л. П. Роль биопленки в развитии кариеса и заболеваний пародонта и методы ее устранения / Л. П. Кисельникова // Пародонтология. – 2010. – № 2. – С. 74–75.

44. Клочко Е. Д. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок різного віку з естрогенним дефіцитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / Клочко Е. Д. – Харків, 2006. – 20 с.

45. Колесник Т. В. Комплексна профілактика запальних захворювань пародонта у студентської молоді : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 «Стоматологія» / Колесник Т. В. – Одеса, 2015. – 20 с.

46. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения / М. Г. Новосартян, Н. В. Самбулова, Н. Е. Аничкова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 69–79.

47. Коровкин В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике воспалительных заболеваний пародонта / В. В. Коровкин, Ю. А. Ипполитов, А. Н. Коровкина // Лазерная медицина. – 2016. – № 2. – С. 46–51.

48. Кречина Е. К. Современные подходы к оценке показателей микрогемодинамики в тканях пародонта / Е. К. Кречина, Т. Н. Смирнова // Стоматология. – 2017. – № 96 (1). – С. 28–32.

49. Кузьмина Э. М. Профилактическая стоматология : учебник / Э. М. Кузьмина, О. О. Янушевич. – Москва : Практ. медицина, 2016. – 544 с.

50. Кузьмина Э. М. Особенности общего и местного иммунитета полости рта у женщин с физиологической беременностью и гестозом / Э. М. Кузьмина, Е. Е. Ямщикова // Вестник лимфологии. – 2009. – № 2. – С. 9–13.

51. Кулаков А. А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Кулаков, О. А. Зорина, О. А. Борискина // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72–77.

52. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови : метод. пособие для врачей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. – Москва : Рос. университет дружбы народов, ГНЦ лазерной медицины, 2012. – 32 с.

53. Леваков С. А. Возможности контрацепции на фоне ожирения / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 1–2. – С. 28–33.

54. Левицкий А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко. – Одесса, 2010. – 16 с.

55. Левицкий А. П. Дисбиотические аспекты патогенеза стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий // *Стоматолог*. – 2011. – № 6. – С. 32.

56. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.

57. Лепилин А. В. Иммунологические нарушения в формировании заболеваний пародонта у беременных / А. В. Лепилин // *Саратов. научно-мед. журн.* – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 392–396.

58. Лукиных Л. М. Хронический генерализованный пародонтит. Ч. I. Современный взгляд на этиологию и патогенез / Л. М. Лукиных, Н. В. Круглова // *Стоматология*. – 2011. – № 1. – С. 123–125.

59. Луцкая И. К. Болезни пародонта / И. К. Луцкая. – Москва : Мед. лит., 2010. – 256 с.

60. Мазур И. П. Костная система и заболевания пародонта / И. П. Мазур, В. В. Поворознюк // *Современ. стоматология*. – 2000. – № 2 (10). – С. 32–36.

61. Мазур И. П. Фармакологические средства для местного лечения тканей пародонта / И. П. Мазур, В. А. Передрий, С. В. Дулько // *Современ. стоматология*. – 2010. – № 5. – С. 54.

62. Майборода Т. О. Структурно-функціональні порушення тканин пародонту та скелету у дівчаток пубертатного віку за функціональної недостатності гонад та шляхи їх корекції : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 «Стоматологія» / Т. О. Майборода. – Київ, 2003. – 20 с.
63. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии / В. И. Маколкин. – Москва : Визарт, 2004. – 135 с.
64. Малий Д. Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект / Д. Ю. Малий, М. Ю. Антоненко // Укр. науково-мед. молодіж. журн. – 2013. – № 4. – С. 42–43.
65. Манак Т. Н. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии заболеваний периодонта / Т. Н. Манак // Стоматол. журн. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 178–181.
66. Мащенко И. И. Иммунопатогенез различных клинических форм генерализованного пародонтита / И. И. Мащенко, А. А. Гударьян, О. С. Васильковская // Вісник стоматології. – 2012. – № 2. – С. 41–46.
67. Мирсаева Ф. З. Лечение обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста в фолликулиновой фазе менструального цикла / Ф. З. Мирсаева, Л. Ф. Губайдуллина // Пародонтология. – 2016. – № 4 (81). – С. 52–55.
68. Мирсаева Ф. З. Частота обострения хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного возраста с учетом циклических изменений гонадотропных и стероидных гормонов / Ф. З. Мирсаева, Э. Ю. Акбулатова // Рос. стомат. журн. – 2011. – № 5. – С. 29–31.
69. Мойбенко А. А. Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин, корвитин, квертин / А. А. Мойбенко. – Киев : Наук. думка, 2012. – 274 с.
70. Наказ МОЗ України № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» від 29 грудня 2003 року. – Київ, 2003. – 33 с.

71. Николаева А. В. Макро-микроскопические исследования зубочелюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / А. В. Николаева // Материалы к макро-микроскопической анатомии. – Киев, 1965. – Вып. 3. – С. 96–101.

72. Николаева А. В. Роль нарушения секреции эстрогенов в патологии пародонта у женщин / А. В. Николаева // Інновації в стоматології. – 2016. – № 3. – С. 38–43.

73. Опанасюк Ю. В. Протоколи надання стоматологічної допомоги / Ю. В. Опанасюк. – Київ : ТОВ Видавничо-інформаційний центр «Світ сучасної стоматології», 2005. – 507 с.

74. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat : учеб. пособие / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. – Донецк : Папакица Е. К., 2006. – 214 с.

75. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с артериальной гипертензией в процессе ортопедического лечения с использованием имплантатов / М. Г. Дзгоева, Ф. Л. Тибилова, З. Г. Дзгоева [и др.] // Современ. ортопед. стоматология. – 2018. – № 30. – С. 6–8.

76. Павленко О. В. Планування лікувально-профілактичної допомоги хворим на генералізований пародонтит на основі оцінки ризику ураження пародонту / О. В. Павленко, М. Ю. Антоненко, П. В. Сідельников // Современ. стоматология. – 2009. – № 1. – С. 56–61.

77. Парунова С. Н. Влияние микрофлоры полости рта на регенерацию тканей пародонта у больных сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Парунова С. Н. – Москва, 2005. – 21 с.

78. Пат. 131972, МПК (2006.01), А61К 6/00, А61К 36/00. Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви / Ватанха Т. В. ; патентовласник Ватанха Т. В. – № u 2018 08147 ; заявл. 23.07.2018 ; опубл. 11.02.2019. – Бюл. 3.

79. Пат. 43140, Україна. МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.] ; ДУ «Інститут стоматології АМН України». – № и 200815092 ; заявл. 26.12.2008 ; опубл. 10.08.2009. – Бюл. 15.

80. Петрушанко Т. О. Особливості первинної профілактики стоматологічних хвороб вагітних / Т. О. Петрушанко, Л. Й. Островська // Укр. стоматол. альманах. – 2010. – № 3. – С. 32–35.

81. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. – Киев, 2004. – 446 с.

82. Поворознюк В. В. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани / В. В. Поворознюк., Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Проблемы остеологии. – 2013. – Т. 16, № 4. – С. 19–23.

83. Політун А. М. Клінічна оцінка стану тканин пародонту у вагітних / А. М. Політун, О. В. Яковець // Современ. стоматология. – 2015. – № 4. – С. 42–44.

84. Пономарева Н. В. Ярина – опыт применения препарата: контрацептивные и лечебные эффекты / Н. В. Пономарева // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 42–46.

85. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) : навч. посіб. / В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій [та ін.]. – Київ : Вістка, 2018. – 208 с.

86. Прилепская В. Н. Гормональная контрацепция (школа для врачей). Альманах / В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, А. Н. Мгерян. – Москва : Медиа Менте, 2016. – 180 с.

87. Прогестерон: рецепторный механизм действия в норме и при опухолевом росте / П. В. Сергеев, Н. Ю. Ткачева, Е. Н. Карева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 5. – С. 6–8.

88. Проходная В. А. Особенности кариесогенного статуса беременных женщин в динамике гестационного периода / В. А. Проходная // *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – № 3. – С. 643–648.

89. Проходная В. А. Особенности клеточного звена иммунитета у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта / В. А. Проходная // *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* – 2015. – № 3. – С. 649–654.

90. Пустотина О. А. Современная гормональная контрацепция: эволюция и тромбофилические риски / О. А. Пустотина // *Акушерство и гинекология.* – 2014. – № 4. – С. 4–16.

91. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа сфера, 2002. – 305 с.

92. Рецепторы эстрогенов в тканях маргинального пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / В. Н. Копейкин, Н. Е. Кушлинский, И. Ю. Семенов [и др.] // *Стоматология.* – 1995. – Т. 74, № 4. – С. 13–14.

93. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – Москва, 1996. – 544 с.

94. Современная гормональная контрацепция (обзор симпозиума) // *Гинекология.* – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 28–33.

95. Современные аспекты этиопатогенеза хронического генерализованного пародонтита / В. В. Щерба, И. В. Антонишин, И. Я. Криницкая [и др.] // *АТЛ.* – 2020. – № 2. – С. 130–139.

96. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* – Москва : Медицина, 1977. – С. 66–68.

97. Староверова К. В. Пародонтологический статус женщин, принимающих оральные контрацептивы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 «Стоматология» / Староверова К. В. – СПб., 2010. – 22 с.

98. Стоматологічна допомога в Україні: основні показники діяльності за 2008–2018 роки / Ю. В. Вороненко, О. В. Павленко, І. П. Мазур [та ін.]. – Кропивницький : Поліум, 2018. – 212 с.

99. Стоматологія (терапевтична, ортопедична, хірургічна, дитяча). Ортодонція. Протоколи надання медичної допомоги : зб. норм. документів / МОЗ України, Київський МНІАЦ мед. стат. – Київ : МНІАЦ мед. статистики, МВЦ «Медінформ», 2012. – 236 с.

100. Танканаг А. В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию каждой микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы / А. В. Танканаг // Региональное кровообращение и циркуляция. – 2018. – № 17 (3). – С. 33–41.

101. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология. Ч. I / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сокальский. – Київ : Заповіт, 2003. – 300 с.

102. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

103. Туманова Л. Є. Сучасний погляд на ендокринну функцію плаценти / Л. Є. Туманова, О. В. Коломієць // Перинатологія і педіатрія. – 2016. – Т. 4, № 68. – С. 33–36.

104. Улитовский С. Б. Средства индивидуальной гигиены рта : учеб. для последиплом. образования врачей-стоматологов / С. Б. Улитовский. – Москва, 2018. – 200 с.

105. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клиничко-лабораторной оценки (обзор литературы). Ч. 2 / Л. М. Цепов, Л. Ю. Орехова, А. И. Николаев [и др.] // Пародонтология. – 2005. – № 3 (36). – С. 35–39.

106. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, И. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17–21.

107. Ферментные системы при воспалении пародонта человека / Ю. А. Петрович [и др.] // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы : тез. докл. 1 Республ. конф. по патофизиологии с междунар. участием. – Москва, 1996. – С. 270–271.

108. Хоменко Л. О. Взаємозв'язок гормональних дисфункцій та захворювань тканин пародонта у дівчаток / Л. О. Хоменко, Т. О. Майборода, О. І. Остапко // Новини стоматології. – 1998. – № 4 (17). – С. 41–44.

109. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л. М. Цепов, Е. А. Михеева, Н. А. Голеева, М. М. Нестерова // Пародонтология. – 2010. – № 1 (54). – С. 3–7.

110. Цепов Л. М. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям / Л. М. Цепов, А. И. Николаева, Н. А. Голева // Пародонтология. – 2008. – № 2. – С. 3–9.

111. Чумакова Ю. Г. Генерализованный пародонтит: структура нуждаемости в специализированной стоматологической помощи / Ю. Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2007. – № 6. – С. 24–31.

112. Чумакова Ю. Г. Сравнительная оценка антимикробной активности препаратов на основе хлоргексидина на микрофлору пародонтальных карманов / Ю. Г. Чумакова, Д. И. Бороденко // Современ. стоматология. – 2016. – № 2. – С. 33–37.

113. Шмелева Е. В. Побочные эффекты гормональных контрацептивов / Е. В. Шмелева, Л. Е. Зиганшина, И. Г. Салихов // Казан. мед. журн. – 2006. – Т. 87, № 5. – С. 366–369.

114. Шмидт Д. В. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д. В. Шмидт, Л. В. Шмагель, Л. А. Мозговая // Стоматология. – 2008. – № 4. – С. 33–38.

115. Щепотін І. Б. Сучасні уявлення про молекулярні механізми дії естрогенів / І. Б. Щепотін, О. С. Зотов, Є. С. Козачук // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 10–15.

116. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – Киев : ГФЦ, 2005. – 50 с.

117. Якушева Л. В. Гормонозависимые механизмы развития воспалительно-деструктивных процессов в пародонтальных тканях // Acta Medica Eurasica. – 2019. – № 2. – С. 29–43.

118. Янушевич О. О. Матриксные металлопротеиназы и пародонтит: состояние проблемы и перспективы / О. О. Янушевич, В. А. Почтаренко, Н. С. Борзикова // Клин. стоматология. – 2011. – № 3 (59). – С. 80–82.

119. Янушевич О. О. Роль половых гормонов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) / О. О. Янушевич, О. Н. Сырбу // Рос. стоматология. – 2014 – Т. 7, № 1. – С. 3–7.

120. Ясиновский М. А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек / М. А. Ясиновский. – Харьков : Госмедиздат УРСР, 1931. – 164 с.

121. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy / D. Cohen, L. Fridman, J. Shapiro, G. Kyle // J. Periodontol. – 1969. – Vol. 40. – P. 563–570.

122. Abd-Ali E. H. The effect of oral contraceptive on the oral health with the evaluation of Salivary IgA and Streptococcus mutans in some Iraqi women / E. H. Abd-Ali, N.T. Shaker // Marietta Daily J. – 2013.– Vol. 10, №1. – P. 52–63.

123. Abdollahi M. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use / M. Abdollahi, M. Cushman, F. R. Rosendaal // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 89, № 3. – P. 493–498.

124. Acharya S. Factors affecting oral health-related quality of life among pregnant women. / S. Acharya, P.V. Bhat // *Int. J. Dent Hyg.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 102–107.

125. Almstedt Shoepe H. Oral contraceptive use in young women is associated with lower bone mineral density than that of controls / H. Almstedt Shoepe, C. M. Snow // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1538–1544.

126. Arumugam M. A comparative evaluation of subgingival occurrence of *Candida* species in periodontal pockets of female patients using hormonal contraceptives and non-users—A clinical and microbiological study / M. Arumugam, H. Seshan, B. Hemanth // *Oral Health Dent Manag.* – 2015. – V. 14, № 4. – P. 206–211.

127. Association between efficacy and body weight or body mass index for two low-dose oral contraceptives / R. T. Burkman, A. C. Fisher, G. J. Wan [et al.] // *Contraception.* – 2009. – Vol. 79, № 4. – P. 424–427.

128. Association between metabolic syndrome and periodontal disease / O. M. Andriankaja, S.Sreenivasa, R. Dunford, E. DeNardin // *Australian Dental J.* – 2010. – Vol. 55. – P. 252–259.

129. Association between oral contraceptive use and interleukin-6 levels and periodontal health / S. Z. Farhad, V. Esfahanian, M. Mafi [et al.]. // *J. Periodontol & Implant Dent.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 13–18.

130. Association between Pathogens and Periodontal Status of Chinese Women during Pregnancy and within One Year after Delivery / Z. Huang, Z. Chen, L. He [et al.] // *Int. J. Oral Dental Health.* – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 1–7.

131. Batchelor P. Is periodontal disease a public health problem? / P. Batchelor // *Br. Dent. J.* – 2014. – Vol. 217, № 8. – P. 405–409.

132. Bergmann A. Daytime variations of interleukin-1beta in gingival crevicular fluid / A. Bergmann, R. Deinzer // *Eur. J. Oral Sciences.* – 2008. – Vol. 116. – P. 18–22.

133. Bhardwaj A. Effect of Androgens, Estrogens and Progesterone on Periodontal Tissues / A. Bhardwaj // J. Orofacial Research. – 2012. – Vol. 2. – P. 165–170.

134. Bone gain in young adult women / R. R. Recker, K. M. Davies, S. M. Henders [et al.] // JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P. 2403–2408.

135. Bone mineral density in a cohort of adolescents during use of norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives and after discontinuation of norethisterone enanthate / M. E. Beksinska, I. Kleinschmidt, J. A. Smit, T. M. Farley // Contraception. – 2009. – Vol. 79. – P. 345–349.

136. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study / B. A. Cromer, A. E. Bonny, M. Stager [et al.] // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90. – P. 2060–2067.

137. Borisenko A. V. Comparative periodonto-protective effectiveness of diosmin or quercetin in rats which received hormonal contraceptive / A. V. Borisenko, A. P. Levitsky, T. V. Vatankha // J. Education, Health Sport. – 2017. – Vol. 7, № 8. – P. 786–796.

138. Borisenko A. V. Experimental approval of the application of bioflavonoid angioprotector for compensation of the influence of hormonal contraceptives on parodont / A. V. Borisenko, T. V. Vatankha // Dentscher Wissenschaftlerold. German Science Herald. – 2018. – № 2. – P. 15–20.

139. Borisenko A. V. The nearest results of treatment of periodontal diseases in women taking oral contraceptives / A. V. Borisenko, T. V. Vatankha // Dentscher Wissenschaftlerold. German Science Herald. – 2019. – № 3. – P. 47–50.

140. Bowen D. M. Darby and Walsh Dental Hygiene: Theory and Practice / D. M. Bowen, J. A. Pieren. – 3rd ed. – 2010. – P. 402–410.

141. Brian J. N. Common endocrine disorder can have a profound effect on the quality of life for women / J. N. Brian, D. N. Heine // RDH. – 2004. – Vol. 24, № 52. – P. 54–56.

142. Brunner Huber L. R. Obesity and oral contraceptive failure: findings from the 2002 National Survey of Family Growth / L. R. Brunner Huber, J. L. Toth // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 166, № 11. – P. 1306–1311.

143. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight / B. S. Michalowicz, J. S. Hodges, M. J. Novak [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 308–314.

144. Characteristics of salivary profiles of oestradiol and progesterone in premenopausal women / R. T. Jr. Chatterton, E. T. Mateo, N. Hou [et al.] // *J. Endocrinology.* – 2005. – Vol. 186. – P. 77–84.

145. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells / N. Silva, N. Dutzan, M. Hernandez [et al.] // *J. Clin. Periodontology.* – 2008. – Vol. 35. – P. 206–214.

146. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women / R. M. Brennan, R. J. Genco, K. M. Hovey [et al.] // *J. Periodontology.* – 2007. – Vol. 78. – P. 2104–2111.

147. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum / M. Gursoy, R. Pajukanta, T. Sorsa, E. Kononen // *J. Clinical Periodontology.* – 2008. – Vol. 35. – P. 576–583.

148. Clinical Review: Sex steroids and the periosteum--reconsidering the roles of androgens and estrogens in periosteal expansion / D. Vanderschueren, K. Venken, J. Ophoff [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 378–382.

149. Combination contraceptives: effects on weight / M. F. Gallo, L. M. Lopez, D. A. Grimes [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – № 1. – P. 57–61.

150. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline / S. Pfeifer [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 1. – P. 43–51.

151. Combined hormonal contraceptives use and bone mineral density changes in adolescent and young women in a prospective population-based Canada-wide observational study / T. S. Brajic, C. Berger, K. Schlammerl [et al.] // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 227–236.

152. Common oral manifestations during pregnancy: A Review / S. Barak [et al.] // *J. Obst. & Gynecol. Survey.* – 2003. – Vol. 58. – P. 624–628.

153. Comparison of experimental gingivitis with persistent gingivitis: differences in clinical parameters and cytokine concentrations / R. Deinzer, U. Weik, V. Kolb-Bachofen, A. Herforth // *J. Periodontal Research.* – 2007. – Vol. 42. – P. 318–324.

154. Concentration of interleukin-1beta and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis / J. R. Gonzales, J. M. Herrmann, R. H. Boedeker [et al.] // *J. Clinical Periodontology.* – 2001. – Vol. 28. – P. 544–549.

155. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data / M. Ziemann, J. Guillebaud, E. Weisberg [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77, № 2. – P. 13–18.

156. Current oral contraceptive status and periodontitis in young adults / B. H. Mullally, W. A. Coulter, J. D. Hutchinson, H. A. Clarke // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1031–1036.

157. Curtis M. A. The role of the microbiota in periodontal disease / M. A. Curtis, P. I. Diaz, T. E. Van Dyke // *Periodontology 2000.* – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 14–25.

158. Cytokines in gingival crevicular fluid of adolescents and young adults / J. Kamma, A. Mombelli, K. Tsinidou [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 7–10.

159. Dahlen G. Microbiological diagnostics in oral diseases / G. Dahlen // *J. Acta Odontol. Scand.* – 2006. – Vol. 64, № 3. – P. 164–168.

160. Deepa M. S. Women, hormones, and oral health / M. S. Deepa // *Int. J. Women's Dental Council.* – 2013. – № 1. – P. 15–20.

161. Demir T. The changes in the T-lymphocyte subsets in a population of Turkish children with puberty gingivitis / T. Demir // *J. Paediatr. Dent.* – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 206–212.

162. Demmer R. T. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis / R. T. Demmer, P. N. Papapanou // *Periodontology* 2000. – 2010. – Vol. 53. – P. 28–44.

163. Demonstration of mitochondrial oestrogen receptor β and oestrogen-induced attenuation of cytochrome c oxidase subunit I expression in human periodontal ligament cells / D. Jönsson, J. Nilsson, M. Odenlund [et al.] // *Arch. Oral Biology.* – 2007. – Vol. 52, №7. – P. 669–676.

164. Dental plaque-induced gingival conditions / S. Murakami, B. L. Mealey, A. Mariotti, I. L. C. Chapple // *J. Periodontol.* – 2018. – Vol. 89, № 1. – P. 17–27.

165. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls / B. A. Cromer, M. Stager, A. Bonny [et al.] // *J. Adolesc. Health.* – 2004. – Vol. 35. – P. 434–441.

166. Detrimental effect of oral contraceptives on parameters of bone mass and geometry in a cohort of 248 young women / M. Hartard, C. Kleinmond, M. Wiseman [et al.] // *Bone.* – 2007. – Vol. 40. – P. 444–450.

167. Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index for Treatment Needs (CPITN) / J. Ainamo, D. Barmes, G. Beagri [et al.] // *Int. Dent. J.* – 1982. – Vol. 32. – P. 281–291.

168. Dhon M. History of oral contraception / M. Dhon // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2010. – Vol. 15, № 2. – P. 512–518.

169. Differential cytokine expression by human dendritic cells in response to different *Porphyromonas gingivalis* capsular serotypes / R. Vernal, R. Leon, A. Silva [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 823–829.

170. Dinger J. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment / J. Dinger, T. Do Minh, S. Moehner // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2010. – Vol. 19. – P. 214–217.

171. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? / L. M. Adriaens [et al.] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 1. – P. 72–81.

172. Drospirenone detected in postmortem blood of a young woman with pulmonary thromboembolism: A case report and review of the literature / N. Idota, M. Kobayashi, D. Miyamori [et al.] // *Leg. Med. (Tokyo)*. – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 109–115.

173. Dye B.A. Global periodontal disease epidemiology / B.A. Dye // *Periodontology 2000*. – 2012. – Vol. 58. – P. 10–25.

174. Edelman A. B. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review / A. B. Edelman, G. Cherala, F. Z. Stanczyk // *Contraception*. – 2010. – Vol. 82, № 4. – P. 314–323.

175. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population / N. P. Lang, M. S. Tonetti, J. Suter [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2000. – Vol. 35. – P. 102–107.

176. Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on dental outcomes: systematic review of the literature and pharmacoeconomic analysis / I. E. Allen, M. Monroe, J. Connelly [et al.] // *Management Care Interface*. – 2000. – Vol. 13. – P. 93–99.

177. Effect of the menstrual cycle on inflammatory cytokines in the periodontium / M. Khosravisamani, G. Maliji, S. Seyfi [et al.] // *Periodontal Res.* – 2014. – V. 49, № 6. – P. 770–776.

178. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density / C. Nappi, A. Di Spiezio Sardo, E. Greco [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – P. 53–60.

179. Effects of depot medroxyprogesterone acetate and 20-microgram oral contraceptives on bone mineral density / A. B. Berenson, M. Rahman, C. R. Breitkopf, L. X. Bi // *Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 112. – P. 788–799.

180. Effects of estrogen dose and progestogen type on venous thrombotic risk associated with oral contraceptives: results of the MEGA case-control study / A. Van Hylckama Vlieg, F. M. Helmerhorst, J. P. Vandenbroucke [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. 2921–2924.

181. Effects of hormonal contraceptives on the periodontium in a population of rural Sri-Lanken women / A. Tilakaratne, M. Soory, A. W. Ranasinghe [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 753–757.

182. Effects of sex steroid receptor specificity in the regulation of skeletal metabolism / T. F. Tozum, M. Oppenlander, A. J. Koh-Paige [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2004. – Vol. 75. – P. 60–70.

183. Estrogen receptor- β is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands / H. Välimaa, S. Savolainen, T. Soukka [et al.] // *J. Endocrinology*. – 2004. – Vol. 180, № 1. – P. 55–62.

184. Estrogen regulates DNA synthesis in human gingival epithelial cells displaying strong estrogen receptor β immunoreactivity / D. Nebel, G. Bratthall, E. Ekblad [et al.] // *J. Periodontal Research*. – 2011. – Vol. 46, № 5. – P. 622–628.

185. Estrogen replacement in women of fertile years with hypopituitarism / P. M. Mah, J. Webster, P. Jonsson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5964–5969.

186. Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study / E. Pikkarainen, M. Lehtonen-Veroma, T. Mottonen [et al.] // *Contraception*. – 2008. – Vol. 78. – P. 226–231.

187. Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy – a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization / J. C. Prior, V. R. Seifert-Klaus, D. Giustini [et al.] // *J. Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 146–154.

188. Etiological analysis of initial colonization of periodontal pathogens in oral cavity / J. R. Cortelli, D. R. Aquino, S. C. Cortelli [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, № 4. – P. 1322–1329.

189. Falcón-Pasapera G. S. Prevotella intermedia and periodontal disease in pregnant women / G. S. Falcón-Pasapera B. E. Falcón-Guerrero // Revista Odontológica Basadrina. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. 54–58.

190. Farrell S. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers / S. Farrell, M. Ide, R. F. Wilson // J. Clin. Periodontol. – 2006. – Vol. 33, № 2. – P. 115–120.

191. Fischer C. C. Influence of the menstrual cycle on the oral microbial flora in women: a case-control study including men as control subjects / C. C. Fischer, R. E. Perrson, G. R. Perrson // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 10. – P. 1966–1973.

192. Fruzzetti F. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptive / F. Fruzzetti, A. Cagnacci // Open Access J. Contraception. – 2018. – Vol. 9. – P. 75–79.

193. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease / S. P. Engebretson, J. T. Grbic, R. Singer, I. B. Lamster // J. Clinical Periodontology. – 2002. – Vol. 29. – P. 48–53.

194. Genco R. J. Risk factors for periodontal disease / R. J. Genco, W. S. Borgnakke // Periodontology 2000. – 2013. – Vol. 62. – P. 59–94.

195. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters / E. Figuero, A. Carrillo-de-Albornoz, D. Herrera, A. Bascones-Martínez // J. Clin. Periodontol. – 2010. – Vol. 37. – P. 220–229.

196. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm / A. Carrillo-de-Albornoz, E. Figuero, D. Herrera, A. Bascones-Martínez // J. Clin Periodontol. – 2010. – Vol. 37, № 3. – P. 230–240.

197. Gingival changes during pregnancy: III. Impact of clinical, microbiological, immunological and socio-demographic factors on gingival inflammation / A. Carrillo-de-Albornoz, E. Figuero, D. Herrera, A. Bascones // J. Clinical Periodontology. – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 272–283.

198. Global burden of severe tooth loss: a systematic review and metaanalysis / N. J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya [et al.] // *J. Dental Resreach.* – 2014. – Vol. 93. – P. 20–28.

199. Green J. C. The oral hygiene index: A method for classifying oral hygiene status / J. C. Green, J. R. Vermillion // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1960. – Vol. 61. – P. 172–175.

200. Green J. C. The simplified oral hygiene index / J. C. Green, J. R. Vermillion // *JADA.* – 1964. – № 68. – P. 7–13.

201. Grimes D. A. Epidemiologic research using administrative databases. Garbage in Garbage out / D. A. Grimes // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, № 5. – P. 1018–1019.

202. Gronich N. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study / N. Gronich, I. Lavi, G. Rennert // *CMAJ.* – 2011. – Vol. 183, № 18. – P. 1319–1325.

203. Güncü G. N. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium. Review of literature / G. N. Güncü, T.F Tözüm, F. Çafglayan // *Australian Dental J.* – 2005. – Vol. 50, № 3. – P. 138–145.

204. Hamed N. A. Effects of Oral Contraceptives Intake On the Gingiva / N. A. Hamed, K. B. Mirza, M. S. AL-Rubaie // *The Iraqi Postgraduate Medical Journal.* – 2010. – Vol. 9. – № 3. – P. 335–341.

205. Heinemann K. Comparative risks of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel / K. Heinemann, L. A. J. Heinemann // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 132–135.

206. Henry Y. M. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density / Y. M. Henry, D. Fatayerji, R. Eastell // *Osteoporos. Int.* – 2004. – Vol. 15. – P. 263–273.

207. Holt V. L. Body weight and risk of oral contraceptive failure / V. L. Holt, K. L. Cushing-Haugen, J. R. Daling // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99, № 5. – P. 820–827.

208. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study / O. Lidegaard, E. Løkkegaard, A. L. Svendsen, C. Agger // *BMJ.* – 2009. – Vol. 339. – P. 2890–2893.

209. Hormonal influence on periodontal tissues during premenstrual and preovulatory periods / C. Meghana, S. S. Maloth, S. S. Salavadi [et al.] // *Int. J. Periodontol. Implantol.* – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 76–78.

210. Hormone-Related Events and Periodontitis in Women / M. Romandini, H. Shin, P. Romandini, A. L. M. Cordaro // *J. Clinical Periodontology.* – 2020. – Vol. 47, №4. – P. 429–441.

211. Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor β in human periodontal ligament cells / D. Jönssonab, G. Anderssonb, E. Ekblada [et al.] // *Archives of Oral Biology.* – 2004. – Vol. 49, № 1. – P. 85–88.

212. Impact of oral contraceptives on periodontal health / S. Prachi, S. Jitender, C. Rahul [et al.] // *Afr. Health Sci.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1795–1800.

213. Influence of combined oral contraceptives on the periodontal condition / R. S. Domingues, B. F. Ferraz, S. L. Gregghi [et al.] // *J. Appl. Oral Sci.* – 2012. – Vol. 20, № 2. – P. 253–259.

214. Influence of hormonal variation on periodontal tissues during premenstrual and preovulatory periods / S. P. Souza [et al.] // *J. Research Dentistry.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 129–137.

215. Influence of female sex hormones on periodontium: A case series / Z. Jafri [et al.] // *J. Natural Science, Biology Medicine.* – 2015. – Vol. 6. – P. 146–149.

216. Interleukin-11, interleukin-1beta, interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases / O. O. Yucel, E. Berker, S. Gariboglu, H. Otlu // *J. Clin. Periodontology.* – 2008. – Vol. 35. – P. 365–370.

217. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States 2003–2008 / E. M. Okoroh, C. Hooper, H. K. Atrash [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207. – P. 377–381.

218. Jeffcoat M. K. The association between osteoporosis and oral bone loss / M. K. Jeffcoat // *J. Periodontology.* – 2005. – Vol. 76. – P. 2125–2132.

219. Jick S. S. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data / S. S. Jick, R. K. Hernandez // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 2151–2155.

220. Jönsson D. The biological role of the female sex hormone estrogen in the periodontium—studies on human periodontal ligament cells / D. Jönsson // *Swed. Dent. J. (Suppl.)*. – 2007. – Vol. 12, № 187. – P. 11–54.

221. Kalkwarf K. L. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans / K. L. Kalkwarf // *J. Periodontol.* – 1978. – Vol. 49, № 11. – P. 560–563.

222. Kawahara K. Expression and intracellular localization of progesterone receptors in cultured human gingival fibroblasts / K. Kawahara, A. Shimazu // *J. Periodontal Res.* – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 242–246.

223. Khader Y. S. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis / Y. S. Khader, Q. Ta'ani // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, № 2. – P. 161–165.

224. Kinane D. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents / D. Kinane, M. Podmore, J. Ebersole // *Periodontol 2000.* – 2001. – Vol. 26. – P. 54–91.

225. Kinane D. F. Causation and pathogenesis of periodontal disease / D. F. Kinane // *Periodontology.* – 2001. – Vol. 25. – P. 192.

226. Kinnby B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid / B. Kinnby, L. Matsson, B. Astedt // *J. Periodontal Research*. – 1996. – Vol. 31. – P. 271–277.

227. Kornman K. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look / K. Kornman // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1560–1568.

228. Kumar P. S. Sex and the subgingival microbiome: Do female sex steroids affect periodontal bacteria? / P. S. Kumar // *Periodontology 2000*. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P.103–124.

229. Lang N. P. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* / N. P. Lang, J. Lindhe. – Somerset : Wiley Blackwell, 2015. – 1480 p.

230. lifetime of normal hormonal events and their impact on periodontal Health / E. Marcuschamer, C. E. Hawley, I. Speckman [et al.] // *Perinatol. Reprod. Hum.* – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 53–64.

231. Lii S. Y. Bacteriological analysis of subgingival plaque in adolescents / S. Y. Lii, Q. Shi, S. H. Yang // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2008. – Vol. 43. – № 12. – P. 737–740.

232. Lindhe J. *Clinical periodontology & implant dentistry* / J. Lindhe, T. Karring, N. Lang. – 5-th ed. – Wiley-Blackwell, 2008. – P. 307–327.

233. Lipson S. F. Normative study of age variation in salivary progesterone profiles / S. F. Lipson, P. T. Ellison // *J. Biosocial Science*. – 1992. – Vol. 24. – P. 233–244.

234. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index systems / H. Löe // *J. Periodontol.* – 1967. – Vol. 38. – P. 610–612.

235. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use / S. D. Reed, D. Scholes, A. Z. LaCroix [et al.] // *Contraception*. – 2003. – Vol. 68. – P. 177–182.

236. Longitudinal study of salivary proteinases during pregnancy and postpartum / M. Gürsoy, E. Könönen, T. Tervahartiala [et al.] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 4. – P. 496–503.

237. Lowry O. N. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosebrougt, A. L. Porr // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

238. Mahajan A. Oral Contraceptives Induced Gingival Overgrowth – A Clinical Case Report / A. Mahajan, S. Ritesh // *POJ Dent Oral Care.* – 2017. – № 1. – P. 1–5.

239. Makarenko O. Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids / O. Makarenko, A. Levitsky // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 4, № 8. – P. 451–456.

240. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases / A. Mariotti // *Ann. Periodontol.* – 1999. – № 4. – P. 7–17.

241. Mariotti A. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium / A. Mariotti, M. Mawhinney // *Periodontology 2000.* – 2013. – Vol. 61. – P. 69–88.

242. Mariotti A. Estrogen & extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation & protein production / A. Mariotti // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76. – P. 1391–1397.

243. Martins S. L. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review / S. L. Martins, K. M. Curtis, A. F. Glasier // *Contraception.* – 2006. – Vol. 73. – P. 445–469.

244. McCauley L. K. Estrogen receptors in skeletal metabolism: lessons from genetically modified models of receptor function / L. K. McCauley, T. F. Tözüm, T. J. Rosol // *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.* – 2002. – Vol. 12. – P. 89–100.

245. Mealey B. L. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium / B. L. Mealey, A. J. Moritz // *Periodontology 2000.* – 2003. – Vol. 32. – P. 59–81.

246. Merja A. N. Effect of pregnancy on periodontal and dental health / A. N. Merja // *Acta Odontol. Scandinavica.* – 2002. – Vol. 60. – P. 257–264.

247. Mitova N. Saliva diagnostics of sex hormones and subgingival microflora in children in puberty / N. Mitova, M. Rasheva Rashkova, C. Lazarova-Popova // *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. – 2019. – Vol. 33. – P. 1–7.

248. Miyagi M. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes / M. Miyagi, M. Morishita, Y. Iwamoto // *J. Periodontology*. – 1993. – Vol. 64. – P. 1075–1078.

249. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. Identification of «highresponder» and «low-responder» subjects / L. Trombelli, D. N. Tatakis, C. Scapoli [et al.] // *J. Clin. Periodontology*. – 2004. – Vol. 31. – P. 239–252.

250. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: interleukin-1 gene cluster polymorphisms / C. Scapoli, D. N. Tatakis, E. Mamolini, L. Trombelli // *J. Periodontology*. – 2005. – Vol. 76. – P. 49–56.

251. Morani A. Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alfa and beta in epithelial tissues / A. Morani, M. Warner, J. A. Gustafsson // *J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 264, № 2. – P. 128–142.

252. Morishita M. Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes / M. Morishita, M. Miyagi, Y. Iwamoto // *J. Periodontology*. – 1999. – Vol. 70. – P. 757–760.

253. Moss K. L. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women / K. L. Moss, J. D. Beck, S. Offenbacher // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32, № 5. – P. 492–498.

254. Mühlemann H. R. Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis / H. R. Mühlemann, S. Son // *Helv. Odontol. Acta.* – 1971. – Vol. 15. – P. 107–110.

255. Nassrawin N. A. The effects of the oral contraceptive pill on the gingival and periodontal health / N. A. Nassrawin, W. A. Al-Najdawi, W. A. Shakkoury // *J. R. Nav. Med. Serv.* – 2010. – Vol. 17, №1. – P. 7–9.

256. Navel jewelry artifacts and intravertebral variation in spine bone densitometry in adolescents and young women / S. M. Ott, L. E. Ichikawa, A. Z. LaCroix, D. Scholes // *J. Clin. Densitom.* – 2009. – Vol. 12. – P. 84–88.

257. Nebel D. Functional importance of estrogen receptors in the periodontium / D. Nebel // *Swed. Dent. J. (Suppl.)*. – 2012. – Vol. 22. – P. 11–66.

258. Newman and Carranza's Clinical Periodontology / M. Newman, H. Takei, P. Klokkevold, F. Carranza. – 13th ed. – St. Louis : Saunders, 2018. – 944 p.

259. Nirola A. Ascendancy of Sex Hormones on Periodontium during Reproductive Life Cycle of Women / A. Nirola, P. Batra, J. Kaur // *J. Int. Clin. Dental Res. Organization*. – 2018. – Vol. 10, №1. – P. 3–11.

260. Nobuko K. Periodic exacerbation of gingival inflammation during the menstrual cycle / K. Nobuko, I. Yoshihiro // *J. Oral Science*. – 2005. – Vol. 47. – P. 159–164.

261. Oestrogen regulates proliferation, osteoblastic differentiation, collagen synthesis and periostin gene expression in human periodontal ligament cells through oestrogen receptor beta / A. Mamalis, C. Markopoulou, A. Lagou, I. Vrotsos // *Arch. Oral Biology*. – 2011. – Vol. 56, № 5. – P. 446–455.

262. One-year adolescent bone mineral density and bone formation marker changes through the use or lack of use of combined hormonal contraceptives / A.D.C.B. Rizzo, T.B.L. Goldberg [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2019. – Vol. 95, № 5. – P. 567–574.

263. Oral and vulvar changes in pregnancy / R. Torgerson, M. Marnach, A. Bruce, R. Rogers // *Clin. Dermatology*. – 2006. – Vol. 24. – P. 122–132.

264. Oral contraceptive failures and body weight: findings in a large cohort study / M. Vessey [et al.] // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. – 2001. – Vol. 27, № 2. – P. 90–91.

265. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women / D. Scholes, L. Ichikawa, A. Z. LaCroix [et al.] // *Contraception*. – 2010. – Vol. 81, № 1. – P. 35–40.

266. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study / T. Lloyd, D. S. Taylor, H. M. Lin [et al.] // *Fertil Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 734–738.

267. Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited / J. C. Dinger [et al.] // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* – 2009. – Vol. 35, № 4. – P. 211–213.

268. Oral Health and Oral Contraceptive - Is it a Shadow behind Broad Day Light? A Systematic Review / A. Irfaan [et al.] // *J. Clin. Diagnostic Research.* – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. 1–6.

269. Oral Health in Pregnancy / E. Hartnett, J. Haber, B. Krainovich-Miller [et al.] // *J. Obstet Gynecol. Neonatal Nurs.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 565–573.

270. Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men / A. Gorman, E. K. Kaye, C. Apovian [et al.] // *J. Clinical Periodontology.* – 2012. – Vol. 39. – P. 107–114.

271. Pack A. R. C. Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy / A. R. C. Pack, M. E. Thomson // *J. Clin. Periodontology.* – 1980. – Vol. 7. – P. 402–414.

272. Papapanou P. N. Advances in periodontal epidemiology: a retrospective commentary / P. N. Papapanou // *J. Periodontology.* – 2014. – Vol. 85. – P. 877–879.

273. Parma C. Parodontopathien / C. Parma, I. A. Verlag. – Leipzig, 1960. – 203 p.

274. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review / M. A. Martinez-Maestre, C. Gonzalez-Cejudo, G. Machuca [et al.] // *Climacteric.* – 2010. – Vol. 13. – P. 523–529.

275. Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE2 in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study [Электронный ресурс] / C. L. Uriza Suciú [et al.] // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume.* – 2018. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2018/7027683>.

276. Periodontal health in a group of pregnant women / B. Cormos-Suciú [et al.] // *Acta Medica Transilvanica.* – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 292–294.

277. Periodontal medicine / L. F. Rose, R. G. Genco, D. W. Cohen, B. L. Mealey. – Hamilton, Ontario, BC : Decker, 2000. – 273 p.

278. Periodontal status in a sample of Senegalese women using hormonal contraception / A. Seck-Diallo, M. L. Cissé, H. M. Benoist [et al.] // *Odontostomatol. Trap.* – 2008. – Vol. 31, № 121. – P. 36–42.

279. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth / O. Dörtbudak, R. Eberhardt, M. Ulm, G. R. Persson // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 45–52.

280. Perno M. Estrogen: potion or poison / M. Perno // *Access.* – 2002. – Vol. 16. – P. 10–19.

281. Perry R. J. The role of sex steroids in controlling pubertal growth / R. J. Perry, C. Farquharson, S. F. Ahmed // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2008. – Vol. 68. – P. 4–15.

282. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women / C. L. Westhoff, A. H. Torgal, E. R. Mayeda [et al.] // *Contraception.* – 2010. – Vol. 81, № 6. – P. 474–480.

283. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women / S. Mornar, L. N. Chan, S. Mistretta [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207, № 2. – P. 1–6.

284. Polak D. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/*Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response / D. Polak, A. Wilensky, L. Shapira [et al.] // *J. Clin. Periodontology.* – 2009. – Vol. 36. – P. 406–410.

285. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications / J. L. Ebersole, M. J. Steffen, S. C. Holt [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 162. – P. 550–559.

286. Potts M. Child survival, the role of family planning / M. Potts. – Research triangle park North Carolina : Family Health International, 1991. – 156 p.

287. Pregnancy-Related Ecological Shifts of Salivary Microbiota and its Association with Salivary Sex Hormones [Электронный ресурс] / C. Niu, T. Dong, W. Jiang [et al.] // Research Square. – 2020. – Режим доступа: <https://www.researchsquare.com/article/rs-54822/v1>.

288. Preshaw P. M. Experimental gingivitis in women using oral contraceptives / P. M. Preshaw, M. A. Knutsen, A. Mariotti // J. Dent. Res. – 2001. – Vol. 80. – P. 2011–2015.

289. Preshaw P. M. Oral contraceptives and the periodontium / P. M. Preshaw // Periodontol 2000. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 125–159.

290. Prevalence of anaerobic bacteria (*P. gingivalis*) as major microbial agent in the incidence periodontal diseases by meta-analysis / M. Rafiei, F. Kiani, K. Sayehmiri [et al.] // J. Dent (Shiraz). – 2018. – Vol. 19. – P. 232–242.

291. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, L.R. Curtin [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 13. – P. 1549–1555.

292. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV) / B. Holtfreter, T. Kocher, T. Hoffmann [et al.] // J. Clinical Periodontology. – 2010. – Vol. 37. – P. 211–219.

293. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010 / P. Eke, B. A. Dye, L. Wei [et al.] // J. Dental Resreach. – 2012. – Vol. 91. – P. 914–920.

294. Principles of periodontology / A. Dentino, S. Lee, J. Mailhot, A. F. Hefti // Periodontology 2000. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 16–53.

295. Progesterone «receptors» in human gingiva / J. Vittek, P. R. Munnangi, G. G. Gordon [et al.] // IRSC Med. Sci. – 1982. – Vol. 10. – P. 381–384.

296. Progesterone modulates the proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells / G. Yuan, C. Cai, J. Dai [et al.] // Calcified Tissue International. – 2010. – Vol. 87. – № 2. – P. 158–167.

297. Providing dental care to pregnant patients: a survey of Oregon general dentists / C. E. Huebner, P. Milgrom, D. Conrad, R. S. Lee // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2009. – Vol. 140, № 2. – P. 211–222.

298. Ramamurthy J. Role of estrogen and progesterone in the periodontium / J. Ramamurthy // *Res. J. Pharm. Biol. Chemical Sciences.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 1540–1547.

299. Rana M. J. Tracing long-term trajectories of contraceptive practice across 185 countries / M. J. Rana, S. Goli // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. e0205927.

300. Raymond E. G. Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: Putting the risks into perspective / E. G. Raymond, A. E. Burke, E. Espey // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 1039–1044.

301. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users / S. Sidney, T. C. Cheetham, F. A. Connell [et al.] // *Contraception.* – 2013. – Vol. 87. – P. 93–100.

302. Recurrent aphthous stomatitis / R. P. Stephen [et al.] // *J. Clin. Dermatology.* – 2000. – Vol. 18. – P. 569–578.

303. Reddy P. Effects of Oral contraceptives on the oral cavity / P. Reddy, S. Jamadar, N. Chaitanyababu // *Ind. J. Dental Advancement.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 1274–1276.

304. Reid R. L. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Pill Scares and Public Health / R. L. Reid // *JOGC.* – 2011. – Vol. 33, № 11. – P. 1150–1155.

305. Relationship of duration of oral contraceptive therapy on human periodontium-A clinical, radiological and biochemical study / G. Vijay [et al.] // *Ind. J. Dent. Adv.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 168–174.

306. Relationship of periodontal clinical parameters with bacterial composition in human dental plaque / H. Fujinaka, T. Takeshita, H. Sato [et al.] // *Arch. Microbiol.* – 2013. – Vol. 195, № 6. – P. 371–383.

307. Riggs B. L. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton / B. L. Riggs, S. Khosla, J. Melton // *Endocr. Rev.* – 2002. – Vol. 23. – P. 279–302.

308. Risk of thromboembolism in women taking EE/DRSP and other oral contraceptives / J. D. Seeger [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 110. – P. 587–593.

309. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study / J. Dinger, A. Assmann, S. Möhner [et al.] // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 123–129.

310. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested casecontrol study based on UK General Practice Research Database / L. Parkin, K. Sharples, R. K. Hernandez, S. S. Jick // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 2139–2141.

311. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population based matched cohort analysis / S. T. Bird, A. G. Hartzema, J. M. Brophy [et al.] // *CMAJ.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1503–1507.

312. Russel A. L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease / A. L. Russel // *J. Dent. Res.* – 1956. – Vol. 36. – P. 922–925.

313. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel / S. Funk, M. M. Miller, D. R. Mishell [et al.] // *Contraception.* – 2005. – Vol. 71, № 5. – P. 319–326.

314. Saini R. Oral contraceptives alter oral health / R. Saini, S. Saini, S. Sharma // *Ann. Saudi Med.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 243–249.

315. Salameh R. M. The periodontal status during pregnancy and intake of contraceptives / R. M. Salameh. – MSC thesis 2000, College of Dentistry, Baghdad University. – 2000. – P. 56–62.

316. Sharma P. An Update on the Links Between Periodontal Health and General Health / P. Sharma // *Primary Dental Journal*. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 22–27.

317. Scapoli C. Role of IL-6, TNF-A and LT-A variants in the modulation of the clinical expression of plaque-induced gingivitis / C. Scapoli, E. Mamolini, L. Trombelli // *J. Clin. Periodontology*. – 2007. – Vol. 34. – P. 1031–1038.

318. Serum levels of progesterone and estradiol in menopausal women and users of hormonal contraceptives undergoing dental treatment / A. Della, G. Perin, A. C. Meneses Rêgo [et al.] // *J. Pharmacol. Chem. Biol. Sciences*. – 2019. – Vol. 1, № 1. – P. 168–176.

319. Shapiro S. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives :a review of two recently published studies / S. Shapiro, J. Dinger // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. – 2010. – Vol. 36. – P. 33–38.

320. Shiau H. J. Influence of sex steroids on inflammation and bone metabolism / H. J. Shiau, M. E. Aichelmann-Reidy, M. A. Reynolds // *Periodontology 2000*. – 2014. – Vol. 64. – P. 81–94.

321. Shin J. Y. The effects of sex hormones on the expression of ODF and OPG in human gingival fibroblast and periodontal ligament cell at normal menstruation cycle and menopause / J. Y. Shin, D. H. Baek, S. B. Han // *Int. Arch. Oral Biol*. – 2007. – Vol. 32. – P. 61–73.

322. Silness J. Periodontal disease in pregnancy (II). Correlation between oral hygiene and periodontal condition / J. Silness, H. Loe // *Acta Odontol. Scandinavica*. – 1964. – Vol. 22. – P. 121–135.

323. Soory M. Hormonal factors in periodontal disease / M. Soory // *Dent. Update*. – 2000. – Vol. 27, № 8. – P. 380–383.

324. Souza P. C. The role of cytokines in inflammatory bone loss / P. C. Souza, U. H. Lerner // *J. Mol. Cel. Immunology*. – 2013. – Vol. 42, № 7. – P. 555–652.

325. Specific estrogen receptors in human gingiva / J. Vittek, M. R. Hernandez, E. J. Wenk [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1982. – Vol. 54. – P. 608–612.

326. Steinberg B. J. Women's Oral Health Issues / B. J. Steinberg // J. California Dental Assoc. – 2000. – Vol. 28. – P. 663–667.

327. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women / L. M. Lopez, D. A. Grimes, K. F. Schulz, K. M. Curtis // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – № 5. – P. 23–27.

328. Sumanth S. Clinical management of an unusual case of gingival enlargement / S. Sumanth, K. M. Bhat, G. S. Bhat // J. Contemp. Dent. Pract. – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 88–94.

329. Taichman L. S. Evaluation of the relation ship between oral contraceptive use and periodontal diseases in US women / L. S. Taichman, S. A. Eklund // The 81st. general session of the international association for dental research. Goteborg, June 25-28, 2003,. – Goteborg, 2003. – P. 25–28.

330. The association between current low-dose oral contraceptive pills and periodontal health: a matched-case-control study / A. Haerian Ardakani, A. Moeintaghavi, M. R. Talebi-Ardakani [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. – 2010. – V.11, № 3. – P. 33–40.

331. The effect of menstrual cycle on periodontal health / E. E. Machtei, D. Mahler, H. Sanduri, M. Peled // J. Periodontol. – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 408–412.

332. The effect of sociocultural status on periodontal conditions in pregnancy / F. Yalcin, E. Eskinazi, M. Soydinc [et al.] // J. Periodontology. – 2002. – Vol. 73. – P. 178–182.

333. The effects of progesterone on matrix metalloproteinases in cultured human gingival fibroblasts / C. A. Lapp, J. E. Lohse, J. B. Lewis [et al.] // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74, № 3. – P. 277–288.

334. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives / A. L. Nightingale, R. A. Lawrenson, E. L. Simpson [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2000.– Vol. 5, № 4. – P. 265–274.

335. The expression of estrogen receptors and the effects of estrogen on human periodontal ligament cells / M. Cao, L. Shu, J. Li [et al.] // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2015. –Vol. 37. – P. 329–335.

336. The impact of oral contraceptives on women's periodontal health and the subgingival occurrence of aggressive periodontopathogens and *Candida* species / M. I. Brusca Rosa, A. O. Albaina, M. D. Moragues [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 7. – P. 1010–1018.

337. The influence of oral contraceptive therapy on the periodontium-duration of drug therapy / C. L. Pankhurst, I. M. Waite, K. A. Hicks [et al.] // *J. Periodontol.* – 1981. – Vol. 9. – P. 617–620.

338. The influence of oral contraceptives on the periodontium / S. Sambashivaiah, P. D. Rebentish, R. Kulal, S. Bilichodmath // *J. Health Sci.* – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 1–7.

339. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women / E. Markou, B. Eleana, T. Lazaros, K. Antonios // *Open Dent J.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 114–119.

340. The interplay of lipopolysaccharide-binding protein and cytokines in periodontal health and disease / L. Ren, Z. Q. Jiang, Y. Fu [et al.] // *J. Clin. Periodontology.* – 2009. – Vol. 36. – P. 619–626.

341. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults / Y. E. Kwon, J. E. Ha, D. I. Paik [et al.] // *J. Clinical Periodontology.* – 2011. – Vol. 38. – P. 781–786.

342. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the EURAS on OCs / J. C. Dinger [et al.] // *Contraception.* – 2007. – Vol. 75. – P. 344–354.

343. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women / J. A. Kanis, A. Oden, O. Johnell [et al.]. / *Osteoporos Int.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1033–1046.

344. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population / D. B. Petitti, G. Piaggio, S. Mehta [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 736–744.

345. Tilakaratne A. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women / A. Tilakaratne, M. Soory, A. W. Ranasinghe [et al.] // *J. Clin. Periodontology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 787–792.

346. Time as a factor in the identification of subjects with different susceptibility to plaque-induced gingivitis / L. Trombelli, C. Scapoli, G. Calura, D. N. Tatakis // *J. Clin. Periodontology.* – 2006. – Vol. 33. – P. 324–328.

347. Topical use of a metronidazole gel in the treatment of sites with symptoms of recurring chronic inflammation / T. Leiknes, K. N. Leknes, O. E. Boe [et al.] // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, № 8. – P. 1538–1544.

348. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis / F. A. Akalin, E. Baltacioglu, A. Alver, E. Karabulut // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. – P. 457–467.

349. Trends in prescribing patterns of hormonal contraceptives for adolescents / S. H. O'Brien, E. E. Kaizar, M. A. Gold, K. J. Kelleher // *Contraception.* – 2008. – Vol. 77. – P. 264–269.

350. Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: effects of personality traits, social support and stress / L. Trombelli, C. Scapoli, D. N. Tatakis, L. Grassi // *J. Clin. Periodontology.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1143–1150.

351. Trussell J. Much ado about little: obesity, combined hormonal contraceptive use and venous thrombosis / J. Trussell, K. A. Guthrie, E. B. Schwarz // *Contraception*. – 2008. – Vol. 77, № 3. – P. 143–146.

352. Trussell J. Obesity and oral contraceptive pill failure / J. Trussell, K. A. Guthrie, E. B. Schwarz // *Contraception*. – 2009. – Vol. 79, № 5. – P. 334–338.

353. Tsalikis L. Crevicular fluid levels of interleukin-1alpha and interleukin-1beta during experimental gingivitis in young and old adults / L. Tsalikis, E. Parapanisiou, A. Bata-Kyrkou [et al.] // *J. Int. Acad. Periodontology*. – 2002. – № 4. – P. 5–11.

354. US Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1–86.

355. Vatankha T. Periodontal tissue status in women taking oral contraceptives / T. Vatankha // *Annual young medical scientists conference : abstr. October 27–29, 2017, Kyiv. – Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. – 2017. – № 2 (102). – P. 46.

356. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark. 2001–10 / O. Lidegaard, L. H. Nielson, C. W. Skovlund [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – P. 2990–2994.

357. Vestergaard P. Fracture risk in very young women using combined oral contraceptives / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // *Contraception*. – 2008. – Vol. 78. – P. 358–364.

358. Vitale S. G. Dental management in pregnancy: Recent trends / S. G. Vitale, S. Privitera, F. A. Gulino // *Clin. Experim. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, № 5. – P. 638–642.

359. Walsh J. S. Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study / J. S. Walsh, R. Eastell, N. F. Peel // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 1317–1323.

360. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials / P. Coney, K. Washenik, R. G. Langley [et al.] // *Contraception*. – 2001. – Vol. 63, № 6. – P. 297–302.

361. Wu M. Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy [Электронный ресурс] / M. Wu, S. Chen, S. Jiang / *Med. Inflammation*. – 2015. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/623427>.

ДОДАТОК А
СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Ватанха Т. В. Вплив біофлавоноїдного ангіопротектора на стан пародонта у щурів, які отримували гормональний контрацептив / Т. В. Ватанха, А. П. Левицький, А. В. Борисенко // Вісник стоматології. – 2017. – Т. 25, № 3 (100). – С. 2–6. *(Особистий внесок: брала участь в плануванні експерименту, забору матеріалу, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

2. Борисенко А. В. Стан тканин пародонта у жінок, які приймають оральні контрацептиви / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 2 (91). – С. 34–35. *(Особистий внесок: проводила обстеження пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

3. Борисенко А. В. Особливості лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні контрацептиви // А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха // Сучасна стоматологія. – 2018. – № 5 (94). – С. 24–27. *(Особистий внесок: проводила лікування пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

4. Borisenko A. V. Comparative periodontoprotective effectiveness of diosmin or qvercetin in rats which received hormonal contraceptive / A.V. Borisenko, A.P. Levitsky, T.V. Vatankha // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – Vol. 7, № 8. – P. 786–796. *(Особистий внесок: брала участь в плануванні експерименту, забору матеріалу, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

5. Borisenko A. V. Experimental approval of the application of bioflavonoid angioprotector for compensation of the influence of hormonal contraceptives on parodont / A. V. Borisenko, T. V. Vatankha // Dentscher

Wissenschaftherold. German Science Herald. – 2018. – № 2. – P. 15–20. (Особистий внесок: брала участь в плануванні експерименту, забору матеріалу, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).

6. Borisenko A.V. The nearest results of treatment of periodontal diseases in women taking oral contraceptives / A.V. Borisenko, T.V. Vatankha // Dentscher Wissenschaftherold. German Science Herald. – 2019. – № 3. – P. 47–50. (Особистий внесок: проводила обстеження пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).

7. Борисенко А. В. Оцінка ефективності лікування захворювань тканин пародонта у жінок, які приймають гормональні контрацептиви за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії / А. В. Борисенко, Т. В. Ватанха, С. Є. Мостовий // World science. – 2019. – Vol. 2, № 9 (49). – P. 9–14. (Особистий внесок: проводила обстеження пацієнток, провела аналіз та узагальнення результатів та підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Пат. 131972, МПК (2006.01), А61К 6/00, А61К 36/00. Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви / Ватанха Т. В. ; патентовласник Ватанха Т. В. – № u 2018 08147 ; заявл. 23.07.2018 ; опубл. 11.02.2019. – Бюл. 3. (Особистий внесок: розробка формули, впровадження).

9. Vatankha T. Periodontal tissue status in women taking oral contraceptives / T. Vatankha, A. V. Borysenko // Annual young medical scientists conference : abstr. October 27–29, 2017, Kyiv. – Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2017. – Спец. вип. № 2 (102). – P. 46.

10. Борисенко А. В. Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс / А. В. Борисенко, А. П. Левицкий, Т. В. Ватанха // Topical Issues of Science and Education : Proceedings of the International Scientific Conference, July 17, 2017, Warsaw, Poland. – Warsaw, 2017. – Vol. 4. – P. 21–25.

ДОДАТОК Б
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

– «Periodontal tissue status in women taking oral contraceptives» – Annual young medical scientists conference (October 27–29, 2017, Kyiv) – усна доповідь.

– «Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс» – Topical Issues of Science and Education (July 17, 2017, Warsaw, Poland) – постерна доповідь.

ДОДАТОК В

ПАТЕНТ

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 131972

**СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У
ЖІНОК, ЯКІ ПРИЙМАЮТЬ ОРАЛЬНІ ГОРМОНАЛЬНІ
КОНТРАЦЕПТИВИ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.02.2019.

Заступник Міністра економічного розвитку і торгівлі України

Ю.П. Бровченко



ДОДАТОК Г
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО
ДОСЛІДЖЕННЯ У ЛІКУВАЛЬНИЙ ПРОЦЕС ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я

ДОДАТОК Г 1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КНП «Криворізька
міська стоматологічна поліклініка
№5» КМР»

Беляєва І. В.

«16» 03



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження : Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, проф. Борисенко, асис.Ватанха Т.В.

3. Джерело інформації асис. Ватанха Т.В. патент на корисну модель № 131972 від 11.02.2019 р

4. Де і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство "Криворізька міська стоматологічна поліклініка №5" Криворізької міської ради

19 серпня 2019 року

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 18

5. Результати застосування методу за період з 19.08.2019р. по 15.03.2020р.

Позитивні (кількість спостережень): 17

Не визначені: 1

Негативні: 0

Ефективність впровадження: покращення стану тканин пародонту, збільшення періоду ремісії

7. Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження

З ав. Віг. Гама

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора
КНП «Криворізька МСКП №2» КМР



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження : Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, проф. Борисенко, асис.Ватанха Т.В.

3. Джерело інформації асис. Ватанха Т.В. патент на корисну модель № 131972 від 11.02.2019 р

4. Де і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка №2» Криворізької міської ради

26 серпня 2019 року

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 21

5. Результати застосування методу за період з 26.08.2019р. по 15.03.2020р.

Позитивні (кількість спостережень): 21

Не визначені: 0

Негативні: 0

Ефективність впровадження: Пригнічення запалення тканин пародонту на тривалий час

7. Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Кравцов М. С.

« 17 03 2020р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о.директора
КНП «Криворізька міська
стоматологічна клінічна
поліклініка №1» КМР

М. І. Бонь

20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження : Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, проф. Борисенко, асис.Ватанха Т.В.

3. Джерело інформації асис. Ватанха Т.В. патент на корисну модель № 131972 від 11.02.2019 р

4. Де і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська стоматологічна клінічна поліклініка №1» Криворізької міської ради

22 серпня 2019 року

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 19

5. Результати застосування методу за період з 22.08.2019р. по 15.03.2020р.

Позитивні (кількість спостережень): 19

Не визначені: 0

Негативні: 0

Ефективність впровадження: досягнення стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті .

7. Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Борис М. І.



«16. 03 2022 р.

«Затверджую»

Головний лікар

ОКУ «Чернівецька обласна

консультативна стоматологічна поліклініка»

Пріську В.В.



Pruska 20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження : Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, проф. Борисенко, асис.Ватанха Т.В.

3. Джерело інформації асис. Ватанха Т.В. патент на корисну модель № 131972 від 11.02.2019 р

4. Де і коли впроваджено:
ОКУ «Чернівецька обласна консультативна стоматологічна поліклініка»
назва лікувального закладу

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 30

5. Результати застосування методу за період з 14.01.2019р по 17.12. 2019р.

Позитивні (кількість спостережень): 29

Не визначені: 1

Негативні: —

Ефективність впровадження: висока, досяглася
виразний клінічний ефект лікування

7. Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження: Завідувачка відділенням терапевтичної стоматології *Avramich* Аврамич Д.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
Комунального підприємства
"Полтавський обласний центр
стоматології — стоматологічна
поліклініка"
д.мед.н., професор Скрипников П.М.

« 14 » 05 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, кафедра терапевтичної стоматології, ас. Ватанха Т.В.

3. Джерело інформації Ватанха Т.В. Патент на корисну модель «Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви», № 131972 від 11.02.2019 р

4. Автор: Ватанха Т.В.

5. Назва лікувально-профілактичного закладу: КП "Полтавський обласний центр стоматології — стоматологічна клінічна поліклініка.

6. Строки впровадження: березень 2019 – травень 2020.

7. Загальна кількість клінічних спостережень: 12 осіб.

8. Ефективність впровадження: проведено лікування жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви та мають прояви генералізованого пародонтиту, сприяє швидкому зникненню клінічних проявів захворювання у найближчі терміни спостережень та стійкій ремісії через 12 місяців у 80% пролікованих хворих.

Завідуюча терапевтичним відділенням
к.мед.н.

« 14 » 05 2020 р.



Розколупа Н.В.

ДОДАТОК Д
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО
ДОСЛІДЖЕННЯ У НАВЧАЛЬНИ ПРОЦЕС

ДОДАТОК Д 1


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор УСЦ ХНМУ
к.мед.н. Бірюкова М.М.
« 26 » _____ 20 22 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви».
2. **Ким запропоновано:** Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, (проф. Борисенко, асис.Ватанха Т.В.), адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601.
3. **Джерело інформації:** Пат. 131972 Україна, МПК А61К 6/00, А61К 36/00. Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви / Т.В. Ватанха. - № 201808147; заявл. 23.07.2018; опубл. 11.02.2019., Бюл. № 3.
4. **Де впроваджено:** Де впроваджено: в лікувальний процес відділення терапевтичної стоматології УСЦ ХНМУ та кафедри терапевтичної стоматології ХНМУ.
5. **Загальна кількість клінічних спостережень:** 15.
6. **Результати застосування методу за період з 24.02.2019 по 25.02.2020 р.:**
Позитивні (кількість спостережень) – 15;
Негативні (кількість спостережень) – 0;
Невизначені (кількість спостережень) – 0.
7. **Ефективність впровадженням за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** спосіб лікування захворювань пародонту у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви дозволив пригнітити на тривалий час запалення тканин пародонту та ріст мікрофлори у пародонтальних кишнях.
8. **Зауваження та пропозиції:** рекомендовано до практичного впровадження в лікувальний процес.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням терапевтичної
стоматології

 О.В. Духовська

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

професор Вакалюк І.П.

« 10 » 12 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження : Спосіб лікування захворювань пародонта у жінок, які приймають оральні гормональні контрацептиви.

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, проф. Борисенко, асис.Ватанха Т.В.

3. Джерело інформації асис. Ватанха Т.В. патент на корисну модель № 131972 від 11.02.2019 р

4. Де і коли впроваджено Івано- Франківський національний медичний університет

назва лікувального закладу

2.05.2019року

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 11

5. Результати застосування методу за період з 2.05.2019р. - 6.112019

Позитивні (кількість спостережень): 9

Не визначені: 2

Негативні: -

Ефективність впровадження: висока

7. Зауваження, пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження

д.мед.,н., професор

завідувач кафедри терапевтичної стоматології

доц. к.мед.,н.

доц. к.мед.,н.

Герелюк В.І.

Кукурудз Н.І

Плавюк Л.Ю.