

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЕРГЕСЬВА АННА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.314.17-002.2-07-085. 381.032:611.732

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ОКЛЮЗІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ**

22 «Охорона здоров'я»

221 «Стоматологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ А. В. Сергєєва

Науковий керівник – Борисенко А. В., доктор медичних наук, професор
кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти Національного
медичного університету імені О. О. Богомольця, професор

Київ-2025

АННОТАЦІЯ

Сергеева А.В. «Клініко-лабораторне обґрунтування діагностики та лікування оклюзійних порушень у хворих на генералізований пародонтит»

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, МОЗ України, Київ, 2025.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності діагностики та лікування генералізованого пародонтиту початкового – І ступеня, хронічного перебігу шляхом використання комплексу цифрових та імунологічних методів діагностики для впровадження сучасних алгоритмів лікування. Запальні захворювання пародонта залишаються однією з проблем сучасної стоматології, тому що спостерігається неухильне зростання захворюваності серед населення молодого віку понад 80%, з практично безперервним рецидивуючим перебігом [\[125\]](#), [\[302\]](#). Особливості розвитку та невчасна професійна діагностика початкового ступеня хронічного перебігу генералізованого пародонтиту призводить до подальшого руйнування зубощелепної системи людини в молодому віці [\[301\]](#).

У зв'язку з цим необхідне вдосконалення комплексних програм щодо своєчасної діагностики та методів лікування генералізованого пародонтиту початкового – І ступеня, хронічного перебігу. Недооцінка цієї важливості веде до збільшення рухомості зубів, формування вогнищ місцевої інфекції та інтоксикація організму, що призводить до подальшого видалення зубів, утворення деформації зубних рядів та психосоматичних ускладнень у людей. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: підвищення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит початкового – І ступеня, хронічного перебігу, на основі вивчення функціональних показників оклюзійних порушень, імунологічних маркерів локального запалення, зміни ендотелію судин мікроциркуляторного русла.

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ:

1. Оптимізувати діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів на генералізований пародонтит початкового – I ступеня, хронічного перебігу, ускладнений вторинною оклюзійною травмою.
2. Визначити клінічну значимість виявлених оклюзійних порушень у пацієнтів на генералізований пародонтит початкового – I ступеня хронічного перебігу, на основі клінічних, сучасних цифрових рентгенологічних та функціональних методів діагностики.
3. Виявити взаємозв'язок між клінічними проявами та оклюзійними порушеннями у тканинах пародонта внаслідок вторинної оклюзійної травми у пацієнтів молодого віку на генералізований пародонтит початкового – I ступеня, хронічного перебігу.
4. Вивчити стан місцевої імунної відповіді за ступенем активності прозапального маркера ФНП- α та судинного ендотеліального фактора VEGF-A у порівняльних зонах пародонта, залежно від вираженості клінічних проявів та проявів вторинної травматичної оклюзії.
5. Запропонувати оптимізацію комплексної схеми лікування генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня, хронічного перебігу, ускладненого травматичною оклюзією, з урахуванням виявлених клініко-патогенетичних змін та місцевих імунологічних порушень та визначити її ефективність.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики, наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Враховуючи мету та обсяг запланованих завдань було використано наступні **методи дослідження**: ретроспективний аналіз медичних карток, загальноклінічні, лабораторні – імунологічні, рентгенологічні, функціональні – T-scan дослідження, статистичні.

Дизайн дослідження було побудовано на принципах послідовної реалізації чотирьох основних етапів.

На першому етапі проводилася робота з науковою літературою, згідно з якою були поставлені мета, завдання дослідження, вивчення архівного медичного матеріалу з даної теми на базі досліджень Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця за 2015-2020 рік, проводилося комплексне обстеження, що склало 80 пацієнтів і формування клінічних груп, що передбачало рентгенографію, оформлення первинної документації. Проведено індексну оцінку стану тканин пародонта, професійну гігієну порожнини рота обстежуваних пацієнтів, над- та під'ясеневий скейлінг, контроль гігієни.

На другому етапі проводилася синхронізована діагностика передчасних контактів апаратом T-scan III (Tekscan, США) за допомогою програмного забезпечення T-Scan 9.0. Здійснювався забір геморагічного ексудату з пародонтальних кишень із різних порівняльних топічних зон, де зберігалася хронічне запалення в пародонті та в області супраконтактів, та у пацієнтів контрольної групи. Отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 133203 «Спосіб забору геморагічного ексудату з пародонтальних кишень» від 05.02.2025.

На третьому етапі виконано корекцію оклюзії методом послідовного вибіркового пришліфування супраконтактів, заміна некоректних фотокомпозитних реставрацій, з багаторазовими контрольними порівняльними дослідженнями за допомогою копіювального паперу, та програмним забезпеченням апаратом Tekscan III. Паралельно проводилося клінічне дослідження стану гігієни ротової порожнини, запалення тканин пародонта з урахуванням показників індексної оцінки.

Четвертий етап. Проводилося заплановане лікування у двох підгрупах основної групи пацієнтів: 0-1 із традиційними методами лікування, 0-2 з додатковим використанням I-PRF. Ефективність лікувальних заходів у всіх підгрупах оцінювали через 1 та 3 місяці після останньої процедури лікування.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що генералізований пародонтит початкового - I ступеня, хронічного перебігу відбувається на тлі

вторинних оклюзійних порушень, за рахунок супраконтактів, травматичних вузлів. У 87,5% обстежених пацієнтів молодого віку (18-44 років) виявлено фотополімерне композиційне реставрування жувальних та контактних поверхонь зубів. Додаткове проведення контролю змикання зубів за рахунок копіювального паперу (80, 20 мкм), використання функціонального методу Т-скан, проведення ортопантомографії та 3D комп'ютерної томографії щелеп виявили диференціацію міжщелепних контактів зубів, порушення оклюзійних співвідношень та отримання дисбалансу оклюзійної площини. У роботі доведено, що у 88,3% обстежених хворих на генералізований пародонтит початкового - I ступеня, хронічного перебігу виявлено порушення оклюзійного навантаження на пародонт, за рахунок некоректного пломбування зубів, каріозного процесу I, II класу за Блемом. Розбалансування навантаження передбачає вибіркове порушення системи мікроциркуляції в пародонті, на фоні існуючого дистрофічно-запального процесу, що супроводжується клітинно-специфічними спрямованими реакціями, які регулюються фагоцитами, лімфоцитами, ендотеліальними клітинами. Таким чином, трофічні зміни які пов'язані з гемодинамікою, опосередковані визначеною інтерцитокіновою відповіддю (показники ФНП- α) та станом ендотелію судин (показники VEGF-A).

Показники місцевої вродженої імунної відповіді за рахунок внутрішньоклітинної та позапозаклітинної активності катіонних білків нейтрофілоцитів переконливо підтверджують значне порушення фагоцитозу від 22,3% до 39,17% у пародонтальних кишнях, (відносно даних контролю), а там де відбуваються супраконтакти від 43,7% до 51,3% ($P < 0,01$). Статистичне збільшення вмісту ФНП- α до 6 разів (568%) в ділянках супраконтактів, при порівнянні з вмістом де відбувається хронічне запалення у пародонтальних кишнях, реєструється підвищенням до 2 разів (207%) ($P < 0,05$), вірогідність статистичної різниці по відношенню з даними показників контрольної групи обстежених. Активність вмісту VEGF-A має тотожну орієнтацію. При хронічному запаленні вміст у пародонтальних

кишенях збільшується на 22%, а в ділянках супраконтактів до 4 разів (370%), ($P < 0,05$). Отримані результати дають змогу дослідити, визначити послідовність та об'єм лікувальних заходів для лікарів-пародонтологів.

Доцільність впровадження існуючих методів діагностики (ортопантомографії, 3D комп'ютерної томографії, Т-скан дослідження) мають практичне значення для визначення судинних розладів та структурної дезорганізації комплексу тканин пародонта у пацієнтів з генералізованим пародонтитом початкового – І ступеня, що також підтверджуються науковими імунологічними дослідженнями. Це обумовлює послідовність та алгоритм проведення методів та засобів лікування для отримання неоваскуляризації та пролонгації фази стабілізації захворювання.

Отримані розбіжності результатів клінічних пародонтологічних індексів між обстеженнями стану пародонтальних кишень, де відбувається хронічне запалення та порівняно у зонах з наявністю супраконтактів. Визначається збільшення глибини пародонтальних кишень на 29,15% (0,8 -1,2мм), втрата клінічного прикріплення зростає на 35,2% індекс рецесії ясен – на 30,28%, кровотечі II ступеню з пародонтальних кишень у 72,8% пацієнтів і становить 2,74 бали, пародонтальний індекс збільшується на 35,29% – при дослідженні в зонах супраконтактів.

Проведений аналіз отриманих результатів дозволив провести доцільність дослідження, стосовно діагностики дисбалансу процесів ремоделювання пародонта у хворих на генералізований пародонтит початкового - І ступеню, хронічного перебігу за рахунок Т-скан дослідження та рентгенологічних методів. Цифровий метод діагностики – 3Д-КТ дозволяє виявити площину, ступінь (інтенсивність) та об'єм плямистого остеопорозу, як ведучого рентгенологічного симптому якісного порушення верхівок міжальвеолярних перетинок. Інтенсивність остеопорозу як ознака динамічних функціонально-морфологічних змін, з точки зору доказової медицини, визначається у вигляді гістограми та цифровими показниками денситометрії, у обраних діагностичних ділянках.

Порівняльний аналіз виявив збільшення показника інтенсивності остеопору на 47,8%. Отримані графіки змінення аксіальної площини, протрузії, при бічних рухах нижньої щелепи за допомогою T-scan III, виявили порушення контактних поверхонь по силі та часу експозиції. Цей метод переконливо продемонстрував наявність супраконтактів та травматичних вузлів у обстежених пацієнтів, що є об'єктивним графічним, динамічним показником. Розбіжності з вимірюванням надлишкового навантаження на контактні поверхні зубів методом Т-скан у порівнянні з традиційним використанням лише двостороннього копіювального паперу становить 52,7%. Отримані дані комплексного обстеження дозволили рекомендувати введення методом I-PRF (ін'єкційний метод ведення) аутогемолітичної плазми збагаченої фібрином, активними сполуками, факторами росту тромбоцитів, лейкоцитами. Отримані результати динаміки основних клінічних та імунологічних показників дозволяють рекомендувати застосований метод лікування. Показники ФНП- α (як основного цитокіна активності прозапальної реакції), VEGF-A (як основного показника стану ендотелію судин мікроциркуляторного русла у пародонатльних кишнях) та активність нейтрофілоцитів у пацієнтів 0-2 підгрупи, котрі отримали додатково I-PRF, через 3 місяці спостереження повертаються у межі нормальних контрольних показників. У 0-1 підгрупи пацієнтів, де проводилася традиційна схема лікування першої фази ГП, без введення I-PRF, порівняльні клінічні та імунологічні показники через 3 місяці відрізняються від контрольних на 32% –58%, ($P < 0,01$) Це дало змогу рекомендувати I-PRF як ефективний додатковий протизапальний аутогемолітичний метод лікування ГП початкового - I ступеня, хронічного перебігу пацієнтам молодого віку (18-44 років), для покращення місцевого стану пародонта та отримання ефективного лікування, формування фази стабілізації захворювання.

Ключові слова: генералізований пародонтит, місцевий імунітет, імунологічні показники, Т-скан, оклюзія, I-PRF, рентгенологічні симптоми, індексна оцінка, гігієнічні індекси.

ANNOTATION

Sergeieva A.V. "Clinical and laboratory substantiation of diagnosis and treatment of occlusal disorders in patients with generalized periodontitis"

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in the specialty 221 "Dentistry". – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation presents the theoretical substantiation and practical solution of an urgent problem of dentistry – improving the efficiency of diagnosis and treatment of generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course by using a complex of digital and immunological diagnostic methods for the implementation of modern treatment algorithms.

Inflammatory periodontal diseases remain one of the problems of modern dentistry, due to the steady increase in morbidity among the young population over 80%, with an almost continuous recurrent course [125], [302]. The features of development and untimely professional diagnosis of the initial stage of the chronic course of generalized periodontitis lead to further destruction of the dentoalveolar system in young age [301]. In this regard, it is necessary to improve comprehensive programs for timely diagnosis and methods of treatment of generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course. Underestimation of this importance leads to an increase in tooth mobility, the formation of foci of local infection and intoxication of the body, resulting in further tooth extraction, deformation of the dental arches, and psychosomatic complications in people.

PURPOSE OF THE STUDY: to improve the effectiveness of treatment of patients with generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course, with manifestations of traumatic occlusion, based on the study of functional indicators of occlusal disorders, immunological markers of local inflammation, changes in the endothelium of microcirculatory vessels.

TASKS OF THE STUDY:

1. To optimize the diagnostic algorithm for examining patients with GP of the initial – I degree, chronic course, complicated by secondary occlusal trauma.
2. To determine the clinical significance of detected occlusal disorders in patients with generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course, based on clinical, modern digital radiological, and functional diagnostic methods.
3. To identify the relationship between clinical manifestations and occlusal disorders in periodontal tissues due to secondary occlusal trauma in patients with generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course in young age.
4. To study the state of the local immune response by the degree of activity of the pro-inflammatory marker TNF- α and the vascular endothelial factor VEGF-A in comparative zones of the periodontium, depending on the severity of clinical and functional disorders.
5. To propose the optimization of a comprehensive treatment scheme for generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course, complicated by traumatic occlusion, taking into account the identified clinical-pathogenetic changes and local immunological disorders.

The design of this study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at Bogomolets National Medical University.

Taking into account the purpose and scope of the planned tasks, the following research methods were used: retrospective analysis of medical records, general clinical, laboratory – immunological, radiological, functional – T-scan studies, statistical methods. The study design was built on the principles of consistent implementation of four main stages.

At the first stage, work with scientific literature was carried out, according to which the purpose and tasks of the research were set, the study of archival medical materials on this topic based on the research of the Dental Medical Center of Bogomolets National Medical University for 2015-2020, comprehensive

examination was conducted, totaling 80 patients and the formation of clinical groups, which included radiography, and preparation of primary documentation. An index assessment of the periodontal tissue condition, professional oral hygiene of the examined patients, supra- and subgingival scaling, and hygiene control were conducted.

At the second stage, synchronized diagnostics of premature contacts was carried out using the T-scan III device (Tekscan, USA) with the T-Scan 9.0 software. Hemorrhagic exudate was collected from periodontal pockets from different comparative topographic zones where chronic inflammation persisted in the periodontium and in the area of supracontacts, and in patients of the control group. A certificate of copyright registration for the work No. 133203 "Method of collection of hemorrhagic exudate from periodontal pockets" dated 05.02.2025 was obtained.

At the third stage, occlusion correction was performed by the method of sequential selective grinding of supracontacts, replacement of incorrect photocomposite restorations, with multiple control comparative studies using copying paper and T-Scan III software. In parallel, a clinical study of the oral hygiene state, inflammation of periodontal tissues was conducted taking into account the index assessment indicators.

The fourth stage. Planned treatment was carried out in two subgroups of the main group of patients: 0-1 with traditional treatment methods, 0-2 with additional use of I-PRF. The effectiveness of therapeutic measures in all subgroups was evaluated at 1 and 3 months after the last treatment procedure.

As a result of the conducted research, it was established that generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course occurs against the background of secondary occlusal disorders due to supracontacts and traumatic nodes. In 87.5% of examined young patients (18–44 years old) photopolymer composite restoration of occlusal and contact surfaces of teeth was found. Additional control of teeth occlusion using copying paper (80, 20 μm), use of the functional T-scan method, orthopantomography, and 3D computed tomography of the jaws revealed

differentiation of intermaxillary tooth contacts, occlusal relationship disorders, and imbalance of the occlusal plane.

It was proven that in 88.3% of examined patients with generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course, an occlusal load violation on the periodontium was found due to incorrect tooth fillings, carious process of I, II class by Black. Load imbalance assumes selective disturbance of the microcirculatory system in the periodontium against the background of the existing dystrophic-inflammatory process, accompanied by cell-specific targeted reactions regulated by phagocytes, lymphocytes, endothelial cells.

Thus, trophic changes related to hemodynamics are mediated by the determined intercytokine response (TNF- α indicators) and the state of vascular endothelium (VEGF-A indicators). Indicators of local innate immune response due to intracellular and extracellular activity of neutrophilic cationic proteins convincingly confirm significant impairment of phagocytosis from 22.3% to 39.17% in periodontal pockets (relative to control data), and where supracontacts occur from 43.7% to 51.3% ($P < 0.01$). A statistical increase in TNF- α content up to 6 times (568%) in the areas of supracontacts, compared to the content in areas of chronic inflammation in periodontal pockets, was recorded with an increase up to 2 times (207%) ($P < 0.05$), the statistical difference relative to the control group of examined patients. The activity of VEGF-A content has a similar orientation. In chronic inflammation, its content in periodontal pockets increases by 22%, and in the areas of supracontacts up to 4 times (370%) ($P < 0.05$). The obtained results allow investigating and determining the sequence and volume of therapeutic measures for periodontists.

The feasibility of introducing existing diagnostic methods (orthopantomography, 3D computed tomography, T-scan research) has practical significance for determining vascular disorders and structural disorganization of the periodontal tissue complex in patients with generalized periodontitis of the initial – I degree, which is also confirmed by scientific immunological studies. This

determines the sequence and algorithm of methods and means of treatment to achieve neovascularization and prolongation of the disease stabilization phase.

The obtained differences in clinical periodontal indices between examinations of the condition of periodontal pockets with chronic inflammation and comparatively in zones with supracontacts were revealed.

An increase in the depth of periodontal pockets by 29.15% (0.8–1.2 mm), clinical attachment loss increase by 35.2%, gingival recession index – by 30.28%, grade II bleeding from periodontal pockets in 72.8% of patients amounting to 2.74 points, periodontal index increases by 35.29% – during the study in the areas of supracontacts. The analysis of the obtained results made it possible to substantiate the feasibility of studying the diagnosis of periodontal remodeling imbalance in patients with generalized periodontitis of the initial – I degree, chronic course using T-scan and radiological methods.

The digital diagnostic method – 3D-CT allows detecting the area, degree (intensity), and volume of spotty osteoporosis, as the leading radiological symptom of qualitative disturbances of the apexes of interdental septa. The intensity of osteoporosis, as a sign of dynamic functional-morphological changes from the point of view of evidence-based medicine, is determined in the form of a histogram and digital densitometry indicators in selected diagnostic areas.

Comparative analysis revealed an increase in osteoporosis intensity by 47.8%. The obtained axial plane changes, protrusion, and lateral movements of the mandible graphs using T-scan III revealed disturbances of contact surfaces in strength and exposure time. This method convincingly demonstrated the presence of supracontacts and traumatic nodes in the examined patients, which is an objective graphical dynamic indicator. The discrepancy in measuring excessive load on tooth contact surfaces by T-scan compared to traditional use of bilateral copying paper was 52.7%. The obtained comprehensive examination data allowed recommending the injection method of I-PRF (injectable method) – autologous fibrin-enriched plasma with active compounds, platelet growth factors, leukocytes. The obtained results of the dynamics of the main clinical and immunological indicators allow

recommending the applied treatment method. TNF- α indicators (as the main cytokine of pro-inflammatory reaction activity), VEGF-A (as the main indicator of the state of the vascular endothelium in periodontal pockets), and neutrophilic activity in patients of subgroup 0-2 who additionally received I-PRF return to normal control indicator limits after 3 months of observation.

In subgroup 0-1 patients, where the traditional treatment scheme of the first phase of GP without I-PRF was conducted, the comparative clinical and immunological indicators differ from the control by 32%–58% ($P < 0.01$).

This made it possible to recommend I-PRF as an effective additional anti-inflammatory autologous method of treatment for GP of the initial – I degree, chronic course for young patients (18–44 years old), to improve the local condition of the periodontium and to achieve effective treatment and stabilization phase formation of the disease.

Keywords: generalized periodontitis, local immunity, immunological indicators, T-scan, occlusion, I-PRF, radiological symptoms, index assessment of periodontal tissues, hygiene indices.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сергєєва, А. (2024). Патогенетичне обґрунтування застосування методики і-PRF при лікуванні генералізованого пародонтиту за даними дослідження наукової літератури. Вісник стоматології, 128(3), 56–60. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.10>
2. Sergeieva, A. (2024). Доцільність проведення комплексного сучасного рентгенологічного обстеження хворих на генералізований маргінальний періодонтит хронічного перебігу. Вісник стоматології, 127(2), 24–29. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-52-2.4>
3. Сергєєва, А. (2024). Роль травматичних вузлів у підтримці запалення пародонта у хворих на генералізований пародонтит, хронічний перебіг. Інновації в стоматології, (1), 32–37. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.6>
4. Sergeyeva, A., & Pidgaina O. (2025). Клініко-лабораторна оцінка результатів обстеження хворих на генералізований пародонтит, ускладнений травматичною оклюзією. Вісник стоматології, 129(4), 75–83. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.14>

ЗМІСТ

АННОТАЦІЯ	2
ANNOTATION.....	8
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ КЛІНІКО-МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ТА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ПОЧАТКОВОГО – І СТУПЕНЯ, ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. ЗАКОНОМІРНОСТІ ФОРМУВАННЯ ЛОКАЛЬНОГО І СИСТЕМНОГО ІМУННИХ ВІДПОВІДЕЙ У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ	28
1.2 ХРОНІЧНА ТРАВМА, ЯК ОЗНАКА ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ, МЕТАБОЛІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАРАДОНТІ. ЗАКОНОМІРНОСТІ ФОРМУВАННЯ ЛОКАЛЬНОГО ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ В ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ.....	43
1.3 ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОКАЗНИКІВ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН ТА ВАСКОЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО РОСТУ ТРОМБОЦИТІВ.....	50
1.4 ОСНОВНІ НАПРАВЛЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДИКИ I-PRF.....	62
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	71
2.1 ПРОГРАМА ТА ЕТАПИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ... ..	71
2.2 КЛІНІЧНІ МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ	74
2.3 ІМУНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	77
2.4 РЕНТГЕНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	79

2.5 Т-СКАН ДОСЛІДЖЕННЯ.....	80
2.6 МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОЇ СТАТИСТИКИ.....	81
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ	
3.1 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ І ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПОЧАТКОВОГО – І СТУПЕНЮ, ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ З ВТОРИННОЮ ОКЛЮЗІЙНОЮ ТРАВМОЮ.....	83
3.2 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МІСЦЕВИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЧИХ ПОРУШЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА СТАН ЗАПАЛЕННЯ ПАРОДОНТА.....	94
3.3 АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОКЛЮЗІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ.....	99
РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПОЧАТКОВОГО - І СТУПЕНЮ, ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ З ВТОРИННОЇ ТРАВМАТИЧНОЮ ОКЛЮЗІЄЮ.....	
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	137
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
ДОДАТКИ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – антиген

ВЕР – втрата епітеліального прикріплення

ВСО – власна слизова оболонка

ГП – генералізований пародонтит

ІК – індекс кровоточивості

ІНФ-γ – інтерфен-гамма

ПК – пародонтальні кишечі

РІ – пародонтальний індекс

СНЩС – скронево-нижньощелепний суглоб

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

CAL – втрата клінічного прикріплення

COX-2 – циклооксигеназа-2

FGF – основний фактор фібробластів

GCF – фактор росту гепатоцитів

ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії-1

IL – інтерлейкін

JAK/STAT – Janus kinase /signal transducer and activator of transcription – JAK-кіназа/ фактор транскрипції

MALT – mucosa-associated lymphoid tissue – лімфоїдна тканина, пов'язана зі слизовою оболонкою

MMP – металопротеїназа-2

NLR – нуклеотидзв'язувальні лейцин-збагачені повторні рецептори

NO – оксид азоту

PDGF – Platelet-derived growth factor – тромбоцитарний фактор росту

PPD – зондування глибини кишечі

PRF – фібрин, збагачений тромбоцитами

PRP – Platelet rich plasma – плазмотерапія

RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – мембранний білок

SR – рецептори-сміттярі

TGF-2 – Transforming growth factor beta 2 – трансформуючий фактор росту-2

TLR – Toll-like рецептор

VCAM – Vascular cell adhesion molecule 1 – васкулярна молекула клітинної адгезії 1

VEC – васкуло-ендотеліальна сполука

VEGF – Vascular endothelial growth factor – фактори росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день генералізований пародонтит розглядається як мультифакторне захворювання, яке формується внаслідок дії як місцевих, в тому числі мікробних факторів, так і складних глибоких порушень біохімічних, імунологічних, судинних та ендокринологічних реакцій. Досить докладно досліджено зміни у системному імунітеті, отримано важливі дані щодо зміни складу периферійної крові у цих пацієнтів [87], [92], [9387], [103], [105], [162], [209], [213], [226], [179], [187], [196], [210], [222], [231], [255], [325], [335], [5], [10], [12], [20], [26], [32], [39], [17], [34], [46]. Проте, очевидна необхідність детального вивчення місцевих імунних реакцій безпосередньо в тканинах пародонта, особлива увага звертається на дослідженні гуморальних факторів імунної системи.

На практиці, запропоновані лікувальні комплекси, які представляють інтерполяцію різних проміжних додаткових засобів паліативної медикаментозної терапії (за основу використовуються, головним чином, показники мікробіологічних досліджень). Однак це дозволяє лише досягти короточасного ефекту. Водночас слід зазначити [67], [68], [160], [208], [5], [2], [11], [21], [30], [37], [38], [40], [41], що арсенал консервативних методів надзвичайно великий і це ускладнює вибір практичним лікарям диференційовано проводити місцеве лікування, що зводиться надалі до використання монотерапії.

Бойцанюк С. І. та співавтори (2011), Салманов А.Г (2015), Самойленко А.В. та співавтори (2017) відзначають збільшення кількості ускладнень від антибіотикотерапії при лікуванні дистрофічно-запальних захворювань пародонта, підкреслюючи що антибактеріальні засоби нерідко порушують симбіоз мікроорганізмів, роблячи їх більш агресивними, що практично проявляється в клінічному атиповому та агресивному перебігу [7], [6], [47], [48]. Крім того, мікроорганізми більш активно реалізують свій агресивний потенціал на тлі оклюзійно-артикуляційних порушень, що призводять до розладу мікроциркуляції, різних видів дистрофії, оксидантного стресу в

тканинах пародонта [4], [33], [50], [36], [22], [72], [95]. Необхідно відзначити, що баланс між руйнівними властивостями бактеріальної біляшки та захисною реакцією організму може залишатися в гомеостатичних межах, зберігаючи стабільність пародонта залежно від співвідношення комплексу вираженості компенсаторних клітинних можливостей, локальних і системних гуморальних факторів організму. Тому важливим є визначення місцевого імунного статусу: показників вродженого імунітету (функція фагоцитів, різними методами дослідження), так і ефекторної фази набутого імунітету (різні лабораторні показники активації Т і В системи лімфоцитів), [284], [9]. При цьому важливою умовою є регулювання навантаження (функціональний стан мікроциркуляції), нормалізації біомеханіки зубів з їх опорним комплексом, що може бути досягнуто лише протетичними та/або ортодонтичними методами [254], [284], [1], [2], [3], [4], [23].

Необґрунтовано довго застосовуване медикаментозне (насамперед антибактеріальне) лікування та фізіотерапевтичні процедури (спрямовані на тимчасове покращення мікроциркуляції) не дають належного стабільного клінічного ефекту та досягнення фази стабілізації захворювання. У повсякденній практиці лікування – анатомо-функціональне відновлення жувальних та контактних поверхонь зубів, непрямі реставрації коронок зубів, на жаль, не є завершальним етапом першої фази комплексної терапії хвороб пародонта, особливо у підлітків та осіб молодого віку (14-35 років).

Практичне використання сучасних технологій, методів та засобів діагностики та лікування, проінформованість лікарів та пацієнтів повинні мінімізувати існуючі протиріччя між наявними можливостями лікування та неадекватною моонотерапією захворювання пародонта. Несвоєчасне виявлення, пов'язане з помилками діагностики, низькою мотивацією населення до терапії, відсутністю ефективної системи профілактики на ранніх етапах розвитку пародонтиту призводить до ускладнень та прогресуванню генералізованого процесу.

Необхідно відзначити, що обмежені дані стосуються вивчення імунних місцевих показників, які можуть з достатньою достовірністю відображати активність запального процесу, особливо при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту, зумовлюючи патогенетичні основи терапії. При цьому велике значення має вивчення ефективності традиційних лікарських засобів терапії, так і аналіз, і обґрунтування нових підходів до лікування. Вирішення цієї проблеми вимагає системної оцінки багатьох факторів, що впливають на ці патогенетичні ланки розвитку генералізованого пародонтиту, та спрямовані на прискорення ремоделювання кісткової тканини альвеолярних відростків, а також здатних активно впливати на локальний імунний статус комплексу тканин пародонта. На сьогоднішній час розробка, як робоча концепція підвищення якості, патогенетичної спрямованості пародонтологічного лікування за рахунок диференційованого підходу імуномодуючої та остеотропної терапії з урахуванням стану місцевих факторів пародонта, для підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту початкового - I ступеню, хронічного перебігу є актуальним завданням досліджень.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри стоматології ІПО НМУ імені О.О.Богомольця: у 2024-2026 рр. «Міждисциплінарний підхід в профілактиці, лікуванні та реабілітації пацієнтів із захворюваннями пародонта та порушенням функціональної оклюзії» (№ держреєстрації 0123U105134), з 2019 по 2023 рр. на кафедрі виконувалася науково-дослідна робота за темою «Наукове обґрунтування ранньої діагностики генералізованих захворювань пародонта хронічного та загостреного перебігу» (№ держреєстрації 0118U100471). Здобувач є виконавцем фрагментів указаних тем науково-дослідних робіт.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: підвищення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит на основі вивчення функціональних показників

оклюзійних порушень, імунологічних маркерів локального запалення, зміни ендотелію судин мікроциркуляторного русла.

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ:

1. Оптимізувати діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів на генералізований пародонтит початкового – I ступеня, хронічного перебігу, ускладнений вторинною оклюзійною травмою.
2. Визначити клінічну значимість виявлених оклюзійних порушень у пацієнтів на генералізований пародонтит початкового – I ступеня хронічного перебігу, на основі клінічних, сучасних цифрових рентгенологічних та функціональних методів діагностики.
3. Виявити взаємозв'язок між клінічними проявами та оклюзійними порушеннями у тканинах пародонта внаслідок вторинної оклюзійної травми у пацієнтів молодого віку на генералізований пародонтит початкового – I ступеня, хронічного перебігу.
4. Вивчити стан місцевої імунної відповіді за ступенем активності прозапального маркера ФНП- α та судинного ендотеліального фактора VEGF-A у порівняльних зонах пародонта, залежно від вираженості клінічних проявів та проявів вторинної травматичної оклюзії.
5. Запропонувати оптимізацію комплексної схеми лікування генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня, хронічного перебігу, ускладненого травматичною оклюзією, з урахуванням виявлених клініко-патогенетичних змін та місцевих імунологічних порушень та визначити її ефективність.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики, наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ: обстежено 39 пацієнтів молодого віку (18-44 років), з них 13 осіб склало контрольну групу, 26 осіб – хворі на генералізований пародонтит початкову – I ступінь, хронічний перебіг.

ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ: процеси формування хронічного

запалення в пародонті на фоні довготривалого порушення оклюзійних контактів, показники місцевих імунологічних тест-систем, котрі відображають патогенетичні зміни активності дистрофічно-запального процесу та порушення мікроциркуляції в пародонті під час обстеження та лікування.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ: ретроспективний аналіз медичних карток, клінічні, лабораторні – імунологічні, рентгенологічні, функціональні – T-scan дослідження, статистичні.

Наукова новизна:

1. Виявлено оклюзійні порушення у ділянках хронічного запалення пародонта, що мають взаємозв'язок з показниками локальної імунної відповіді (VEGF, ФНП- α , вмісту катіонних білків нейтрофілоцитів) у пацієнтів молодого віку (18-44 років) з генералізованим пародонтитом початкового – I ступеня, хронічного перебігу.
2. Виявлено статистично достовірну ($p \leq 0,05$) активацію дистрофічно-запального процесу в ділянках вузлів травматичної оклюзії. При зондуванні пародонтальних кишень відзначалася поява точкової кровоточивості – у 98,51% пацієнтів – I ступінь, РВІ $1,92 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), а у ділянках супраконтактів лінійна кровоточивість – 72,8% дорівнювала другому ступеню, РВІ $2,74 \pm 0,05$ ($p < 0,05$); втрата клінічного прикріплення зростає на 35,20%, індекс рецесії ясен – на 30,28%.
3. Вперше встановлено, що в ділянках супраконтактів хворих на генералізований пародонтит позаклітинна активність катіонних білків нейтрофільних гранулоцитів знижуються від $85,21 \pm 5,9$ до $52,31 \pm 3,04\%$, у здорових людей $71,37 \pm 6,28\%$ ($p < 0,05$). Внутрішньоклітинна активність катіонних білків нейтрофільних гранулоцитів знижуються до $41,37 \pm 3,38\%$. Це свідчить про зниження місцевого вродженого захисту у цих ділянках.
4. Вперше виявлено рівень вмісту судинного ендотеліального фактора росту VEGF-A у здорових осіб, та підвищення його рівня до 6 разів у пародонтальних кишнях у хворих на генералізований пародонтит

- початкового – I ступеня, хронічного перебігу, ускладнений травматичною оклюзією, у осіб молодого віку.
5. Вперше проведено порівняльний аналіз між клінічними проявами, рентгенологічними симптомами, оклюзійними порушеннями та вмістом імунологічних показників: судинного ендотеліального фактора росту VEGF-A, фактора некрозу пухлин ФНП- α у пародонтальних кишнях при хронічному запаленні у хворих на генералізований пародонтит початкового - I ступеня в різних етіотопічних зонах, з урахуванням травматичної оклюзії.
 6. Вперше виявлено збільшення вмісту TNF- α в пародонтальних кишнях ділянок травматичних вузлів (супраконтактів) до 6 разів у хворих на генералізований пародонтит: а саме з $4,93 \text{ pg/ml} \pm 0,51 \text{ pg/ml}$ до $28,82 \pm 2,06 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,001$). У разі відсутності супраконтактів вміст TNF- α зростає до $13,42 \pm 1,71 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,005$).
 7. Вперше показано, що показники VEGF-A у пародонтальних кишнях хворих на генералізований пародонтит з наявністю супраконтактів збільшується до $198,32 \pm 27,11 \text{ pg/ml}$ проти $102,81 \pm 14,23 \text{ pg/ml}$ при хронічному запаленні, та дорівнюється $58,69 \pm 4,04 \text{ pg/ml}$ у контрольній групі ($p < 0,005$). Отримані дані свідчать про значне порушення неоінтими судин мікроциркуляторного русла тканин пародонта в ділянках супраконтактів.
 8. Встановлена структура оклюзійних контактів: у хворих молодого віку з діагнозом генералізований пародонтит початковий - I ступінь, хронічний перебіг рівномірні оклюзійні контакти визначали лише у 1 хворого (0,92%) проти 6 обстежених (36,58%) групи порівняння. При цьому надсильні супраконтакти у центральній оклюзії реєстрували у 81,7% пацієнтів проти 18,53% пацієнтів контрольної групи. При зміщенні до латеральної оклюзії супраконтакти виникали у 74,7%, хворих проти 29,01%, у пацієнтів контрольної групи.
 9. Показана ефективність застосування методики I-PRF. Вона

підтверджена клінічними показниками та значеннями пародонтальних індексів. Вони становили: індекс рецесії зменшився на 38,87%, глибина пародонтальних кишень зменшилась на 29,58%, пародонтальний індекс на 40,97%, індекс ОНІ-S на 77,81%, індекс РВІ кровоточивості на 498,83%, Отримані дані статистично достовірні проти значень контрольної групи ($p < 0,01$).

10. Показано, що запропоноване лікування поліпшує показники місцевого імунного захисту. Активність імунологічних показників VEGF-A у вмісті пародонтальних кишень після проведеного лікування з використанням I-PRF досягають тотожних величин через 3 місяці: VEGF-A $69,81 \pm 5,17$ pg/ml – $58,69 \pm 4,04$ pg/ml (контроль); TNF- α $6,97 \pm 2,75$ pg/ml – $4,93 \pm 0,51$ pg/ml (контроль), різниця показників становить від 12,7% до 31,4% ($p < 0,01$).

Практична значимість роботи:

1. Визначення та аналіз низки клінічних проявів генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня хронічного перебігу на тлі травматичної оклюзії доцільно враховувати для підвищення ефективності діагностики захворювання.
2. Запропоновано оптимізацію методики комплексного обстеження, що включає проведення порівняльного аналізу клінічних проявів, рентгенологічних (3Д комп'ютерну томографію щелеп, з визначенням денситометричних показників) та функціонального Т-скан дослідження, що дозволяє корегувати оклюзійні контакти та досягати балансу оклюзії.
3. Виявлені зміни клінічних, морфометричних, імунологічних показників змін та порушень у пародонті залежно від наявності вузлів травматичної оклюзії у хворих молодого віку (18-44 років) слід враховувати при діагностиці та лікуванні генералізованого пародонтиту.
4. Запропоновано методику I-PRF (без гепарину) для введення під слизову оболонку пацієнтам в зоні порушення судинного компонента пародонта (зона визначених попередніх супраконтактів) при хронічному пародонтиті, як

аутоімунний лікувальний засіб, спрямований на репаративні процеси, для запобігання розвитку ускладнень та стабілізації метаболічних процесів у пародонті.

Впровадження результатів дослідження

Результати виконаних досліджень впроваджені в клінічну практику терапевтичного відділення Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця та у навчальний процес кафедри стоматології ІПО НМУ.

Особистий внесок здобувача: Дисертантом самостійно здійснено патентно- інформаційний пошук, аналіз та узагальнення джерел літератури з питань, що становлять тему дисертаційної роботи, сумісно з науковими керівником обрано напрямок, обґрунтовано та визначено мету дослідження, завдання дисертаційної роботи, опрацьовано вибір методів досліджень. Самостійно проведені клінічні дослідження пацієнтів, зібрано матеріал для лабораторних досліджень, здійснено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написані всі розділи дисертаційної роботи, проведено обговорення одержаних результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації, опубліковано наукові статті та тези. У друкованих роботах разом зі співавторами участь здобувача є визначальною, матеріали і висновки належать здобувачу. Робота виконувалася на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д. мед. н., професор Борисенко А.В.) та на кафедрі стоматології ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (в.о. завідувача кафедри к. мед. н., доцент Проценко А.М.).

Апробація результатів

Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичних конференціях: X З'їзд Української асоціації Черепно-щелепно-лицевих хірургів 16 травня 2025 року, Київ; Науково-практична конференція з нагоди 10-річчя заснування кафедри стоматології ІПО «міждисциплінарний підхід в лікуванні стоматологічних захворювань» 26-27 вересня 2024 року; «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» Всеукраїнська науково-практична

конференція з міжнародною участю, Київ, 13-14 червня 2024; Інноваційні технології в сучасній стоматології 14-15.03.2025, Івано-Франківськ.

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті у фаховому журналі МОН (категорія Б), з них 3 статті з індексуванням Scopus.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 203 сторінках друкованого тексту, з яких 158 сторінки основного тексту, і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел літератури, який включає 358 найменувань, з яких 294 латиницею. Робота ілюстрована 9 таблицями і 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ КЛІНІКО-МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ТА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ПОЧАТКОВОГО – І СТУПЕНЯ, ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. ЗАКОНОМІРНОСТІ ФОРМУВАННЯ ЛОКАЛЬНОГО І СИСТЕМНОГО ІМУННИХ ВІДПОВІДЕЙ У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Питання контролю та реалізації повноцінної місцевої імунної відповіді в порожнині рота, для запобігання розвитку запальних процесів у пародонті зберігають свою актуальність та проблемність. Відсутня єдина думка про формування комплексу домінуючих імунних факторів та характер патогноманічних імунних змін при різному перебігу ГП. Остаточного не представлені послідовні клініко-лабораторні інформативні показники активності порушень локальної клітинної та гуморальної імунної відповіді, які необхідно визначати, залежно від патогенів, функціональної агресивності пародонтопатогенної мікрофлори та інших факторів. Чітко не визначено показники співвідношення взаєморегуючих факторів загального та місцевого вродженого та адаптивного імунітету.

В даний час встановлено розвиток дисбіозу в порожнині рота у хворих на ГП та активація пародонтопатогенної мікрофлори зубної бляшки, що, у свою чергу, викликає функціональну напругу в системі місцевого захисту та цілісного організму від представленої інфекції. Визнано, що у хворих на ГП формується дисбаланс у системі цитокінів, що відображає стан як вродженої, так і адаптивної імунних відповідей [46]. Особлива увага приділяється пригніченню клітинно-опосередкованого імунітету та дисбалансу гуморальних факторів. Детерміновано зміни співвідношення Th1: Th2-лімфоцитів, що є одним із провідних факторів прогресування ГП. Встановлено зміни показників вродженого та адаптивного імунітету, які розглядаються як на локальному, так і на системному рівнях, визначаючи можливе

потенціювання, індукування аутоімунних процесів у пародонті та в організмі загалом [\[15\]](#), [\[52\]](#).

При вивченні патогенетичних механізмів розвитку ГП на сучасному етапі розглядається кілька концептуальних напрямків, що відображають принципи загальноприйнятих закономірностей розвитку патологічних процесів, які представлені на клітинному, субклітинному та субмолекулярному рівнях. Найбільш визнаними є дослідження мікробіологічного складу мікрофлори зубних бляшок в пародонтальних кишнях, а також реакції судинної, антиоксидантної та імунної відповіді [\[70\]](#), [\[113\]](#), [\[162\]](#), [\[13\]](#), [\[14\]](#).

Актуальність проведених досліджень обумовлена тим, що в даний час діагностика та лікування хронічних запальних захворювань пародонта є однією з найскладніших проблем, яка набуває не тільки медичної, а й соціальної значущості. Це зумовлено, насамперед широкою поширеністю та інтенсивністю ураження серед населення молодого віку (18-40 років), а також з відсутністю єдиного комплексу щодо домінуючих етіологічних показників та патогенезу патологічного процесу. [\[301\]](#), [\[302\]](#)

Поширеність патології визначає необхідність розробки програми сучасних діагностично-лікувальних комплексів, що забезпечують об'єктивну ранню діагностику та своєчасне проведення адекватної терапії, що базується на комплексному підході місцевих та загальних патогенетичних напрямків.

Це також пов'язано з тим, що молоді люди не звертають, як правило, належної уваги на короткочасну кровоточивість ясен. Професійна гігієна, що проводиться стоматологом, швидко знімає гостре запалення. Однак маніфестація захворювання продовжується, має хронічний перебіг, без виражених яскравих клінічних проявів. Такий перебіг захворювання спонукає молодих людей не звертатися до стоматолога. Це питання особливо актуально стоїть у нашій країні. Захворюваність на генералізований пародонтит у віці 18-44 років досягає $92,3 \pm 1.8\%$ [\[91\]](#), [\[111\]](#).

У патогенезі генералізованого пародонтиту провідна роль відводиться мікробним та імунним механізмам. Вважається, що спочатку пусковим

механізмом є пародонтопатогени: *Parphyromans gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetens comitans*, *Bacterioides*, *Streptococcus salivaris*, *mutans*, *Fusobacterium spp.* та інші. Вони проникають у комплекс тканин пародонту, грають визначальну роль у розвитку деструктивних процесів і підтримують хронічне запалення [162], [179], [196], [201], [63], [6]. На сьогодні постановка діагнозу генералізованого пародонтиту передбачає аргументований вибір сучасних методів діагностики, методів та засобів лікування. Це обумовлено насамперед необхідністю усунути загострення запалення та стабілізувати перехід захворювання в хронічний перебіг або досягнення фази стабілізації. Захворювання починається у молодому віці, має хвилеподібний характер, супроводжується кровотечею, набряком ясен. Проведення професійної гігієни ротової порожнини стоматологом, навчання пацієнтів правильної гігієни призупиняє розвиток запалення, проте це не означає його ліквідацію. У літературі отримані наукові дані, що кількість зубного нальоту, відкладень не прямо пропорційна ступеню деструкції альвеолярного відростка та розвитку дистрофічно-запальних процесів [29].

У науковій літературі у значному обсязі представлена інформація про роль мікробної біляшки та дії окремих факторів різного генезу, в тому числі і імунних факторів, окремих токсико-алергічних речовин у розвитку дистрофічно-запального процесу в пародонті [127].

За останні два десятиліття накопичено досить багато результатів мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, гістохімічних досліджень, що свідчать, що поліморфізм, варіабельність асоційованих пародонтопатогенів та зростання зубної біляшки в умовах недостатньої гігієни ротової порожнини корелюють з процесами ураження та деструкції тканин пародонта [336]. Ці зміни супроводжуються формуванням імунних комплексів, що спричиняють активацію комплементу, що призводить до підвищеної проникності мікроциркуляторного русла. Після утворення лімфоплазмоцитарного інфільтрату, через 4-6 тижнів в ефекторній фазі специфічна проліферативна

імунна відповідь характеризується переважно функціональними реакціями у відповідь на дію місцевих плазмоцитів і макрофагів.

Однак, слід зазначити, що робота клініцистів, яка спрямована на збереження стійкого тривалого періоду стабілізації ГП, зниження кількості пародонтопатогенів в пародонтальних кишнях і в еконішах порожнини рота, за рахунок застосування лікувально-профілактичних гігієнічних засобів: зубних паст, що містять антисептики специфічної та неспецифічної дії, розчинів оральних ополіскувачів, зрештою не досягає стабільного очікуваного результату. Слід зазначити, що тривале застосування лікувально-профілактичних засобів породжує субстрат зв'язуючий комплекс дисбіозу в порожнині рота, що призводить до атипового клінічного перебігу ГП [68], [71].

Впровадження в клінічну практику сучасних методів дослідження та обстеження хворих на ГП пояснюють деякі властивості особливо вірулентних бактерій, що колонізують у порожнині рота. [108] Показано, що патогенність бактерій визначається їхнім генотипом та станом мікрооточення комплексу тканин пародонта та слини. Одні й ті самі колонії мікроорганізмів з часом викликають розвиток хвороби, а за інших умов – не приносять шкоди, будучи сапрофітною флорою у даного індивідуума [179], [187], [287], [170]. Таким чином, при тотожних провокаціях мікробіологічними умовами результати клінічного благополуччя можуть варіювати, аж до розвитку виражених запальних явищ.

Доведено [170], [171], що бактеріальна, вірусна, кандидозна інвазія носить слабо виражений вірулентний характер і не проявляється у вигляді клінічних симптомів хронічного запалення лише в умовах імунного захисту організму.

Практично всі автори єдині в одному – вплив компонентів пародонтопатогенів (їх токсинів, ензимів, тощо) надає як місцеву деструктивну, так і дистанційну дію, запускаючи каскад реакцій, що ведуть до запальних, дегенеративних, дистрофічних змін за класичною схемою. Зокрема найбільш поширений

пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis* своєю протеазною активністю індукує апоптоз у фібробластах у присутності антигену 7A6 *in vitro* [322].

Утворення токсичних медіаторів метаболізму бактерій та тканинних протеаз лейкоцитів (колагенази, еластази та інших) завдає подвійного удару по тканинах пародонта [340].

Таким чином, основним субстратом патогенезу, що запускає запальний процес у парадонті, є мікрофлора зубних відкладень [201], [267]. Мікрофлора порожнини рота – це високочутлива індикаторна система мікробіоти, що реагує як якісними так і кількісними змінними на патологічні стани органів та систему організму. На молекулярному та клітинному рівнях запальний процес виявляється виникненням клітинних інфільтратів та вивільненням цитокінів – основних факторів запалення [110], [151], [215]. Ряд авторів бачать схожість патогенетичних механізмів розвитку пародонтиту та захворювань ССС у здатності мікроорганізмів та їх ендотоксинів викликати запальні реакції.

Узагальнюючи результати, отримані при комплексному обстеженні пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта, [33] зробили наступні висновки про зміни у тканинах пародонта. Встановлено, що виступає в ролі тригерного механізму – активація макрофагів пародонта, які індукують каскад прозапальних цитокінів, що спричиняє трансформацію структурних та функціональних властивостей зубоясенного з'єднання. Накопичення прозапальних цитокінів є поштовхом до реорганізації структури тканин пародонта, що може компенсуватися на початкових ступенях захворювання механізмами контролю запальної реакції. Тривале рекрутування нейтрофілів призводить до формування деструктивних змін у кістковій тканині міжзубних перетинок. Результати виміру кількості запальних цитокінів, на думку авторів, можуть бути запропоновані як лабораторні маркери, використовуватися як критерії прогнозу тяжкості запального процесу в тканинах пародонта. При запальних захворюваннях пародонта виникає системна запальна відповідь на інвазію токсинів та антигенів, що виробляється пародонтопатогенною мікрофлорою, або внаслідок їх дії на тромбоцити крові, або як прояв доімунної

системної реакції [\[130\]](#), [\[179\]](#), [\[187\]](#), [\[156\]](#). Blaizot A. та співавтори (2009) стверджують, що захворювання пародонта характеризується запаленням та деструктивними змінами, розвитком гіперемії, набряку та кровоточивості ясен. При цьому, хронічні інфекційні запальні захворювання є одним з факторів ризику розвитку системної запальної відповіді, що сприяє враженню судин, розвитку тромбоемболії [\[97\]](#).

Взаємообумовленості системних соматичних, інфекційних, аутоімунних, ендокринних захворювань на патологічні процеси в пародонті надається велике загальноклінічне значення протягом багатьох десятиліть досліджень [\[126\]](#), [\[192\]](#), [\[194\]](#), [\[215\]](#).

Внутрішня вистилання VEC, що вистилає внутрішній шар кровоносних судин, є основним регулятором гомеостазу судин та органів. Дослідження наслідків пародонтиту для функції ендотелію судин, безперечно, є ключовим проривом у вивченні потенційного зв'язку між генералізованим пародонтитом та серцево-судинними захворюваннями.

Ендотелій знаходиться в прямому контакті з кровотоком і утворює бар'єр між кров'ю і тканинами, що підлягають у стані спокою VEC сприймають і передають сигнали між кров'ю та тканинами, регулюють переміщення клітин у крові та підтримують нетромбогенну поверхню кровоносних судин [\[275\]](#), [\[356\]](#), [\[271\]](#), [\[355\]](#). При роздратуванні ці клітини швидко реагують на різні стимули, такі як мікробні компоненти, цитокіни, окислені ліпопротеїни низької щільності, імунні комплекси та механічні пошкодження, щоб підтримувати судинний гомеостаз [\[140\]](#), [\[355\]](#).

Судинне запалення включає початок сигнальних каскадів, що запускаються ендотеліальною сигналізацією, що призводить до збільшення продукції цитокінів, хемокінів та молекул клітинної адгезії, зрештою спрямовуючи набір запальних клітин [\[140\]](#). Крім того, цей процес також супроводжується підвищенням регуляції активних форм кисню, ендотеліну, перекисного окислення ліпідів та тромборегулюючого білка, а також порушенням продукції оксиду азоту (NO) [\[99\]](#).

Дослідження проведене у хворих серцево-судинної патології показало, що дисфункція VEC (васкуло-ендотеліальна сполука) створює сприятливі умови для підвищеної проникності ендотелію, підвищеної адгезії імунних клітин, активації тромбоцитів, активації систем коагуляції та фібринолізу, гладком'язових клітин та відкладення позаклітинного матриксу, що в кінцевому підсумку призводить до судинних захворювань, таких як гіпертонія, атеросклероз та ішемічна хвороба серця [\[147\]](#), [\[125\]](#), [\[212\]](#). Проведені переконливі дослідження для вивчення впливу генералізованого пародонтиту на функцію ендотелію судин.

Відповідно до судинної теорії патогенезу запальних процесів у пародонті, показано вплив на частоту розвитку та ступінь активності пародонтиту ряду інших хвороб: серцево-судинної системи, гематологічних, шлунково-кишкового тракту, нирок, органів ендокринної системи, деяких інфекційних. У той же час, токсини бактеріальної біляшки, всмоктуючись в загальний кровотік, призводять до агрегації клітин крові, активуючи їх, змінюючи реактивність і функціональність судин різного діаметру, особливо капілярів, уповільнюючи швидкість кровотоку і проникність їх стінок. Комбіновані розлади мікроциркуляції, пов'язані із внутрішньосудинними порушеннями, змінами стінки судин та позасудинних компонентів, що впливають на функції міжклітинного компартменту. Послідовна зміна функційоного сполучнотканинного оточення має інформаційно-діагностичне значення для вивчення ролі метаболічних механізмів, що забезпечують міцність та захист тканин пародонта. Порушення структури сполучної тканини пародонта, у патогенезі яких реєструються флогогенні зміни судинного компонента, супроводжуються різними видами дистрофії, атеросклеротичними, ішемічними показниками, а також ознаками асептичного та інфекційного запалення [\[184\]](#), [\[169\]](#).

При аналізі клінічних, морфологічних та гістохімічних даних досліджень встановлено, що при хронічному запальному та дистрофічному процесах у пародонті, судини мікроциркулярного русла реагують комплексом змін,

характерних для кожного ступеня пародонтиту [\[153\]](#). Однак, незалежно від ступеня пародонтиту, виявлено зміни, що стосуються ендотеліоцитів, базальної мембрани судин мікроциркуляторного русла. Фактично збереження участі ендотелію на всьому протязі в кровопостачанні ясен порушується, як з боку просвіту судин, так і з боку базальної мембрани, що свідчить про порушення проникності судин, аж до витончення плазмолем ендотеліоцитів і цілісності судин, розходження ендотеліоцитів. Це призводить до порушення мікроциркуляції, контакту формених елементів крові з колагеновими фібрилами, в які вбудовуються імуноглобуліни, що вивільнялися з плазмоцитів [\[140\]](#), [\[139\]](#).

Підвищена функціональна активність ендотеліальних клітин судин цілком зрозуміла. Активовані лімфоцити при пародонтиті та клітини-пам'яті Т-лімфоцити у процесі рециркуляції вибірково мігрують у тканини пародонта – осередки запалення. Цей органоспецифічний спрямований процес визначається присутністю молекул міжклітинної адгезії, що експресуються як фагоцитами, лімфоцитами так і ендотеліальними клітинами [\[332\]](#). Повернення активованих лімфоцитів до «рідної тканини» регулюють ряд факторів: функціональна афінність молекул адгезії; тип молекул адгезії, що експресуються ендотеліоцитами та дії на них цитокінів; присутністю специфічних хемотоксичних молекул та цитокінів у тканинах. Таким чином, трофічні зміни, спричинені гемодинамічними змінами, здатні порушити регуляцію інтерцитокінової мережі, що може бути причиною аутоімунної деструкції не тільки ендотеліальних клітин, але й міжклітинної сполучної тканини пародонта [\[332\]](#), [\[292\]](#). Крім того, основною причиною тяжких дистрофічних та некротичних уражень ендотеліоцитів та сполучної тканини можуть бути аутоімунні явища, пов'язані з накопиченням продуктів життєдіяльності пародонтопатогенів, ліпополісахаридами, що призводять до активації імунної відповіді.

Було висунуто наукові положення [\[263\]](#), [\[75\]](#), згідно з якими передбачається участь ендотеліоцитів артерій та вен у здійсненні клітинної

імунної відповіді, у підтримці гомеостазу та неспецифічної резистентності організму. На користь висунутих положень автори наводять такі аргументи:

- 1) антиген локально вбудовується у структури кровоносних капілярів;
- 2) ендотеліоцити активізуються циркулюючими сенсibiliзованими Т-клітинами;
- 3) місцево активізований ендотелій судин продукує фактори, що посилюють хемотаксис та прилипання лейкоцитів, атракацію та адгезію клітин – учасників імунної відповіді, а також підвищують проникність судинної стінки, внаслідок чого збільшується міграція клітин у тканині;
- 4) ендотеліоцити мають величезну здатність до синтезу багатьох продуктів, до яких відносяться: метаболіти арахідонової кислоти (простагландини, тромбоксани та лейкотрієни), фактори інгібуючі міграцію макрофагів, фактори дозрівання тимоцитів, ендогенний піроген, що активізує тромбоцити, інтерлейкін-1 та ін.

Ендотеліоцити здатні впливати на імуногенез та іншим шляхом. Є повідомлення [\[241\]](#), що ендотеліоцити судин продукують білки з молекулярною масою близько 30 000 дальтонів та ізоелектричними лещатами 4,5 і 7,2, які стимулюють зростання еритроїдних клітин (КОЕ мікст) і комікс К і Ком. Якщо врахувати, що ендотеліоцити судин є обов'язковим компонентом кістковомозкової стромы, можна зробити висновок, що вони відіграють важливу роль у модуляції росту стовбурових клітин. Диференціювання кровотворення в еритроїдному напрямку може, мабуть, виступати в ролі одного з механізмів зворотного зв'язку, обмежуючи процес формування імунокомпетентних клону клітин [\[24\]](#).

Наведені факти свідчать, що ендотелій судин здатний втручатися в механізми первинної та вторинної імунної відповіді, а також регулювати кількість кровотоку імунокомпетентних клітин через гуморальні фактори, що підсилюють гемопоез.

Ендотеліальні клітини кровоносних судин при запаленні та імунній відповіді стають мішенями для дії різних цитокінів, серед яких є як

прозапальні (INF- γ , GM-CSF), так і протизапальні (IL-4, IL-10). На ендотеліальних клітинах виявлено рецептори для багатьох цитокінів: інетрлейкінів (IL), інтерферонів (ІФН), включаючи IL-1 α , β (IL-1), ФНП- α (TNF- α), ІНФ- γ (INF- γ), ростові фактори. Активовані ендотеліальні клітини мають здатність експресувати молекули адгезії ICAM-1 (CD54) і секретувати хемокін IL-8, продукція яких регулюється переліченими вище цитокінами.

Експериментальні дані порівняльного дослідження щодо впливу цитокінів на клітини ендотелію показали, що вони по-різному модулюють стимулюючий ефект останніх. Так, наприклад, у комбінації фактор некрозу пухлин – (ФНП- α) та ІНФ- γ посилює експресію ICAM-1 та послаблюють секрецію IL-8 ендотеліальними клітинами. ІНФ- γ посилює дію ФНП- α , спрямовану на секрецію молекул сімейства RAMTES та IL-8 ендотеліальними клітинами шкіри.

У ряді робіт описано синергізм цих цитокінів щодо цитотоксичної активності макрофагів, продукції активних радикалів кисню, зниження рівня експресії адгезивних молекул на різних типах клітин [\[139\]](#), [\[263\]](#), [\[24\]](#).

На підставі викладених даних досліджень можна відзначити, що питання цитокінової регуляції та сполученого стану адгезивних молекул, ендотеліальних клітин вимагають подальших наукових досліджень. Механізми міграції клітин у тканини при запаленні пародонта та розвитку подальших імунних відповідей не вирішені остаточно. Є поодинокі публікації порівняльного аналізу з вивчення збалансованості дії «протизапальних» і «прозапальних» цитокінів по відношенню до ендотеліальних клітин на системному та місцевому рівнях, стану навколишніх імунокомпетентних клітин та тканин у вогнищах місцевого запалення.

Зіставляючи отримані дані про зміни судин кровоносної системи пародонта та функціональні здібності основних клітинних популяцій, відповідальних за імунний статус цієї області, можна констатувати про правомочність дії двох сполучених ланок у патогенезі пародонтита, а саме імунної та судинної.

Дослідження [\[263\]](#), [\[75\]](#), [\[241\]](#) показали, що спочатку уражаються кровоносні судини мікроциркуляторного русла; подальший вплив на чутливі нервові закінчення продуктів дегенерації клітин і неклітинних структур, особливо при загостреннях пародонтиту, може розглядатися як етіологічний фактор ураження нервових елементів пародонта. Встановлено, що зміни в капілярах супроводжуються набряком ендотелію та накопиченням у базальних шарах судин грубоволокнистих структур, що підтверджується збільшенням вмісту рутеїн-позитивних компонентів. Також відзначені явища тромбоутворення, що пов'язано з порушенням згортальної – протизгортальної системи крові.

Це підтверджується тим, що розташовані поруч опасисті клітини часто були піддані дегенеративним змінам.

При аналізі клінічних та морфологічних даних різних ступенів розвитку ГП хронічного перебігу було встановлено, що кровоносні судини мікроциркуляторного русла реагували комплексом змін, характерних для кожного ступеня виразності процесу. Вже починаючи з легкого ступеня захворювання, виявляється різке повнокровність артеріол і венул, судини набувають химерну форму, є стази формених елементів, спостерігається збільшення кількості артеріовенозних анастомозів. Паралельно з цим на ультраструктурному рівні виявлено зміни щодо ендотеліоцитів, базальної мембрани судин мікроциркуляторного русла, перицитів та прикапілярного простору [\[358\]](#).

Імунна теорія розвитку генералізованого пародонтиту розглядається в даний час як одна з провідних [\[116\]](#). Лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками ШКТ (ембріологічна закладка), представлена лімфоїдними скупченнями та організованими лімфоїдними фолікулами, для забезпечення імунної відповіді на антигени, які проникають через слизову оболонку. Морфологічно це виражається як інфільтрації тканин лімфоїдними клітинами у зоні відповідного АГ. Такі функціональні структури відносяться до так званих третинних лімфоїдних фолікулів. Лімфоцити, що

накопичуються в третинних лімфоїдних зонах, проліферують, диференціюються, утворюючи антигенспецифічні клони, знову надходять у кровотік, частково затримуються в різних вторинних лімфоїдних фолікулах, залучаючи до імунної відповіді всі компоненти імунної системи. Це стало підставою виділення особливого, щодо автономного відділу – лімфоїдної тканини, асоційований зі слизовими оболонками (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) [\[176\]](#).

У той же час дослідженнями [\[234\]](#) було показано, що існує тісний зв'язок між діяльністю тимусу та станом жувального апарату. Експериментальні дослідження на тваринах виявили морфофункціональні зміни як у структурі зубів, так і в тканинах періодонту і пародонта після тимектомії і після введення поліпептидних тимічних факторів. Крім того, ефекторні зони та лімфоїдні системи MALT, залежно від тканинної приналежності, мають специфічні відмінності як по морфофункціональній приналежності, так і по клітинним представництвам. Це пояснюється ембріогенетичним формуванням центральної та периферійної імунної системи, що пов'язано з розвитком ентодермальними похідними первинної кишки в тісному зв'язку з ектодермою борозни зябрових платівок.

Клітинний склад ефекторної зони імунної системи ротової порожнини зосереджений в Lamina propria (власному шарі) і складається з антигенпредставляючих клітин і міжепітеліальних лімфоцитів. Звертають увагу на себе відмінності у складі і кількості клітинних субпопуляцією слизової оболонки (СО), по відношенню до периферійної крові. Відзначено збільшення більш ніж у 3 рази CD3⁺ Т-лімфоцитів у яснах [\[299\]](#). Ці дані підтверджують значущість проблеми і дають підставу звернути увагу клініцистам на роль місцевих імунних факторів у розвитку ГП.

Експериментальним шляхом встановлено, що крім специфічної міграції лімфоцитів стимульованим антигеном, спостерігається утворення специфічних антитіл на ділянках слизової оболонки, віддалених від вогнища первинної сенсibiliзації [\[347\]](#).

Це може бути пояснено характерними ультраструктурними змінами плазматичних клітин у динаміці хронічного запального та дистрофічного процесів. Деструктивні, метаболічні зміни, а також трансформація цих клітин з порушеними клітинними мембранами в місцях їх контакту свідчать про нові набуті в ході розвитку захворювання властивості плазмоцитів. Фізіологічна суть клітинної проліферації та диференціювання полягає в підтримці балансу клітинних популяцій, елімінації генетично змінених клітин, що досягли остаточного диференціювання.

Повертаючись до нижченаведених порушень, що відбуваються в ендотеліальних клітинах, колагенових фібрилах, структурних компонентах судинної стінки, слід сказати, що всі ці структури містять велику кількість білків, які можуть бути антигенами. Це білки плазмового походження, білки ядер і цитоплазми фібробластів, гладком'язевих клітин, важко розчинні білки колагену, еластину, структурні глікопротеїди [\[299\]](#).

Виходячи з наведених досліджень, послідовно порушується питання про формування імунних комплексів (ІК), які викликають ряд змін не тільки в структурі та біологічній активності антигену, а й у молекулі імуноглобуліну. Зв'язування між собою антигену та імуноглобулінів визначає структуру формуються ІК, які, як відомо, мають виражену здатність утворювати депозити на базальних мембранах судин, гломерул нирок, різних сполучних структурах [\[237\]](#). Необхідно враховувати, що фізіологічна елімінація ІК здійснюється фагоцитуючими клітинами, переважно мононуклеарними фагоцитами. Співвідношення в ІК антигену та імуноглобуліну багато в чому визначає як їх розмір, так і здатність останніх уникати захоплення фагоцитуючими клітинами. Нагромаджуючись у тканинах у вигляді депозитів, ІК активізують систему комплементу, потенціюючи проникність судинної стінки та вихід нейтрофілів, які, у свою чергу, вивільняючи ферменти лізосом, ушкоджують прилеглі тканинні структури. При такому механізмі дії ІК є пусковими факторами імунного запалення, залучаючи до участі усі імунокомпетентні клітини [\[241\]](#), [\[237\]](#). Порушення елімінації ІК, як правило,

пов'язане з дефектами в моноцитарно-макрофагальній системі і проявляється накопиченням з подальшим відкладенням ІК у стінках кровоносних судин, базальних мембранах ряду тканинних структур. Фіксація ІК супроводжується активацією системи комплементу класичним шляхом, супроводжуючись розвитком запалення. Активація системи комплементу задіює каскад послідовних реакцій і ось у чому. Продукти протеолізу компонентів комплементу, хемоатрактанти та анафілатоксини, стимулюють дегрануляцію клітин та секрецію вазоактивних медіаторів опасистими клітинами та гранулоцитами.

Антифілатоксини, зв'язуючись зі специфічними для них рецепторами комплементу, експресованими на опасистих клітинах, також стимулюють окислювальну метаболізм. запальних цитокінів [\[237\]](#).

Скупчення функціонуючих лімфоїдних клітин у ВСО ясен, забезпечуючи первинний і формуючи наступні імунні відповіді на антигени, що проникають через слизову оболонку ясен, впливають не тільки на місцеві зміни імунної системи тканин пародонта, але й на стан лімфодренажної функції в слизовій оболонці.

Проводячи підсумок цього фрагмента огляду літератури, слід підкреслити, що найбільш виражені судинні, імунні, морфологічні зміни в запальних інфільтратах, клітинних популяціях власне слизової оболонки ясен, в міжклітинному компартменті характеризуються деструктивними, метаболічними процесами, трансформаціями клітин. Такі патоморфологічні порушення проявляються змінами основних їх функцій, надбанням нових функціональних обов'язків, властивим клітинам, що фагоцитують. Виявлені домінуючі патологічні процеси характеризуються не лише місцевими змінами, а й супроводжуються захисно-пристосувальною реакцією організму.

З вищевикладеного проглядаються дві концепції розвитку запального та дистрофічного компонентів патологічних процесів у пародонті. Існує прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю розвитку ГП та місцевими порушеннями мікроциркуляторного русла, пов'язані з розвитком інфекційного запалення в

яснах, динамічними та метаболічними змінами у слизовій оболонці та альвеолярному відростку. Ці процеси супроводжуються гіпероксичною та ендогенною тканинною гіпоксією. Особлива увага приділяється шкідливому впливу на тканини пародонта, з подальшою їх деструкцією і розвитком хронічного запального процесу, імунних комплексів, що містять ауто і гетероантигени на рівні місцевих імунорегуляторних сайтів.

У той же час, численні публікації та доповіді експертних комітетів ВООЗ [257], [31], присвячених проблемі захворювань пародонта, свідчать про прогресування поширеності та тяжкості цього захворювання, реєстрацію хронічного запалення на тлі набутої вторинної імунної недостатності, причини розвитку якої варіабельні.

Таким чином, залишаються невирішеними питання та вимагають подальших, поглиблених імунологічних, імуногістохімічних, морфофункціональних характеристик стану тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит. Зберігається актуальність проведення порівняльного аналізу: визначення ролі місцевих факторів, у клініко-імунологічному аспекті розвитку захворювання, зіставлення динамічно змінних діагностичних імунологічних та біохімічних маркерів запалення на місцевому та системному рівнях. Вивчення цих питань має як теоретичне, так і практичне, клінічне значення. Від результатів вирішення котрих залежить безпосередньо обґрунтування призначення різних груп медикаментозних засобів та методів їх введення, у тому числі імунотропних препаратів, аутоімунних лікарських засобів.

1.2 ХРОНІЧНА ТРАВМА, ЯК ОЗНАКА ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ, МЕТАБОЛІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАРАДОНТІ. ЗАКОНОМІРНОСТІ ФОРМУВАННЯ ЛОКАЛЬНОГО ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ В ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Оклюдія - це змикання зубних рядів або окремих груп зубів протягом певного відрізка часу. Розрізняють динамічну та статичну оклюдію. При динамічній оклюдії розуміють взаємодію між зубами при русі нижньої щелепи, з урахуванням функції нижньощелепних суглобів і нейро-м'язового жувального апарату. Тобто, динамічна оклюдія є основним показником гармонічного функціонування зубощелепного апарату та взаємостискання зубів. Тому, вторинні придбані патологічні зміни, щодо нераціонального конструктивного лікування і як наслідок надлишкового стирання зубів, захворювання тканин пародонта з резорбцією кісткової тканини та пошкодженням зв'язувального апарату зубів, дисфункцією жувальних м'язів та скронево-нижньощелепних суглобів впливають на стан динамічної оклюдії. Таким чином, сучасні комп'ютеризовані методи з об'єктивними цифровими показниками діагностики, дають змогу отримати протоколи обстеження, які мають необхідність подальшого вивчення чинників ризику розвитку патології оклюдії у хворих на генералізований пародонтит, особливо при початковому-І ступені.

Систематичний огляд літератури не зміг виявити причинно-наслідковий зв'язок між пародонтитом та первинною травматичною оклюдією. Більше досліджень, спрямованих на вивчення ролі прикусу в пародонтології проводились на моделях тварин або трупному матеріалі, і не відображають первинну роль травми оклюдії на розвиток запалення пародонта. В основному результати дослідження в систематичних оглядах групуються на дослідженнях за аналогічною методологією, без урахування результатів лікування проведеного пацієнтам. Тобто, ортодонтичне, хірургічне втручання що передбачає виключення травми оклюдії не є остаточним причинним

фактором що запобігає усунення розвитку запалення в пародонті з повсякденним рівнем нормалізації стану біоплівки в порожнині рота. Все це залишається актуальним питанням, і для з'ясування зв'язку набутої травми оклюзії і прогресування запальних захворювань пародонта необхідні подальші дослідження.

У стоматології досі тривають дискусії про перевагу кераміки чи композитного матеріалу під час реставрації зубів вкладок чи пломб. У багатьох дослідженнях відзначено високу ефективність керамічних вкладок та накладок, виготовлення за непрямою методикою, за допомогою комп'ютерного моделювання. Висока міцність та ефективність керамічних реставрацій з погляду анатомічної форми зуба є альтернативою коронкам, при цьому відновлюється в повному обсязі жувальна функція зуба, враховуючи модуль пружності та гнучкості на горбики та скати горбків, які є ключовими параметрами функціонування комплексу зуб – реставрація. Формування адекватних оклюзійних взаємин, тобто, створення достатньої кількості контактів необхідних для правильного розташування оклюзійних міжщелепних контактів при оптимальному взаєморозташуванні головок скронево-нижньощелепного суглобів, є основою оптимального розподілу функціонального та нефункціонального навантажень. Це має бути зроблено незалежно від обсягу реставрації з метою запобігання дисфункції та больового синдрому СНЩС, стирання зубів та пошкодження тканин пародонта (рецесія ясен та резорбція міжзубних верхівок альвеолярного відростка). Було встановлено, що основний жувальний тиск концентрується в контактних точках та ділянці пришийкової області зуба. Зі збільшенням контактних точок зменшується напруга на тверді тканини зуба і рівномірно розподіляється на зв'язувальний апарат. При аналізі структури жувальної поверхні премолярів і молярів надзвичайно важлива увага приділяється взаєморозташуванню будови системи горбків, скатів, ямок, фісур і кромek, які мають унікальну здатність вузькоспеціалізованої структурної жувальної поверхні. Це важко передбачити та здійснити при прямій реставрації зубів. При цьому не береться

до уваги ступінь руйнування оклюзійної поверхні, яка має значний вплив на поведінку реставраційного матеріалу, тканин зуба, комплексу пародонта з точки зору передачі компенсаторного тиску на зв'язково-утримувальний апарат пародонтальної зв'язки, що впливає на стан мікроциркуляції. Існуючі роботи щодо механізмів руйнування твердих тканин зубів після пломбування при порожнинах I-II класу не розкривають усіх складнощів ускладнень при взаємодії реставрованих зубів-антагоністів через харчовий комок.

У зв'язку з цим особливої уваги заслуговують питання оптимальних оклюзійних взаємовідносин відновлюваних зубів і загального стану скронево-нижньощелепного суглоба, зубів-антагоністів (ерозія емалі, горбиків, утворення клиноподібних дефектів), порушення тиску, перевантаження пародонта, недостатній вертикальний тиск або тиск на згин у зв'язковому апараті зубів як у реставрованих, так і в антагоністах та у зубах з протилежних сторін. Закономірності розподілу напруги мають не лише теоретичне, а й, головним чином, практичне значення, оскільки ці фізичні параметри безпосередньо впливають на функціонування мікроциркуляції пародонта, а отже, і на його структуру, і можуть розглядатися як чинники деструктивних процесів та подальших запальних реакцій.

Аналіз відбитків на оклюзіограмі показав, що в момент змикання зубних рядів у центральній оклюзії нижня щелепа здійснює складний вертикальний поступальний рух, неодномоментний, про що свідчать розмиті структури, створюється попередній шарнірний рух до моменту положення центральної оклюзії.

В своїх дослідженнях [\[38\]](#) проведено статистичне вимірювання у осіб молодого віку (18-44 років) на хронічний пародонтит початкового- I ступеня (55,3%) від загальної поширеності уражень пародонта. Найбільш частими причинами розвитку хронічного процесу автор вважає неповноцінні реставрації (54,8%), зубні відкладення (14,3%), травматична оклюзія (11,9%). Неефективне лікування складає 64,2%. Отримані результати клінічного обстеження вказують на необхідність раціонального підходу та застосування

сучасних технологій, з метою попередження ускладнень при лікуванні пацієнтів із стоматологічною патологією [2].

Воловик І.А. (2019) при вивченні стану прямих відновлень тотального дефекту коронкової частини зуба, рекомендувала при реставрації підготовку відпрепарованої порожнини доповняти змиванням дистильованої води та етанолом. Була виявлена чітка тенденція поліпшення клінічних результатів, щодо кількості сколів фотокомпозиту, зміни кольору реставрації, крайового забарвлення та жорсткості поверхні зубів та реставрації, що поліпшує показники клінічних критеріїв USPHS [14].

Бойцанюк С. І., Островський П. Ю (2022) проаналізувавши отримані результати показали, що у хворих на генералізований пародонтит перебіг захворювання супроводжується дисбалансом параметрів кісткового метаболізму (остеопенія І-ІІ-ІІІ ступеню/остеопороз). Для підвищення якості діагностики, контролю ефективності лікування захворювань тканин пародонта слід вивчати активність маркерів кісткового метаболізму, проводити денситометрію [7].

Рожко М. М., Пантус А. В., Ярмошук І. Р., Когут В. Л (2018) Проводили клінічне спостереження у 96 пацієнтів, вивчаючи взаємозв'язок між метаболічними порушеннями кісткової системи та захворюваннями пародонта, приділяючи увагу визначенню ролі системних чинників регулювання кісткового метаболізму та обґрунтування фармакологічної корекції дистрофічно-деструктивних процесів у кістковій тканині [45]. Для оцінки динаміки захворювання проводили визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини за допомогою маркерів метаболізму кісткової тканини та по цифровій методиці псевдоколірності в програмному забезпеченні SimPlantPro 11.04.

Passanenezi E. (2019) проводячі огляд літератури щодо етіотропних факторів захворювань пародонта фіксує увагу на доказах що підтверджують взаємозв'язок між травматичною дією патологічного прикуса та пародонтитом [254].

Механізми, що включають модуляцію в фізіологічних умовах та при зміні оклюзійної функції підтверджують припущення, що травма пародонта внаслідок оклюзії та пародонтит може відбуватися незалежно, навіть якщо обидва існують одночасно в конкретному випадку. Зв'язок між обома станами передбачає, що обидва ураження, саме травма внаслідок оклюзії та пародонтит як деструктивний процес, можуть відбуватися в один і той же час. Тоді потрібні розробки методологічних досліджень, щоб представити концепцію лікування на цю тему.

У галузі пародонтології надзвичайно важливим є профілактика загострення та прогресування деструктивного запалення пародонта, та підтримка пародонтального опорного апарату, який відповідає за тривалу стабільність зубів. Приймаючи цю концепцію, пародонтальне лікування має бути спрямоване на збереження опорних зубів в пародонті, гомеостатична поведінка яких може залежати від правильного розподілу та нейтралізації надмірної механічної сили. Парадигма заключається в тому, що два основних чинника можуть порушити цілісність пародонта: і зубна бляшка, і травма від супраоклюзії. Отже, основною метою лікування запальних захворювань пародонта має бути контроль факторів які можуть поставити під загрозу функцію захисного відділу пародонта, представленого тканинами включеними в цей біологічний комплекс. На сьогодні вже немає консенсусу щодо обговорювання ролі оклюзії в розвитку генералізованого пародонтиту. Захарова Г. Є. (2017) підтвердила, що раннє усунення травматичної оклюзії і нормалізація оклюзійних співвідношень підвищує клінічну ефективність лікувальних заходів спрямованих на зменшення запалення у пародонті. При цьому одним із найпоширеніших методів оклюзійної корекції є вибіркове пришліфовування зубів на ранніх стадіях деструкції кісткової тканини, коли запалення відбувається в межах верхівки міжзубних перетинок [\[23\]](#).

В літературі висвітлюється порівняльні значення методу рентген-дослідження, щодо впливу на хірургічне лікування пародонтита, на щільність альвеолярної кістки і висоти кістки за допомогою прямої та цифрової

рентгенографії в динаміці через 90 та 180 днів. Аналіз рентгенограм 39 ділянок з глибиною кишені зондування $PPD \leq 3\text{мм}$ і клінічним прикріпленням $CAL \leq 1\text{мм}$, враховуючи відстань від гребня кістки до цементно-емалевого з'єднання підтверджують, що використання програмного забезпечення дозволяє маніпулювати зображенням, зберігати їх в цифровому форматі, вимірювати лінійні та кутові відстані, рівень остеопору. На теперішній час використання 3Д КТ щелеп є найбільш інформативний метод рентгелогічного дослідження як для діагностики, так і для забезпечення оцінки тканин пародонта в часовому вимірі.

Проводячи дослідження оклюзійного взаємозв'язку методом Т-скан, Біда О.В. (2020) звернув увагу що, комплексне лікування хвороб пародонта передбачає усунення травматичної оклюзії разом з терапевтичними, хірургічними і ортопедичними заходами. Конструкції змішаного типу дозволяють досягнути перерозподіл жувального навантаження та забезпечити оптимізацію оклюзійних співвідношень. Одним із сучасних об'єктивних методів оцінки характеру оклюзійних співвідношень стала комп'ютеризована система T-Scan III [4].

Однак недостатньо вивчені та проаналізовані оклюзійні співвідношення при початковому – I ступеню дистрофічно-запального захворювання комплексу тканин пародонта, коли зміщення зубів не фіксується, а втрата міжзубних перетинок складає до 30%.

Окклюзіографічне дослідження свідчить про збільшення індексу асиметрії відносної сили між сторонами жування, наявність передчасних контактів, неправильне розташування траєкторії сумарного вектора постійного навантаження. При розвитку запальних захворювань пародонта необхідно приділяти увагу співвідношенню оклюзійного навантаження на періодонт та витривалості пародонта, коли ці процеси набувають травматичної направленості. Автори вирішують питання порушення оклюзійних співвідношень між зубними рядами, що впливає на перебіг захворювання тканин пародонта.

Червонна Н.В., Неспрядько В.П. (2020) вирішують питання при розвитку запальних захворювань пародонта та необхідність вимірювання оклюзійного навантаження на пародонт, здібність витривалості пародонта, коли ці процеси набувають травматичного направлення. Автори роздивляють питання ролі порушення оклюзійних співвідношень між зубними рядами. Виявлено, що ці порушення впливають на перебіг захворювання тканин пародонта. Надмірне оклюзійне навантаження порушує трофіку тканин, та передчасні контакти можуть його пусковим механізмом запалення[\[61\]](#).

Ярова С.П. та співавтори (2024) засвідчили, що патологічні зміни щодо нераціонального реконструктивного лікування, як наслідок надлишкового стирання зубів з резорбцією кісткової тканини та пошкодженнями зв'язувального апарату зубів, дисфункція жувальних м'язів та скронево-нижньощелепних суглобів впливають на стан динамічної оклюзії. Таким чином, сучасні комп'ютеризовані методи з оцінкою об'єктивних цифрових методів діагностики, що дають змогу отримати протоколи обстеження, мають необхідність подальшого вивчення чинників ризику розвитку патології оклюзії у хворих на генералізований пародонтит, особливо при початковому - І ступені деструкції кісткової тканини [\[64\]](#).

У.В. Француз, Н.М. Рожко (2024) фіксують увагу, що в літературі багато наукових досліджень демонструють необхідність і підтверджують ефективність використання комплексу T-Scan, для об'єктивізації оклюзійних контактів, їхньої сили та тривалості, часової послідовності, що дозволяє в динаміці оцінювати первинну діагностику та результати лікування. Апарат T-Scan має ряд переваг, на зміну «золотого стандарту» – копіювального паперу або воскової пластини. Це стосується можливості роботи в вологому середовищі, стандартизації показників у динаміці, не пов'язано з психоемоційним станом пацієнта та інші. Тому сфери застосування цієї методики поширені – реставраційна стоматологія, пародонтологія, ортодонтія, ортопедичне лікування, щелепно-лицева хірургія. При проведенні обстеження апаратним комплексом T-Scan отримується об'єктивне зображення, щодо

уявлення про розбіжність оклюзій, функціональний стан скронево-нижньощелепних суглобів для виявлення та лікування міжфасціального болю [305].

Klineberg I. (2016) використовував цю методику для визначення сили жування на кожен точку контакту між зубами верхньої та нижньої щелепи, виявляючи м'язову гіперактивність. Апаратну діагностику T-Scan можна використовувати в діагностиці підвищеної чутливості зубів через оклюзійну невідповідність і несиметричність, що запобігає помилок при коронопластиці та реставрації жувальних поверхонь молярів. Автори розглядають цей спосіб для оцінки взаємозв'язку між оклюзією та захворюваннями пародонта [207]. Таким чином, аналіз отриманих результатів показав, що ураження тканин пародонта супроводжується перерозподілом жувального навантаження та порушеннями оптимізації оклюзійних співвідношень. Одним із сучасних об'єктивних методів оцінки характеру травматичної оклюзії стала комп'ютеризована система Т-скан при співвідношенні з оцінюванням структурних розладів кісткового метаболізму за рахунок рентген-дослідження 3Д-КТ з визначенням остеопенії та остеопору за рахунок денситометрії.

ГЛАВА 1.3 ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОКАЗНИКІВ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН ТА ВАСКОЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО РОСТУ ТРОМБОЦИТІВ.

Вивчаючи TNF- α як плеiotропний прозапальний цитокін, відзначено його участь у широкому спектрі клітинних процесів, включаючи проліферацію клітин, виживання та загибель. Крім того, сигнальна передача TNF- α пов'язана з регуляцією кількох запальних шляхів, зокрема циклооксигенази-2 (COX-2) та індукованих ферментативних шляхів синтази оксиду азоту (iNOS) [74], [76], [77]. Отже, TNF- α є ключовим медіатором запальної реакції. Цей білок переважно секретується моноцитами, макрофагами та природними клітинами-кілерами [351]. Спочатку TNF- α синтезується як трансмембранний білок

(tmTNF- α) і може викликати імунологічні реакції в ефекторних клітинах, а також здійснювати зворотню сигналізацію через контактну-залежні клітинні взаємодії. Крім того, tmTNF- α може ферментативно розщеплюватися TNF- α -перетворювальним ферментом (TACE), що призводить до утворення розчинного TNF- α (sTNF- α). Після вивільнення у позаклітинний простір або системний кровообіг sTNF- α може чинити імунологічний вплив на віддалені ділянки.

Таким чином, обидві форми є активними цитокінами, які мають як схожі, так і відмінні імунологічні ефекти. Активація ефекторних клітин TNF- α у фізіологічних умовах зазвичай призводить до прозапальної реакції або апоптозу та сприяє захисту від інфекцій і локалізованого пошкодження тканин [351]. Однак підвищені рівні концентрації TNF- α у слизовій оболонці (власній пластинці) у пацієнтів з неспецифічним колітом викликають абератну прозапальну відповідь, що пов'язана з порушенням регуляції імунних клітин слизової оболонки та пошкодженням тканин [103].

У літературі терапія проти TNF- α пов'язана з побічними явищами, зумовленими системним впливом. Ці побічні явища включають інфузійні реакції [94], [296], псоріаз або псоріазоподібні ураження [155], остеонекроз щелеп [268], розвиток антиядерних антитіл (ANA) [354], підвищений ризик опортуністичних інфекцій [134] і розвиток лімфоми [133]. Крім того, було відзначено, що інфузійні реакції пов'язані з припиненням проведеної терапії [194].

Тепер очевидно, що TNF сприяє патогенезу запального захворювання не лише шляхом індукції експресії запальних медіаторів, але й шляхом запуску загибелі клітин.

Порівняно з апоптозом, який зазвичай вважається імунологічно "мовчазним", літичні форми загибелі клітин, такі як некроптоз, піроптоз і вторинний некроз, викликаний апоптозом, вивільняють внутрішньоклітинні фактори, відомі як молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням, які активують імунні рецептори та спричиняють запальні реакції. Крім того,

каскад запальних сигналів може виникати і/або посилюватися через втрату бар'єрної функції, викликану загибеллю епітеліальних клітин, та подальшим сприйняттям патоген-асоційованих молекулярних патернів від мікроорганізмів, які порушили епітеліальний бар'єр.

Таким чином, загибель клітин у її численних формах діє як ініціатор або підсилювач запалення. Однак смерть не є реакцією "за замовчуванням" у клітинах і зазвичай пригнічується, якщо певні контрольні точки загибелі клітин неперевизначені.

З одного боку, запалення, викликане загибеллю клітин, слугує резервним механізмом під час мікробної інфекції для забезпечення оптимальних антимікробних реакцій, коли активація запального гена захоплена патогеном. З іншого боку, фактори навколишнього середовища та/або генетична схильність можуть змінити жорстку регуляцію процесів загибелі клітин, що призводить до небажаних або загострених запальних реакцій, які можуть лежати в основі різних запальних захворювань.

Накопичені дані свідчать про те, що блокування загибелі клітин може повернути запальний патологічний стан у різних "мишачих" моделях гострих і хронічних запальних захворювань [\[334\]](#), [\[341\]](#).

Дослідження Л.В. Ковальчук, А.В. Гонковської та співавторів (2000) щодо визначення вмісту цитокінів у зубо-ясеневій рідині пародонтальних кишень виявило, що бактеріальний компонент є тригерним, тобто пусковим у розвитку хронічного запалення в тканинах пародонта. Навіть низькі концентрації ліпополісахаридів (ЛПС) клітинної стінки мікроорганізмів здатні індукувати моноцити, макрофаги та власну продукцію цитокінів. При цьому у хворих на хронічний пародонтит у зубо-ясеневій рідині відзначається підвищення рівня ІЛ-1 β до 4 разів, що посилює як його власну продукцію, так і синтез ІЛ-8 та ФНП- α .

Виявлено також, що рівень ІЛ-4 у хворих на хронічний пародонтит значно нижчий, ніж у здорових донорів, що розглядається як несприятливий показник у перебігу хронічного запалення через його здатність блокувати спонтанну та

індуковану продукцію ІЛ-1, ІЛ-8, ФНП- α , а також експресію адгезивних молекул на макрофагальних клітинах, сприяючи їх виходу в апоптоз.

Зменшення вмісту ІЛ-4 у 2 рази, зниження активності факторів, що інгібують його міграцію, та макрофагів, а також підвищення рівня ІЛ-1 β і трансформувального фактора росту свідчать про умови, коли знижена продукція ІЛ-4 клітинами запальної ясеневної тканини конкурує з ЛПС за молекулу CD14 на мембрані макрофагів, що вказує на нестійку рівновагу між підвищеною фагоцитарною, бактерицидною активністю макрофагів або апоптозом.

Проведені дослідження [\[134\]](#), [\[202\]](#) показали, що цитокіни сімейства фактора некрозу пухлин (ФНП- α) регулюють у першу чергу розвиток місцевої захисної реакції в тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію, формуючи типовий запальний процес із його класичними клінічними проявами.

ФНП- α та інтерлейкін ІЛ-1 практично повторюють усі біологічні ефекти мукополісахаридів як на місцевому, так і на селективних рівнях у разі неспроможності місцевих захисних механізмів запального процесу. Ці цитокіни в низьких концентраціях необхідні для правильного формування місцевого запального процесу.

ФНП- α у невеликих кількостях постійно синтезується в крові, регулюючи різні етапи гемопоезу, міграцію лімфоцитів-попередників, закладку органів імунної системи. Найбільш активна роль ФНП- α належить регуляції диференціювання функціональної активності лімфоцитів, а отже, регуляції специфічної імунної відповіді, стимуляції розвитку клонів Т-лімфоцитів-хелперів першого (Th-1) або другого (Th-2) типу та подальшого формування активної відповіді за клітинним або гуморальним типом реакцій.

Цей показовий фактор є диференційним для визначення активності місцевого запального процесу та функціональної здатності місцевої клітинної імунної відповіді.

Запалення розвивається у відповідь на проникнення пародонтопатогенів у тканини пародонта за участю прозапальних цитокінів і хемокинів. Вони викликають активацію в епітелії, подальше підвищення проникності судин і посилення прокоагулянтної активності.

При цьому відбувається вивільнення низькомолекулярних медіаторів запалення, таких як простагландини, що запускають механізми запальних реакцій у повному обсязі. У свою чергу, ліпополісахариди, пептидоглікани, ензими або інші компоненти клітинних стінок різних мікроорганізмів стимулюють синтез прозапальних цитокінів, зокрема макрофагами, які самі викидають цитокіни.

Вони сприяють посиленню згортання крові на місцевому рівні для зупинки крововиливу та блокування патогенезу запалення. Сигнал до апоптозу клітин проводиться за участю рецепторів групи ФНП- α .

Дослідження О.Ф. Мельникова та В.І. Шматка (2006) щодо вивчення клітинної імунної відповіді, заснованої на виявленні сенсibiliзації лімфоцитів до певних антигенів, показали підвищення продукції лімфокінів типу ФТМЛ (фактора, що проникає у міграцію лейкоцитів) [\[281\]](#).

Суть реакції полягає в капілярному тесті під час контакту крові хворих на хронічний пародонтит із сполучнотканинним антигеном. При цьому важливо зазначити, що частота виявлення IgE та гіперчутливість свідчать про стійку стимуляцію імунних клітин та наявність гуморальної гіперчутливості до білково-полісахаридного антигену сполучної тканини, що пояснюється аутоімунним компонентом.

Апоптоз в епітеліальних клітинах запускає руйнування епітеліального бар'єрного функціоналу, що є важливим для виникнення та прогресування пародонтиту [\[228\]](#). У попередніх дослідженнях повідомлялося, що велика кількість TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl Transferase-mediated dUTP-biotin Nick-End Labeling) -позитивних клітин була присутня в епітелії ясен пацієнтів із пародонтитом [\[228\]](#), [\[96\]](#), [\[250\]](#). Smad2 є добре відомою низхідною сигнальною молекулою рецепторів TGF- β і відіграє ключову роль в апоптозі,

опосередкованому TGF- β , у епітеліальних клітинах [330], [350]. Нещодавно було повідомлено про збільшення кількості апоптоз-позитивних клітин у епітелії ясеневого з'єднання трансгенних мишей smad2 [350]. Крім того, підвищена експресія smad2 знижувала проліферацію з'єднувального епітелію та спричиняла втрату альвеолярної кістки шляхом підвищення регуляції TNF- α і рецептора активатора ліганду ядерного фактора каппа-B (RANKL) у трансгенних мишей [1].

З іншого боку, було продемонстровано, що *A. Actinomycetem comitans* викликає апоптоз в епітеліальних клітинах ясен, активуючи сигнальний шлях рецептора TGF- β I-smad2-каспаза-3 [339]. Крім того, omp29 з *A. Actinomycetem comitans* зв'язується з фібронектином, щоб полегшити вивільнення TGF- β із позаклітинного матриксу, залежне від сигналу фібронектину/інтегрину 1/FAK, тим самим спричиняючи апоптоз епітеліальних клітин ясен через шлях рецептора TGF- β /smad2 [339].

Таким чином, значне прискорення передачі сигналів рецептора TGF- β /smad2 мікробними патогенами може викликати апоптоз і порушувати епітеліальний бар'єр ясен, що призводить до втрати альвеолярної кістки. Блокада передачі сигналів TGF- β /smad2 має потенціал для профілактики пародонтальних захворювань шляхом регуляції епітеліального бар'єра ясен.

Пародонтит може сприяти або посилювати запалення в ендотелії судин. Пародонтальні патогени та їх шкідливі стимули або пародонтальні цитокіни можуть бути виявлені рецепторами на судинних ендотеліальних клітинах, що призводить до активації запальних каскадів. Найбільш добре охарактеризованими спеціалізованими рецепторами розпізнавання образів (PRR) є толл-подібний рецептор-2 (TLR-2) і TLR-4, які відіграють ключову роль у розпізнаванні бактерій пародонта [174], [172]. Нуклеотидзв'язувальні лейцин-збагачені повторні рецептори (NLR) і рецептори-сміттярі (SR) також беруть участь у ЕД, викликаній інфекцією пародонта [346], [119]. Після розпізнавання шкідливих речовин із пародонта ініціюється вивільнення мережі запальних цитокінів, що може призвести до

складного прозапального і протромботичного фенотипу ендотеліальних клітин.

Наприклад, фактор некрозу пухлини (ФНП)- α , IL-1, IL-6 та IL-8, що вивільняються на дію бактерій в пародонті, можуть проникати в ендотеліальний шар [122] і сприяти експресії хемокинів і молекул адгезії, включаючи ICAM-1, VCAM-1, антиген 1, асоційований із функцією лімфоцитів (LFA-1), Р-селектин і Е-селектин [321]. Ці хемокини і молекули адгезії можуть бути також індуковані або збільшені ліпополісахаридами (ЛПС) і ендотеліальними мікровезикулами (МВ) *P. gingivalis* [106]. Більш того, інфекція *P. gingivalis* може також модулювати продукцію запальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6, TNF- α , мієлопероксидазу і комплекс матриксної металопротеїнази-2 (MMP-2)/тканевого інгібітора металопротеїназ 2 (TIMP-2), і хемокинів, таких як моноцитарний хемотаксичний білок-1 (MCP-1), IL-8 і CX3C хемокиновий ліганд 1 (CX3CL1), у VEC [255], [305], [148]. Вивільнення запальних факторів додатково викликає міграцію та адгезію лейкоцитів і моноцитів до tunica intima кровоносних судин. Ці імунні клітини можуть переносити пародонтальні бактерії в осередок ураження і одночасно секретувати більше запальних факторів, у підсумку посилюючи ендотеліальне запалення. Більш того, ICAM-1 може зв'язуватися з фібриногеном і знижувати експресію асоційованих з актином ендотеліальних білків щільного контакту, таких як оклюдин і зонула оклюденс-1, для збільшення проникності ендотеліального шару [273], [283]. В *in vitro* моделі, ЛПС також, як було виявлено, індукують опосередковане каспазою розщеплення білків адгезивного з'єднання [357]. Імунна відповідь хазяїна, викликана патогенами пародонта, викликає запальну реакцію, яка часто призводить до руйнування сполучної тканини пародонта і резорбції альвеолярної кістки.

Фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) вважається ключовим цитокіном, що бере участь у цих процесах, [90], [351], [332] відіграючи вирішальну роль у відповіді проти пародонтопатогенних бактерій.

Вважається, що ФНП- α є перспективним біомаркером для діагностики, прогнозування і терапії захворювань пародонта. [\[194\]](#), [\[251\]](#), [\[132\]](#).

Рідина ясеневі борозни (GCF) є трансудатом інтерстиціальних тканин, що продукується осмотичним градієнтом. При запальних інфекційних станах, таких як пародонтит, GCF стає ексудативним і містить запальні клітини, бактерії, продукти розпаду тканин, антитіла, білки та ферменти системи комплементу, а також різні запальні молекули, включаючи TNF- α . [\[251\]](#), [\[132\]](#). Біохімічний аналіз GCF дозволяє неінвазивним способом оцінити патофізіологічний стан пародонта. [\[229\]](#), [\[159\]](#), [\[300\]](#). Однак не існує практичного та точного пародонтального індикатора, заснованого на аналізі GCF. Існує кілька досліджень, що стосуються ролі імунних реакцій у втраті кісткової маси при пародонтальних захворюваннях [\[73\]](#), [\[278\]](#). Проводяться дослідження для оцінки рівнів TNF- α у GCF людини у системно здорових осіб та його зв'язку з різними пародонтальними захворюваннями.

Конкретними цілями цього огляду було порівняння рівнів TNF- α та визначення того, чи можна використовувати TNF- α у GCF як діагностичний інструмент для генералізованого пародонтиту початкового - I ступеня, хронічного перебігу, як місцевий фактор тест-системи, що відображає активність дистрофічно-запального процесу в пародонті, шляхом вивчення його рівня місцевої концентрації у тканинах пародонта, пародонтальних кишнях.

Пошкодження епітелія ясеневі борозди є вхідними воротами для втручання пародонтопатогенних бактерій, ліпосахаридів та продуктів їхнього обміну, токсинів, антигенів в підлеглих тканинах пародонта, що викликає розвиток місцевої запальної реакції, змінюючи стан мікросудинного руслу тканин пародонта [\[351\]](#) Відомо, що ендотелій судин виконує ключову функцію в регуляції тонусу судин, в процесах адгезії лейкоцитів, протромбінової активності, в неоваскуляризації. Вирішальним фактором при цьому грає оксид азоту NO, що утворюється в ендотелії [\[137\]](#), інгібує

агрегацію тромбоцитів, знижує деформації мембран еритроцитів. Його вплив на вазоконструкцію судин визначається при зменшенні концентрації.

Надмірне накопичення ФНО- α викликає дилатацію судин, утворюючи пероксинітрат, що сприяє розвитку оксидантного стресу [113], [227], [211]. Н.Б. Різник (2014) дослідив роль найпотужнішого ендотеліального вазоконстриктора – ендотеліну, як функціонального фактора системного та і локального мікроциркуляторного русла. Його збільшення підвищує концентрацію IL-1 β та, IL-6, ФНП- α [44]. При порушенні мікроциркуляції капілярів ясен при генералізованому пародонтиті виявляється гіперплазія ендотеліальних клітин, деструкція органел, зміни в прекапілярному просторі, розпушення базального шару [44] руйнування перецитів. У фізіологічних умовах перецити пригнічують проліферацію ендотелю за рахунок зв'язку з ендотеліацитами. Загибель перецитів супроводжується звуженням мікросудин, гемолізом еритроцитів, формування мікротромбів, порушенням мікрогемодинаміки [44].

Треба зазначити що серед медіаторів, що підтримують механізми та стимулюють системний хронічний біль було детально розглянуто роль VEGF (фактори росту ендотелію судин) [328], [89], [320]. Ця проблема пов'язана з тим, що сучасні анальгетики не відповідають усім потребам пацієнтів, обмежують їх використання побічні ефекти дії. Участь VEGF у патофізіології болю до кінця не вивчена, однак зв'язок між фактором та деякими основними ознаками хворобливих захворювань вимагає дослідження VEGF, як терапевтичної мішені для лікування болю у пацієнтів при різних патологічних станах.

Цікава наукова інформація подана з боку дії інтерлейкіну-17 (IL-17), як одного з найвідоміших прозапальних факторів, що бере участь у всіх аспектах вродженого або набутого адаптивного імунітету і може сприяти аутоімунній патологічній ситуації. За допомогою синергічної подачі сигналу з іншими цитокінами, включаючи TNF- α , IL-1 β . Більш того, багато інших медіаторів запалення, таких як простагландин E2 (PGE2), COX2, оксид азоту (NO),

можуть бути активовані IL-17. Крім того, IL-17 у хондроцитах індукує продукцію та секрецію VEGF. Крім того, гіпоксія, яка спричинена дисфункцією ендотеліальних клітин, підвищує рівень VEGF у реактивних астроцитах. При травмі та захворюваннях спинного мозку потенційною мішенню є взаємозв'язок між IL-17 – JAK/STAT-VEGF.

Profirovic J. (2013) інформує, що ендотеліальні клітини відіграють вирішальну роль у прогресуванні ангиогенезу, який викликає повторну модуляцію, проліферацію, адгезію, міграцію, інвазію та виживання клітин. Ангіогенні фактори, такі як цитокіни, молекули клітинної адгезії, фактори росту, вазоактивні пептиди, прокаріотичні ферменти (металопротеїнази) та активатори плазміногену, зв'язується зі своїми рецепторами на ендотеліальних клітинах і активують шляхи передачі сигналу, такі як рецептор епідермального фактору росту (EGFR), які ініціюють прогрес ангиогенезу. Цитокіни, які стимулюють ангиогенез, включають прямі та непрямі проангіогенні маркери. До групи прямих ангиогенних маркерів відносяться фактори росту ендотелію судин (VEGF), основний фактор фібробластів (FGF-2), фактор росту гепатоцитів (HGF). Непрямі проангіогенні маркери включають трансформуючий фактор бета (TGF- β), інтерлейкін 6 (IL-6), тромбоцитарний фактор (PDGF). VEGF і FGF-2 є найсильнішими активаторами ангиогенезу, які стимулюють міграцію та проліферацію ендотеліальних клітин у існуючих судинах для створення та стабілізації нових кровоносних судин. VEGF вивільняється в умовах гіпоксії, під дією факторів, індукованих гіпоксією. Чому таке значення на сьогодні відводиться розвитку кровоносних судин? Тому що ці неопроцеси регулюють рівень гомеостазу, та беруть участь у формуванні лімфатичних судин, забезпечуючи впровадження ефектів у локальних зонах запалення ефекторних процесів імунної відповіді. Треба звернути увагу, що ангиогенез може бути фізіологічний під час ембріогенезу та необхідний для відновлення тканин. Крім того, ангиогенез може розглядатися як патологічний процес, необхідний для росту пухлин та метастазування (Bergers and Benjamin, 2003) [\[94\]](#). Ангіогенез визначається як

проростання та ремоделювання невеликих нових капілярів із попередньо існуючою кровоносної системи, тоді як васкулогенез включає міграцію диференціацію та асоціацію ендотеліальних клітин-попередників для формування примітивних кровоносних судин.

Фактори росту ендотелію судин (VEGF) найбільш відомі своєю причетністю до організації розвитку та підтримки кровоносних і лімфатичних судин. VEGF секретуються різними клітинами і зв'язуються зі своїми спорідненими тирозинкіназними рецепторами VEGF (VEGFR) в ендотеліальних клітинах, викликаючи різноманітні низхідні ефекти. Останніми роками досягнуто значного прогресу у з'ясуванні різних функцій сигналізації VEGF/VEGFR як у кровоносній, так і в лімфатичній судинній системах. За останні кілька десятиліть фактори росту ендотелію судин (VEGF) і їхні рецептори (VEGFR) стали основними рушійними силами ангіогенезу та лімфангіогенезу, а отже, розвитку та підтримки обох цих судинних систем. Область сигналізації VEGF/VEGFR була сформована основоположними дослідженнями, що описували функціональну роль VEGF-A (який спочатку був названий VPF – фактором проникності судин) та ідентифікацію VEGF-A як ендотеліального фактора росту [218], [274]. Ці відкриття були доповнені ідентифікацією тирозинкіназних рецепторів VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR/FLK1) і VEGFR3 (FLT4) [101], [81], [200], [301], які, як було пізніше показано, зв'язуються з VEGF. Відтоді численні дослідження надали інформацію про механізми та регуляцію сигналізації VEGF/VEGFR.

Shim J.W. [280] дослідив фактор росту ендотелію судин, який є потужним фактором росту, котрий відіграє різноманітну роль у васкулогенезі та ангіогенезі. Він опосередковує ангіогенез, нейропротекцію, беручи участь у неоангіогенезі. Як фактор проникності, надмірний VEGF порушує внутрішньоклітинні бар'єри, збільшує витік ендотеліального судинного середовища, викликає набряк і активує шлях запалення. Вивчення концентрації VEGF наближує до вирішення деяких клінічних проблем, але наряду з цим є питання багатофункціональності або побічного його ефекту.

Насамперед це пов'язано з тим, щоб ліки, які використовуються були більш специфічними, та їхня доставка в організм та в *locus morbi* проводились більш специфічним способом, щоб уникнути можливі побічні ефекти.

Згідно теорії активації судин [289], [183] циркулюючі продукти життєдіяльності бактерій, цитокіни змінюють регуляцію рецепторів клітин ендотеліального вистилання судин, поєднують з факторами адгезії простір і стають тканинними макрофагами, де з часом посилюється аутоімунні реакції та руйнування ендотеліальних клітин судин [183]. Даний процес характеризується посиленням хронічного запалення, прогресуванням генералізованого пародонтиту з вираженим мікроциркуляторними розладами. Тому виявлення та запобігання прогресуванню ендотеліальних змін у мікросудинах пародонта має велике діагностичне, прогностичне та лікувально-профілактичне значення, як для стоматологічної науки, так і для практичних лікарів-стоматологів.

Серед ранніх механізмів, індукованих у клітині у відповідь на стрес або стимули, які впливають на її нормальні функції, є механізми виживання клітини. Механізми виживання клітини — це в першу чергу захисні механізми, які ініціюють молекулярні шляхи в клітині, допомагаючи відновити клітину після нанесеного пошкодження. На молекулярному рівні було виявлено, що TNF- α сприяє виживанню клітин у гладком'язових клітинах судин, одночасно викликаючи апоптоз в ендотеліальних клітинах при атеросклеротичних ураженнях [354]. Цікаві дані отримані при дослідженні ролі та значення імунних реакцій під час мікробної інфекції, вона також може перетворитися на вкрай згубний процес на початку різних (стерильних) запальних захворювань, коли аберантно викликана в результаті факторів навколишнього середовища і/або генетичних мутацій трансформувального фактора росту- β . Аберантна реакція передбачає імунологічну відповідь вродженої імунної системи, викликає гострий запальний стан, який може прогресувати в хронічне запалення з помітною роллю адаптивної імунної системи. Наведені

дані літератури свідчать, що TNF- α функціонує як головний регулятор запалення і відіграє важливу роль у кількох імунологічних захворюваннях.

Таким чином, підводячи підсумок, можна прийти до заключення, що сприяючи важливим клітинним механізмам, таким як проліферація клітин при хронічному запаленні, міграція клітин при альтерації і перемикання фенотипу, TNF- α викликає свої загострюючі ефекти, які є основною причиною багатьох проліферативних реакцій, в тому числі і при генералізованому пародонтиті. TNF- α в першу чергу змінює імунний компонент захворювання, що згодом впливає на нормальне функціонування клітин, в першу чергу на місцевому рівні. VEGF як фактор росту тромбоцитів, є найважливішим показником стану ендотелію судин, беручи участь у складних механізмах тромбоутворення, проникності судин і реакціях тромборедукції. Визначення цих імунних показників в місцевому осередку тканин пародонту при ГП хронічного перебігу має не тільки теоретичні аспекти, але і практичне значення порозуміння вибору методів та засобів лікування на різних етапах, виходячи з існуючого стану дистрофічно-запального процесу.

1.4 ОСНОВНІ НАПРАВЛЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДИКИ I-PRF.

Питанням лікування генералізованого пародонтиту початкового- I ступеня, хронічного перебігу (ГП) у науковій літературі присвячено чимало робіт. У той же час, комплексне лікування, яке базується на етіотропному, патогенетичному та симптоматичному, досить багатогранне, і водночас представлене не конкретизовано для індивідуального лікування. Це пов'язано з тим, що домінуючі чинники, які зумовлюють і підтримують цей запальний процес у альвеолярних відростках відрізняється у випадках за рівнем значимості і причинності. Це є труднощами для практичного лікаря-стоматолога. Проведення лише професійної гігієни ротової порожнини, з наступними щоденним застосуванням засобів і методів догляду за порожниною рота пацієнтам, далеко не завжди і не повною мірою вирішують питання лікування, стабілізації запальних процесів у пародонті. Особливо це

проявляється у молодих людей у віці 20-35 років, без виявлення загальносоматичних захворювань, що ускладнює питання про наявність дисбалансу показників загальної та місцевої імунної відповіді.

Це спонукало пошук наукової літератури щодо використання чинників місцевої регуляції хронічного запалення в тканинах пародонта за рахунок власних імунокомпетентних клітин крові [\[108\]](#). Чому вибрані клітини тромбоцити та застосовується методика PRF, I-PRF стоматологами? Наведений короткий науковий огляд літератури дозволить виділити основні напрямки механізмів, що регулюють тромбоцити.

Тромбоцити все частіше визнаються імунними клітинами, оскільки встановлено їхню роль як чинника, що має вплив на імунну систему.

В багатокомпонентній системі клітинної регуляції процесів репарації тканин організму важлива роль належить факторам росту. Фактори росту – це поліпептиди з молекулярною масою 5- 50 кДа, що об'єднані в групу трофічних регуляторних субстанцій. Будучи біологічно активними речовинами, вони володіють широким спектром дії – стимулюють або інгібують диференціацію різних клітин і служать основними переносниками мітогенного сигналу. Фактори росту вперше були відкриті в результаті їх здатності стимулювати мітози клітин в культурі без сироватки у 1956 році у США [\[124\]](#).

Для того, щоб фактори росту здійснювали позитивний вплив на рановий процес необхідна наявність критичної мінімальної концентрації фізіологічно активних цитокінів в рані. Якщо фактори росту будуть продукуватися повільно або швидко метаболізуватися, вони не будуть виконувати своїх безпосередніх функцій. Фактори росту є своєрідними локальними стимуляторами фізіологічних процесів, які також сприяють нейтралізації інгібуючої дії різноманітних негативних чинників [\[190\]](#). Тромбоцитарний фактор росту (PDGF) – це один із мітогенних поліпептидів, який міститься в крові людини. Він є термічно стабільним трансмембранним глікопротеїном, специфічною ознакою якого є позаклітинний N- кінцевий домен. Існує три ізоформи трансформуючого фактора росту: AA-, BB- та AB- ізоформи. Вони

утворюються в залежності від розміщення двох ланцюгів А та В, які з'єднані дисульфідними зв'язками та представляють собою продукти 4 різних генів, які відносяться до суперсімейства PDGF/VEGF. Усі три ізоформи відрізняються, як по функціональним можливостям, так і по типу секреції [78], [349].

Згідно до сучасних уявлень, одним із основних факторів ангіогенезу є тромбоцитарний фактор росту. Процес утворення нових судин є необхідним для адаптації тканин при пошкодженнях. Однією з умов загоєння рани та формування нормотрофічного рубця є вrostання нових капілярів для відновлення оксигенації тканин. Гіпоксія та порушення мікроциркуляції призводять до накопичення продуктів розпаду і медіаторів запалення, що сприяють формуванню патологічного рубця. У перші 10 хвилин після пошкодження тканин в рані відбуваються вазоконстрикція мікросудин, що переходить в поступове зменшення їх тонуусу і заповнення рани кров'ю. З тромбоцитів під час зсідання крові вивільняється тромбоцитарний фактор росту. Всі білки PDGF синтезуються в неактивній проформі, яка проходить внутрішньоклітинний протеолітичний процесинг і перетворюється в активну форму. Він активується при взаємодії кров'яних пластинок з тромбіном, в результаті чого PDGF вивільняється в сироватку крові і стимулює проліферацію ендотеліальних клітин, створюючи умови для формування нових кровоносних судин та формування капілярної сітки грануляційної тканини, яка заповнює тканинний дефект. Виділення тромбоцитарного фактора росту потребує строгої дозації, обмеженої по максимальній концентрації і рівномірного розподілу міжклітинному просторі, оскільки, при дисбалансі його вмісту можуть виникати патологічні зміни новоутворених судин. Це можуть бути збільшення їх кількості, діаметра, порушення проникності і т. д. [149].

Ці положення мають практичне значення для розуміння патологічних процесів у тканинах пародонта, для визначення фази запалення та створення

направленої регенерації, під час лікування хворих на генералізований пародонтит, особливо в ділянках надмірного тиску на судини.

Тромбоцити безпосередньо розпізнають патогени, активують й рекрутують лейкоцити в осередку запалення та інфекції, а також модулюють поведінку лейкоцитів, підвищуючи їхню здатність до фагоцитоза, знищення патогенів, стимулюючи унікальні ефекторні функції, як-от продукування нейтрофільних пасток. Водночас тромбоцити беруть участь у природному імунітеті, відіграють вирішальну роль у вроджених й адаптивних імунних реакціях та екстенсивно взаємодіють з ендотеліальними клітинами, різними патогенами, а також майже з усіма відомими типами імунних клітин, у т. ч. нейтрофілами, моноцитами, макрофагами, лімфоцитами. Крім того, тромбоцити впливають на загоєння ран, інтегруючи складні каскади між своїми медіаторами, які включають різні цитокіни, трансформувальні та тромбоцитарні фактори росту, ендотелій судин. Останні дані свідчать про те, що тромбоцити відіграють значну роль у патогенезі злоякісних новоутворень, утворюючи складні, двоспрямовані взаємодії з пухлинними клітинами.

Для підтримання адекватного гемостазу потрібна лише частина популяції тромбоцитів. Надмірна їхня кількість дозволяє цим клітинам виступати в ролі перших та основних «циркулювальних вартових» для розпізнавання чужорідних тіл, активуючи протимікробний захист, визначаючи наявність патогенів через їхні множинні імунні рецептори.

Збагачений тромбоцитами фібрин – PRF – є найбільш часто використовуваним концентратом тромбоцитів у галузі стоматології. Особливе значення в останній час є i-PRF – ін'єкційний насичений тромбоцитарний фібрин, який має властивості посилення васкуляризації та сприяє прискоренню загоєнню ран. Перевага i-PRF полягає в тому, що він демонструє вивільнення факторів росту та сприяє міграції клітин шляхом оголошення експресії колагену першого типу та m-PHK трансформуючого фактору росту, що впливає на остеобласти, клітини сполучної тканини зубоальвеолярної зв'язки. [\[115\]](#), [\[123\]](#).

Збагачена тромбоцитами плазма (PRP) використовується в регенеративній стоматології як надфізіологічний концентрат аутологічних факторів росту, здатних стимулювати регенерацію тканин. Незважаючи на це, було висловлено занепокоєння щодо використання антикоагулянтів, агентів, які, як відомо, пригнічують загоєння ран. Досліджували рідку композицію збагаченого тромбоцитами фібрину (PRF), яка називається ін'єкційним PRF (I-PRF), без використання антикоагулянтів. Стандартні PRP та i-PRF (центрифуговані при 700 об/хв (60G) протягом 3 хв) порівнювали для вивільнення фактора росту до 10 днів (8 донорських зразків). Крім того, біосумісність фібробластів через 24 години, аналіз живих/мертвих нейтрофілоцитів; міграція через 24 години; досліджували проліферацію на 1, 3 і 5 день, а також експресію PDGF, TGF- β і колагену1 типу на 3 і 7 день.

Аналіз проведених досліджень виявив вивільнення фактору росту, де з'ясовано, що загалом PRP мав більший ранній період вивільнення факторів росту, тоді як I-PRF продемонстрував значно вищі рівні загального тривалого вивільнення PDGF-AA, PDGF-AB, EGF та IGF-1 через 10 днів. PRP показала вищі рівні TGF- β 1 і VEGF через 10 днів. Хоча обидві композиції демонстрували високу біосумісність і вищу міграцію та проліферацію фібробластів порівняно з контрольним пластиком для культури тканин, i-PRF індукував значно найвищу міграцію, тоді як PRP продемонстрував значно найвищу проліферацію клітин. Крім того, I-PRF продемонстрував значно найвищі рівні мРНК TGF- β через 7 днів, PDGF через 3 дні та експресію колагену1 як через 3, так і через 7 днів порівняно з PRP. Висновки: i-PRF продемонстрував здатність вивільняти вищі концентрації різних факторів росту та індукував більшу міграцію фібробластів, нейтрофілоцитів і експресію PDGF, TGF- β і колагену1 типу. Тепер передбачено необхідність майбутніх досліджень на тваринах, щоб підтвердити використання I-PRF як біоактивного агента, здатного стимулювати регенерацію тканин. Клінічна значущість: результати цього дослідження демонструють, що потужну композицію рідких

концентратів тромбоцитів можна отримати без використання антикоагулянтів.

[69]

Dolly A.S. [136] із авторами провели порівняльну оцінку цитосумісності фібрину, збагачена лейкоцитами та тромбоцитами (L-PRF) та ін'єкційного фібрину, збагаченого лейкоцитами та тромбоцитами (I-PRF) на преостобластичній лінії клітин MG-63 у пацієнтів з хронічним пародонтитом і дослідження *in vitro*. Результати показали, що 20% L-PRF мав найнижчий відсоток життєздатності клітин ($90,429 \pm 2,06$), а 1% I-PRF – мав найвищий відсоток ($98,918 \pm 0,54$) статистично значущої різниці ($P > 0,005$). Таким чином, продукти тромбоцитів направлені на покращення регенерації та відновлення тканин можуть бути представлені, як методи лікування в регенеративній медицині. На сьогоднішній день, наявність тромбоцитів, та продуктів цих клітин необхідні для ремоделювання кісток, гомеостазу, сприяє фібриновим згусткам, секреції речовин, які впливають на ангиогенез, що вже не викликає потреби первинних наукових доказів. Лейкоцити, тромбоцити відіграють вирішальну роль у профілактиці інфекції шляхом поглинання та видалення залишків і мертвих тканин за допомогою фагоцитозу. При фагоцитозі відбувається поглинання та елімінація карпускулярних частин діаметром 0,5 мкм за рахунок хемотаксису лейкоцитів, прикріпленні мікроорганізмів, дегрануляції фагоцитів та утворення фаго-лізосоми, утворення активних форм кисню та азоту, що характеризує кисневий вибух, направлений на руйнування мікроорганізмів у фаго-лізосомі. Ці процеси сприяють зниженню інфекційного запалення з угоди мотивації вродженого імунітету. Однак крім того, макрофаги відіграють особливу роль у виробленні факторів росту, таких як тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючи (TGF) фактор росту і фактор росту ендотелію, який також джерелом хемотаксису для стимуляції ангиогенезу. Було визначено що I-PRF може сприяти функціональній диференціації клітин, подібних до остеобластів, ніж інші клітини крові. Choukroun J. Визначили [150], що зменшення відносної відцентрованої сили під час дослідження призвело до помітного підвищення якості та кількості

тромбоцитів, лейкоцитів, фібринової матриці, факторів росту L-PRF. Навпаки, I-PRF продемонстрував підвищені рівні колагену 1, PDGF, TGF і посилення міграції фібробластів, про що повідомили Miron et al [240]. Крім того, цікавий результат отримано підтверджують вплив L-PRF на життєздатність остеоклітин в залежності від дози та часу. Різні автори [135], [112], [102]: повідомляли, що життєздатність клітин зменшується через 24 години та збільшується через 72 години після введення L-PRF в концентрації від 0,5% до 20%. Було підтверджено, що тривалий вплив вищих концентрацій ексудатів L-PRF посилює проліферацію клітин PDL протягом 72 годин. Wang X та ін. [146] розглядало як культури I-PRF впливали на здатність первинних остеобластів людини до проліферації, диференціації, мінералізація та міграції. У порівнянні PRF та I-PRF індукується триразове підвищення людських стовбурових бластів. Крім того було помічено що на 3й і 5й дні I-PRF призводив до значного збільшення проліферації порівняно з PRF. Було проведено дослідження I-PRF, щодо проліферації стовбурових клітин ясен. Зазначено, що проліферація клітин була значно знижена в культурі з 10% I-PRF через 7 днів і значно посилена в культурі з 5% I-PRF, що пов'язано зі зниженням експресії остеогенних генів. 360. Fujioka-Kobayashi M та співавт. [150] спостерігали шкідливий вплив на життєздатність клітин, метаболічну активність та міграцію, коли концентрація I-PRF перевищувала 60%. Ці дослідження стосуються клінічно значущої теми, пов'язаний з лікуванням хронічного пародонтиту і отримання регенеративних процесів, що має значення для клінічної практики.

Збагачений тромбоцитами I-PRF, що має особливість отримання, низьку тривалість центрифугування використовується протягом багатьох років стоматологами. Перевага I-PRF полягає в тому, що він демонструє постійне вивільнення факторів росту та сприяє міграції клітин шляхом експресії колагену I типу та м-РНК трансформуючого фактору росту. З моменту відкриття плазми, збагаченого тромбоцитами, концентрат тромбоцитів виробляється повністю аутоімунним способом без використання

антикоагулянтів. Багатий тромбоцитарний фібрин, є по суті хірургічним біологічним консерватором. PRF, як насичені тромбоцитами фібрин робиться на основі швидкості центрифугування, часу центрифугування і типу використовуваної пробірки. У 2015 році заявили, що збагачену плазму можна замінити I-PRF як концентрат тромбоцитів для регенерації кістки. Відзначено, що I-PRF який містить тромбоцити, лейкоцити колаген I типу остекальцин і фактори росту є чудовим або надзвичайно корисним варіантом для загоєння м'яких і мінералізованих тканин. I-PRF покращив рівень післяопераційного виживаного нарізаного хряща. Має сприятливий вплив на остеобластичні процеси кореня та охоплення кореня після хірургічних операціях на вільному трансплантації ясен.

Копчак О.В. повідомляє [\[28\]](#), що на сьогодні існує багато різних способів та методок отримання збагаченої тромбоцитами плазми для проведення I-PRF терапії, але на жаль все-таки немає досі чітких даних які б доказово визначали оптимальні методики застосування (це стосується режиму центрифугування швидкості величини центробіжної сили та часу). Також розбіжності стосується з приводу додання антикоагулянтів у пробірці для I-PRF та наявності або відсутності сепараційного гелю (7,212). Застосування I-PRF- терапії виявлено позитивний вплив на процеси репаративної регенерації в пародонтології, лікуванні трофічних виразок загоєння лунок, пришвидшення епіталізації раньових поверхонь слизової оболонки [\[60\]](#), [\[145\]](#), [\[218\]](#), [\[117\]](#). В своїх дослідженнях Копчак О.В. (2020) довела, високий рівень доказовості використання I-PRF у пацієнтів при лікуванні генералізованого пародонтита з порушеннями серцево-судинної системи.

У дослідженнях Ф.Махмутової (2008) при лікуванні хворих з діагнозом хронічний катаральний гінгівіт [\[236\]](#), позначалась місцеве протизапальна терапія, професійна гігієна порожнини рота закритий кюрітаж і введення тромбоцитарної цитоплазми в область перехідної зони. Через рік стан гігієни порожнини рота за допомогою індексу ОНІ-S знизився з $3,29 \pm 0,44$ умов до одиниць до $0,5 \pm 0,44$ умовних одиниць. Поширеність і вираженість

дистрофічно запальних змін у пародонті індекс РМА з $39,84 \pm 22,4$ до $7,34 \pm 2,18\%$, індекс кровоточивості з $2,2 \pm 0,8$ омних одиниць до $0,3 + -0,15$ одиниць.

Таким чином, проведений аналіз отриманих даних літератури дозволяє прийти до висновку про необхідність поглибленого вивчення застосування тромбоцитарних факторів в діагностиці патогентичних змін в пародонті у хворих на генералізований пародонтит початкового – І ступеню, хронічного перебігу ускладнений оклюзійною травмою. Крім того, визначення рівня прозапальних цитокінів та фактору росту ендотелія судин сприяє практичному та теоретичному порозумінню призначення лікувальних засобів, насамперед використання методики PRF, i-PRF при лікуванні пацієнтів з вказаним стоматологічним статусом.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ І ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 ПРОГРАМА ТА ЕТАПИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з 2020 по 2024 рік включно (в.о. завідувача кафедри к.м.н., доцент А.М. Прощенко).

Обстеження пацієнтів виконано відповідно до протоколу ведення «Захворювання пародонта», розробленого відповідною кафедрою та кафедрою терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця з змінами та доповненнями, затвердженими рішенням Ради Асоціації громадських об'єднань «Асоціації стоматологів України» у 2017 році.

Усі пацієнти, включені в це дослідження, підписали інформовану добровільну згоду, у якій були викладені мета та завдання проведеного дослідження з детальним роз'ясненням можливих ризиків та користі від застосованих методів діагностики та лікування, включених у протокол дослідження.

Дослідження було схвалене та затверджене комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол засідання 2021 рік №2).

Відбір пацієнтів до основної та контрольної групи здійснювався методом рандомізації на базі кафедри стоматології та Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця (медична директорка к.мед.н., доцент Д.Ю. Шпак).

Лабораторні дослідження були виконані в лабораторіях відділу імунології та біохімії Інституту кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска, Київ.

Дизайн дослідження

Дослідження було побудоване на принципі послідовної реалізації чотирьох основних етапів.

Перший етап

Аналіз наукової літератури, постановка мети та завдань дослідження. Вивчення архівного медичного матеріалу (2015–2020 роки) на базі досліджень Стоматологічного медичного центру НМУ. Комплексне обстеження 80 пацієнтів та формування клінічних груп, що включало: візуальний огляд, збір анамнезу, визначення клінічного status localis, 3Д-комп'ютерна томографія, ортопантомографія, оформлення первинної документації, професійна гігієна порожнини рота (над- та під'ясеневий скейлінг), урок гігієни, індексна оцінка стану тканин пародонта.

Другий етап

Синхронізована діагностика передчасних супраоклюзійних контактів апаратом T-Scan III (Tekscan, США) з використанням програмного забезпечення T-Scan 9.0. Забір геморагічного ексудату з пародонтальних кишень із різних порівняльних топічних зон, де спостерігалось хронічне запалення пародонта та в ділянках супраконтактів та ясенневої борозни у пацієнтів контрольної групи. Отримано авторське свідоцтво № 133203 на науковий твір «Спосіб забору геморагічного ексудату з пародонтальних кишень».

Третій етап

Корекція оклюзії методом послідовного вибіркового пришліфовування оклюзійних супраконтактів із багаторазовими контрольними порівняльними дослідженнями за допомогою: копіювального паперу, програмного забезпечення апарату T-Scan III. Паралельно проводилося клінічне дослідження: стан гігієни порожнини рота, запалення тканин пародонта (з урахуванням індексної оцінки).

Четвертий етап

Контроль оклюзійних контактів шляхом синхронізації всіх методів, використаних на третьому етапі. Проведення запланованого лікування у двох підгрупах основної групи пацієнтів:

0-1 – традиційні методи лікування.

0-2 – додаткове застосування I-PRF.

Оцінка ефективності лікувальних заходів у всіх підгрупах проводилася через 1, 3 місяці після завершення останньої процедури лікування.

Були визначені такі критерії включення:

1. Пацієнти з генералізованим пародонтитом початкового – I ступеня хронічного перебігу з оклюзійними порушеннями (вікова група 18–35 років):
 - Глибина зондування пародонтальних кишень до 3 мм.
 - Втрата клінічна прикріплення до 3 мм (початкова – I ступінь).
 - Резорбція кісткової тканини міжкоміркових перегородок до 1/3 їх висоти
 - Патологічна рухомість зубів – 0-1 ступінь
 - Величина рецесії ясен – до 25–30%.
2. Відсутність ортодонтичного лікування в анамнезі.
3. Пацієнти із збереженими зубними рядами без відсутніх зубів (виняток становлять 38, 48, 18 і 28 зуби: їх наявність або відсутність не бралася до уваги).
4. Пацієнти не повинні мати більше двох одиночних металокерамічних коронок.
5. Наявність письмової інформованої добровільної згоди на участь у дослідженні та проведення лікування відповідно до умов Гельсінської декларації (2000) з дотриманням основних положень Конвенції Європи з прав людини (1997).

Критерії виключення з дослідження:

1. Наявність у пацієнтів тяжких системних захворювань, зокрема:
 - Злоякісних новоутворень.
 - Туберкульозу.
 - Ендокринних та системних захворювань.

- Активних аутоімунних процесів, які можуть впливати на перебіг генералізованого пародонтиту.
2. Вагітність, годування груддю.
 3. Епілепсія, шизофренія, надмірне вживання алкогольних напоїв, паління, психосоматичні розлади, застосування стероїдних засобів.
 4. Системний прийом будь-яких антибіотиків або протизапальних препаратів у період спостереження.
 5. Наявність гострих або загострення хронічних запальних захворювань різних органів і систем, хронічна серцево-судинна недостатність у стадії декомпенсації або стабілізації менше 6 місяців.

2.2 КЛІНІЧНІ МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ.

Обстежено 20 пацієнтів контрольної групи, та 60 пацієнтів, котрим встановлено діагноз генералізований пародонтит початковий - I ступінь, хронічний перебіг (ГП). Для остаточного аналізу проведення наукового дослідження було виокремлено 13 осіб, що склали контрольну групу, та 26 пацієнтів основної клінічної групи. Всі обстежені складають гомогенний ряд за віком від 18 до 35 років жіночої та чоловічої статі, які проживали у Києві та Київській області. При клінічному обстеженні проводили детальний огляд тканин пародонта, визначали ступінь та інтенсивність запального процесу в яснах, його форму, наявність пародонтальних кишень (втрата клінічного прикріплення), характер та кількість ексудату, ступінь рецесії ясен, патологічну рухомість зубів. Особливо звертали увагу на наявність місцевих подразників тканин пародонта, травматичної оклюзії. Травматичну оклюзію реєстрували копіювальним папером (80, 20 мкм). Звертали увагу на кількість пломбованих зубів або каріозних порожнин за I, II класом за Блеком, звертали увагу на наявність ортодонтичного лікування в анамнезі, брекет-системи, регулярність проведення професійної гігієни та відвідування стоматолога. Оцінювали показники пародонтальних індексів та окремих клінічних тестів: гігієнічні індекси, кровоточивість ясен, глибину пародонтальних кишень,

патологічна рухомість зубів, оголення шийок, рецесія ясен, зміни архітекτονіки кісткової тканини міжкоміркових перегородок.

1. *Проба Шиллера-Писарева*

$$\text{Проба Шиллера – Писарева} = \frac{\sum \text{балів}}{(\text{кількість дослідження зубів})}$$

де	бали:
1 – відсутнє забарвлення;	
2 – помірне забарвлення ясен;	
3 – інтенсивне забарвлення	

2. *Індекс зубних бляшок (PLI, J.Silness-Loe, 1964)* – визначається товщина

зубної бляшки в приясеневій зоні зуба

$$PLI = \frac{\sum \text{балів}}{4 - n(\text{кількість дослідження зубів (8)})}$$

Дослідження виконується на 4 поверхнях зуба: дистально-вестибулярній, вестибулярній, медіально-вестибулярній, язиковій.

0 – немає зубного нальоту в ясеневій області

1 – плівка зубного нальоту з ясенного краю та прилеглий поверхні зуба, визначається зондом

2 – помірне накопичення м'якого нальоту в ясеневому жолобку, на ясеневій та/або зубній поверхні, який візуалізується без зонду.

3 – зубний наліт у значній кількості по маргінальному краю та поверхні зуба.

3. *Індекс API*. Визначення індексу API по D.E.Lange et al. (1977)

Після окрашування нальоту на апроксимальних поверхнях зубів

– з оральної поверхні зуби першого та третього квадрантів

– з вестибулярної поверхні зуби другого та четвертого квадрантів.

$API = \sum \text{позитивних результатів визначення зубного нальоту} \times 100$

$API < 25\%$ оптимальний рівень гігієни порожнини рота

API = 25-39% – достатній рівень гігієни порожнини рота
 API = 40-69% задовільний рівень
 API = 70 -100% незадовільний рівень.

4. *Визначення індексу ОНІ- S* (J.C.Green, J.R.Vermillion, 1960)

Індекс Грін-Вермільйона застосовували для визначення немінералізованих зубних відкладень (зубного нальоту) із використанням зонду чи гладилки.

Індекс розраховували за формулою:

$$\text{індекс ОНІ – S (Грін – Вермільйона)} = \frac{\sum \text{балів}}{(\text{кількість дослідження зубів})}$$

де бали:

- 0 – відсутній зубний наліт
 1 – зубний наліт перекриває не більше ніж 1/3 коронки;
 2 – зубний наліт перекриває 1/3 - 2/3 коронки;
 3 – зубний наліт перекриває більше ніж 2/3 коронки.

5. У хворих також використовували втрату епітеліального прикріплення (ВЕП), глибину ПК, стан фуркації, ступінь рухомості зубів. Втрата епітеліального прикріплення – ВЕП (мм) вимірювали за допомогою пародонтометра від емалево-цементної межі зуба до дна ПК (початкова ступінь – не перевищує 3,0 мм, I ступінь – не перевищує 1/3 довжини кореня; II ступінь – не перевищує 1/2 довжини кореня; III ступінь перевищує 2/3 довжини кореня).
6. Глибину пародонтальних кишень також вимірювали за допомогою пародонтометра. Від маргінального краю ясен до дна пародонтальних кишень (I ступінь – до 4 мм, II ступінь – від 4,1 до 6,0 мм; III ступінь – більше 6 мм).
7. Проводили визначення рухомості зубів за Міллером (I ступінь – до 1мм горизонтальному напрямку, II ступінь – більше 1 мм горизонтальному

напрямку, III ступінь— значна рухомість і в горизонтальному та вертикальному напрямках).

8. Індекс кровоточивості ясен (ІК) оцінювали безпосередньо при визначенні глибини ПК за допомогою пародонтометра.

ІК розраховується за формулою:
$$ІК = \frac{\sum \text{балів}}{(\text{кількість дослідження зубів})}$$

0 — відсутня кровоточивість;

1 — слабка кровоточивість (поява однієї краплі крові);

2 — середня інтенсивність кровоточивості (поява «смужки» крові вздовж маргінального краю ясен);

3 — сильна кровотеча (можлива спонтанна кровотеча або кров стікає по поверхні ясен та заповнює між основним проміжок).

9. Індекс контролю зубних бляшок Т.О'Leary et al., (1972) застосовували для визначення мінералізованих зубних відкладень (зубний камінь).

Індекс О'Leary вираховували за формулою:

$$\text{індекс О'Leary} = \frac{\sum \text{балів}}{(\text{кількість дослідження зубів})}$$

де бали:

0 — камінь відсутній

1 — камінь покриває не більше ніж 1/3 поверхні зуба;

2 — камінь покриває від 1/3 до 2/3 зуба;

3 — над'ясенний камінь покриває більше ніж 2/3 зуба;

4 — над'ясенний камінь +окремі глибки під'ясенного каменя;

5 — велика кількість над'ясенного та під'ясенного каменя.

2.3 ІМУНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Оцінювали бактерицидну активність нейтрофільних гранулоцитів з вогнища ураження за методом В.Є. Пігарецького [258]. На препаратах-відбитках із пародонтальних кишень визначали позаклітинну та внутрішньоклітинну бактерицидну активність катіонів білків нейтрофілоцитів

(Лабораторія імунологічного та біохімічного відділу Інституту кардіологічної, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска).

Імунологічне дослідження проведені у 26 хворих на ГП початкового - І ступеню, хронічного перебігу та у 13 пацієнтів контрольної групи. Після того, як пацієнт був обраний для дослідження, йому видалявся зубний наліт з контактних поверхонь зубів стерильною кюретою, потім обережно висушувалась поверхня зуба стерильною ватою, ізолювалась від слини ватними валиками. За допомогою одноразових стерильних ендодонтичних стандартних паперових штифтів розміром N15, які обережно занурювали в існуючу пародонтальну кишеню або ясеневий жолобок (контрольна група пацієнтів), адсорбували геморагічний ексудат. Введення паперового штифта з інтерпроксимальних поверхонь обережно вводили до відчуття легкого опору, щоб не доводити до механічної травми сполучну тканину, та залишали на 10 секунд. Цей спосіб має певні пріоритети: запобігання занурення екстраоральної додаткової інфекції, постійно стандартизована кількість діагностичного матеріалу, мінімізація можливості механічної травми, навіть коли існує дистопія, напівретенція, наклін зубів, дивергенція коренів зубів. За рахунок використання стандартизованого по розміру, конусності паперових ендодонтичних штифтів N15, які поміщалися (4 штуки) в одноразовий шприц (бокс) з 1,5 мл стерильного фізіологічного розчину та зберігалися у холодильнику при температурі $+4-8^{\circ}\text{C}$ від 24-36 годин. Подальший розчин вимивався через канюлю у стандартні пробірки для центрифугування, 10 хвилин, 3000 обертів на хвилину. Інсуліновим шприцом відсмоктувався надосадковий діагностичний матеріал в кількості 0,5-0,7 мл, та зберігався в рефрижераторі при температурі -30°C до остаточного імунологічного дослідження. Вміст фактору некрозу пухлин (ФНП- α) та фактору ендovasкулярного росту тромбоцитів (VEGF-A) аналізували за рахунок набору визначення цих біологічно активних речовин. Для кожного аналізатора використовувався алгоритм дослідження згідно з інструкцією від виробника (компанія Використовували 96-луночні планшети, з попереднім внесенням

антитіл, методом TNF-а-ELISA (LDN, Німеччина) межі вимірювання величини від 0 до 500 пкг/мл, та Human VEGF-A ELISA (Elabscience, США) межі вимірювання величини від 0 до 2000 пкг/мл. Показники знімали на автоматичному імуноферментному аналізаторі IEMS LabSystems (№ 140100164, 2002 р.). Свідоцтва про повірку: № 37/0408 від 18.04.2023, № 17.10.2024-131 від 17.10.2024. Фактична похибка вимірювання величин $\delta = \pm 2 \%$.

2.4 РЕНТГЕНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виконувалось на апараті MyRay Hyperion X9PRO 3D/2D. Ортопантомограма дозволяє візуалізувати зубний ряд, збереження всіх зубів та навколишніх тканин, стан кісткової тканини, визначити розташування та стан голівок скронево-нижньощелепних суглобів.

3D комп'ютерна томографія зубів та зубо-щепної системи на апараті дозволяє отримати трьохмірне зображення зубо-щепної системи, окремо детально кортикального шару міжзубних перетинок, стан періодонтальної щілини, визначити ступінь остеопору. За наявності програми «SimPlant Pro» провести денситометрію кісткової тканини, індивідуально вибраної ділянки кістки в динаміці, з стандартною оптимізацією визначення в різні строки динамічного дослідження.

Отримані дані у вигляді DICOM-файлів імпортували та конвертували у внутрішній формат комп'ютерної програми «SimPlant Pro», а потім сегментували (розділяли на групи в залежності від шкали сірого). Сегментація даних відбувалася за допомогою внутрішнього програмного інструменту «Segmentation/Threshold» у межах одиниць HU від 250 та 500 для верхньої та нижньої щелеп до 3071. Таким чином, усі вокселі, що потрапили в даний коридор значень сірого, були виділені в окрему маску об'єкта.

Денситометрію кісткової тканини в ділянці дефекту проводили безпосередньо на отриманих зрізах за допомогою програмного інструменту «Profile Line».

2.5 T-СКАН ДОСЛІДЖЕННЯ

Метод аналізу оклюзійних співвідношень і оцінку стану оклюзії проводили на апараті T-scan III, фірма Tekscan (Бостон, 1987 рік).

Завдяки аналізу результатів оклюзійні співвідношень відкривається можливість диференціювати ці контакти зубів, визначати силу та послідовність виникнення оклюзійних контактів при статичній та динамічних оклюзіях. T-scan скан дозволяє проаналізувати нормативні контакти від надсильних контактів, що має значення для функціонального стану пародонта. На основі цифрових показників оклюзійних співвідношень між зубами обчислювали критерії оцінки супраконтактів.

На основі отриманих даних за формулою обчислювали цифровий індекс оклюзії ЦІО, де сума балів за діагностичними критеріями:

$$\text{ЦІО} = \frac{\sum \text{балів}}{n} \times 100\%$$

де $\sum$ – сума балів за діагностичними критеріями ОС; n – кількість пар зубів-антагоністів (небільше 14).

Критерій оцінки індексу менша або дорівнює 42,9% ($\sum$ балів ≤ 6) порушення оклюзії немає, від 43 до 58 (від 6 до ≤ 8 балів) порушення оклюзії легкого ступеню, від 58 (від 6,1 до ≤ 12 балів) порушення середнього ступеня, 85,7% і більше (13 балів і вище порушення оклюзійних контактів тяжкого ступеня) статистичне обчислення отриманих 8,0 (Stat Soft Come USA) та пакетом статичних функцій в програмі Microsoft Excel 2021.

Принцип роботи апарату T-scan наступний:

На першому етапі обирається сенсорний датчик відповідно до розміру зубної дуги пацієнта, після чого він підключається до комп'ютера. Про готовність приладу свідчить зелений індикатор на верхній панелі. Перед записом перевіряється чутливість тензодатчика. Правильність налаштувань визначається наявністю 2–3 червоних стовпців (або 2–3 червоних точки у 3D-вікні).

Методика вимірювань

Вимірювання проводилися в положенні сидячи при зімкнених зубних рядах. Рукоятку скануючого датчика пацієнт центрує між двома центральними різцями паралельно оклюзійній площині. Оклюзійні зусилля відображаються в кольоровій шкалі від синього (найслабші контакти) до червоного (найсильніші контакти).

Під час вимірювання оклюзійних контактів методом T-Scan положення центральної оклюзії визначається шляхом аналізу моменту максимального оклюзійного навантаження.

Основні етапи визначення:

1. Запис оклюзійного контакту – пацієнт закушує тонкий сенсор T-Scan, який фіксує силу, розподіл і динаміку оклюзійного навантаження в реальному часі.
2. Графічний аналіз оклюзіограми – система визначає момент, коли обидві щелепи досягають найбільш рівномірного контакту (центральної оклюзії).
3. Індикатори балансу – програма аналізує симетрію та силу контактів між правою та лівою сторонами. Центральна оклюзія фіксується за критеріями рівномірного розподілу навантаження.

2.6 МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОЇ СТАТИСТИКИ

Статистичний аналіз отриманих даних передбачав розрахунок середніх величин, середньо-квадратичного відхилення і похибки середньої. Для визначення характеру розподілу вибірки застосовували критерії перевірки нормальності Колмогорова-Смірнова. Якщо розраховане значення відхилення від середньої виявиться менше значення 3 , то є підстави вважати, що досліджувана ознака розподілена нормально. Якщо ж вказаний параметр перевищує числове значення 3 Омега, можна вважати, що розподіл досліджуваної величини не узгоджується з нормальним розподілом. Для оцінки вірогідності розбіжності (p). Статистична достовірними вважались значення, де p -рівень був менше $0,05$. Для вибірок, що не піддаються нормальному закону розподілу, було використано непараметричний U -критерій Мана-Уїтні для двох незалежних вибірок.

Для аналізу суттєвості різниці за розподілами якісних ознак використали критерій Хі-квадрат Пірсона та за умов малого числа спостережень в підгрупах (менше 5) застосовували точний критерій Фішера. Оцінку статистичної значущості різниці між групами визначали за умови граничного ризику похибки менше 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ

3.1 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ І ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПОЧАТКОВОГО – І СТУПЕНЮ, ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ З ВТОРИННОЮ ОКЛЮЗІЙНОЮ ТРАВМОЮ.

Усім пацієнтам, 26 осіб віком (18–44 років) були проведені дослідження після професійної гігієни порожнини рота. Основним завданням дослідження було вивчення наявності місцевих травматичних факторів, які можуть брати участь і підтримувати прогресування хронічного запалення в комплексі тканин пародонта. При цьому фактори зубної бляшки виключалися спочатку. Особливо увага приділялося локальним ділянкам, де клінічне запалення проявлялося більш виражено. Усі пацієнти складали єдиний гомологічний ряд з точки зору наявності генералізованого пародонтиту початкового – І ступеня, хронічного перебігу, з резорбцією кортикального шару і губчастої кістки до 1/3 висоти міжкоміркових перетинок. При огляді особливу увагу фіксували на клінічних змінах: нерівномірна стирання горбків зубів і/або ріжучого краю, некоректні прямі реставрації коронок зубів без урахування анатомічної індивідуальної форми, множинні вертикальні тріщини емалі зубів, особливо в області іклів і різців, скупченість зубів, наявність клиноподібних дефектів, більш виражена рецесія ясен, фенестрація, підвищена чутливість шийок зубів порівняно з іншими ділянками порожнини рота.

Досліджувані індекси, зазначені в розділі «Матеріали та методи дослідження», виявили статистичну достовірність ($P \leq 0,05$) як показники диференціальної різниці клінічного прояву захворювання.

Таблиця 3.1

Пародонтальний статус хворих на ГП до проведення лікування

Показники	ГП хронічний перебіг (n=26)	ГП хронічний перебіг супраконтакти (n=26)
-----------	-----------------------------	---

Інд. Green-Vermilion	0,78±0,06	0,83±0,06
Інд. О'Лірі	1,25±0,05	1,34±0,05
РМА (%)	29,78±0,9	39,27±0,62*
Проба Шиллера-Писарева	1,87±0,05	1,84±0,02
РВІ	численна кровотеча 98,51±1,58% (I ступінь)	численна точкова кровотеча 26,3±2,34%
		лінійна кровотеча 72,8±2,37% (II ступінь)
ІК Сахер, Мілхеманн (бали)	1,92±0,05	2,74±0,05
ПК – глибина п/к (мм)	2,7±0,5	3,5±0,5*
ВЕР (втрата епітеліального прикріплення)	2,05±0,01	2,74±0,01*
РІ (пародонт. індекс)	1,89±0,2	2,41±0,2
Індекс рецесії	3,05±0,12	3,94±0,12*

* Примітка – відмінності вірогідності ($P<0,05$) в порівнянні стану пародонтальних кишень у хворих на ГП в ділянках супраконтактів та за їх відсутності

При проведенні об'єктивного клінічного огляду було виявлено наявність гіперемії, іноді з ціанотичним відтінком, набряку міжзубної, маргінальної частини ясен з деформацією форми сосочків, за рахунок збільшення об'єму та згладженості крайової ділянки. Ці візуальні ознаки більш виражені були в ділянках підвищеного навантаження, супраконтактах. При цьому середнє значення гігієнічних індексів в залежності від присутності локальної травматичної оклюзії та в ділянках хронічного запалення не мали достовірної статистичної різниці ($P>0,005$), що вказувала на можливий існуючий домінуючий фактор підясенного мікробіому, який був присутній в різних топічних зонах, з тенденцією до зростання в ділянках супраоклюзії. Тобто,

можна вважати, що професійна гігієна порожнини рота яка виконувалася пацієнтам була недостатня для зняття запалення у зонах супраконтатів. Так, при первинному огляді пацієнтів гомогеність, кількість біоплівки рівномірно розповсюджувалась у вигляді надясенних зубних відкладень при хронічному запаленні, не маючи домінуючих кількісних ознак. З точки зору клінічної активності запального процесу, картина була недостатньо однорідна, асоційована з наявністю супраконтатів. Це дозволило перейти до висновку, що мозаїчний характер більш зосередженого запалення, пов'язан з іншими причинами, насамперед з порушеннями мікроциркуляції, застійними явищами, розвитком некробіотичних процесів, що підтверджується показниками пародонтальних індексів (таблиця 3.1). При зондуванні ПК відзначалося поява точкової кровотечі – у 98,51% – I ступені, ІК $1,92 \pm 0,05$ ($P < 0,05$), а у ділянках супраконтатів лінійна кровотеча (міжзубного трикутника) – 72,8% дорівнювалось другому ступеню, ІК $2,74 \pm 0,05$ ($P < 0,05$). Ці симптоми характеризували порушення стану мікроциркуляції в топічних зонах супраконтатів. Також закономірності мали показники ВЕП (втрати епітеліального прикріплення) – зростання на 35,2% у межах супраконтатів, при збільшенні глибини пародонтальних кишень на $0,8-1,2 \pm 0,5$ мм, що відповідає заглибленню на 29,15% ($P < 0,05$). Таке співвідношення середніх показників свідчить про наявність набряку пародонта та прогресування деструктивних процесів, які слід порівнювати з рецесією ясен. Індекс рецесії ясен порівняно мав статистичну достовірну різницю ($P < 0,05$), що позначалося в поглибленні рецесії на 30,28% при хронічному запаленні I ступеню з тотожними показниками в топічних зонах, де відбуваються оклюзійні порушення у вигляді травматичних вузлів та супраконтатів.

Малюнки 3.1 - 3.4 – клінічні приклади обстежених пацієнтів на ГП, початкову – I ступінь, хронічний перебіг, ускладнений травматичною оклюзією.



Рисунок 3.1 Нерівномірний малюнок верхівок міжзубних сосочків, зміна форми, кольору за рахунок хронічного набряку та запалення біля зубів 32, 33, 41, 42 зубів.



Рисунок 3.2 Підвищена рецесія ясен та оголення шийок зубів в області 33, 34, 35, 36, 43, 44, 45. Лінійна кровотеча. Явища хронічного запалення в межах 31, 32, 41, 42, 11, 12

Рисунок 3.3 та Рисунок 3.4 Патологічна нерівномірна стертість різального краю 11, 21, 33 зубів. Рецесія ясен 12, 13, 47. Нерівномірний малюнок верхівок міжзубних сосочків. Відсутність природньої анатомічної форми оклюзійної поверхні молярів та премолярів на нижній щелепі праворуч та ліворуч після реставрації композитними матеріалами.



Отримані дані дозволяють зробити висновок, що вказані показники змінюються за рахунок підвищення активації запального процесу на фоні змінення локального стану мікроциркуляції з подальшим руйнуванням пародонта за рахунок, як запальних так і дистрофічних процесів. Таке ствердження потребує подальшого наукового обґрунтування з поєднанням елементів доказової медицини, а саме діагностики функціонального стану – наявності супраконтактів (T-scan дослідження) та отримання місцевих імунологічних високодиференційованих порівняльних показників, а саме вміст ФНП-α та VEGF-A, фагоцитарна активність лейкоцитів у пародонтальних кишнях. Проведення дослідження глибини пародонтальних кишень виявило статистичну достовірну різницю ($P < 0,05$) порівнянню з даними контрольної групи. Глибина пародонтальних кишень в ділянках порушення оклюзії, в травматичних вузлах була більшою на $0,8-1,2 \pm 0,5$ мм, у порівнянні з іншими ділянками втрати епітеліального прикріплення в порожнині рота у всіх пацієнтів. Ця ознака є обов'язковою для деталізації будови губчатої кістки в цих міжзубних ділянках, що потребує обов'язкового дослідження на ортопантограмі та 3D-КТ щелеп.

Необхідно також відмітити, що відображення змін, які виникли в результаті пломбування зубів і на зубах антагоністах чи на блоці зубів протилежної сторони, що виявлялися при фарбуванні зубів карієс-маркером, або проявом підвищеної чутливості від термічних та хімічних подразників, є прямим доказом необхідності проведення ортопантомографії та 3D комп'ютерної томографії щелеп. Окремо необхідно зафіксувати увагу на

наявності кількості пломб, реставрацій у кожному сектанті та площі відновлення лікарем-стоматологом жувальних і контактних поверхонь.

Таблиця 3.2 Розподіл пломбованих зубів у хворих на ГП

Кількість пацієнтів n=26	Розташування пломб I,II класу за Блекум у I сектанті	Розташування пломб I,II класу за Блекум у I та II сектанті	Розташування пломб I,II класу за Блекум у I та III сектанті	Розташування пломб I,II класу за Блекум у I та IV сектанті	Розташування пломб I,II класу за Блекум у I, II, IV сектанті	Розташування пломб I,II класу за Блекум у I-IV сектанті
2	16, 15					
4		15, 16, 26, 24				
4			16, 37, 36			
4				16, 14, 46, 45		
5					16, 15, 14, 26, 25, 46, 47*	
7						15, 16, 17, 26, 27, 34, 36, 44, 47*

* Відмінності вірогідні ($P < 0,05$) в порівнянні з інтактним пародонтом

Отримані дані (аналіз 180 зубів, запломбованих за I, II класом за Блекум) свідчать, що у 25% пацієнтів у всіх чотирьох сектантах відбувається зміна жувальної та проксимальної поверхні за рахунок прямої реставрації світлоотверджуваним композитом, що супроводжується функціональними змінами оклюзійної площини через "людський" суб'єктивний фактор. У 20% обстежених пломби визначаються в трьох сектантах, і лише у 3% виявлено дві

пломби в одному сектанті. Це є беззаперечним доказом доцільності проведення функціонального дослідження змикання щелеп, виявлення травматичних контактів, які впливають на стан мікроциркуляції в комплексі тканин пародонта.

Важливе значення для діагностики, оцінки ефективності лікування, прогнозування перебігу ГП має визначення резистентності тканин до ушкодження, яка певною мірою пов'язана з антибактеріальними спроможностями біологічно активних речовин пародонтальних кишень. Серед цих показників диференційне значення має активність нейтрофільних гранулоцитів, як основних імунокомпетентних клітин вродженого імунітету. В своїх гранулах вони мають бактерицидні системи: мієлопероксидази, лізоцим, лактоферин та неферментні катіонні білки [100], [173]. Зниження вмісту катіону білків в гранулах впливає на активність антимікробного захисту. З цією метою було проведено диференційно-діагностичне дослідження – визначення бактерицидної активності нейтрофілоцитів у пародонтальних кишнях хворих на ГП і у пацієнтів контрольної групи. Для цього отримували препарати-відбитки з зубо-ясенного з'єднання та пародонтальних кишень. Наявність в цитоплазмі нейтрофілоцитів, але живих бактерій, свідчила про незавершеність фагоцитозу. Показником високої бактерицидної активності лейкоцитів та ознак сприятливого імунного захисту прогнозу вважалися наявність в мазках життєвонездатних, зруйнованих мікроорганізмів.

Результати отриманих даних досліджень доведено в таблиці (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники бактерицидної активності катіонних білків нейтрофільних гранулоцитів вмісту пародонтальних кишень у хворих на генералізований пароднтит

	Кількість	До лікування		Після лікування	Після лікування
				1 місяць	3 місяці

Групи обстежених	обстежених	позаклітинна	внутрішньоклітинна	позаклітинна	внутрішньоклітинна	позаклітинна	внутрішньоклітинна
Контрольна	13	85,21±5,90	71,37±6,28	-	-	-	-
0-1 Основна	13	52,31±3,04*	41,37±3,38*	52,28±3,75*	46,12±3,07*	53,78±3,21	46,21±4,75
0-1 Супраконтанти		41,34±3,07	30,21±2,04	47,11±3,07	44,92±1,96	45,81±4,56	45,63±4,81
0-2 Основна	13	54,01±4,34*	43,18±5,01*	61,01±3,27*	69,93±4,25*	68,28±4,21	58,41±4,25
0-2 Супраконтанти		39,87±2,11**	31,2±2,27**	59,27±2,09**	68,47±5,02**	62,31±3,56	59,81±4,75

Примітки: *Розбіжності вірогідності зі здоровими – $P<0,001$.

**Розбіжності вірогідності між п/к - п/к з супраконтантами – $P<0,001$.

Аналіз отриманих даних показав, що глибина порушень активності лейкоцитів-нейтрофілоцитів із пародонтальних кишень залежить від запального процесу та активності проникливості судин, пов'язаної з існуючими супраконтантами, травматичними вузлами, де спостерігаються відмінні спроможності ендотелію судин мікроциркуляторного русла (імунологічні показники, власного дослідження ФНП-α, VEGF-A). У хворих на ГП позаклітинна активність катіонних білків нейтрофільних гранулоцитів порівняно зі здоровими знижуються від 85,21±5,9 до 52,31±3,04% - 54,01±4,34%, ($P<0,001$), що досягає різниці 39,17%. Зіставлення отриманих порівняльних даних між фагоцитарною активністю в межах хронічного запалення у пародонтальних кишнях з активністю гранулоцитів у пародонтальних кишнях де відбувається більш клінічно виражене запалення, за рахунок існуючих супраконтантів, з порушенням мікроциркуляції в

оточуючих тканинах, статистична достовірна різниця, що складає лише 22,7% ($P < 0,05$). При порівнянні цих показників з даними контрольної групи, різниця значно збільшується, що досягає 51,3% ($P < 0,001$). Внутрішньоклітинна активна бактерицидна здатність катіонних білків нейтрофілоцитів повторює таку ж направленість. Різниця між показниками у здорових людей $71,37 \pm 6,28$ та вмістом у пародонтальних кишнях: $41,37 \pm 3,38$ - $43,18 \pm 5,01$, що дорівнює 43,7% ($P < 0,001$). Порівняння між активністю фагоцитарних клітин у пародонтальних кишнях стабільно хронічного запалення та у зонах супраконтактів має статистичну достовірну різницю, по відношенню до контролю, що становить 38,5% ($P < 0,05$). Отже, наведені дані щодо позаклітинної і внутрішньоклітинної активності катіонних білків нейтрофільних гранулоцитів дозволяють констатувати мінімально достатній рівень, щоб отримувати місцеву імунну відповідь при хронічному запаленні. Характерно, що порівняно захиснокомпенсаторна реакція змінюється – знижується на $\sim 27,1\%$ у пародонтальних кишнях з підвищенням порушення мікроциркуляторної дії за рахунок травматичних вузлів. Відмічена тенденція до зниження активності місцевого вродженого захисту, що набуває субкомпенсованого характеру по відношенню з контролем та досягає $51,3\% \pm 3,1\%$ ($P < 0,001$) і може розглядатися як помірне хитке, нестійке становище, яке має тенденцію до активації запального процесу, набуваючи прогресуючий характер перебігу патологічного процесу у комплексі тканин пародонта.

Після усунення травматичних супраконтактів, за рахунок вибіркового пришліфовування, отримані дані дослідження активності катіонів білків нейтрофілоцитів у пародонтальних кишнях мають іншу закономірність. Після лікування, вибіркового пришліфовування відмічається підвищення до 18,1% ($P \leq 0,05$) внутрішньоклітинної активності у стабільно хронічному запальному стані пародонтальних кишень, що обґрунтовує доцільність проведених лікувальних заходів, направлених на підтримку мікроциркуляції по всій площині альвеолярних паростків. Тобто різниця отриманих

порівняльних даних позаклітинної активності нейтрофілоцитів при ковзній оклюзії має мінімальну статистичну вірогідну різницю по відношенню з тотожними показниками у момент обстеження хворих $52,31 \pm 3,04$: $52,28 \pm 3,75$ в інтервалі через місяць та у пародонтальних кишнях при супроконтактах – до лікування $41,34 \pm 3,07$: $47,11 \pm 3,07$ ($P > 0,05$). В той же час, зростання активності нейтрофілоцитів за рахунок внутрішньоклітинного потенціалу свідчить про тенденцію, щодо стабілізаційного направлення та стримування процесів запалення у кишнях. Показники катіонних білків $30,21 \pm 2,04$ – $44,92 \pm 1,96$ змінюється на 49,3%, що свідчить про субкомпенсаторні механізми активності біологічних сполук, направлених на стабілізацію, дефункціонування мікроорганізмів, що має тенденцію до стабілізації хронічного процесу. Отримані дані свідчать про необхідність створення та проведення ковзної функціональної оклюзії для забезпечення фагоцитарної активності в пародонтальних кишнях. Аналіз отриманих даних через 3 місяці після проведення лікування I-PRF значно змінює показники внутрішньоклітинної активності фагоцитів: від $31,2 \pm 2,27$ до $59,81 \pm 4,75$, що дорівнює 97,17% ($P < 0,01$). При статистичному аналізі між тотожними показниками контрольної групи та віддалених результатів лікування через 3 місяці у 0-2 підгрупі хворих на ГП: $71,3\% \pm 6,28$ – $59,81 \pm 4,75\%$, що становить 13,8% ($P > 0,05$). Це свідчить про достатньо високий рівень активності нейтрофілоцитів у пародонтальних кишнях, що забезпечує та обумовлює достатній рівень місцевого протимікробного захисту при належному рівні індексів гігієни через 3 місяці після комплексного лікування включаючи I-PRF. Аналіз отриманих даних кількості катіонних білків нейтрофілоцитів з боку внутрішньо та позаклітинної активності пропорціонально зберігаються на достатньому рівні $85,21-62,31 / (33,4\%); 71,37-59,81 / (20,3\%)$ ($P < 0,01$).

Таким чином, при проведенні первинного об'єктивного клінічного огляду хворих на ГП було виявлено наявність незначної гіперемії, нестабільного набряку слизової оболонки міжясеневих сосочків з різним станом збереження краю та форми. Однак цей опис стану тканин пародонта не мав значного

рівномірного розповсюдження на всю площину альвеолярних паростків верхньої та нижньої щелепи, що обумовлює пошук причин до з'ясування існуючої нерівномірної клінічної картини. Комплексне обстеження хворих на ГП виявило клінічні, рентгенологічні та функціональні (T-scan) зміни, що відповідали на наявність супраконтактів, травматичних вузлів, травматичної оклюзії. Для визначення патогномонічної спрямованості існуючої травматичної оклюзії хворих на ГП початкового - I ступеню хронічного перебігу пацієнтам проводилась лише професійна гігієна порожнини рота. Через 3-4 тижні після проведених маніпуляцій отримані дані щодо клінічного обстеження, фіксувалися пародонтологічними діагностичними індексами.

Підсумовуючи результати проведених досліджень можна пройти до висновку, що у молодих людей віком (18-44 років), розвиток ГП початкового - I ступеню, хронічного перебігу має свої закономірності, які обумовлені оклюзійними порушеннями. Картина хронічного запалення має різнопрофільні прояви, які підтверджуються проведеними дослідженнями бактерицидної функції нейтрофільних гранулоцитів, що мігрували в пародонтальні кишені, як показники активності місцевого рівня вродженої імунної відповіді.

Отримані дані відмічають тенденцію до зменшення бактерицидної активності цих клітин, за рахунок помірного зниження вивільнення катіонних білків із гранулоцитів позаклітинно та внутрішньоклітинно у пародонтальних кишенях де відбуваються супраконтакти. Цю активність клітин можна розглядати як прояв захиснокомпенсаторних реакцій, які в міру прогресування запально-деструктивних змін у пародонтальних кишенях набувають суб або декомпенсованого характеру в різних топічних зонах: типового хронічного запалення та запалення, де відбувається підвищений тиск на тканини пародонта за рахунок набутих травматичних вузлів, супраконтактів при рівнозначних показниках гігієнічних індексів. Відмічається зміна пародонтальних індексів, що обґрунтовує доцільність стимуляції відновних реакцій шляхом використання вибіркового пришліфовування супраконтактів,

відновлення анатомо-фізіологічної форми коронок зубів, з послідуєчим призначенням лікувально-профілактичних заходів за рахунок використання аутоімунних факторів місцевого захисту. Пародонтальні індекси доповнюють отримані результати, що вказують на погіршення тотожних показників у зонах супраконтатів порівняно з показниками контролю та класичного хронічного запалення. Сукупність показників індексу кровоточивості, поглиблення пародонтальних кишень (втрати епітеліального прикріплення), індексу РМА, індексу рецесії ясен, підтверджують і обґрунтовують закономірність пошкодження стану мікроциркуляції в зонах супраконтатів хворих молодого віку з діагнозом: генералізований пародонтит початковий - І ступінь, хронічний перебіг.

3.2 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МІСЦЕВИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЧИХ ПОРУШЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА СТАН ЗАПАЛЕННЯ ПАРОДОНТА.

Розглядаючи дані літератури, не можна не звернути увагу на ті обставини, що наукові дослідження, присвячені механізму імунної відповіді у хворих на генералізований пародонтит, базуються головним чином на кількісному визначенні про- та протизапальних цитокінів, кількості імуноглобулінів, лізоциму в ротовій порожнині та венозній крові обстежених.

На сучасному етапі для диференційованого підходу, порівняльного аналізу, розвитку комплексної концепції механізму запального процесу та дистрофічних реакцій у тканинах пародонта необхідна оцінка ролі імунореактивності, функціональної здатності на локальному рівні компетентних клітин вродженого та адаптивного імунних відповідей.

До компонентів вродженого імунної відповіді належать клітинні та гуморальні фактори.

У цьому дослідженні представлені результати клітинних факторів:

А) нейтрофілів (катіонні білки),

Б) гуморальних факторів: цитокіни, TNF- α (фактор некрозу пухлин α), тромбоцит-активуючі фактори (VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту).

Результати клітинної реакції нейтрофілів у пародонтальних кишнях хворих на генералізований пародонтит початкового – I ступеня хронічного перебігу описані послідовно у главі 3.1. У цій главі представлені дослідження пептидів, що продукуються різними клітинами, які беруть участь у формуванні адаптивної імунної відповіді, TNF- α та VEGF-A.

У цьому випадку порівняльний аналіз цих показників у локально-біологічному середовищі – пародонтальних кишнях дозволяє провести диференціацію активності запального процесу (TNF- α) і реакції ендотелію на ступінь запалення та стан проникності мікросудин, здатності локальних клітин у комплексному виконанні реакцій, спрямованих на протизапальні процеси та антиоксидантні механізми.

Для проведення цих досліджень було отримане авторське свідоцтво №133203 «Спосіб забору геморагічного ексудату з пародонтальних кишень». Стерильними ватними валиками ізолювалося досліджувальні пародонтальні кишні від слини, з кожної апроксимальної сторони зуба стерильним пінцетом стандартизовані ендодонтичні паперові штифти №15 (2 штуки на 1 пародонтальну кишень) занурюють в пародонтальну кишень, на 10 сек. далі ендодонтичні паперові штифти просочені ексудатом поміщають в стерильний одноразовий шприць з 1,5 мл стерильного фізіологічного розчину, витримують при температурі +4-8°C 24-36 години, отриманий матричний розчин поршнем шприця вичавлюють в центрифужну порбірку, центрифугують і отримують надсадкове середовище для подальшого дослідження.

Використання ендодонтичного одноразового стандартного паперового штифта №15, який занурюється в існуючу пародонтальну кишень дозволяє:

- отримати геморагічний ексудат без травмування пародонтальної кишні
- запобігає потраплянню додаткової інфекції,

- отримати дозовану стандартну кількість матеріалу для досліджень – за рахунок стандартної довжини, конусності та постійної якості матеріалу.



Рисунок 3.5 Демонстрація забору геморагічного ексудату з пародонтальних кишень

Після центрифугування (2000 об/хв 5 хвилин) отримано ексудат, збір надосадкової рідини, проводилися імунологічні дослідження. Результати дослідження наведені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Характеристики вмісту TNF- α та VEGF A у пародонтальних кишенях хворих на генералізований пародонтит

Групи обстежених	До лікування		Після лікування	
	TNF- α (pg/ml)	VEGF (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
Контрольна група (n=13)	4,93 $\pm$ 0,51	58,69 $\pm$ 4,04	—	—

Хворі на ГП (n=26)	13,42±1,71* 28,82±2,06*	102,81±14,23* 198,92±27,11**		
Підгрупа 0-1 (n=13)	–		12,023±2,05*	111,27±15,07**
Підгрупа 0-2 (n=13)	–		6,97±2,75**	69,81±5,17**

Примітка: P<0,05 * Вірогідність по відношенню до контролю
 ** Вірогідність між отриманими гомологічними результатами п/к хронічного запалення

Аналіз отриманих результатів свідчить, що у хворих на ГП в порівнянні з контрольною групою вміст TNF-α підвищується на 278,7% у пародонтальних кишнях при хронічному запаленні, а порівняно у пародонтальних кишнях, де відбуваються гіперконтакти цей показник значно зростає до 6 разів – 588,16%. Це характеризує наявність запалення у місцевих осередках, на обмежану здатність компенсувати запальний процес за рахунок нейтрофілоцитів, макрофагів, які поглинають антигени діаметром більше 0,5 мкм. При цьому збільшення прозапального цитокіну TNF-α імунокомпетентними клітинами у вогнищах запалення дає інформаційну значимість, за рахунок достатнього порогу чутливості, що визначає стратегічне направлення, щодо динаміки запального процесу в місцевих осередках. Виявлено збільшення вмісту TNF-α в пародонтальних кишнях з хронічною травмою (супраокклюдія) до 6 разів у хворих на ГП: а саме 4,93 pg/ml ± 0,51 – 28,82 pg/ml ± 2,06 (P<0,001). Реєструється збільшення вдвічі – 214,75% порівняно з вмістом у пародонтальних кишнях з хронічним запаленням без ускладнення травматичного вузла що дорівнює 4,93 pg/ml±0,51 – 13,42 pg/ml ±1,71 (P<0,005). В ході проведеного дослідження встановлено що TNF-α є об'єктивно доказовим тестом, котрий засвідчує активність місцевих запальних процесів. Тобто, хронічна травма яка

відбувається на тлі місцевого хронічного запалення є об'єктивним руйнуючим поліфактором, який призводить до активності місцевого запального процесу у пародонтальних кишнях.

Ліквідування цього травматичного фактору за рахунок вибіркового пришліфовування, корекції жувальної проксимальної поверхні згідно з функціональним призначенням зубів та отримання ковзної оклюзійної площини має позитивну динаміку в отриманих результатах. Через три місяці у пародонтальних кишнях, де першочергово визначалися супраконтакти після їхнього усунення показники TNF- α знизилися на 413% $-6,97\text{pg/ml} \pm 2,75$. Отримані результати підтверджують значення існуючої хронічної травми у підтримці місцевого запалення та ліквідація перенавантаження, усунення травматичних вузлів, супраконтактів супроводжується значним зниженням вмісту TNF- α у пародонтальних кишнях у пацієнтів з ГП початкового - I ступеню, хронічного перебігу. Крім того, порівняльний аналіз цього показника через 3 місяці свідчить, що показники запального процесу у пародонтальних кишнях, де відбувається хронічна травма зменшується до значення банального існуючого хронічного запалення, яке можливо лікувати місцевими антибактеріальними засобами, або іншими методами, направленими на покращення мікроциркуляції та місцевого фагоцитозу. Показники TNF- α до лікування становлять $13,42\text{ pg/ml} \pm 1,71$, після усунення гіперфакторів травматичних вузлів $12,02\text{ pg/ml} \pm 2,05$ ($P > 0,05$). При цьому активність катіонних білків через один місяць після проведеного лікування у 0-1 клінічній підгрупі збільшується на 12,1%-48,7% у порівнянні до лікування.

Показники VEGF-A у пародонтальних кишнях хворих на ГП початкову- I ступінь, хронічний перебіг переконливо свідчать про роль хронічної місцевої травми, щодо руйнування функції епітеліального вистилання. Вміст цього показника у контрольній групі обстежених коливався $58,69\text{ pg/ml} \pm 4,04$ ($P < 0,05$), у пародонтальних кишнях зафіксовано значне збільшення до $102,81\text{pg/ml} \pm 14,23$ ($P < 0,05$), зростання на 75,18%. У пародонтальних кишнях де відбуваються супраконтакти цей показник збільшується втричі (338,93%) і

становить $198,32\text{pg/ml} \pm 27,11$. Порівняльний аналіз свідчить, що VEGF-A при запаленні зростає в порівнянні з контролем ($P < 0,001$) майже вдвічі $102,81 \pm 14,23 - 198,92 \pm 27,11$, різниця досягає 93,48%, у хворих на ГП в порівнянні між вмістом в пародонтальних кишнях з хронічним запаленням та ускладнених хронічною травмою.

Отримані результати переконливо свідчать про порушення неоінтими судин мікроциркуляторного русла тканин пародонта. Дані результати дослідження збігаються з положеннями даних літератури. Надмірна експресія факторів росту, секреції цитокінів та молекулярної адгезії [104], [243], [193] активують індукцію тромбоцитів, макрофагів, що формує подальшу імунну відповідь у запальному та протизапальному напрямку, сприяючи відновленню або погіршенню мікроциркуляції (гіперплазії неоінтими) та відновленню тканин.

Отримані результати дослідження, щодо концентрації цих біологічноактивних маркерів можуть розглядатися як доказові місцеві фактори диференційного стану запалення у пародонтальних кишнях, котрі слід відслідковувати у комплексному порівнянні з іншими біохімічними, імунологічними біомаркерами.

Включення специфічних місцевих імунних реакцій у патогенетичні механізми запалення пародонта обумовлює генералізацію цього патологічного процесу, його перехід у хронічний перебіг, з подальшим руйнуванням вершин міжзубних перетинок.

3.3 КОМПЛЕКСНИЙ ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОКЛЮЗІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ.

Клінічне первинне обстеження пацієнтів дало підставу для проведення більш глибокого детального аналізу функціонального (T-scan) і морфологічних змін тканин пародонта (рентген-обстеження). Характеристики пародонтальних кишень мають статистично достовірну різницю ($P \leq 0,05$).

Глибина кісткових (пародонтальних) кишень у ділянках травматичних вузлів перевищувала на $0,8-1,2 \pm 0,5$ мм у порівнянні з іншими ділянками в порожнині рота. Ця ознака була обов'язковою для деталізації будови губчастої кістки в цих міжзубних проміжках. Необхідно зазначити що відображені зміни, які виникли через похибки пломбування, проявлялися на антагоністичних зубах або на групі зубів протилежного боку, що є прямим доказом для проведення ортопантомографії. Рентгенологічні дослідження показали, що у всіх хворих є зміни кортикального шару в області міжзубних перетинок: остеоліз або остеонекроз у вигляді переривання однорідної лінії. Цей діагностичний рентген-симптом свідчить про наявність пародонтальної кишені, що є диференційно-діагностичною ознакою генералізованого пародонтиту. Характер зміни архітекτονіки міжзубних перетинок – дезорієнтація і деформація кісткових балок, збільшення міжтрабекулярних просторів в області верхівок, зміни контурів, розмірів і рентгеноконтрастності періодонтальної щілини, що є основними ознаками. Для діагностики генералізованого пародонтиту початкового –І ступеня, хронічного перебігу, з точки зору доказової медицини, для виявлення пошкоджуючого травматичного фактора, необхідно визначити рентгенологічні симптоми, що підтверджують його руйнівну дію. Такими симптомами буде порівняльне збільшення площі остеопору або зниження висоти вершин міжзубних перетинок. Зміна їхньої структури за рахунок вираженості локального плямистого остеопору, його інтенсивності і площі. Інтенсивність остеопору чітко визначається на 3D-комп'ютерній томограмі у вигляді гістограми або показників денситометрії. Цифрове значення є об'єктивним прикладом доказової медицини, може оцінюватися в динаміці як результат лікування і прогнозування захворювання. Ця програма-методика стандартизована, що дозволяє уникнути технічних помилок і є максимально доказовими динамічно візуалізованими показниками. Рентгенологічно виявлено нерівномірну деструкцію кортикального шару в межах верхівок міжзубних перетинок у 100% обстежених. У прилягаючих зонах фіксованого

остеолізу картина змін губчастої речовини кісткової тканини неоднорідна. У всіх пацієнтів відбуваються нерівномірні зміни архітекτονіки губчастої речовини, з різними ступенями плямистого місцевого остеопору. При диференціації цього симптому особлива увага зверталася на наявність присутності каріозних порожнин II, III класів за Блемом, де виявлено неадекватне пломбування каріозних порожнин з порушенням контактної площини пломби, що обумовлює можливий локальний розвиток деструктивного процесу в кістковій тканині міжзубних перетинок. Ділянки з такими патологічними змінами не входили в групу лабораторного дослідження. Крім того, зверталася увага на взаємозв'язок між анатомо-функціональними ознаками форми, вираженості горбків реставраційних пломб. При цьому фіксували увагу на скарги на періодичну кровоточивість ясен та збільшення чутливості зубів від хімічних або термічних подразників – 61,8% пацієнтів, і лише 38% висловлювали скарги на рецесію ясен. Крім того, контрольну групу складали 13 пацієнтів, котрим було виконано лікування карієсу зубів, і при обстеженні не виявлено патології пародонта. При обстеженні хворих проводилися стандартні методи клінічного обстеження, індексні оцінки.

Під час рентген-обстеження виявляли: патологічну стертість тканин зубів, морфологічні зміни зубів – наявність гібридних зон, дентиклів, петрифікатів, зменшення об'єму та деформацію порожнин зубів, та порушення рентген-проникловості порожнин корневих каналів зубів. Такі рентгенологічні зміни розглядалися з точки зору відображення декількох форм клінічних проявів підвищеної стертості зубів та перенавантаженості на зуб Це може характеризуватися зменшенням товщини та об'єму твердих тканин зубів, в результаті впливу механічних сил перенавантаження зубів з протилежної щелепи або бічним зміщенням нижньої щелепи, що також спричиняє порушення мікроциркуляції. Для цього потрібно було з'ясувати, чи є це прояви:

- а) ерозії – зменшення товщини твердих тканин за рахунок дії хімічних агентів (дані збору анамнезу),
- б) абфракції – втрата товщини зубів за рахунок перенавантаження та утворення мікрощілин (слід проводити додаткове функціональне дослідження T-scan),
- с) розвитку каріозного процесу

Тобто вирішення питань між морфофункціональним станом зубів та особливістю змін губчастої речовини верхівок міжзубних перетинок, а саме: змін товщини, розмірів, орієнтації та співвідношення трабекул між собою, з помірною взаємодіючою деформацією міжтуберкулярних просторів трактується як диференційований порівняльний діагностичний рентген-симптом для цієї патології у хворих молодого віку. Такі виявлені структурні особливості взаємозв'язку між компонентами тканин зубів та патологічними змінами матриксу губчастої структури міжзубних перетинок мають діагностичне, прогностичне та патогноматичне значення. Крім того, визначення стану рентген-проникливості періодонтальної щілини у діагностичних зонах теж конкретизує особливості перебігу запалення, що свідчить про неможливість видалення провідного пускового механізму початкових змін у пародонті. При цьому потрібно провести порівняльний аналіз змін структури на всьому протязі верхньої та нижньої щелепи кожної ділянки міжзубних просторів. Необхідно оцінювати ширину та зміну насиченості сполучного простору періодонтальної щілини, її товщину, рельєф цемента зубів, рівномірність коміркового шару лунок зубів.

Результати проведеного дослідження можуть дозволити конкретизувати зв'язок між прогресуючою втратою емалі та дентину, змін простору порожнини зубів, та травматичною дією ендо- чи екзогенних факторів, що свідчить про ймовірність виділення провідного пускового механізму розвитку захворювань. Ці фактори згоджуються з гістологічними дослідженнями. Морфологічні дослідження архівного матеріалу зубощелепних блоків (Колесова Н.А. та співавтори, 2011) [\[27\]](#) виявили особливості ушкодження

кісткової тканини в міжзубних перетинках при генералізованому пародонтиті, I ступеню, не пов'язаних з соматичною патологією та артеріальною гіпертензією. Було встановлено, що при хронічному запальному процесі в усіх структурах пародонта: яснах, кістковій тканині пародонтиту алявеолярного відростка виявляються клітинні інфільтрати. В цих ділянках визначається «остеопластична резорбція» кортикального шару, розповсюдження клітинних інфільтратів на циркуляторній зв'язці зуба і тканинах пародонта, в бокових стінках лунок, деструкція волокнистого компоненту пародонта і проростання в ньому багатошарового плоского епітелію.

Таким чином, для правильної постановки діагнозу генералізований пародонтит початкового- I ступеня, хронічного перебігу необхідна сукупність симптомів та індексів клінічного запалення з локальними патогномонічними ознаками вираженого запального процесу у всіх травматичних вузлах або оклюзійних супраконтактах, а також обов'язкове проведення рентгенологічних цифрових, комп'ютерних та функціональних досліджень. На ортопантограмі (Рисунок 3.6) визначається нерівномірний контур кортикального шару в ділянці вершин міжзубних перегородок на верхній та нижній щелепі. Структура кісткової тканини міжзубних перетинок не змінена, архітектоніка кісткової тканини знаходиться в межах 1/3 верхівок міжзубних перетинок в межах 12, 13, 15, 16, 17, 23, 26 не відповідає фізіологічній нормі. У ділянках 35, 36 та 26, 27 зубів кортикальний шар у зоні верхівок міжзубних перетинок переривається.

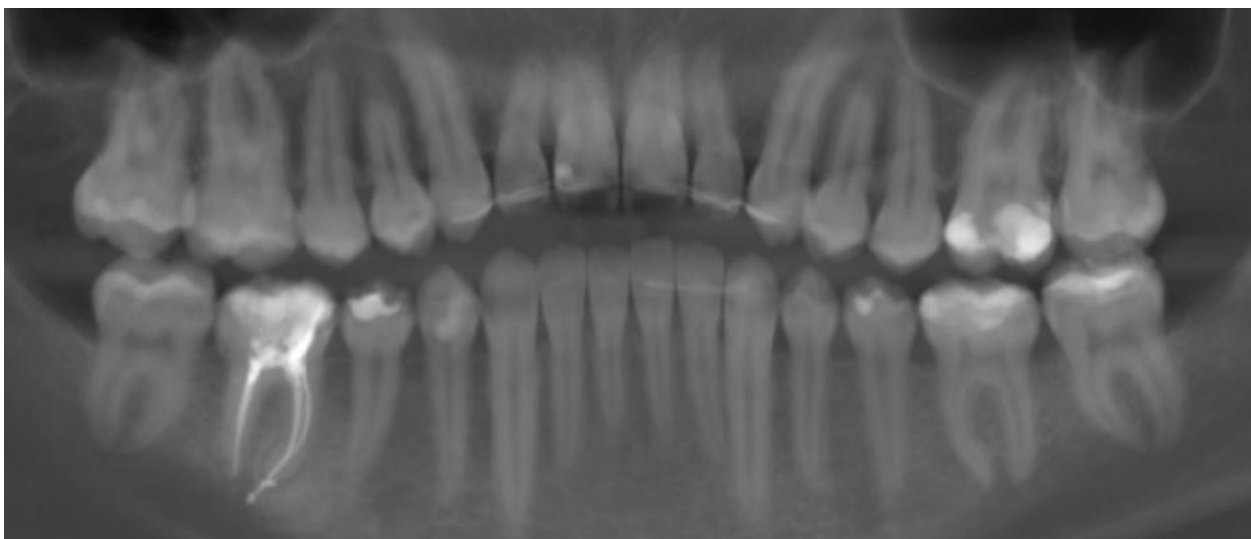


Рисунок 3.6 Ортопантомографія

При клінічному обстеженні глибина пародонтальних кишень (втрата клінічного прикріплення) досягає 3,5 мм, виявлено точкову та лінійну кровоточивість.

Ці дані зумовлюють необхідність проведення 3D-КТ дослідження для уточнення структури кісткової тканини в ділянці міжзубних перетинок та виявлення рентгенологічного симптому "плямистого остеопорозу", як прояву запального, демінералізаційного та дистрофічного локального процесу в ділянці 21, 22, 23, 11, 12 зубів.



Рисунок 3.7 3D-КТ дослідження

У зазначених ділянках графічно (зелений трикутник) та у вигляді табличних даних визначено ступінь остеопорозу за Хаунсфілдом у ділянці вершини міжзубної перегородки 11, 12.

Середній показник щільності кісткової тканини становить 700 HU, при максимальному значенні 1027 HU та мінімальному 539 HU, що відповідає середньому ступеню остеопорозу та досягає 50% втрати мінеральної щільності у зазначеному об'ємі.

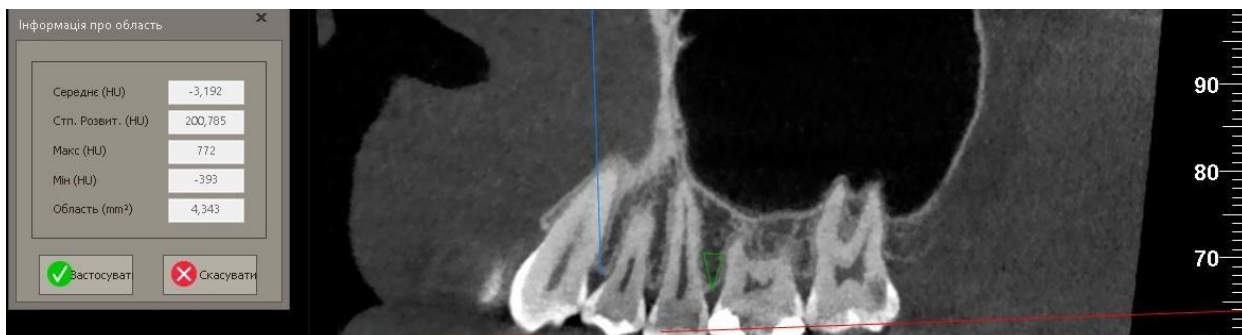


Рисунок 3.8 Ділянка остеопорозу на 3D-КТ

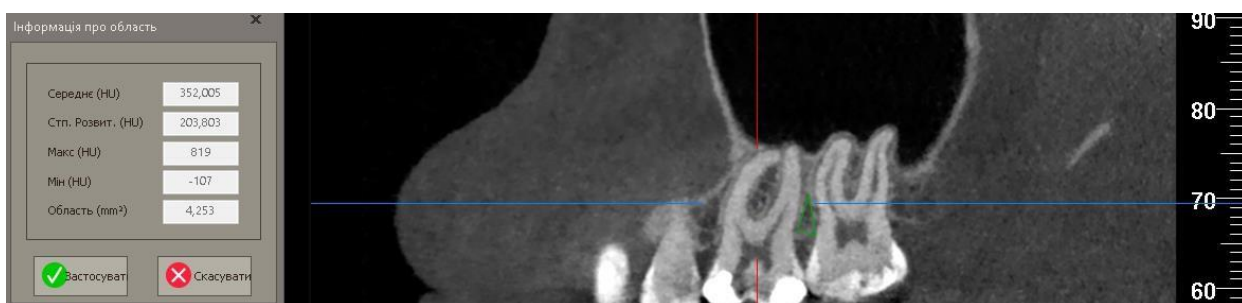


Рисунок 3.9 Ділянка остеопорозу на 3D-КТ

У міжзубній перегородці 26, 27 зубів виявлено ділянку остеопорозу. Максимальна щільність перегородки – 772 HU, мінімальна – 393 HU, середнє значення – 3,2. Це свідчить про відсутність кортикального шару у ділянці вершини міжзубної перегородки та зміну архітектоніки кісткової тканини у прилеглий області. Середнє значення 3,2 вказує на прогресування резорбційних процесів, при цьому щільність кісткової тканини зберігається на

площі 3,34 мм² до 60%.

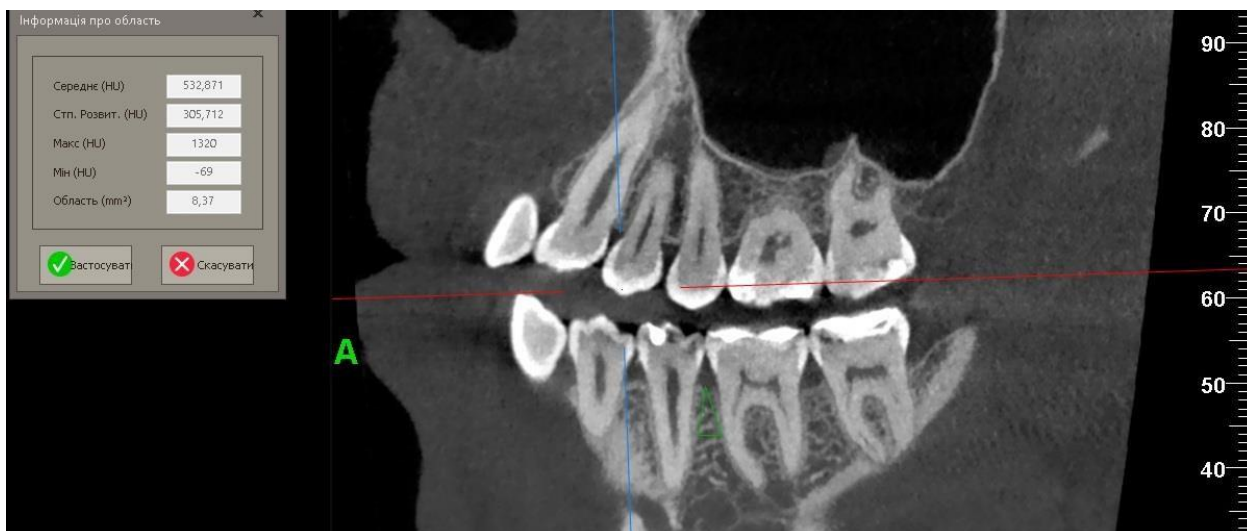


Рисунок 3.10 Ділянка остеопорозу на 3Д-КТ

У ділянці міжзубної перетинки 35–36 визначається резорбція кортикального шару, зі середнім значенням щільності кісткової тканини 532 HU, при максимальному значенні 1320 HU та мінімальному – 69 HU, площа досліджуваної області 8 мм². Це свідчить про різко виражений остеопороз та тенденцію до подальшої резорбції міжзубної перегородки до 1/3 її висоти.

Проведений аналіз отриманих результатів дозволив провести подальші наукові дослідження, стосовно топічної діагностики дисбалансу процесів, та можливості стратегії ремоделювання в пародонті, при ГП початковому - I ступеню, хронічного перебігу для формування фази стабілізації захворювання. В першу чергу це стосується ушкодження стінок мікросудин, особливо капілярів та венул, а також вирішення імунологічними методами здібності судинної проникності для формених елементів крові (лейкоцитів, тромбоцитів) як основних захисних імунокомпетентних незалежних об'єктивних факторів.

3.3 АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОКЛЮЗІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ.

Методи аналіз оклюзійних співвідношень і оцінку стану оклюзії проводили 39 пацієнтам з них 13 пацієнтів складала контрольну групу, без

захворювання генералізованого пародонтиту та порівняльна група складала 26 осіб з ГП початкового -І ступеню, хронічного перебігу. Завдяки аналізу результатів оклюзійних співвідношень відкривається можливість диференціювати ці контакти зубів, визначати силу та послідовність виникнення оклюзійних контактів при статичній та динамічних оклюзіях. T-scan дозволяє проаналізувати нормативні контакти від надсильних контактів, що має значення для функціонального стану пародонта. Клінічна діагностику та аналіз оклюзійних контактів проведено за допомогою апарату Tscan- III, фірма Tekscan (Бостон, 1987 рік). На основі цифрових показників оклюзійних співвідношень між зубами обчислювали критерії оцінки супраконтактів. Було встановлено, що у пацієнтів генералізованим пародонтитом початкового -І ступеню, хронічного перебігу надсильні оклюзійні контакти-перешкоди при переході в центральну оклюзію і передню оклюзію перевищували в 1,4 рази, надсильні контакти в центральній оклюзії визначалися до $49,3 \pm 4,8\%$ від загальної площі контактів ($P < 0,05$).

Необхідно зазначити, що в ході дослідження виявлена значна варіабельність розташування площадок змикання зубних рядів на оклюзійну поверхню жувальних зубів.

Цей факт має значний вплив: необхідно враховувати розмір і конфігурацію (відновлення анатомічної форми) дефектів твердих тканин, матеріал пломби (цемент, фотокомпозит), групову належність зуба. У 6 пацієнтів порожнини I, II класу у премолярах і молярах були відновлені комбінованим способом, тобто поєднанням в порожнині рота різних класів реставраційних матеріалів: цементні пломби і фотокомпозитні. Наявність цементних пломб в силу фізико-хімічних характеристик по матеріалознавству не впливає на геометрію оклюзійних контактів, а навіть у 4 пацієнтів повністю виключається зуб з оклюзії.

При аналізі контактів жувальної групи зубів, реставрації з фотокомпозитних матеріалів на оклюзійній поверхні мали суттєві відмінності від інтактних зубів, які мають схили горбиків. При цьому відзначалися

часткові ерозивні поверхні на зубах-антагоністах навіть на протилежній стороні, що було виявлено після забарвлення жувальних поверхонь зубів і схилів молярів і премолярів нанесення карієс-маркера на 15 секунд. Перед проведенням також світлової діагностики цілісності поверхні зубів, вони оброблялися 3% розчином гіпохлориду натрію 5 секунд, 3% розчином перекису водню – 3 секунди, ультразвуковий скейлінг жувальної поверхні. Проведені маніпуляції запобігали діагностиці мікробної плівки. Зуби перед проведенням діагностичної маніпуляції ізолювалися від слини. Після висушування повітрям 30 секунд проводилося забарвлення горбків і схилів з метою виявлення порушення цілісності поверхні емалі. У 79% пацієнтів ($P < 0,05$) виявлені порушення цілісності емалі горбиків як на оклюзійній поверхні пломбованих зубів, так і на антагоністах протилежної щелепи, а також на іншій стороні премолярів і молярів, що свідчить про наявність відбитих порушень в оклюзійній площині змикання зубів. При цьому такі критерії якості пломб, як структура поверхні, крайове прилягання, відповідність кольору реставраційного композиційного матеріалу відповідало вимогам пацієнтів у 84%. Вони не мали мотивації для заміни цих пломб на нові. Резюмуючи результати досліджень стану жувальних поверхонь премолярів і молярів (пломбування каріозних порожнин I, II класу за Блекум) у 21% пацієнтів, яким були відновлені фотокомпозиційними матеріалами контактні поверхні, оклюзійні контакти не мали суттєві відмінності від інтактних зубів по тій причині, що вони розташовувалися на залишених цілими схилах і збереженій нативній висоті горбиків зубів. Це були пацієнти, у яких пломби розташовувалися лише в одному секторі, при цьому стійка рівновага оклюзійної площини змикання щелеп фіксувалася жувальними поверхнями зубів у 3 секторах. Це має принципове значення для перевірки оклюзійних контактів і призначення діагностики існуючої оклюзії методом Т-скан.

Насамперед це має практичне значення, у випадках, коли фотокомпозитні реставрації заміщують схили та горбки на оклюзійній поверхні жувальних

зубів, контактні пункти втрачають свою індивідуальність, характерну площу та рельєф. Крім того, було виявлено, що чим більша площа реставрації жувальної поверхні, тим більше зменшується ймовірність оклюзійних контактних пунктів та їх площі. Отримані дані дозволяють стверджувати, що площа контактів зубів зменшується на тих зубах, які мають прямі реставрації жувальних зубів. Такі функціональні постійні неконтрольовані положення зубів при змиканні зубощелепної системи впливають на опорно-рухову систему пародонта, викликають зміни мікроциркуляції, і з часом субкомпенсаторні можливості зв'язкового апарату зубів переходять у декомпенсований стан, що проявляється деструкцією тканин пародонта. Для оптимального та безпечного контрольованого балансу оклюзійної площини змикання застосування двостороннього копіювального паперу є недостатнім, похибка вимірювання становила 52,4% ($P < 0,05$). На сьогоднішній день необхідно застосовувати комбійовані методи контролю, апаратний метод визначення симетричних оклюзійних контактів за кількісними та часовими показниками за допомогою апарату T-scan. Обстеження пацієнтів контрольної групи та хворих на генералізований пародонтит проводилося на апараті T-scan III для визначення оклюзійних співвідношень та стану оклюзії.

Критеріями збалансованої оклюзії вважають: відсутність сильних контактів, що відображаються червоним або фіолетовими відтінками; множинні контакти переважно синього та зеленого кольору (слабкі), рівномірно розподілені по всій зубній дузі.

Відсутність значної різниці за силою та часом виникнення між множинними контактами синього кольору та деякими контактами зеленого (не червоного), які також присутні на оклюзіограмі.

Відносно рівна, без множинних зубців крива максимального силового навантаження змикання, що складається з:

А. Висхідної частини – закривання рота.

В. Лінії змикання зубних рядів у положенні максимального фісурно-бугоркового контакту, паралельної осі часу, яка відображається на графіках.

С. Низхідної частини – відкривання рота.

На графіках час від лінії А (змикання зубів – 0,1 с) до лінії В (щільний фісурно-бугорковий контакт) $\leq 0,2$ с.

За побудованими графіками визначався час від початку до повного змикання зубів, оцінювався часовий показник при латероклюзії та протрузії нижньої щелепи. Двовимірне зображення дозволяє оцінити топографію контактів, що потребують корекції, проводячи програмний моніторинг на всіх етапах діагностики та лікування. У цих умовах копіювальний папір є лише зручним доповненням при проведенні балансування оклюзії.

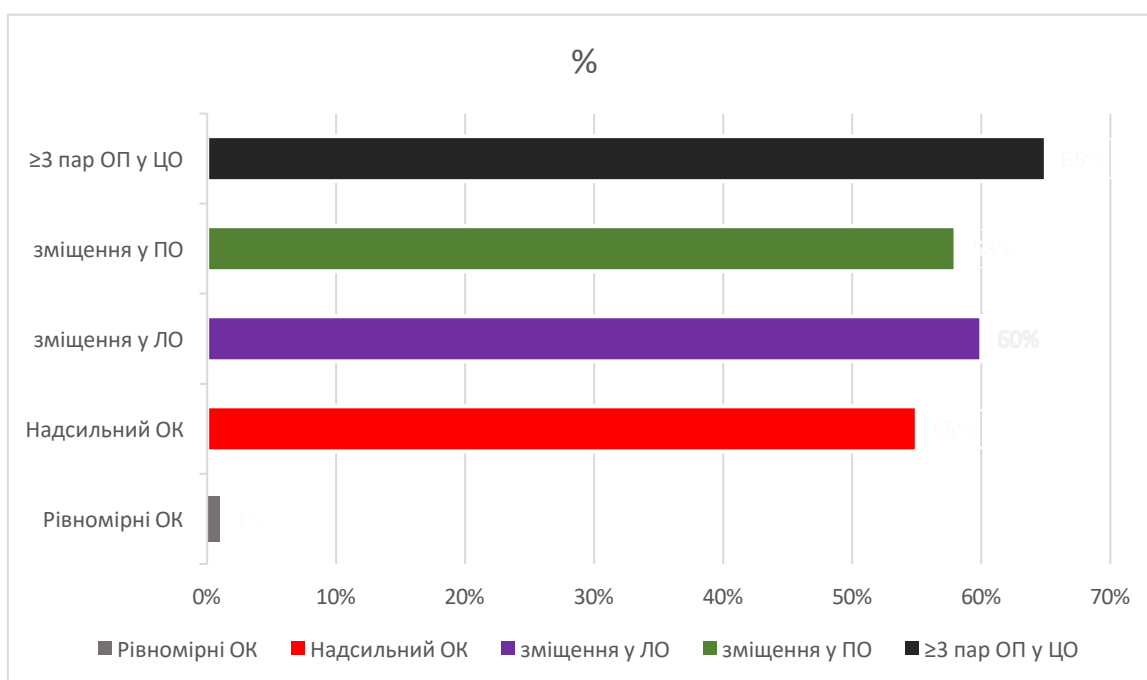


Рисунок 3.11 Розташування оклюзійних контактів у хворих на генералізований пародонтит в основній групі (%)

У результаті проведених досліджень було встановлено (рис. 3.11 оклюзіограма), що у хворих молодого віку з діагнозом ГП початковий - І ступінь, хронічний перебіг рівномірні оклюзійні контакти (ОК) визначали лише у 1 хворого (0,92%) проти 6 обстежених (36,58%) порівняльної групи. При цьому надсильні ОК у центральній оклюзії (ЦО) реєстрували у 81,7% пацієнтів ніж у обстежених контрольної групи 18,53%, що в 4,5 разів частіше у осіб основної клінічної групи. При зміщенні до латеральної оклюзії надсильні контакти виникали до 59,7%, у передню оклюзії – 58,3%

розташованих контактів. Тобто, при зміщенні нижньої щелепи з положення ЦО в латеральну оклюзію за силовою характеристикою було виявлено контакти-перешкоди, надмірною силою 74,7%, проти 29,01%, у пацієнтів контрольної групи ($P<0,05$). Поглиблене вивчення розташування ОК у хворих на ГП початковий - I ступінь, хронічного перебігу показало, що рівномірні ОК об'єктизувалися лише у 18,53% обстежених, у порівнянні з контрольною групою 51,7% ($P<0,05$), але при цьому має значення кількість контактів встановлених пломб I, II класу за Блекум на верхній та нижній щелепах. Дані наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Характеристика запломбованих зубів у хворих на ГП

Кількість пар контактних запломбованих поверхонь в/щ та н/щ	Контрольна група (n=13)	Хворі на ГП (n=26)
0 (лише поодинокі пломби до 3 шт.)	4 пацієнти – 30,7%	8 пацієнтів – 30,75%
1 пара	6 пацієнтів – 46,15%	1 пацієнт – 3,80%
2 пари	3 пацієнти – 23,15%	5 пацієнтів – 19,25%
3 пари		12 пацієнтів – 46,2%

Отримані дані свідчать про те що, збільшення розповсюдження та необхідність пломбування каріозних порожнин I, II класу хворих на ГП початкового - I ступеня, хронічного перебігу можна пояснити обумовленістю постійної хронічної опортуністичної інфекції, зниженням задовільного рівня гігієнічного індексу. Ці передумови сприяють розповсюдженню хронічного дисбіозу мікрофлори пародонтопатогенів, як наслідок розвиток інфекційно-деструктивних процесів у твердих тканинах зубів на фоні довготривалого запалення, порушення місцевої мікроциркуляції і зниження імунного захисту місцевого стану в порожнині рота. Аналіз отриманих даних дозволяє провести порівняння, а саме: в контрольній групі кількість контактних оклюзійних

поверхонь, де проводилося пряме реставраційне пломбування фотополімерним композитом від 1/2 до 3/4 площини зубів виявлено 1 пари у 46,15% обстежаних, 2 пари серед обстежених – 23,15%, у хворих (до 3 пар) – не визначається ($P<0,05$). Та при цьому у пацієнтів з ГП початковим – I ступенем, хронічного перебігу кількість пломбованих контактних поверхонь від 3 і більше виявляється у 46,2% обстежених, до 2 пар у 19,25%, до 1 пари 3,8%, надлишковий тиск контактів у положенні центральної оклюзії складає 74,7% ($P<0,05$). При рівнозначних умовах щодо кількості пломбованих зубів до оклюзійних контактів, що складають контактні поверхні контрольної групи, це дорівнює 11,1%, при цьому надлишкові оклюзійні контакти визначаються як 18,53%, а у обстежених основною клінічної групи, складає 30% пацієнтів. При цьому у 64% пацієнтів з ГП кількість контактних запломбованих пар зубів складає від 3 і більше, а при сумарному поєднанні надсильні контакти у положенні центральної оклюзії становили 54,7% ($P<0,05$).

Можна допустити що у 30% пацієнтів на ГП, що мають до 2 пар оклюзійних відреєстрованих поверхонь змикання і отримують 19,25% надсильних супраконтактів змикання, а решта 64,7% пацієнтів мають 45,44% надсильні ОК. Отримані дані свідчать, що проведення прямих реставраційних пломб з фотополімерних матеріалів не зберігає правильні тотожні адекватні структурно-функціональні принципи будови жувально-контактних поверхонь, що направлено на утворення нефізіологічної функціонально- оклюзійної площини та спроваджує надсильне контактне неоднорідне змикання зубів. Такий постійний нерівномірний тиск при змиканні зубів у центральній оклюзії негативно впливає на функціональний стан, а з часом і розвитку структурних порушень у пародонтальному комплексі тканин. Надлишковий тиск у положенні латеральної та передньої оклюзії змінюється на 59,7% – це визначено у 58,3% обстежених основної групи пацієнтів. ($P<0,05$).

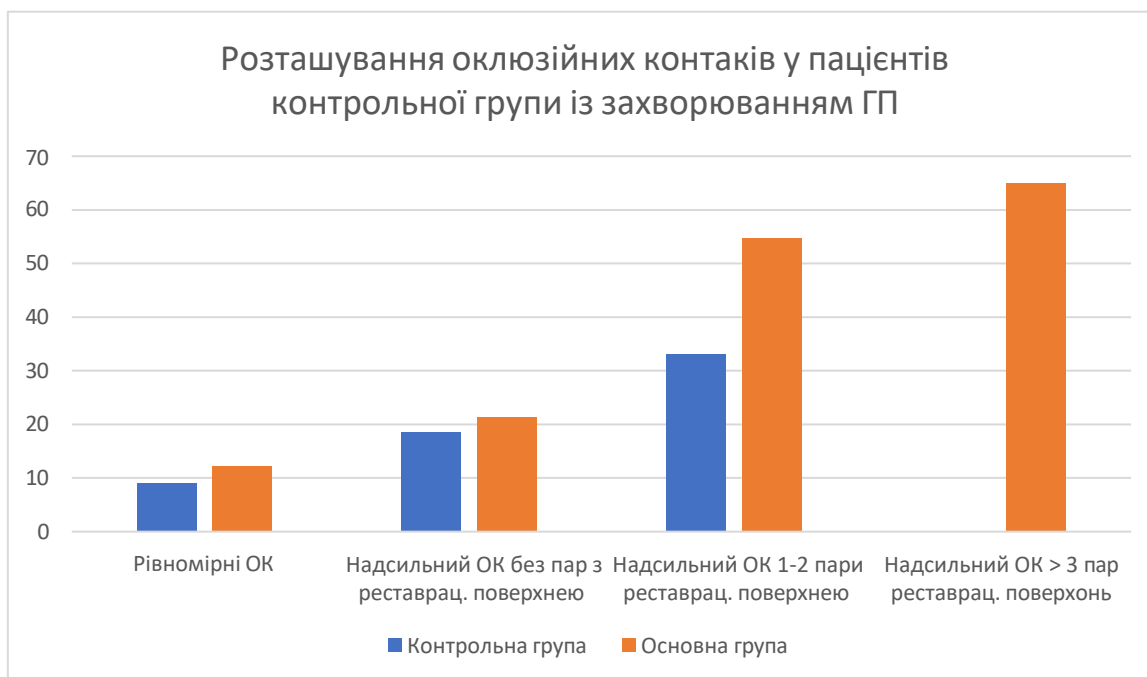


Рисунок 3.12 Розташування оклюзійних контактів у хворих на генералізований пародонтит

В основній групі при генералізованому пародонтиті початкового - I ступеня, хронічного перебігу рівномірні ОК зустрічалися у 12,3%. Наявне надмірне силове навантаження при звичайних оклюзійних співвідношеннях у положенні ЦО фіксувалися у значної більшості хворих основної групи. При реєстрації контактних пар, де наявні реставрації жувально-апроксимальної поверхонь, що складало 2 контактні пари – 30% і у контрольній групі – 11,1%, відповідно 3 пари і більше – 64,7%, і порівняно – 0 відсотків ($P < 0,05$). Результати аналізу стану ЦО показали, що у 7 осіб, котрі не мали пародонтальних захворювань (контрольна група) час оклюзії дорівнювався $0,19 \pm 0,5$ мс, при цьому у 36,76% пацієнтів визначалися поодинокі контакти в основній групі обстежених і порівняно $0,24 \pm 0,6$ мілісекунд, а у контрольній групі – $0,22 \pm 0,4$ мс ($P > 0,05$), що немає статистично достовірної різниці. Час оклюзії у контрольній групі, де лише виявлені інтактні зуби становив $0,18 \pm 0,04$ мс. У хворих на ГП не було виявлено інтактних зубів, поодинокі пломби, що ставились при лікуванні карієсу або його ускладнень, заміщуюючи тверді тканини зуба встановили 37% і порівняно у контрольній групі обстежених – 66,7% ($P < 0,05$), та час змикання інтактних зубів в положенні ЦО становив $0,18$

$\pm 0,04$ мс. При змиканні зубів з поодинокими реставраційними поверхнями час – $19 \pm 0,05$ мс ($P < 0,05$), що немає статичної достовірної різниці ($P > 0,05$). При наявності більше 3 реставраційних час змикання у хворих на ГП значно збільшився – $0,42 \pm 0,03$ мс. В ході проведеного дослідження було доведено, що на силу та час змикання зубів, а впродовж цього, свідчення надлишкового змикання на тканини комплексу пародонта, має значення визначення кількості пар зубів що змикається, та визначення морффункціонального співвідношення реставраційних жувально-контактних поверхонь. Зміни часу та надлишкового тиску в межах реєстрованих супраконтактів дає змогу для ствердження руйнувальної дії на сполучну тканину парадонта, насамперед за рахунок змінення кровообігу, утворення гемостазу, пошкодження проникливості судин та змінення міграції макрофагальних імунокомпетентних клітин, можливе мікрокровозливання, що посилює як інфекційно-запальний процес так і супроводжується некробіотичними процесами, апоптозом клітин, а також створює умови для розвитку дистрофічних процесів на фоні гіпоксії та оксидантного стресу.

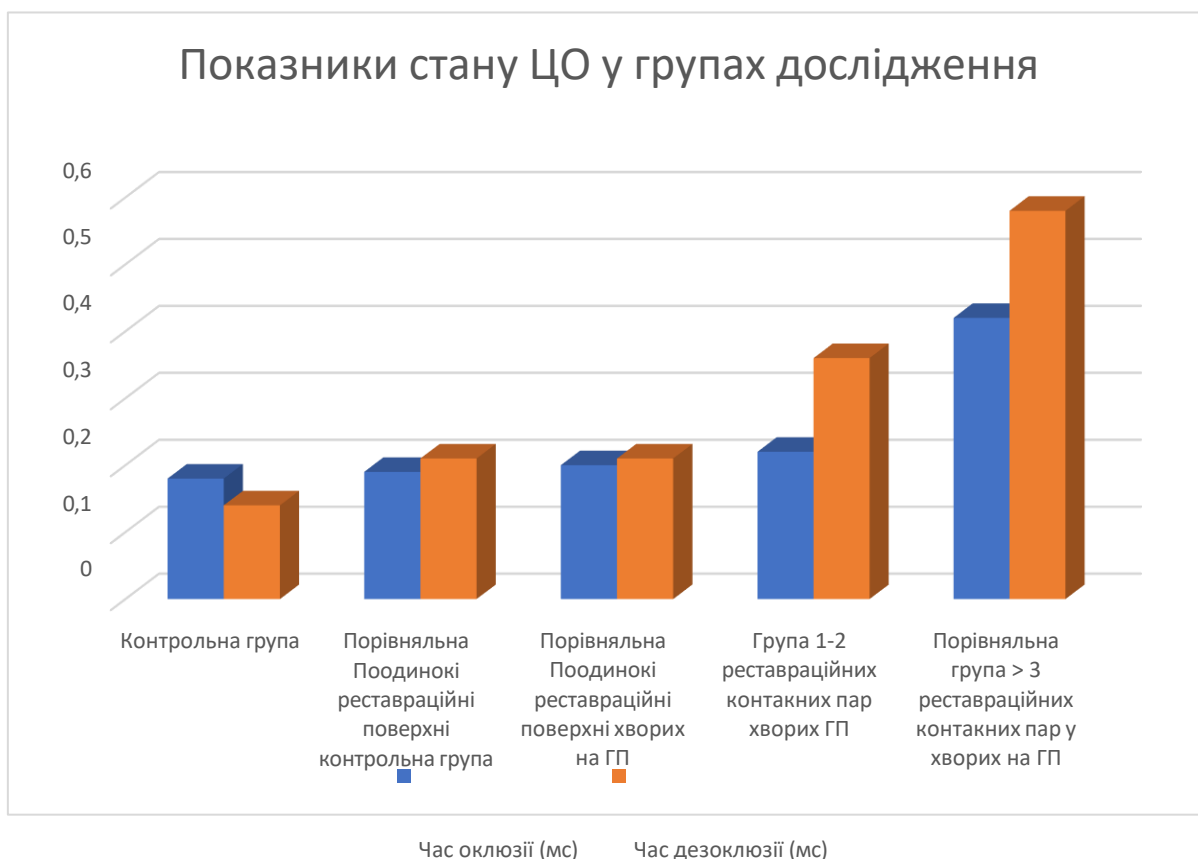


Рисунок 3.13 Показники стану ЦО у групах дослідження

Результати аналізу свідчать, що показники стану центральної оклюзії контрольної групи та пацієнтів ГП початкового – І ступеню, хронічного перебігу немає достовірно статистичної різниці ($P > 0,05$), де виявлені лише поодинокі реставраційні пломби. Площина, кількість поверхонь надлишкового тиску при змиканні зубів ЦО залежить від кількості та функціонування морфологічного зберігання жувально-контактних поверхонь (пар зубів) що змикаються. В ході проведеного дослідження, визначення прями реставраційні відновлення жувально-проксимальних зубів як поодиноких так і одночасно функціональних пар зубів-антагоністів. Виявлено що, поодинокі реставраційні поверхні більш органічно входять до площини змикання, це підтверджується силою та часом оклюзійного змикання, що становить у контрольній групі 18,5%, у основній групі – 23,4%; час змикання $0,19-0,20 \pm 0,04$ мс, час розмикання $0,21 \pm 0,05$ мс ($P > 0,05$). При наявності 1-2 контактів з реставраційно-жувальними поверхнями час оклюзії становить $0,22-0,24 \pm 0,04$ мс – $0,36-0,41 \pm 0,05$ мс ($P < 0,01$), надлишкового оклюзійного контакту в порівнянні 18,53% – 21,3% ($P \geq 0,05$), а надлишково сила змикання у хворих на ГП становить від загальної площі контактів – 54,7%. При перевищенні від 3 пар з реставраційними оклюзійними поверхнями надлишкове змикання виявлено у 64,7% пацієнтів, індекс оклюзії зубів становить 54,7% проти до 3 одиночних реставраційних поверхонь – 23,01% у цієї групи хворих ($P < 0,01$). При зміщенні з центрального співвідношення до латеральної оклюзії надсильні контакти визначаються у передній у 59,7% хворих, та у боковій – у 58,3%.

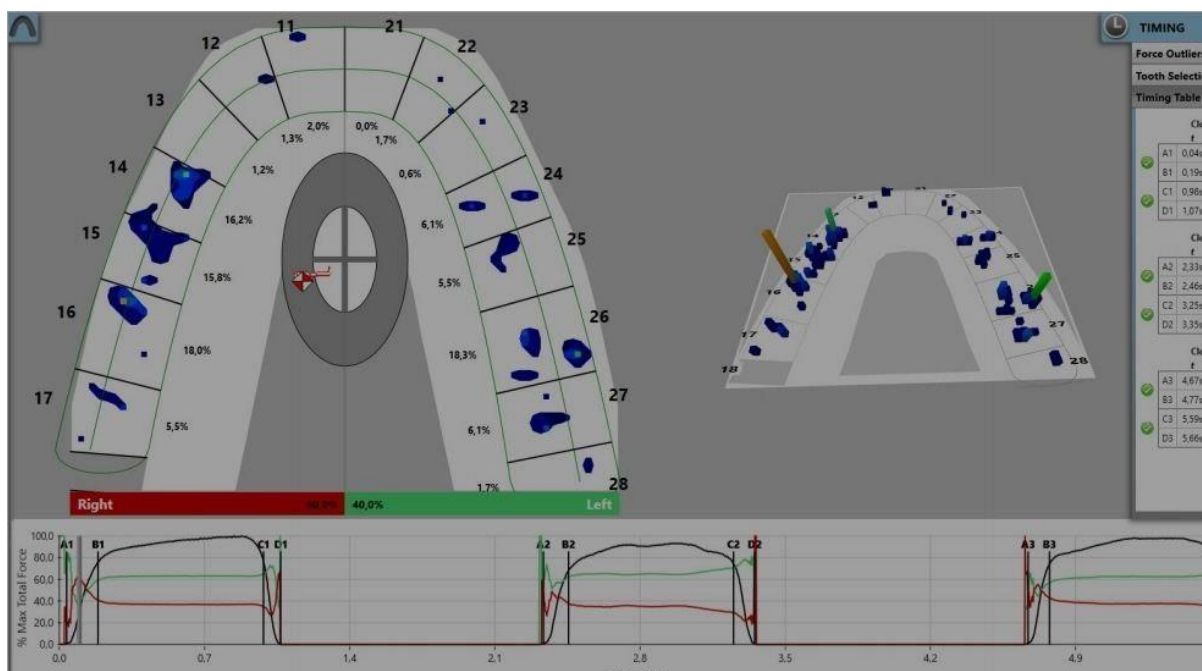


Рисунок 3.14 Оклюзіограма

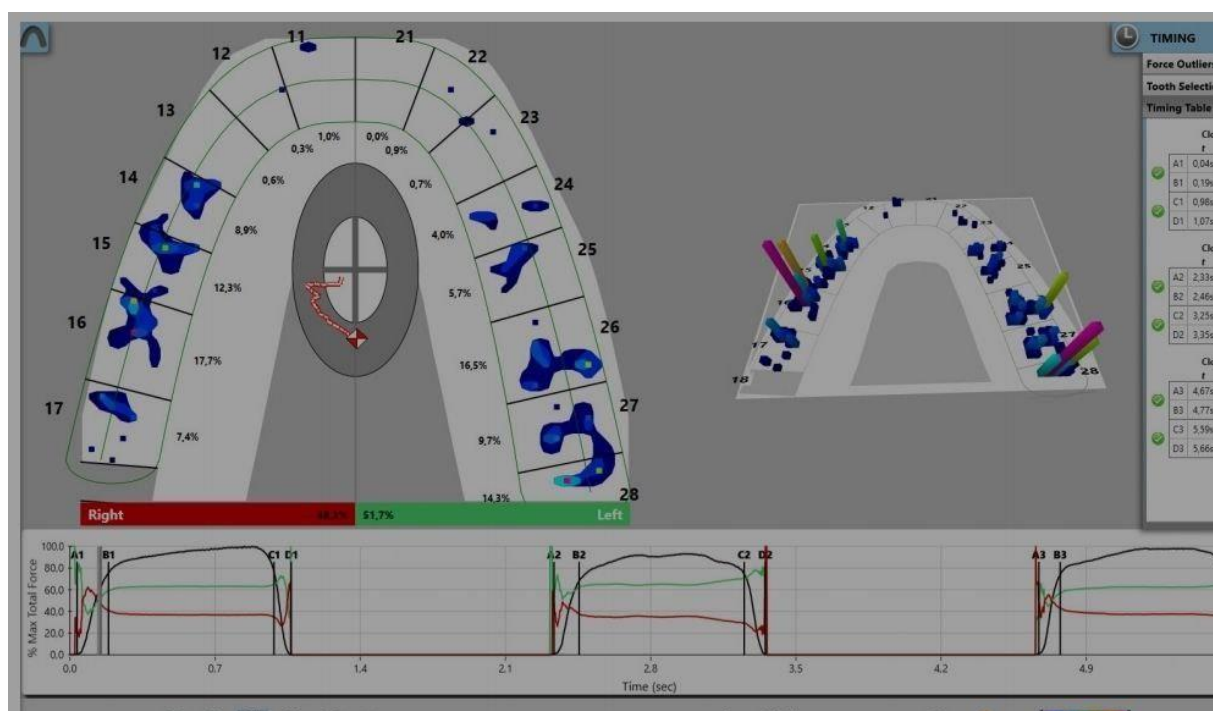


Рисунок 3.15 Оклюзіограма

Отримані дані свідчать про порушення змикання зубів легкого ступеню. Це потребує подальшого зосередження уваги щодо методів контролю виготовлення реставрації жувальних поверхонь, з орієнтацією впровадження до непрямих методів та методик пломбування.

Проведені власні дослідження переконливо свідчать, що існує потреба більш ретельного контролю стану щодо остаточного кінцевого результату

проведеного пломбування зубів, в динаміці (до пломбування та після пломбування) з послідуною об'єктивною корекцією, як за допомогою двостороннього копіювального паперу так і функціонального апарату T-scan. Виявлені порушення сили нерівномірного, надмірного змикання зубів, в зонах гіперконтактів у хворих на ГП початкового – І ступеню хронічного перебігу, спонукають до подальшого наукового дослідження порушення мікроциркуляторного оточення та визначення стану сполучної тканини в пародонті.

РОЗДІЛ 4 РОЗРОБКА ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ПОЧАТКОВОГО - І СТУПЕНЮ, ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ З ВТОРИННОЇ ТРАВМАТИЧНОЮ ОКЛЮЗІЄЮ

Наукові висновки свідчать про те, що нестабільний стан мікроциркуляторного русла в тканинах пародонта може відігравати важливу роль в патогенезі ГП хронічного перебігу. При довготривалому перебігу запалення цей багатофакторний процес завершується ураженням судин, тканин пародонта і пов'язаним з ним геморагічним та ішемічним некрозом сполучної тканини [\[265\]](#), [\[266\]](#), [\[284\]](#), [\[329\]](#), [\[288\]](#).

В той же час, поточна парадигма не пояснює належним чином, чому на початковій ступені захворювання при хронічному запаленні у пародонті відбувається процеси декомпенсації у слизовій оболонці, міжзубних перетинках, при субкомпенсованому рівні стану гігієни порожнини рота [\[130\]](#), [\[133\]](#), [\[252\]](#), [\[313\]](#). Отримані нещодавні висновки свідчать про те, що процеси які відбуваються у мікроциркуляторному руслі слизової оболонки тканин пародонта можуть відігравати важливу роль у патогенезі ГП, та вказують на причетність до розвитку місцевого ішемічного або коагуляційного некрозу, з подальшими механізмами руйнування пародонта [\[144\]](#), [\[145\]](#), [\[152\]](#), [\[157\]](#), [\[256\]](#), [\[275\]](#). В той же час, клініцисти-стоматологи в своїй повсякденній лікарській практиці обмежуються лише підтримуючими антибактеріальними методами лікування та хірургічним втручанням у пародонт із найбільш розвиненими ступенями ураженнями пародонта.

Вирогідно дисбаланс місцевої імунної реактивності, комплекси, що беруть участь у стабілізації рівноваги пародонта, порушення гемато-пародонтального бар'єру – ці питання потребують подальшого наукового вивчення, деталізації механізмів ушкодження – це обумовило направлення та методи лікування генералізованого пародонтита початкового – І ступеня,

хронічного перебігу у осіб молодого віку (18-44 років). [\[332\]](#) Порівняльний аналіз рівня імунних локальних факторів, вираженості токсичної деструкції тканин пародонта та клінічного прояву запалення дозволять дати оцінку етапам, методам та засобам лікування.

У цьому відношенні аналіз вмісту ФНП- α може являти собою цікаву діагностичну біоматрицю, яка має високі диференційний потенціал біомаркера, відображуючого активність локального запалення тканин пародонта, спонукаючи синтез активних імунологічних речовин.

Проведене власне наукове дослідження дозволяє прийти до висновку, що у низьких концентраціях ФНП- α діє в місці індукції як пара- та аутокриний регулятор аутоімунних реакцій у відповідь на травму або інфекцію. У середніх концентраціях стимулює експресію фагоцитів, підсилюючи функцію катіонних пептидів лейкоцитів, чинить пірогенний ефект, що збігається з даними літератури [\[267\]](#), [\[280\]](#), [\[282\]](#).

З'ясування молекулярної регуляції факторів ендотелію судин, вмісту VEGF-A, які впливають на нервово-судинний локальний гомеостаз тканин пародонта, і спрямовані на трансформацію хронічного запалення серед розвитку багатьох морфофункціональних шляхів є сучасним потужним тематичним доцільним дослідженням, що обумовлює направлення вибору методів та засобів лікування [\[352\]](#), що враховувалося при власному проведенні лікування хворих на генералізований пародонтит початкового – I ступеня, хронічного перебігу.

З цього приводу об'єктивно доведені докази того, що функціональний стан мікроциркуляторного русла пародонта відіграє важливу роль у початковому розладі, формуючи хронічне запалення.

В представлених результатах власного дослідження відображені докази стану мікроциркуляторного русла пародонта, щоб дослідити цю патогенетичну початкову значимість у розладі тканин пародонта при достатньо компенсованому стані гігієни порожнини рота. Про це вказують показники індексів гігієни, наведені у попередніх главах дослідження, та

показники проведеного імунологічного обстеження місцевого вмісту кількості VEGF-A та ФНП- α .

Виходячи з даних наукової літератури VEGF значно вивільняється в умовах гіпоксії тканин, і викликає ремодуляцію та запалення в місцевому осередку, що сприяє розвитку захворювання. [\[79\]](#), [\[226\]](#), [\[227\]](#), [\[253\]](#) Таким чином, ендотеліальні клітини відіграють вирішальну роль у прогресуванні ангіонезу, який викликає повторну модуляцію клітин, проліферацію, адгезію, міграцію, інвазію та виживання. В той же час ангіогенні фактори, такі як цитокіни молекули клітинної імунної адгезії, фактори росту, активують шляхи передачі сигналів, впливаючи на стан осередку та розвиток захворювання. [\[214\]](#), [\[215\]](#), [\[222\]](#), [\[310\]](#).

Таким чином, зосереджуючи увагу на виявлених змінах у тканинах та патогенетичним особливостям вивчення місцевого статусу, власні дослідження були направлені на прояснення питання пошкодження комплексу тканин пародонта при хронічному запаленні. Це передбачає необхідність виявлення особливостей, патогенетичних механізмів, відносно етапів та методів направлених на порозуміння балансу між впливом факторів росту ендотеліальних клітин при диференціації наявності супраконтактів та хронічного запалення у пародонті при початковому - I ступені генералізованого пародонтита у хворих молодого віку (18-44 років). Порозуміння цієї наукової дискусії полягає в тому, щоб дослідити роль, яку відіграє травма оклюзії на патофізіологічну поведінку структур пародонта, коли пародонтальні кишені вже виникли, та пошкодження тканин пародонта пов'язані з існуючою зубною біоплівкою неоднорідні, а клінічні прояви хронічного запалення пародонта в різних ділянках альвеолярних відростків диференційно різняться. Тобто, травма внаслідок патологічної оклюзії (супраконтактів) була пов'язана та працює поряд з існуючим запаленням у пародонтальних тканинах. З огляду на той факт, що при цій клінічній ситуації опорні зуби та тканини пародонта становляться більш сприятливими до запалення внаслідок створених супраконтактів та порушення

ангіопротекторних факторів під час постійно діючої набутої травматичної оклюзії. Тоді виникає потреба в обговорюванні факторів, які впливають до поширення втрати епітеліального прикріплення, формування кісткових та пародонтальних кишень, які збільшуються та клінічно визначаються глибше у зонах оклюзійної травми, на фоні існуючого початкового хронічного дистрофічно-запального процесу у комплексі тканин пародонта. Таким чином, теоретичні оцінки зафіксовані на отриманих власних результатах дослідження дозволяють визначити спрямованість механізмів розвитку запалення, для подальшого уточнення та наукової підтримки запропонованих методів лікування генералізованого пародонтита початкового - I ступеня, хронічного перебігу у осіб молодого віку (18-44 років). Ці докази зможуть об'єктивно підтвердити можливість фактичного взаємозв'язку між травмою оклюзії, травматичними вузлами та кінетикою розвитку хронічного запалення у хворих на ГП початкового - I ступеню, хронічного перебігу. Зв'язок між функціональними станами та тотожним місцевим імунологічним рівнем мікроциркуляторного русла надає можливість доказової модуляції клінічних випадків, що підтверджують патогенез припущеннями: роль домінуючого травматичного фактору внаслідок тривалого хронічного порушення оклюзії, на фоні існуючого генералізованого пародонтита початкового- I ступеня, хронічного перебігу. Призначення цієї ролі є провідним фактором посилення подальшої деструкції пародонта, що поетапно передбачає лікування запалення вже пов'язаного з активністю біоплівки, та обґрунтовує послідовність використання етапів лікування I фази генералізованого пародонтита з урахуванням результатів виявлених порушень у тканинах пародонта.

Виходячи з цих положень, клінічна група пацієнтів, що складала 26 осіб (18-44 років), з встановленим діагнозом: генералізований пародонтит початковий – I ступінь, хронічний перебіг, була поділена на 2 основні підгрупи: 0-1 (13 пацієнтів) та 0-2 (13 пацієнтів). В кожній підгрупі проводились загальноприйняті методи лікування I фази:

- професійна гігієна порожнини рота – зняття над і підясених зубних відкладень, ультразвуковий скейлінг та обробка поверхні коренів зубів, з використанням місцевого розчину (інстиляції та еригації) 0,05% розчину хлоргексидину, з обов'язковим навчанням гігієни та її контролю впродовж всього терміну дослідження, інтердентальна гігієна;
- усунення шкідливих звичок;
- санація порожнини рота, згідно з даними клінічного, рентгенологічного обстеження, T-scan дослідження, заміна функціонально некоректних реставраційних пломб I, II класів за Блекум;
- функціональне виборче пришліфування 2-3 разове, під контролем копіювального паперу, T-scan дослідження.

В домашніх умовах всім пацієнтам призначено: хлоргексидин Dent Solution Pharm, розчин 200 мл у флаконах. Ополаскування порожнини рота 40-60 секунд 4-5 разів на добу по 15 мл, протягом 5 днів. Або ополіскувач Pierrot Chlorhexidine: Chlorhexidine digluconate 0,125%, w/w Sodium Floride (225 ppm F⁻). Ополіскування порожнини рота рекомендували проводити 40-60 сек 4 рази на добу по 15-20 мл протягом 5 днів.

В клінічній підгрупі 0-2 після проведення професійної гігієни порожнини рота було використано методику лікування інекційного введення аутоплазми, збагаченої сполуками лейкоцитів, тромбоцитів, фібриногеном.

Методика проведення пришліфовування супраконтатів (Shuller, 1961) Пацієнтам проведено послідовне вибіркве пришліфовування передчасних оклюзійних супраконтатів в центральній, передній, бічних оклюзіях за класичною методикою S. H. Shuller (1961) з багаторазовим, до 3 разів контрольним дослідженням копіювальним папером та на приладі Tekscan-III до формування множинного, рівномірного фісурно-бугоркового контакту між верхніми і нижніми зубними рядами, до досягнення ковзної оклюзії з урахуванням індивідуальності кожного клінічного випадку. Послідовне пришліфовування зубів проводили під контролем артикуляційного паперу різної товщини 80 мікрон, 20 мікрон, з повторним дослідженням приладом

Tekscan-III оклюзії. Пришліфування робили кілька разів, з проміжками в 1-2 доби.

Виявлено відмінність результатів між отриманими даними між паперовим варіантом та цифровим, що складало 32,8% – 54,67% ($P < 0,01$), що має суттєве діагностичне та прогностичне значення з пріоритетом використання цифрового методу.

Методика отримання аутогемоплазми

В день проведення I-PRF з ліктевої вени пацієнта отримували 9,0 мл периферійної крові, розміщали в центрифугу стерильні пробірки з пробками, без додавання антикоагуляційних, або інших сполук. Протягом 5 хвилин 2000 обертів на хвилину. 1,5 мл що складав верхній шар, де концентрація тромбоцитарних факторів була мінімальна, обережно відсмоктувалася стерильним шприцем. Наступні 2,5-3,0 мл плазми збиралося стерильним шприцем для проведення ін'єкційного введення методикою інфільтраційного забезпечення м'яких тканин по перехідній складці на верхній та нижніх щелепах у пропорційно рівній об'ємній кількості, максимально випускаючи під слизову оболонку до альвелярних паростків протягом 1-2 хвилин. Після проведення цієї маніпуляції, додатково протизапальних або антибактеріальних лікарських засобів внутрішньо пацієнтам не призначалося. Були дані рекомендації по гігієнічних навичкам, та використання 0,05% розчину хлоргексидину після проведення професійної гігієни, зняття піддясенних зубних відкладень.



Рисунок 4.1 Центрифуга лабораторна ММ Medic

Схема лікування хворих 0-1 та 0-2 клінічних підгруп

1. Відвідування

А. Збір анамнезу, суб'єктивні та об'єктивні методи обстеження порожнини рота, стану пародонта.

Б. Рентгенологічні методи: ортопантомографія, 3Д-КТ верхньої на нижньої щелеп.

В. Функціональні методи: визначення оклюзійної площини за допомогою копіювального паперу 80 мкм, 20 мкм при змиканні щелеп, Використання Т-скан дослідження.

2. Відвідування

А. Проведення професійної гігієни порожнини рота.

Б. Усунення виявлених супраконтактів.

В. Санація порожнини рота; заміна нефункціональних реставраційних пломб на підставі попереднього обстеження Б, В.

В 0-2 клінічній підгрупі пацієнтам був проведений додатковий метод лікування I-PRF – місцево ін'єкційно по перехідній складці (4 - 6 ін'єкцій) введення аутогемолітичної плазми, збагаченої сполуками лейкоцитів, тромбоцитів та фібриногеном.

Перед проведенням лікування при зборі анамнезу у 24 пацієнтів (89,7%) були виявлені скарги на короточасну незначну кровоточивість ясен при чищенні зубів вранці у 19 (72,3%), вранці та ввечері у 5 (17,4%), у 6 пацієнтів (23%) – неприємний запах з рота. Крім пародонтологічних скарг виявлено скарги, характерні для оклюзійних порушень: симптом втомленості в жувальних м'язах: вранці у 10 (38,1%), вночі у 2 (7,6%) пацієнтів, при цьому це було причиною порушення сну, за їхніми словами відзначається також нічний скрегіт зубів. Надмірна напруга в м'язах обличчя та голови у 16 (61,9%) пацієнтів при підвищеному фізичному навантаженні та психоемоційному стресі. Індекс кровоточивості ясенних сосочків (PBI) відрізнявся в різних сектантах, залежно від функціонального навантаження на пародонт, але не перевищував I ступінь. Індекс зубного нальоту на проксимальних поверхнях зуба (API), гігієнічний стан рота до початку лікування в обох підгрупах було визнано добрим – 24,7% та задовільним – 72,3%. Показники рецесії ясен до лікування становили від 22 до 31%. Індекс втрати ясенного прикріплення (CAL) – від $1,7 \pm 0,02$ – $3,5 \pm 0,04$ мм у всіх обстежених пацієнтів, причому глибина пошкодження була виражена більше в ділянках, відповідних порушенням оклюзії – у супраконтактах, котрі на момент проведення I-PRF були вилучені що підтверджувалося і більш вираженим клінічним набряком при дослідженні глибини паронтальних кишень, втрати епітеліального прикріплення.

Досліджувані індекси, зазначені у розділі «Матеріали та методи дослідження» виявили статистичну достовірність ($P < 0,005$), як показники диференціальної різниці клінічного прояву захворювання. У всіх обстежених були виявлені ознаки запалення в клінічно різних топічних ділянках, причому показники більш вираженого запалення, у тих місцях, де передбачалося

розвиток травматичних вузлів супраоклюзійних контактів. Це клінічне первинне обстеження дало основу проведення детального аналізу функціональних (T-scan) і морфологічних змін (рентген-діагностика).

Таблиця 4.1

Індекси запалення ($P < 0,05$)

Індекси	Показники прояву ГП в ділянках травматичної оклюзії.	Показники прояву ГП в ділянках ротової порожнини на всьому протязі.
PI Green-Vermillion	$1,2 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1$
PMA %	39 ± 3	26 ± 2
PI Rassel	$4,8 \pm 1,8$	$1,0 \pm 0,3$
PBI (papilla bleeding index) Saxer, Muhlemann	Численні точкові, лінійні кровотечі $73,5 \pm 2\%$	Точкові кровотечі $98,5 \pm 1,5\%$ (І ступінь)
Індекс рецесії	$3,05 - 100\%$	$1,84 - 100\%$

Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на ГП початкового - І ступеню, хронічного перебігу, з вторинною травматичною оклюзією проводилася на підґрунті суб'єктивних та об'єктивних даних, з використанням динаміки показників клінічних, пародонтальних індексів, отримання даних місцевого імунологічного обстеження, протягом періоду 1 та 3 місяців.



Рисунок 4.2 До лікування



Рисунок 4.3 Після лікування через 1 місяць (включаючи I-PRF)



Рисунок 4.4 Після лікування через 3 місяці

Клінічна ефективність проведеного лікування оцінювалась на момент закінчення місцевої терапії.

Серед клінічних симптомів враховувалися:

- біль у яснах,
- кровотеча під час вживання їжі, чищення зубів,
- набряк та почервоніння міжзубних проміжків,
- підвищення чутливості від термічних та хімічних подразників,
- біль при накушуванні на зуби, або ранкова біль у щелепах.
- поліпшення характеризувалося відсутністю скарг,
- стан без суттєвих змін характеризувався зменшення скарг,

- ефективне лікування – відсутністю скарг (позитивний довготривалий результат протягом 3 місяців).

На момент закінчення проведення схеми лікування № 1 приймали участь всі пацієнти (n=26), отримані наступні результати, які згруповані у представлених таблицях.

Таблиця 4.2

Клінічні симптоми ефективності лікування пацієнтів у 0-1 та 0-2 клінічних підгрупах в динаміці

Клінічні симптоми	До лікування n=26	На момент закінчення лікування n=26	Після лікування		
			Через 1 місяць після лікування		Через 3 місяці після лікування
Біль в яснах	98,7%±0,05	2,01%±0,01	0-1	-	17,7%±0,05*°
			0-2	-	-
Кровотеча під час чищення зубів	95,6%±0,05	1,9%±0,01*	0-1	12,5%±0,01*°	19,3%±0,05*°
			0-2	-	-
Набряк та почервоніння міжзубних проміжків	98,7%±0,05	1,3%±0,01*	0-1	13,9%±0,05*°	12,5%±0,05*°
			0-2	-	-
Підвищення чутливості зубів	32,3%±0,01	59,9%±0,05*	0-1	24,3%±0,05*	16,1%±0,05*°
			0-2	21,1%±0,05	-
Оголення коренів зубів	39,7%±0,05	54,9%±0,05	0-1	69,2%±0,9	59,9%±0,01°
			0-2	55,1%±0,01	34,4%±0,05
		6,1%±0,01*	0-1	4,9%±0,05	15,7%±0,05

Біль або дискомфорт при накушуванні на зуби	49,8%±0,05		0-2	4,1%±0,05	-
---	------------	--	-----	-----------	---

* вірогідність $P < 0,05$, в порівнянні на момент закінчення лікування

° вірогідність $P < 0,05$ в порівнянні до 0-1 ~ 0-2 між собою

Аналіз отриманих даних свідчить, що після лікування у всіх пацієнтів котрим було проведено традиційне лікування ГП початкового – I ступеню, хронічного перебігу згідно рекомендації з додатковим попереднім вилученням супраконтактів, які були виявлені та підтверджені на апараті Tekscan III, отримано позитивні результати (динаміка спостереження – 1 місяць). Біль у яснах у $96,6\% \pm 0,01$ пацієнтів відсутня, кровотеча під час чищення зубів у $94,7\%$ не виявлялась, набряк та почервоніння між зубних проміжків у $97,4\%$, $\pm 0,01$ не візуалізувалися ($P < 0,01$). При цьому звертає увагу збільшення клінічних показників оголення коренів зубів на $15,2\% \pm 0,05$ ($P < 0,05$), підвищення чутливості зубів від термічних та хімічних подразників на $27,6\% \pm 0,05$ ($P < 0,05$). Підвищення цих показників свідчать про зниження запалення в маргінальному просторі ясеневого краю, зменшення набряку, що супроводжується гіперчутливістю оголених анатомічних шийок або коренів зубів. Ці клінічні ознаки та скарги розглядаються як компенсаторна реакція, яка виправляється засобами гігієни направленими на ліквідацію гіперчутливості зубів. Зниження болю або дискомфорту при накушуванні зубів на $43,7\% \pm 0,01$ після проведеного пришліфовування зубів та корекції супраконтактів свідчить про отримання ковзної оклюзійної площини та помірного розподілу вертикального тиску на зв'язувальний апарат та судини тканин пародонта.

Динаміка клінічних симптомів в порівнянні між 0-1 та 0-2 (схема лікування №1+ I-PRF) основних клінічних підгруп має свої відмінності. Так, через 3 місяці після проведеного диференційного лікування у пацієнтів 0-2

підгрупи не визначались зазначенні клінічні симптоми у жодному випадку. Проте, в динаміці спостереження кровотечі під час чищення зубів у 0-1 підгрупі пацієнтів з'явилась у 19,3% ($P<0,05$), набряк та почервоніння міжзубних проміжків у 12,5% ($P<0,05$), біль у яснах 15,7% ($P<0,05$), зменшення чутливості зубів та оголення шийок зубів на 9,3%, що свідчить про поширення набряку маргінального краю, зменшує пряму проникливість термічних та хімічних подразників, щодо анатомічних шийок зубів, і не може розглядатися лікарем-клініцистом як позитивна ознака довготривалого результату від ефективного лікування.

Таким чином, клінічні симптоми (табл. 4.2) статистично достовірно ($P<0,05$) свідчать про ефективність отриманого лікування, щодо проведеного вибіркового пришліфовування зубів – зняття напруги змикання та пошкодження процесів мікроциркуляції та запалення в пародонті. Віддалені результати через 3 місяці після проведення аутогемотерапії – введення I-PRF по перехідній складці верхньої та нижньої щелепи, переконливо свідчить про динамічну ефективність запропонованого, удосконаленого лікування.

Для об'єктивізації клінічних показників ефективності удосконаленого лікування проведено дослідження пародонтальних індексів (Таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Показники фагоцитарної активності нейтрофілоцитів у вмісті пародонтальних кишень в порівнянні з пародонтальними, клінічними індексами у хворих на ГП

Група	Бактерицидна активність катіонних білків нейтрофілоцитів			Глибина ПК	PI	PBI	ВЕР
	Позаклітинна	Внутрішнь о-клітинна	Рецесії				
0-1 (n=13)	45,38±3,45	36,42±4,57	3,05±0,12	2,8±0,5	2,09±0,20	2,62±0,5*	2,95±0,01
1 міс.	49,53±4,01*	45,3±1,05	2,97±0,10	2,2±0,5	1,8±0,3	1,9±0,5	1,91±0,01
3 міс.	49,01±3,45	45,71±2,75	2,89±0,10	2,5±0,5	1,97±0,3	2,2±0,5	1,95±0,01
0-2 (n=13)	39,13±2,61*	52,12±4,51	3,94±0,12	3,5±0,5*	2,41±0,20	1,79±0,5	2,61±0,01
1 міс.	65,75±5,05*	59,71±3,75		2,2±0,5	1,8±0,20	2,6±0,05*	2,03±0,01
3 міс.	67,05±4,05*	58,65±1,45		2,0±0,5*	1,57±0,20	0,91±0,05	2,91±0,01

*вірогідність ($P<0,05$) по відношенню показників після лікування та в динаміці через 1 та 3 місяці між собою

Аналіз результатів проведеного антибактеріального лікування з вибірковою прищліфовування супраконтактів, що по даним пародонтологічних індексів засвідчує покращення показників, що підтверджує патологічну спрямованість травматичної оклюзії в підтримці

запального процесу. Бактерицидна активність катіонах білків нейтрофілоцитів в пародонтальних кишнях через 1 місяць після лікування зростає: позаклітинна на 9,8% в 0-1 підгрупі ($P \geq 0,05$), та на 64,9% ($P < 0,01$) % в 0-2 підгрупі ($P < 0,05$). Внутрішньоклітинна активується через місяць та має достовірну значну різницю – 19,6% у пацієнтів 0-1 підгрупи ($P < 0,05$) і лише на 7,12% у 0-2 підгрупі. Через 3 місяці така закономірність не змінюється. Позаклітинна активність імуніцитів компенсаторно збільшується на 65% у пародонтальних кишнях після введення I-PRF, та утримується на рівні первинних значень після проведення лікування - внутрішньоклітинна. Не має тенденції до зниження вихідних результатів позаклітинної активності у пацієнтів 0-1 клінічної підгрупи ($P < 0,05$) у динаміці після проведеного лікування, при цьому не визначається статистично достовірних результатів покращення фагоцитарної активності і збоку внутрішньоклітинної спроможності (9,8%). Отримані результати переконливо свідчать про достаньо високий рівень біосумісності, спроможності надфізіологічного концентрату аутологічних факторів росту тромбоцитів регулювати протизапальну, імунологічну активність власних імунокомпетентних клітин в місцевих осередках хронічного запалення.

Таблиця 4.4

Пародонтальний статус хворих на ГП до лікування та після лікування

Показники	До лікування	Після лікування		
		група	1 місяць	3 місяці
ІК бали (індекс кровоточивості)	1,92±0,05	0-1	1,46±0,05	1,6±0,03
	2,74±0,05	0-2	0,61±0,03	0,54±0,03
ПК (глибина пародонтальних кишень)	2,7±0,5	0-1	2,6±0,5	2,6±0,5
	3,5±0,5	0-2	2,8±0,5	2,5±0,5
Індекс рецесії	3,05±0,12	0-1	3,01±0,12	3,03±0,12
	3,94±0,12	0-2	3,74±0,12	2,83±0,12

БЕП (втрата епітеліального прикріплення)	2,05±0,01	0-1	1,91±0,14	1,93±0,14
	2,71±0,01	0-2	1,68±0,13	1,64±0,14
PI (пародонтальний індекс)	1,89±0,20	0-1	1,81±0,12	1,79±0,13
	2,41±0,20	0-2	1,73±0,12	1,70±0,12
ІГ (Green-Vermillion)	0,78±0,06	0-1	0,62±0,10	0,71±0,10
	1,23±0,06	0-2	0,62±0,10	0,69±0,12

Виходячи з даних аналізу в таблиці 4.4 у пацієнтів 0-2 клінічної підгрупи показники, які відображають глибину пародонтальних кишень, індекс рецесії ясен, де відбувається супраконтакти, у динаміці дослідження 3 місяці після лікування мали об'єктивно статистичну достовірну різницю ($P < 0,05$) у порівнянні з існуючими в момент обстеження хворих на ГП. Індекс рецесії: $3,94 \pm 0,12 \rightarrow 2,83 \pm 0,12 - 38,87\%$, ($P < 0,05$). ПК – глибина пародонтальних кишень: $3,0 \pm 0,5 \rightarrow 2,0 \pm 0,5 - 29,58\%$. PI – пародонтальний індекс: $2,41 \pm 0,20 \rightarrow 1,70 \pm 0,12 - 40,97\%$. Індекс Грін-Вермільона: $1,23 \pm 0,06 \rightarrow 0,69 \pm 0,12 - 77,81\%$. ІК – індекс кровоточивості: $2,74 \pm 0,05 \rightarrow 0,54 \pm 0,03 - 498,83\%$, ($P < 0,01$).

Таким чином, статистичні дані переконливо демонструють та клінічно підтверджують, що у обстежених пацієнтів 0-2 клінічної підгрупи після видалення травматичних вузлів та отриманої ковзної оклюзійної поверхні при додатковому проведенні ін'єкційного аутогемолітичного лікування за рахунок I-PRF ведення плазми, збагаченої тромбоцитарними сполуками відмічається терапевтичний клінічний ефект лікування.

Отриманий клінічний ефект лікування узгоджується з теоритичними даними, викладеними у науковій літературі. Внаслідок активації макрофагів в антиінфекційному місцевому процесі відбувається зупинка руху фагоцитів по кровоносному руслу, що характеризується як другий етап клітинно-молекулярних супідрядностей. [329]. Про це свідчить отримані дані активності нейтрофілоцитів щодо їхньої функціональної здатності участі

катіонних білків у фагоцитозі (глава 3.2). У мікросудинах пародонта, постійна гіпербарична дія за наявності постійних супраконтактів посилює функціональний статус, активність фагоцитів. Різниця активності експресії позаклітинних білків становить 64,9 %, внутрішньоклітинних до 10%, а в ділянках супраконтактів більше ніж 52%, показники у порівнянні з даними контролю.

Це зумовлено, що після встановленої причини зв'язку між фагоцитами та ендотеліальними клітинами розгортається третій етап – прохід клітин через ендотеліальну стінку судин при взаємодії імуноглобуліноподібних молекул, що експресуються на лейкоцитах [244], на епітеліальних клітинах у місцях їх щільного з'єднання. Саме ці молекули забезпечують діapedез фагоцитів – прохід через епітеліальну стінку у зону розвитку запальної реакції.

Ці теоретичні та лабораторні дослідження знайшли підтвердження в отриманих результатах дослідження.

Тому доцільне проведення порівняльного аналізу даних між активністю фагоцитів та прозапального цитокіну ФНП-α та фактору росту ендотеліальних клітин VEGF-A є об'єктивно-науковим доцільним напрямом щодо запропонованої аутогемотерапії (ін'єкційного I-PRF) після усунення місцевих подразнюючих факторів.

Схематичне зображення ефективності використання I-PRF представлено на малюнках 4.5, 4.6

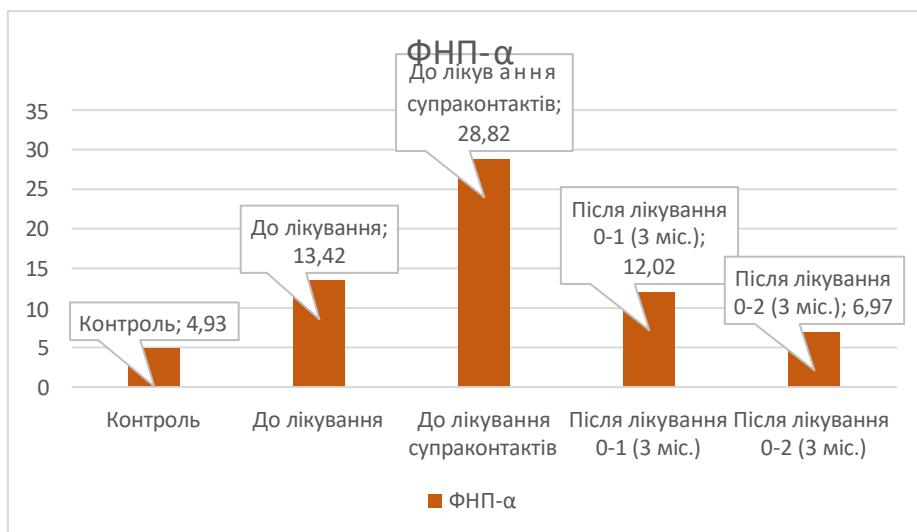


Рисунок 4.5 Схема динаміки змін ФНП- α у пародонтальних кишнях хворих на ГП

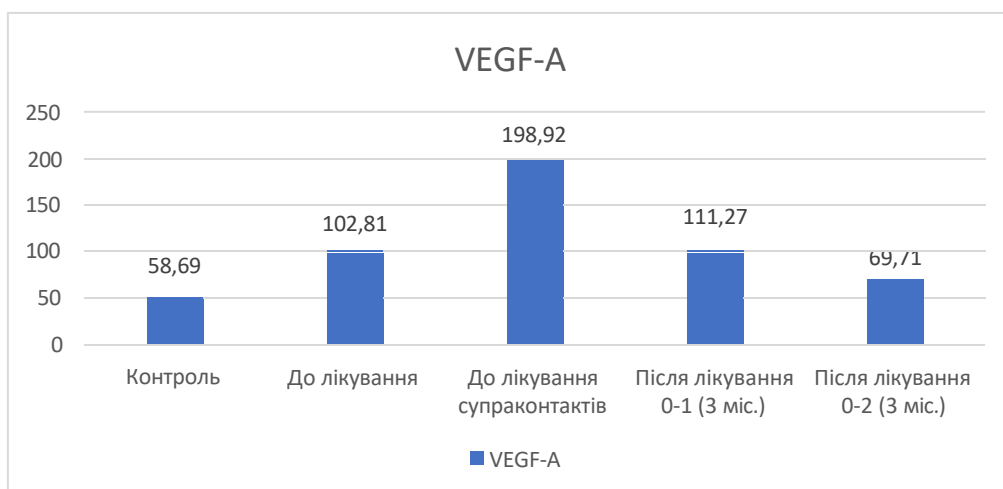


Рисунок 4.6 Схема динаміки змін VEGF-A у пародонтальних кишнях хворих на ГП

Проведене дослідження показало доцільність використання I-PRF як протизапального, регенеруючого методу лікування ГП. Усунення місцевих факторів, за рахунок видалення над і підясних зубних відкладень, відродження ковзної оклюзійної площини при її досягненні за рахунок вибіркового пришліфовування та при необхідності заміни реставраційних фотокомпозитних поверхонь під контролем функціонального та рентгенологічних методів обстеження дають змогу уникнути пошкоджуючої дії травматичної оклюзії при лікуванні генералізованого пародонтиту початкового - I ступеня, хронічного перебігу у людей молодого віку (18-44 років). Показниками ефективності запропонованого комплексу лікування є визначення клінічних пародонтологічних індексів: індекс кровоточивості ясен, ВЕП, індекс рецесії, глибина пародонтальних кишень, гігієнічні індекс, які під час динамічного спостереження (1-3 місяці) набули покращення від 28% до 61% ($P \leq 0,05$), в порівнянні з даними з затвердженими методами лікування першої фази ГП.

Наукова розробка і обґрунтування імунологічного місцевого дослідження, стану та ефективності запропонованої методики лікування ГП

переконливо підтвердила необхідність практичного втілення етапів обстеження та лікування пацієнтів на генералізований пародонтит початкового - I ступеню, хронічного перебігу на фоні вторинної травматичної оклюзії. Показники місцевого фагоцитозу, за рахунок активації позаклітинної та внутрішньоклітинної спроможності функції катіонних білків нейтрофілоцитів, маркеру активності прозапального цитокіну ФНП- α та фактора ендотеліального росту тромбоцитарної активності VEGF-A у вмісті судин пародонтальних кишень після проведеного лікування з використанням I-PRF досягають тотожних величин через 3 місяці, як у пацієнтів контрольної групи, різниця показників становить від 12,7% до 21,4% ($P < 0,01$). Проведений статистичний аналіз отриманих результатів лікування дозволяє стверджувати про високий рівень ефективності лікування – 87,3%. Ці клінічні та статистично об'єктивні дані дозволяють доцільно рекомендувати запропонований комплекс обстеження та лікування осіб молодого віку (18-44 років) на генералізований пародонтит початкового - I ступеня, хронічного перебігу, з вторинною травматичною оклюзією з метою отримання довгострокового періоду стабілізації захворювання.

Алгоритм обстеження і лікування:

А. Діагностика стану пародонта

- Дані суб'єктивного обстеження
- Дані об'єктивного обстеження (визначення індексів гігієни та пародонтальних індексів)
- Рентгенографічне дослідження
- Функціональне (Т-скан)

Б. Професійна гігієна порожнини рота

В. Вибіркове пришліфовування задля досягнення ковзної оклюзії

Г. Введення I-PRF

РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність та необхідність проведених досліджень зумовлені тим, що на теперешній час діагностика і лікування хронічних дистрофічно-запальних захворювань пародонта є однією з найбільш складних проблем, набуваючи не лише медичного, а й соціального значення. Це обумовлено передусім широкою поширеністю (до 83,5%) та інтенсивністю ураження населення молодого віку (18-44 років) в Україні [8], наявністю поліетіологічних факторів та механізмів розвитку патологічного процесу. Поширеність патології визначає необхідність оптимізації програм сучасних лікувально-діагностичних комплексів, що забезпечують об'єктивну ранню діагностику та своєчасне проведення адекватної терапії, заснованої на комплексному підході з урахуванням загальних та індивідуальних патогенетичних особливостей.

Водночас, для розуміння етіопатогенетичних механізмів цього патологічного процесу необхідно враховувати всі його складові: етіотропну, клінічну, морфологічну, морфохімічну, морфофізіологічну. У практичній стоматології від моменту діагностики початкових проявів генералізованого пародонтиту до адекватного та збалансованого лікування проходить досить тривалий період.

Практичні лікарі на початкових етапах захворювання обмежують лікувальні заходи лише зняттям над'ясеневих і під'ясеневих зубних відкладень із подальшим призначенням антибіотиків, антибактеріальних лікувально-профілактичних засобів для застосування в домашніх умовах пацієнтами.

При цьому пацієнти, як правило, роками обмежуються професійною гігієною порожнини рота один раз на 6–12 місяців, що супроводжується нестійкими періодами стабілізації захворювання та частими загостреннями генералізованого пародонтиту початкового – I ступеню, з подальшим розвитком тяжкості цього захворювання [117].

За даними ВООЗ [\[117\]](#), [\[258\]](#) зубна бляшка є першопричиною розвитку хронічного гінгівіту, однак наявність запалення ясен не призводить автоматично до втрати опорних тканин пародонта, оскільки їхній деструкції сприяють й інші фактори.

Мультифакторні моделі етіології та патогенезу захворювання відзначають: популяційний рівень генералізованого пародонтиту, генетично детермінований рівень, "епідеміологічний" рівень, аномалії прикусу та оклюзійних співвідношень [\[117\]](#).

Це підкреслює абсолютну необхідність системного підходу до вирішення проблеми. Необхідний діагностичний пошук, який включає інтегральне відображення індивідуальних механізмів розвитку патологічного процесу. Треба зазначити, що існують клінічні прояви, серед яких особливу увагу слід приділити поєднанню присутності хронічного запалення пародонта та вибіркової наявності супраконтактів із подальшим системним вторинним формуванням травматичної оклюзії.

Основні патогномонічні фактори: пошкодження тканин пародонта внаслідок дії пародонтопатогенних мікроорганізмів на тлі порушень місцевого імунітету, механізми, що запускають складний каскад реакцій, які призводять до розвитку хронічного запалення в тканинах пародонта, хронічна травма та оклюзійні порушення, що мають патогномонічне значення для змін метаболізму клітин у тканинах пародонта. Для клініцистів особливий інтерес становлять знання індивідуальної деталізації патогенезу генералізованого пародонтиту початкового - I ступеню, хронічного перебігу, що є однією з причин підвищеної уваги багатьох дослідників до цієї проблеми [\[117\]](#), [\[245\]](#).

Проведення сучасних складних багаторівневих і багатоланцюгових досліджень на тканинному, функціональному, клітинному та молекулярному рівнях із використанням різних методів дозволить знаходити більш точні, домінуючі та об'єктивні інтерпретації індивідуальних клінічних особливостей патологічного процесу, що дасть можливість підвищити рівень діагностики та спланувати більш оптимальну тактику лікування для формування

продовженого періоду стабілізації захворювання. Прийнято вважати, що генералізований пародонтит починається з появи специфічних пародонтопатогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. На сьогодні численними дослідженнями доведено, що екзо- та ендотоксини, які продукуються патогенними бактеріями в пародонті, зумовлюють тривале запалення та руйнування тканин ясен і альвеолярних відростків. У зв'язку з цим найважливішими компонентами лікування є застосування антибактеріальних препаратів.

Ці препарати призначаються як місцево, так і перорально, з урахуванням можливості розвитку хроніосепсису з осередків пародонтальних кишень.

При цьому необхідно враховувати:

- Фармакокінетику.
- Токсичність.
- Ймовірність розвитку алергічних реакцій.
- Вплив препаратів на функціональну активність лімфоцитів, макрофагів, гранулоцитів, а також гуморальні фактори імунних реакцій.

Важливі аспекти лікування пародонтиту:

- Разовий курс антибактеріального лікування не призводить до тривалого мікробіологічного балансу еконіш у порожнині рота.
- Для визначення пародонтального статусу пацієнта необхідні методи моніторингу імунної реактивності організму та реакції місцевої імунної відповіді.
- Стандартизовані методи імунологічного обстеження або індивідуальні локальні показники імунної відповіді не знаходять практичного застосування в соціальній медицині.
- Відсутня оцінка критеріїв імунологічного статусу пародонтологічних пацієнтів (що може впливати на стан кісткової тканини), які могли б

забезпечити адекватну діагностику загального стану здоров'я та тести, що визначають здатність місцевої імунної активності тканин пародонта.

Таким чином, диференціація факторів активного деструктивного процесу від банального запалення у тканинах пародонта може бути покладена в основу діагностики, визначення тактики та комплексного лікування пародонтиту.

Питанням лікування генералізованого пародонтиту початкового- I ступеня, хронічного перебігу у науковій літературі присвячено чимало робіт. У той же час, комплексне лікування, яке базується на етіотропному, патогенетичному та симптоматичному, досить багатогранне, і водночас не конкретизовано для індивідуального лікування. Це пов'язано з тим, що домінуючі чинники, які зумовлюють і підтримують цей запальний процес у альвеолярних відростках різняться у випадках за рівнем значимості і причинності. Це є труднощами для практичного лікаря-стоматолога. Проведення лише професійної гігієни ротової порожнини, з наступними щоденним застосуванням засобів і методів догляду за порожниною рота пацієнтами, далеко не завжди і не повною мірою вирішують питання лікування, стабілізації запальних і дистрофічних процесів у пародонті. Особливо це проявляється у молодих людей у віці 18-40 років, без виявлення загальносоматичних захворювань при задовільному стані показників імунограми. У таких ситуаціях питання про дисбаланс показників загальної та місцевої імунної відповіді є не актуальним. Однак, слід зазначити, що після проведення місцевих протибактеріальних та гігієнічних заходів порожнини рота стоматологом, стан фази стабілізації захворювання не завжди досягається. У зв'язку з цим було проведено більш детальне комплексне місцеве обстеження пацієнтів віком 18-44 років, з початковими змінами в тканинах пародонта при хронічному запаленні. Особлива увага приділялася вивченню стану супраконтактів та наявності травматичних вузлів, травматичної оклюзії, що може брати участь і підтримувати хронічне запалення в пародонті на тлі порушення цілісності бар'єрної функції епітеліального прикріплення за рахунок поширеного порушення

мікроциркуляції, зміни в ендотеліальній системі мікросудин, як в яснах, так і в альвеолярних відростках міжзубних перетинок.

Враховуючи поставлені завдання лікування цього захворювання, де провідними факторами є порушення мікроциркуляції, з подальшим усуненням місцевих травматичних факторів та проведення антибактеріальної, протизапальної та регенеруючої терапії, стабілізація цього процесу потребує додаткових нестандартних методик як для діагностики, так і для досягнення саморегуляції процесу та формування фази стабілізації захворювання.

Результати власного проведеного клінічного обстеження довели, що у всіх 26 пацієнтів, виявлено ознаки хронічного запалення пародонта, що відповідало діагнозу «Генералізований пародонтит початкова – I ступінь, хронічний перебіг». Особливістю клінічного спостереження є відокремлення ділянок банального хронічного запалення, за рахунок помірного набряку та помірного почервоніння верхівок слизової оболонки міжзубних проміжків, оголення коренів зубів до 1/3 та рецесії ясен, від ділянок, де демонструвався порівняно більш активний виражений набряк та лінійна кровоточивість II ступеню у 72,4% з пародонтальних кишень при дослідженні у 100% обстежених. Цей неоднорідний малюнок клінічних проявів був забезпечений наявністю підвищеного травматичного тиску, що підтверджувалось рентгенологічними та T-scan дослідженнями.

Характеристики пародонтальних кишень мають статистично достовірну різницю ($P < 0,05$). Глибина пародонтальних кишень, втрата епітеліального прикріплення у ділянках супраконтактів перевищувала на $0,8-1,5 \pm 0,5$ мм, рецесія ясен – на 33% порівняно з іншими ділянками у порожнині рота. Ця ознака була обов'язковою для деталізації будови губчастої кістки в міжзубних проміжках. Необхідно відзначити, що відображені зміни, які виникли через похибки пломбування каріозних порожнин I, II класу за Блемом та проявлялися на зубах-антагоністах або на групі зубів протилежного боку, є прямим показанням для проведення ортопатоморафії, 3Д-КТ щелеп та функціонального T-скан дослідження. Рентгенологічні дослідження показали,

що в усіх пацієнтів наявні зміни кортикального шару в області міжзубних перетинок: остеоліз або остеонекроз у вигляді переривання однорідної лінії та різна ступінь вираженості плямистого остеопорозу, рентгенологічні зміни в пародонтальній щілині зубів.

Отримані розбіжності результатів клінічних пародонтологічних індексів у порівнянні між хронічним запаленням пародонта та ділянками, де реєструвалися супраконтакти, внаслідок вторинної оклюзійної травми. Виявлена статистично достовірна ($P < 0,01$) різниця показників пародонтологічного статусу. Зареєстровано збільшення рівня показників в області супраконтактів: глибина пародонтальних кишень на 29,15%, втрата клінічного прикріплення ясен зростає на 35,20%, індекс рецесії ясен – на 30,28%, кровотеча першої ступеню зменшилась за рахунок переважного збільшення лінійної кровотечі (II ступеню), що виявлена у 72,37% і становить $2,74 \pm 0,05$ бали, пародонтальний індекс збільшується на 35,29%.

Ці дослідження переконливо показали, наявність клінічно більш виражених симптомів хронічного запалення у ділянках супраконтактів в порівнянні з існуючим хронічним запаленням у пародонтальному комплексі, де не реєструється травматичне перенавантаження. Таку ж закономірність отримано при рентгенологічному та T-scan дослідженні. Виявлено зміни архітекτονіки губчатої речовини у вершинах міжзубних перетинок за рахунок ділянок резорбції неоднорідної форми та зміни товщини кісткових балок, збільшення міжтраберкулярних просторів та показників плямистого остеопорозу, що відповідало зростанню даних денситометрії у зазначених проміжках на 43,8%, що відповідає 1373 – 1520 Hu за Хаунсфілдом (контрольні значення від 726 – 976 Hu). Неоднорідність контурів періодонтальних щілин, поєднання участків поширення та звуження з нерівномірною рентгеноконтрасністю відображає наявність хронічного запалення та дистрофічних порушень.

У 84% обстежених виявили порушення контактно-жувальних поверхонь зубів, за рахунок нефункціонального прямого реставрування цих поверхонь

фотокомпозитними матеріалами. Використання діагностичних фарбуючих речовин – карієс-маркеру, в межах бугорково-контактних поверхонь реставрацій, а також діагностичне забарвлення зубів-антагоністів в ділянках відбитих травматичних порушень виявило зменшення або перенавантаження площини оклюзійних міжзубних контактів за силою та часом (Тскан-дослідження). Виявлені дисфункції, які отримані за рахунок вторинної травматичної оклюзії, які впливають на субкомпенсаторні можливості зв'язувального апарату опорних зубів, змінюючи його мікроциркуляторні можливості, та при хронічному надбанні встановленого стану можуть посилювати в подальшому апоптоз клітин та деструкцію тканин пародонта.

Проведення традиційного вибіркового пришліфування двостороннім копіювальним папером (80, 20 мкм) для оптимального безпечного та об'єктивно остаточного підконтрольного балансу оклюзійної площини змикання зубів виявило, що на сьогоднішній час, є недостатнім. Проведене дослідження переконливо довело необхідність діагностичної, клінічної та лікувальної кореляції, застосування сумісно з апаратним цифровим методом T-scan. Метод T-scan дозволив симетрично в кількісних та часових показниках виявити оклюзійні контакти в динаміці діагностичного та лікувального аспектів порушення, а саме – супраконтактів. Порівняльний аналіз тотожних показників супраконтактів між використанням копіювального паперу та апаратним методом виявив розбіжність отриманих результатів на 32,8% – 54,67% ($P < 0,01$), що дозволяє рекомендувати метод T-scan діагностики, як обов'язковий об'єктивний тест, для визначення симетричності оклюзійних міжзубних контактів. Для подальшого виявлення змін мікросудинної проникливості та виявлення гостроти запалення процесу у верхівках міжальвелярних просторах, що підтверджено проведеними місцевими імунологічними дослідженнями. Рекомендовано проведення 3Д-комп'ютерної томографії щелеп, з подальшим використанням даних денситометрії вибраних, в динаміці спостереження, стабільних і індивідуально відокремлених ділянок, що дозволяє провести об'єктивне оцінювання

результатів спостереження (комп'ютерна програма Dentsply Sirona «SimPlant»). Порівняльний аналіз виявив коливання даних денситометрії (кількісної втрати мінеральних сполук в одиниці об'єму обстеженої кістки) при діагностиці та після проведення лікування через 3 місяці. Розбіжність виявлених показників як з діагностичної точки зору, так і вирішення ефективності проведених методів лікування становила від 31,7-67,8% ($P<0,05$), що дозволяє рекомендувати цей метод дослідження для практичного впровадження в пародонтології.

Для об'єктивізації ролі етіотропного пошкоджуючого фактора надмірного тиску на судини пародонта, що супроводжується активацією хронічного запалення були проведені порівняльні дослідження вмісту фактору некрозу пухлин (ФНП- α) та вмісту тромбоцитарного фактору росту – епітеліального фактору росту судин (VEGF). Виявлені зміни цитокінового профілю в зонах хронічного запалення пародонта та в зонах супраоклюзійних контактів у кожному індивідуальному випадку. Аналіз порівняльних тотожних показників у обстежених хворих дозволив з'ясувати та підкреслити роль травматичних вузлів у розповсюдженні хронічного запалення та формуванні розвитку клінічних еквівалентів імунодефіцитного стану конкретних, локальних міжзубних просторів. Характер змін цитокінового профілю у обстежених ГП початкового – I ступеню, хронічного перебігу представлений наступним чином: у порівнянні з контрольними показниками вміст ФНП- α pg/ml в ділянках хронічного запалення в пародонтальних кишнях підвищується до 2 разів (~207%), та до 6 разів (586%,) де реєструються супраконтакти, що позначає значну активацію рівня альтерації та ймовірного апоптозу клітин. Показники вмісту VEGF-A при хронічному запаленні у пародонтальних кишнях збільшується на 22%, а в ділянках супраконтактів до 4 разів (~370%) ($P<0,05$), що слід вважати детермінантою дестабілізації функціонального стану ендотелію мікроциркуляторного русла в пародонтальних кишнях. Отже, основним фізіологічним наслідком накопичення цитокінів є активація імунної реакції, підвищення проникності судинної стінки та прискорення

міграції ефektorних клітин у вогнищі запалення. Підвищення показників ФНП- α майже в 2 рази, при хронічному запаленні та порівняно до 6 разів в ділянках хронічної травми переконливо свідчить про домінуючу, моделюючу роль хронічного оклюзійного перенавантаження у механізмах прогресування запалення пародонта.

Проведені високодиференційні імунологічні методи наукового дослідження місцевого імунного статусу пародонта пацієнтів контрольної групи та основних клінічних підгруп, де виявлено генералізований пародонтит початкового - I ступеня, хронічного перебігу, ускладнений вторинною оклюзійною травмою, що мають статично об'єктивні результати ($P < 0,05$).

Виходячи з отриманих результатів власного дослідження, було запропоновано оптимізацію лікування та проведено місцева аутогемотерапія у вигляді I-PRF. По перехідній складці пацієнту додатково було введено по 1,0 мл у потрібний сектант щелепи аутогемоплазми, збагаченої сполуками тромбоцитів, фібриногену, лейкоцитів, методом I-PRF. Динаміка результатів отриманого лікуванні через 3 місяці показала ефективність запропонованого лікування. Показники місцевих імунологічних тестів: вміст ФНП- α в ділянках супраконтактів знизився у пацієнтів 0-2 підгрупи до 4 разів, порівняно з рівнем вмістом «до лікування», а у пацієнтів 0-1 підгрупи – зниження становило до 2 разів ($P < 0,05$). Динаміка порівняння змін вмісту VEGF-A через 3 місяці у пацієнтів в 0-2 підгрупі (в зонах де первинно реєструвалися супраконтакти): зниження – до 3 разів, а порівняно з традиційним лікуванням, у пацієнтів 0-1 підгрупи – лише на 52%. Отримані дані переконливо свідчать про необхідність введення цих аутогемолітичних сполук, у вигляді I-PRF для покращення результатів лікування першої фази ГП початкового - I ступеню, хронічного перебігу, ускладненого вторинною оклюзійною травмою для формування періоду стійкої стабілізації захворювання у людей молодого віку.

Таким чином, проведений аналіз отриманих результатів наукового дослідження свідчить про те, що процеси, які відбуваються у мікроциркуляторному руслі тканин пародонта відіграють важливу роль у

підтримці патогенезу генералізованого пародонтиту початкового - I ступеню хронічного перебігу, ускладненого вторинною оклюзійною травмою у людей молодого віку (18-44 років). Включення специфічних імунних реакцій у патогенетичні механізми запалення при існуючій хронічній травмі обумовляє реалізацію цього патологічного процесу, що підтверджується отриманими даними запропонованої оптимізації діагностичного комплексу, клінічними, рентгенологічними, функціональними (T-scan) методами дослідження. Включення методу місцевого лікування з використанням I-PRF у патогенетичні механізми лікування цієї групи пацієнтів є ефективним протизапальним методом для формування фази стабілізації генералізованого пародонтиту початкового – I ступеню, хронічного перебігу.

Проведені дослідження показали, що визначення місцевих імунологічних показників ФНП- α і VEGF-A, які відображають активність запального процесу в пародонтальних кишнях мікроциркуляторному руслі у хворих на генералізований пародонтит початкового – I ступеня, хронічного перебігу, ускладненого травматичною оклюзією (супраконтакти, травматичні вузли), є адекватними об'єктивними критеріями, визначаючи доцільність удосконалення за рахунок проведення методу I-PRF.

Диференційний порівняльний аналіз клінічних, рентгенологічних, функціональних та місцевих імунологічних показників дозволяє оптимізувати комплексну діагностику стану пародонта, визначити напрямок і надати об'єктивну оцінку проведеного лікування з використанням I-PRF при відновленні рівномірної оклюзійної площини та цілісності зубних рядів.

Використання аутоімунної локальної терапії методом I-PRF, спрямованої на підтримку неоваскуляризації та формування пролонгацію стадії стабілізації захворювання, дозволяє мінімізувати запалення в пародонті та, у кінцевому підсумку, гальмувати розвиток деструктивних процесів в альвеолярних відростках.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне та практичне узагальнення та обґрунтування вирішення актуальної задачі пародонтології – підвищення ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит на основі вивчення функціональних показників оклюзійних порушень, імунологічних маркерів локального запалення, зміни ендотелію судин мікроциркуляторного русла.

1. Клінічне обстеження тканин пародонта в ділянках супраконтактів та за їх відсутності показало статистично достовірну ($p \leq 0,05$) активацію дистрофічно-запального процесу в ділянках вузлів травматичної оклюзії. При зондуванні пародонтальних кишень відзначалося поява точкової кровоточивості – у 98,51% пацієнтів – I ступінь, РВІ $1,92 \pm 0,05$ ($P < 0,05$), а у ділянках супраконтактів лінійна кровоточивість – 72,8% дорівнювала другому ступеню, РВІ $2,74 \pm 0,05$ ($P < 0,05$); втрата клінчного прикріплення зростає на 35,20%, індекс рецесії ясен – на 30,28%.

2. В ділянках супраконтактів хворих на генералізований пародонтит позаклітинна активність катіонних білків нейтрофільних гранулоцитів знижуються від $85,21 \pm 5,9\%$ до $39,87 \pm 2,11\%$, а у ділянках хронічного запалення $52,31 \pm 3,04\%$ ($p < 0,05$). Внутрішньоклітинна активність катіонних білків нейтрофільних гранулоцитів знижується від $71,37 \pm 6,28\%$ до $30,21 \pm 2,04\%$. Це свідчить про зниження місцевого вродженого захисту у цих ділянках.

3. Виявлено збільшення вмісту TNF- α в пародонтальних кишнях ділянок травматичних вузлів (супраконтактів) до 6 разів у хворих на генералізований пародонтит: а саме з $4,93 \text{ pg/ml} \pm 0,51 \text{ pg/ml}$ до $28,82 \pm 2,06 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$). У разі відсутності супраконтактів вміст TNF- α зростає до $13,42 \pm 1,71 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$).

4. Показники VEGF-A у пародонтальних кишнях хворих на генералізований пародонтит з наявністю супраконтактів збільшується до $198,32 \pm 27,11 \text{ pg/ml}$ проти $102,81 \pm 14,23 \text{ pg/ml}$; $58,69 \pm 4,04 \text{ pg/ml}$ у контрольній групі ($P < 0,001$).

Отримані дані свідчать про значне порушення неоінтими судин мікроциркуляторного русла тканин пародонта в ділянках супраконтактів.

5. Обстеження пацієнтів за допомогою апарату T-scan показало, що у хворих молодого віку з діагнозом генералізований пародонтит початковий - I ступінь, хронічний перебіг рівномірні оклюзійні контакти визначали лише у 1 хворого (0,92%) проти 6 обстежених (36,58%) групи порівняння. При цьому надсильні супраконтакти у центральній оклюзії реєстрували у 81,7% пацієнтів проти 18,53% пацієнтів контрольної групи. При зміщенні до латеральної оклюзії супраконтакти виникали у 74,7%, хворих проти 29,01%, у пацієнтів контрольної групи, ($P < 0,05$).

6. Запропонований діагностично-лікувальний комплекс дозволяє досягти позитивного ефекту лікування. Це підтверджує значення пародонтальних індексів: Показники клінічного обстеження: ІР зменшився на 38,87%, глибина ПК зменшилась на 29,58%, РІ зменшився на 40,97%, індекс ОНІ-S зменшився на 77,81%, РВІ зменшився на 498,93%. Показники імунологічного обстеження знизилися і становлять ФНП- α 6,97pg/мл $\pm$ 2,75, VEGF-A – 69,87pg/мл $\pm$ 5,17 ($P < 0,01$). Значення показників статистично достовірно ($P < 0,05$) відрізнялися від даних контрольної групи.

7. Визначення пародонтальних індексів підтвердило ефективність лікування проти даних контрольної групи. Індекс рецесії: $3,94 \pm 0,12 \rightarrow 2,83 \pm 0,12$ – 38,87%, ($P < 0,05$). ПК – глибина пародонтальних кишень: $3,5 \pm 0,05 \rightarrow 2,5 \pm 0,05$ – 29,58%. РІ – пародонтальний індекс: $2,41 \pm 0,20 \rightarrow 1,70 \pm 0,12$ – 40,97%. Індекс ОНІ-S: $1,23 \pm 0,06 \rightarrow 0,69 \pm 0,12$ – 77,81%. РВІ – індекс кровоточивості: $2,74 \pm 0,05 \rightarrow 0,54 \pm 0,03$ – 498,83%, ($P < 0,05$).

8. Показники місцевого фагоцитозу, за рахунок активації позаклітинної та внутрішньоклітинної спроможності функції катіонних білків нейтрофілоцитів, маркеру активності прозапального цитокіну ФНП- α та фактора ендотеліального росту тромбоцитарної активності VEGF-A у вмісті судин пародонтальних кишень після проведеного лікування з використанням I-PRF

досягають тотожних величин через 3 місяці, тоді як у пацієнтів контрольної групи різниця показників становить від 12,7% до 21,4% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення та аналіз низки клінічних проявів генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня хронічного перебігу на тлі травматичної оклюзії доцільно враховувати для підвищення ефективності діагностики захворювання.
2. Запропоновано оптимізацію методики комплексного обстеження, що включає проведення порівняльного аналізу клінічних проявів, рентгенологічних (3Д комп'ютерну томографію щелеп, з визначенням денситометричних показників) та функціонального Т-скан дослідження, що дозволяє корегувати оклюзійні контакти та досягати балансу оклюзії.
3. Виявлені зміни клінічних, морфометричних, імунологічних показників змін та порушень у пародонті залежно від наявності вузлів травматичної оклюзії у хворих молодого віку (18-35 років) слід враховувати при діагностиці та лікуванні генералізованого пародонтиту.
4. Запропоновано методику I-PRF (без гепарину) для уведення під слизову оболонку хворим на генералізований пародонтит в зони вузлів травматичної оклюзії, як аутоімунний лікувальний засіб, спрямований на посилення репаративних та стабілізації метаболічних процесів у пародонті.

ДОДАТКИ

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 133203

Науковий твір «Спосіб забору геморагічного ексудату з пародонтальних кишень»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) **Сергєєва Анна Володимирівна**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать повністю **Сергєєва Анна Володимирівна, вул. Якуба Коласа, 6 а, кв. 8, м. Київ, 03148**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 5 лютого 2025 р.

Директор Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»


Олена ОРЛЮК



ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "СВЯТОДЕНТ"



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Грибан О.М.

« 01 » грудня 20__ р.

АКТ ПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про запровадження: «Діагностичний комплекс обстеження пацієнтів молодого віку (18-35 років) з генералізованим пародонтитом початкового – I ступеня, хронічного перебігу»
2. Установа, розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, б-р Шевченка, 13. Автор – Сергєєва А.В.
3. Джерело інформації: Sergeeva, A., & Pidgaina O. (2025). Клініко-лабораторна оцінка результатів обстеження хворих на генералізований пародонтит, ускладнений травматичною оклюзією. Вісник стоматології, 129(4), 75–83. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.14>.
Sergeieva, A. (2024). Доцільність проведення комплексного сучасного рентгенологічного обстеження хворих на генералізований маргінальний періодонтит хронічного перебігу. Вісник стоматології, 127(2), 24–29. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-52-2.4>
4. Загальна кількість спостережень: 25
5. Результати запропонованого методу за період 01.11.2024 по 28.02.2025
6. Позитивні: 25
7. Невиразні: не було
8. Негативні: не було
9. Зауваження, пропозиції _____

Дата 28.02.25

Відповідальний за впровадження
Генеральний директор



Грибан О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ТОВ «ЛІ-СТОМАТОЛОГІЯ»

Шматко В.І.

« 01 » лютого 2025 р.



АКТ ПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про запровадження: «Метод лікування пацієнтів молодого віку (18-35 років) на генералізований пародонтит початкового – І ступеня, хронічного перебігу, ускладнений вторинною оклюзійною травмою»
2. Установа, розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, б-р Шевченка, 13. Автор – Сергєєва А.В.
3. Джерело інформації: Сергєєва, А. (2024). Патогенетичне обґрунтування застосування методики і-PRF при лікуванні генералізованого пародонтиту за даними дослідження наукової літератури. Вісник стоматології, 128(3), 56–60. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.10>
Сергєєва, А. (2024). Роль травматичних вузлів у підтримці запалення пародонта у хворих на генералізований пародонтит, хронічний перебіг. Інновації в стоматології, (1), 32–37. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.6>
4. Загальна кількість спостережень: 25
5. Результати запропонованого методу за період 01.10.2024 по 28.01.2025
6. Позитивні: 25
7. Невиразні: не було
8. Негативні: не було
9. Зауваження, пропозиції

Дата 27 січня 2025

Відповідальний за впровадження
Генеральний директор

Сергєєва

Шматко В.І.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
ПП «ТРИШІРО»
Шинчуковський І.А.
«02» березня 2025 р.

АКТ ПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про запровадження: «Метод лікування пацієнтів молодого віку (18-35 років) на генералізований пародонтит початкового – І ступеня, хронічного перебігу, ускладнений вторинною оклюзійною травмою»
2. Установа, розробник, автор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, б-р Шевченка, 13. Автор – Сергєєва А.В.
3. Джерело інформації: Sergeieva, A. (2024). Доцільність проведення комплексного сучасного рентгенологічного обстеження хворих на генералізований маргінальний періодонтит хронічного перебігу. Вісник стоматології, 127(2), 24–29. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-52-2.4>, Сергєєва, А. (2024). Роль травматичних вузлів у підтримці запалення пародонта у хворих на генералізований пародонтит, хронічний перебіг. Інновації в стоматології, (1), 32–37. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.1.6>
4. Загальна кількість спостережень: 25
5. Результати запропонованого методу за період 02.12.2024 по 03.03.2025
6. Позитивні: 25
7. Невиразні: не було
8. Негативні: не було
9. Зауваження,
пропозиції

Дата 03 березня 2025

Відповідальний за впровадження
Генеральний директор



Шинчуковський І.А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи та інновацій,
д.мед.н., проф.
Сергій ЗЕМСКОВ

«10» 04 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** Спосіб забору геморагічного ексудату з пародонтальних кишень.
2. **Ким запропоновано:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, б-р Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601, кафедра Інституту післядипломної освіти.
3. 1. Сергеева, А. (2024). Патогенетичне обґрунтування застосування методики iPRF при лікуванні генералізованого пародонтиту за даними дослідження наукової літератури. Вісник стоматології, 128(3), 56–60.
<https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.10>
2. Sergeyeva, A., & Pidgaina O. (2025). Клініко-лабораторна оцінка результатів обстеження хворих на генералізований пародонтит, ускладнений травматичною оклюзією. Вісник стоматології, 129(4), 75–83.
<https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.14>
4. **Автор:** Сергеева Анна Володимирівна.
5. **Де і коли було впровадження:** Впроваджено у педагогічний і лікувальний процес кафедри стоматології ІПО Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, м. Київ, вул. Зоологічна 1, 03057.
6. **Терміни впровадження:** 2024-2025
7. **Кількість клінічних спостережень:** 20
8. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту. Спосіб сприяє скороченню термінів діагностики, зменшенню травмування тканин пародонта Отримані результати включені в матеріали лекцій та практичних занять

1. Пропозиції

Відповідальний за впровадження, його посада, прізвище, підпис

Зав. кафедрою

стоматології НМУ

імені О.О. Богомольця.

доцент



Прошенко А.М.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бандрівський ЮЛ. Ефективність лікувальних заходів за даними параклінічних індексів у хворих на генералізований пародонтит початкового – І ступеня, асоційована з груповою приналежністю крові. Клінічна стоматологія. 2020;2-3:14-23. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.2.11397>
2. Батіг ІВ, Борисенко АВ. Вплив ортодонтичного лікування генералізованого пародонтиту на гігієнічний стан порожнини рота. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;23:92-95. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.92>
3. Батіг ІВ, Борисенко АВ. Особливості ортодонтичного лікування хворих на генералізований пародонтит. Буковинський медичний вісник. 2023;4:12-16. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.3>
4. Біда ОВ, Біда ОВ. Оцінка характеру оклюзійних співвідношень на етапах ортопедичної реабілітації осіб із захворюваннями тканин пародонта, ускладнених дефектами зубних рядів. Український стоматологічний альманах. 2021;1:59-63.
5. Білоклицька ГФ. Новий підхід до комплексного лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з кардіоваскулярною патологією. Вісник стоматології. 2017;4:30-35. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2017_26_4_9
6. Бойцанюк С. І., Залізняк М. С., Залізняк О. І. Фармакотерапія захворювань пародонта (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2011; 1-2. Доступно з: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/kl-stomat/article/viewFile/2465/2302>
7. Бойцанюк С. І., Островський П. Ю. Стан кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит за даними денситометричного обстеження // The Scientific Heritage. 2022. №91. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stan->

kistkovoyi-tkanini-u-hvorih-na-generalizovaniy-parodontit-za-danimi-
densitometrichnogo-obstezhennya

8. Борисенко А.В., Мялківський К.О. Поширеність захворювань пародонту в осіб молодого віку. СУЧАСНА СТОМАТОЛОГІЯ №4. 2018. Доступно з http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/526/1/tezisdikovazaharova_4-2018.pdf
9. Борисенко АВ. Порушення місцевого імунітету та цитокинового статусу у хворих на генералізований пародонтит. Сучасна стоматологія. 2019;1:34-37. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_1_9
10. Вівчаренко ТІ, Рожко ММ. Особливості коливання рівня прозапальних цитокінів у хворих із генералізованим пародонтитом на тлі артеріальної гіпертензії. Терапевтика. 2021;2:40-44. DOI: <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-2.40>
11. Вівчаренко ТІ. Зміни динаміки лікування хворих з генералізованим пародонтитом та гіпертонічною хворобою залежно від способу лікування. Галицький лікарський вісник. 2018;4:8-11. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2018_25_4_4
12. Вівчаренко ТІ. Оцінка стану тканин пародонта в пацієнтів з генералізованим пародонтитом та гіпертонічною хворобою. Галицький лікарський вісник. 2017;2:13-15. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2017_24_2_5
13. Возна ІВ, Самойленко АВ, Павлов СВ. Вивчення вмісту біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит. Український стоматологічний альманах. 2020;4:10-14. Доступно з: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/16251>
14. Воловик ІА. Фармакологічна композиція місцевої дії для корекції тканинної гіпоксії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит (експериментальне дослідження). Современная стоматология. 2016;5:86-89. Доступно з: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/4152>

15. Гасюк Н. В., Єрошенко Г. А., Палій О. В. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез хвороб пародонта // СМБ. 2013. №2-2 (38). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/suchasni-uyavlennya-pro-etilogiyu-ta-patogenezh-hvorob-parodonta>
16. Гасюк НВ. Особливості перебудови клітинного складу слизової оболонки порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит. Україна. Здоров'я нації. 2018;1:100-105. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2018_1_16
17. Герелюк В. І., Довганич О. В. Вплив стану імунної системи на перебіг генералізованого пародонтиту // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. №3 (43). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vpliv-stanu-imunnoyi-sistemi-na-perebig-generalizovanogo-parodontitu>.
18. Гощинський ВБ, Луговий ОБ, П'ятничка ОЗ. Рrр–терапія як складова хірургічного лікування критичної ішемії нижніх кінцівок. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;2:115-119. DOI: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.23
19. Гудзь АС, et al. Зв'язок васкуло-ендотеліального фактора росту (VEGFA) з віком та прогресією діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет II типу. Офтальмологіческий журнал. 2018;2:11-16. Доступно з: <https://www.ozhurnal.com/sites/default/files/2018-2-ru3.pdf>
20. Данко ЕМ, Пантьо ВВ, Нестеренко МЛ. Оцінка факторів ризику у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта. Сучасні досягнення стоматології. 2022;2:81-82. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-81-82
21. Денега І, Ріпецька О, Гриновець В, Гриновець І. Альтернативний підхід у місцевому лікуванні хворих на хронічний генералізований пародонтит. Експериментальна та клінічна стоматологія. 2017;1:10-13. Доступно з: <https://ecd.knmu.edu.ua/article/view/38>
22. Дубас, М., & Риберт, Ю. (2024). Поширеність і структура захворювань пародонта у пацієнтів із розладами функціональної оклюзії. Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 24(4), 143-146. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.143>

23. Захарова ГЄ. Нормалізація оклюзійних співвідношень у комплексі лікувальних заходів при генералізованому пародонтиті у хворих на цукровий діабет. Сучасна пародонтологія. 2017;1:7-12.

24. Імунологія: Підручник / А. Ю. Вершигора, Є. У. Пас-1-55 тер, Д. В. Колибо та ін.; Передм. С. Комісаренка; За заг. ред. Є. У. Пастер. - К.: Вища шк., 2005. Доступно з: <https://biomed.knu.ua/institute-activity/educational/kafedry/kafedra-microbiology-and-immunology/biblioteka/2300-imunologiya-vibrani-rozdili-avtori-vershigora-a-yu-paster-e-u-kolibo-d-v-ta-in.html>

25. Іщенко ПВ. Критерії оцінки та клінічні характеристики стану слизової оболонки порожнини рота і пародонта при зубному протезуванні у пацієнтів, що страждають на генералізований пародонтит у стадії стабілізації. Інновації в стоматології. 2020;1:42-45. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420x/2020.1.9>

26. Коленко ЮГ, Воловик ІА, М'яківський КО. Вплив захворювань тканин пародонта на якість життя пацієнтів. Пародонтологія. 2021;2:36-42. Доступно з: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/3817/1/SS_%232-2021_1_36-41.pdf

27. Колесова, Н. А., and Н. В. Колесова. "Структурні зміни кісткової тканини альвеолярного відростка за генералізованого пародонтиту." *Вісник проблем біології і медицини* 1.2 (2011): 186-187.

28. Копчак О. В. Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань пародонта у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією при кардіоваскулярній патології. 2018. Київ. 0518U000141

29. Кузенко Є. В. К89 Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез: монографія / Є. В. Кузенко, А. М. Романюк. – Суми: Сумський державний університет, 2016. – 137 с. Доступно з: <https://core.ac.uk/download/pdf/141450435.pdf>

30. Кузняк НБ, Дроник П. Особливості змін основних клінічних показників у хворих на хронічний генералізований пародонтит залежно від методів комплексної терапії. Клінічна стоматологія. 2017;1:10-13. DOI: 10.11603/2311-9624.2017.1.7761
31. Лебідь ОІ, Дуда КМ. Результати клінічного обстеження хворих при запальних захворюваннях тканин пародонта. Научний взгляд в будущее. 2021;1(20):61-66. DOI: 10.30888/2415-7538.2021-20-01-008
32. Личковська ОЛ. Динаміка про- і антиоксидантних показників при застосуванні фотодинамотерапії у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит. Вісник стоматології. 2017;1:17-21. УДК: 616.311.2+616.314.17+616.314.19–002–031.82– 085.849.19 –02:612.015.11
33. Мельничук АС, Рожко ММ, Мельничук ГМ. Відновлення нормальних оклюзійних співвідношень при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит із включеними дефектами зубних рядів. Запорожский медицинский журнал. 2019;2(113):281-286.
34. Мельничук Г. М. Дослідження впливу комплексного лікування на цитокіновий профіль ротової рідини у разі генералізованого пародонтиту // СМБ. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/doslidzhennya-vplivu-kompleksnogo-likuvannya-na-tsitokinoviy-profil-rotovoyi-ridini-u-razi-generalizovanogo-parodontitu>
35. Методичні рекомендації для студентів з дисципліни “Пародонтологія”. Крулько Д.В, Гончарук-Хомин М.Ю. – Ужгород, 2024 – 77 с.
36. Оболонська Г. О. Удосконалення клінічних підходів до відновлення контактних поверхонь бічних зубів у хворих на генералізований пародонтит. 2020. Київ. Доступно з: <https://uacademic.info/ua/document/0420U101397#!>
37. ОВ, Янішевський КА. Оптимізація протоколів лікування хворих на генералізований пародонтит при кардіоваскулярній патології. Серцево-судинні захворювання та стоматологічне здоров'я. 2021;2:8-15. DOI: <https://doi.org/10.22141/ogh.2.2.2021.237652>

38. Островська ГЮ, et al. Спосіб комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит. Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. 2020.
39. Петрушанко ТО. Оцінка дії хвороботворних факторів у пацієнтів із генералізованим пародонтитом. Клінічна стоматологія. 2020;2:24-32. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.2>
40. Попович ІЮ, Петрушанко ТО. Особливості підтримуючої терапії хворих з генералізованим пародонтитом. Сучасна стоматологія. 2019;5:20-23. Доступно з: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/12794>
41. Попович ІЮ. Можливості лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. Вісник стоматології. 2020;2(111):27-33. Доступно з: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/15748>
42. Проць ГБ, Рожко ММ. Аналіз стану зубощелепного апарату хворих з генералізованим пародонтитом та дефектами зубних рядів. Art of Medicine. 2019;116-121. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2019.1.9.116>.
43. Ремезюк ІГ, Авдєєв ОВ. Оцінка стандартного лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. Клінічна стоматологія. 2023;1:4-8. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2023.1.13602>
44. Різник Ю. Б. Корекція дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонта в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / Ю. Б. Різник, С. С. Різник // Соврем. стоматологія. - 2014. - № 4. - С. 26-29 Доступно з: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/ss_2014_4_6.pdf
45. Рожко М. М., Пантус А. В., Ярмошук І. Р., Когут В. Л. ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ З ОСТЕОПЕНІЄЮ. «Вісник проблем біології і медицини» Випуск 4 Том 2 (147), 2018, с.340-343. DOI:10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-340-343

46. Савельєва Н. М. Імунологічні аспекти генералізованого пародонтиту (огляд літератури) / Н. М. Савельєва, І. І. Соколова, С. І. Герман, Т. В. Томіліна // Вісник наукових досліджень. - 2018. - № 2. - С. 110-115. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2018_2_24.
47. Салманов А.Г. (2015). Антимікробна резистентність та інфекції, асоційовані з медичною допомогою в Україні. Епідеміологічний звіт мультицентрового дослідження (2010-2014 рр.). / Монографія / А.Г. Салманов .– К.: Аграр Медіа Груп – 2015. – 452 с. ISBN 978-617-646-325-2
48. Самойленко А.В., Орищенко В.Ю., Климович Л.А., Стрельченя Т.М., Дмитрієва Є.О., Бабенко Л.М., Горшкова А.Є., Каюкова В.Д. Лікарські засоби, що застосовуються в пародонтології. Дніпропетровськ, 2015-161с. Доступно з: https://repo.dma.dp.ua/5804/1/2_5429352340232604008.pdf
49. Самойленко АВ, Горшкова АЄ. Порівняльна характеристика лікування пацієнтів хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі зниження антиоксидантного захисту організму. Сучасна стоматологія. 2020;1:54-59. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-54
50. Скрипников П.М., Силенко Ю.І., Хребор М.В. Ортопедичні методи у комплексному лікуванні хвороб тканин пародонта. 2013. Полтава. Доступно з: <https://core.ac.uk/download/pdf/200101114.pdf>
51. Скроцька ОІ. Рекомбінантні організми як перспективні продуценти фактора некрозу пухлин. Наукові праці Національного університету харчових технологій. 2017;1:42-48. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npnukht_2017_23_1_6.
52. Соколова І. І., Герман С. І., Томіліна Т. В., Савельєва Н. М., Слинько Ю. О., Скидан К. В. Імунологія в сучасній стоматології : метод. посібник для студентів стомат. фак-ту, лікарів-інтернів-стоматологів та лікарів стомат. профілю. – Харків, 2018. – 116 с. Доступно з: <https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/2525f0e0-8f35-4edb-8676-c4b62f3f483a/content>

53. Сулим ЮВ, Петришин ОА. Перспективи та досягнення регенерації пародонта. In: Modern and global methods of the development of scientific thought. Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference. Florence, Italy. 2022. p. 318-321.
54. Тімохіна ТО. Клініко-імунологічні особливості перебігу та оцінка якості життя хворих на генералізований пародонтит. Лікарська справа. 2017;3-4:48-54. DOI: [https://doi.org/10.31640/ls-2017\(3-4\)09](https://doi.org/10.31640/ls-2017(3-4)09)
55. Тітовська СО. Імуногістохімічне дослідження маркерів апоптозу в біоптатах ясен у хворих на генералізований пародонтит. Зб. тез VI Всеукр. наук.-практ. конф. «Стоматологія Придніпров'я 2020». Запоріжжя. 2020:31-34.
56. Фастовець О, Сергієнко О. Результати клініко- функціонального дослідження хворих із частковими дефектами зубних рядів, ускладнених зубощелепними деформаціями, що потребують ортодонтичного лікування на етапі підготовки до зубного протезування. 2023;122(1):153-9. Доступно з: <http://visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/344>
57. Фастовець ОО, Глазунов ОО. Потреба в ортопедичному лікуванні та особливості клініко-функціонального стану опорних зубів у хворих на генералізований пародонтит молодого віку. Інновації в стоматології. 2023;3:35-41. DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420x/2023.3.5>
58. Фесенко ВІ, Круть ЮО. Взаємозв'язок хвороб пародонту з ендокринними захворюваннями (за даними літератури). Materials of the XVII International scientific and practical Conference Proceedings of academic science - 2021, August 30 - September 7, 2021, Vol. 2. pp. 31-43. ISSN 2312-2773. Доступно з: <https://repo.dma.dp.ua/7437/>
59. Француз, У. В., & Рожко, М. М. (2024). Обґрунтування використання удосконалених методик виготовлення конструкцій з опорою на імпланти на основі показників стану оклюзії. *Клінічна Стоматологія*, (2), 29–34. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2024.2.14835>
60. Харченко ЄВ, Скроцька ОІ, Пенчук ЮМ, Боднар ОВ. Препарати фактора некрозу пухлин: характеристика, способи отримання та модифікації.

- Наукові праці НУХТ. 2017;6:42-48. Доступно з: <https://dspace.nuft.edu.ua/items/09f1fa24-4a93-4ebe-962a-4c1484e241b8>
61. Червонна НВ, Неспрядько ВП, Костюк ТМ. Порівняльна характеристика різних методів оцінки оклюзійних контактів у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта. Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry. 2020;250-252. Доступно з: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/45290/1/9.pdf#page=250>
62. Шманько, В. В., Котик, М. І., & Микитів, М. В. (2015). Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*, (4). <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5649>
63. Яров ЮЮ. Сучасні принципи і засоби лікування медикаментозного лікування при генералізованому пародонтиті. Клінічна стоматологія. 2020; 4: 64-72. DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.4.11720>
64. Ярова СП, Турчененко СО, Яров ЮЮ, Комлев АА. Статична та динамічна оклюзія: колективна монографія. Вінниця: ГО «Європейська наукова платформа». 2023:142. Доступно з: <https://publishing.logos-science.com/index.php/books/article/view/312/311>
65. Abad CE, Sanz-Sanchez I, Serrano V, Sanz Esporriin J, Sanz-Martin I, Sanz M. Efficacy of the application of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) on alveolar ridge preservation. A randomized controlled clinical trial. Clin Implant Dent Relat Res. 2023 Jun;25(3):592-604. doi: 10.1111/cid.13208. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088697.
66. Akbari S, Haghani M, Ghobadi M, et al. Combination Therapy with Platelet-Rich Plasma and Epidermal Neural Crest Stem Cells Increases Treatment Efficacy in Vascular Dementia. Stem Cells International. 2023;2023:3784843. DOI: 10.1155/2023/3784843. PMID: 38146481; PMCID: PMC10749736. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38146481>
67. Akimov VV, Kuzmina D, Fedoskina A, et al. Assessment of laser and antioxidant therapy efficacy in treatment of chronic generalized periodontitis.

- Georgian Medical News. 2021 Feb(311):54-57. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/33814391>
68. Alanija L, Chandran Selvaraj RS, Ramamurthy S, Ulaganathan A, C V. The Management of Drug-Induced Gingival Enlargement in a Patient With Preexisting Periodontitis. Cureus. 2024 Jan;16(1):e52190. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.52190>
 69. Alarcón-Sánchez MA, Guerrero-Velázquez C, Becerra-Ruiz JS, et al. IL-23/IL-17 axis levels in gingival crevicular fluid of subjects with periodontal disease: a systematic review. BMC Oral Health. 2024 Mar;24(1):302. DOI: 10.1186/s12903-024-04077-0.
 70. Albuquerque-Souza E, et al. Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by Porphyromonas gingivalis. Journal of Periodontal Research. 2019;54.2:115-127.
 71. Alhabdan YA, Albeshr AG, Albasher AA, Alassiri AS, Shater MA, Alqahtani MA, Ageely KT et al. Etiology and types of necrotizing periodontal diseases. Int J Community Med Public Health 2021;8:6137-6142. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20214486>
 72. Al-Jasser RN. The effect of overbite and overjet on clinical parameters of periodontal disease: A case control study. Saudi Dent J. 2021;33(4):201-206. doi: 10.1016/j.sdentj.2020.02.002
 73. Almehmadi AH, Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. Arch Oral Biol. 2018 Sep;93:12-21. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.05.004. Epub 2018 May 22. PMID: 29800801.
 74. Almeida-Junior LA, de Carvalho MS, Almeida LKY, et al. TNF- α - TNFR1 Signaling Mediates Inflammation and Bone Resorption in Apical Periodontitis. Journal of Endodontics. 2023 Oct;49(10):1319- 1328.e2.
 75. Amraei R., Rahimi N. (2020) COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. Cells, 9(7): 1652. doi.org/10.3390/cells9071652.
- Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-208852-endotelialna-disfunktsiya-pri-covid-19-oglyad-literaturi?utm_source=chatgpt.com)

76. Anitua E, Prado R, Orive G. Allogeneic Platelet-Rich Plasma: At the Dawn of an Off-the-Shelf Therapy? *Trends Biotechnol.* 2017 Feb;35(2):91-93. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.11.001. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27908451. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908451/>
77. Anitua E, Zalduendo M, Tierno R, Alkhraisat MH. Plasma Rich in Growth Factors in Bone Regeneration: The Proximity to the Clot as a Differential Factor in Osteoblast Cell Behaviour. *Dent J (Basel).* 2024 Apr 24;12(5):122. doi: 10.3390/dj12050122. PMID: 38786520; PMCID: PMC11119057.
78. Antoniades HN, Williams LT. Human platelet-derived growth factor: structure and function. *Fed Proc.* 1983 Jun;42(9):2630-4. PMID: 6303866.
79. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell.* 2019;176.6:1248-1264. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
80. A S, Girija ASS, Priyadharsini VJ. Molecular Characterization of the glyA Gene From the Clinical Isolates of *Tannerella forsythia*. *Cureus.* 2024 Feb 26;16(2):e54909. doi: 10.7759/cureus.54909. PMID: 38544640; PMCID: PMC10966626.
81. Ash D, Sudhakar V, Youn SW, Okur MN, Das A, O'Bryan JP, McMenamin M, Hou Y, Kaplan JH, Fukui T, Ushio-Fukai M. The P-type ATPase transporter ATP7A promotes angiogenesis by limiting autophagic degradation of VEGFR2. *Nat Commun.* 2021 May 25;12(1):3091. doi: 10.1038/s41467-021-23408-1. PMID: 34035268; PMCID: PMC8149886.
82. Assunção V, Dias R, Luis H, Luís S. Relationship between oral health literacy and periodontal health. *Global journal of medicine and public health.* 2018;5:9. Available at: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/40787/1/WU113_LUIh%20R_AI_2018.pdf
83. Aw AAL, Leeu JJ, Tao X, Bin Abd Razak HR. Comparing the efficacy of dual Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid (HA) therapy with PRP-alone therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-

- analysis. *J Exp Orthop*. 2021 Nov 4;8(1):101. doi: 10.1186/s40634-021-00415-1. PMID: 34735663; PMCID: PMC8569119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569119/>
84. Baba K, Yamazaki Y, Sone Y, Sugimoto Y, Moriyama K, Sugimoto T, Kumazawa K, Shimakura Y, Takeda A. An in vitro long-term study of cryopreserved umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma containing growth factors-PDGF-BB, TGF- β , and VEGF. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019 Apr;47(4):668-675. doi: 10.1016/j.jcms.2019.01.020. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30738636. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738636/>
85. Baca-Gonzalez L, Serrano Zamora R, Rancan L, González Fernández-Tresguerres F, Fernández-Tresguerres I, López-Pintor RM, López-Quiles J, Leco I, Torres J. Plasma rich in growth factors (PRGF) and leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF): comparative release of growth factors and biological effect on osteoblasts. *Int J Implant Dent*. 2022 Oct 3;8(1):39. doi: 10.1186/s40729-022-00440-4. PMID: 36184700; PMCID: PMC9527267.
86. Badiger AB, Gowda TM, Chandra K, Mehta DS. Bilateral Interrelationship of Diabetes and Periodontium. *Current Diabetes Reviews*. 2019;15(5):357-362. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399815666190115144534>
87. Baima G, Ferrocino I, Del Lupo V, et al. Effect of Periodontitis and Periodontal Therapy on Oral and Gut Microbiota. *Journal of Dental Research*. 2024 Feb;220345231222800. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345231222800>
88. Barhoumi L, Baraket A, Bellagambi FG, Karanasiou GS, Ali MB, Fotiadis DI et al. A novel chronoamperometric immunosensor for rapid detection of TNF- α in human saliva. *Sens Actuators B*. 2018;266:477–484. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.03.135>
89. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267-84. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028. PMID: 19837031; PMCID: PMC2852643.
90. Bawankar PV, Kolte AP, Kolte RA. Evaluation of stress, serum and salivary cortisol, and interleukin-1 β levels in smokers and non-smokers with chronic

periodontitis. J Periodontol. 2018 Sep;89(9):1061-1068. DOI: [10.1002/JPER.18-0028](https://doi.org/10.1002/JPER.18-0028)

91. Bayani M, Heidari M, Almasi-Hashiani A. Periodontal disease and visfatin level: A systematic review and meta-analysis. Plos one. 2023;18(11):e0293368.
92. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. J. Dent. Res. 2019;98:1053–1062. DOI: [10.1177/0022034519846113](https://doi.org/10.1177/0022034519846113)
93. Bellagambi FG, Baraket A, Longo A, Vatteroni M, Zine N, Bausells J et al. Electrochemical biosensor platform for TNF- α cytokines detection in both artificial and human saliva: heart failure. Sens Actuators B. 2017;251:1026–1033. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.05.169>
94. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat Rev Cancer. 2003 Jun;3(6):401-10. doi: 10.1038/nrc1093. PMID: 12778130.
95. Bernhardt O, Krey KF, Daboul A, Völzke H, Kindler S, Kocher T, et al. New insights in the link between malocclusion and periodontal disease. J Clin Periodontol. 2019;46(2):144-159. doi: 10.1111/jcpe.13062
96. Bickel M, Axtelius B, Solioz C, Attström R. Cytokine gene expression in chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2001 Sep;28(9):840-7. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028009840.x. PMID: 11493353.
97. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. Int Dent J. 2009 Aug;59(4):197-209. PMID: 19774803.
98. Böhm AM, Dirckx N, Tower RJ, Peredo N, Vanuytven S, Theunis K, Nefyodova E, Cardoen R, Lindner V, Voet T, Van Hul M, Maes C. Activation of Skeletal Stem and Progenitor Cells for Bone Regeneration Is Driven by PDGFR β Signaling. Dev Cell. 2019 Oct 21;51(2):236-254.e12. doi: 10.1016/j.devcel.2019.08.013. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31543445. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543445/>
99. Bondareva O, Sheikh BN. Vascular Homeostasis and Inflammation in Health and Disease-Lessons from Single Cell Technologies. Int J Mol Sci. 2020 Jun

30;21(13):4688. doi: 10.3390/ijms21134688. PMID: 32630148; PMCID: PMC7369864.

100. Borregaard N, Sørensen OE, Theilgaard-Mönch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. Trends Immunol. 2007 Aug;28(8):340-5. doi: 10.1016/j.it.2007.06.002. Epub 2007 Jul 12. PMID: 17627888.

101. Bosco J, Zhou Z, Gabriëls S, Verma M, Liu N, Miller BK, Gu S, Lundberg DM, Huang Y, Brown E, Josiah S, Meiyappan M, Traylor MJ, Chen N, Asakura A, De Jonge N, Blanchetot C, de Haard H, Duffy HS, Keefe D. VEGFR-1/Flt-1 inhibition increases angiogenesis and improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Mar 23;21:369-381. doi: 10.1016/j.omtm.2021.03.013. PMID: 33898634; PMCID: PMC8055526.

102. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. J Assist Reprod Genet. 2018 May;35(5):753-756. doi: 10.1007/s10815-018-1159-8. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29564738; PMCID: PMC5984895. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564738/>

103. Bowker RM, Yan X, De plaen IG. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: the vascular endothelial growth factor system. In: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. WB Saunders. 2018:411-415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.008>

104. Braga SF, Neves JR, Ferreira J, Carrilho C, Simões JC, Mesquita A. Neointimal Hyperplasia. Rev Port Cir Cardiorac Vasc. 2019 Jul-Sep;26(3):213-217. PMID: 31734974.

105. Breseghello I, Bruzadelli RFD, Rosalen PL, et al. Mouth gel containing phthalocyanine derivative attenuates TNF- α through NF- κ B inhibition in experimental periodontitis. Research Square; 2024.

106. Bugueno IM, Benkirane-Jessel N, Huck O. Implication of Toll/IL-1 receptor domain containing adapters in *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation. Innate Immun. 2021 May;27(4):324-342. doi: 10.1177/17534259211013087. Epub 2021 May 21. PMID: 34018827; PMCID: PMC8186158.

107. Burchard R, Huflage H, Soost C, et al. Efficiency of platelet-rich plasma therapy in knee osteoarthritis does not depend on level of cartilage damage. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019 May;14(1):153. DOI: 10.1186/s13018-019-1203-0. PMID: 31126348; PMCID: PMC6534904. Available at: <https://europepmc.org/article/med/31126348>
108. Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *J Clin Periodontol*. 2016 Apr;43(4):333-344. DOI: [10.1111/jcpe.12517](https://doi.org/10.1111/jcpe.12517)
109. Butt G, Hussain I, Ahmad FJ, Choudhery MS. Stromal vascular fraction-enriched platelet-rich plasma therapy reverses the effects of androgenetic alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020 May;19(5):1078-1085. DOI: 10.1111/jocd.13149. PMID: 31541565. Available at: <https://europepmc.org/article/med/31541565>
110. Cafferata EA, Terraza-Aguirre C, Barrera R, Faúndez N, González N, Rojas C, Melgar-Rodríguez S, Hernández M, Carvajal P, Cortez C, González FE, Covarrubias C, Vernal R. Interleukin-35 inhibits alveolar bone resorption by modulating the Th17/Treg imbalance during periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2020 Jun;47(6):676-688. DOI: [10.1111/jcpe.13282](https://doi.org/10.1111/jcpe.13282)
111. Carr BJ, Miller AV, Colbath AC, Peralta S, Frye CW. Literature review details and supports the application of platelet-rich plasma products in canine medicine, particularly as an orthobiologic agent for osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2024 Feb:1-8.
112. Carvalho A, Ferreira AF, Soares M, et al. Optimization of Platelet-Rich Plasma Preparation for Regenerative Medicine: Comparison of Different Anticoagulants and Resuspension Media. *Bioengineering* (Basel, Switzerland). 2024 Feb;11(3):209. DOI: 10.3390/bioengineering11030209. PMID: 38534483; PMCID: PMC10967741. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38534483>

113. Castro MML, et al. Antioxidants as adjuvants in periodontitis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1-24.
114. Cengiz IF, Oliveira JM, Reis RL. PRP Therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018 ;1059:241-253. DOI: 10.1007/978-3-319-76735-2_11. PMID: 29736577. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/29736577>
115. Chang, Yu-Chao & Zhao, J-H. (2011). Effects of Platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Australian dental journal*. 56. 365-71. 10.1111/j.1834-7819.2011.01362.x.
116. Chapple CC, Srivastava M, Hunter N. Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease. *J Pathol*. 1998 Nov;186(3):281-6. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(1998110)186:3<281::AID-PATH200>3.0.CO;2-7. PMID: 10211117.
117. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719. PMID: 29926944.
118. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018 Jun;89 Suppl 1:74-84. DOI: <https://doi.org/10.1002/jper.17-0719>
119. Cheat B, Torrens C, Foda A, Baroukh B, Sadoine J, Slimani L, Witko-Sarsat V, Huck O, Gosset M, Bouchet J. NLRP3 Is Involved in Neutrophil Mobilization in

- Experimental Periodontitis. *Front Immunol.* 2022 Feb 23;13:839929. doi: 10.3389/fimmu.2022.839929. PMID: 35281020; PMCID: PMC8905524.
120. Chen b, Liang H, Yang L, et al. Clinical Comparative Trial of Arthroscopic Debridement Combined with PRP Therapy versus Pure PRP Therapy for Knee Joint: A Clinical Comparative Trial. *Research Square*; 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4085752/v1. Available at: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR822332>
121. Chen C, Lei J, Yi X, Hua y, Yang J. Investigation of the effect of anticoagulants on platelet recovery, enrichment factor, PDGF, TGF- β 1 and optimal dose in the preparation of platelet-rich plasma. *Research Square*; 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3138006/v1.
122. Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2016 Dec 19;2:7. doi: 10.1038/s41522-016-0009-7. PMID: 28649401; PMCID: PMC5460270.
123. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar;101(3):e56-60. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.011. PMID: 16504852.
124. CIECIURA SJ, MARCUS PI, PUCK TT. Clonal growth in vitro of epithelial cells from normal human tissues. *J Exp Med.* 1956 Oct 1;104(4):615-28. doi: 10.1084/jem.104.4.615. PMID: 13367333; PMCID: PMC2136608.
125. Corban MT, Lerman LO, Lerman A. Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Jul;39(7):1272-1274. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312836. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31242027.
126. Dahmus J, Rosario M, Clarke K. Risk of Lymphoma Associated with Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Implications for Therapy. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020 Sep 15;13:339-350. doi: 10.2147/CEG.S237646. PMID: 32982364; PMCID: PMC7501969. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501969/>

127. Danylevskiy N.F. Sistematyka bolezney parodonta. Vestnik stomatologii. 1994. №1. S.17-21
128. de Oliveira IC, Zanco M, Lopes J, et al. Analysis of inflammation and bone remodeling of atmospheric plasma therapy in experimental periodontitis. Journal of Periodontal Research. 2024 Apr. DOI: 10.1111/jre.13248. PMID: 38566282. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38566282>
129. Degen RM, Bernard JA, Oliver KS, Dines JS. Commercial Separation Systems Designed for Preparation of Platelet-Rich Plasma Yield Differences in Cellular Composition. HSS J. 2017 Feb;13(1):75-80. doi: 10.1007/s11420-016-9519-3. Epub 2016 Aug 19. PMID: 28167878; PMCID: PMC5264574. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28167878/>
130. OM, Gupta J, Chahal GS, Jain A. Is periodontal infection a risk factor for thromboembolic disease? A systematic review. Journal of Indian Society of Periodontology. 2023 May-Jun;27(3):238-250.
131. Dhulipalla R, Sowjanya CL, Kolaparthi L, et al. Estimation of Serum 1,25-Dihydroxycholecalciferol and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Chronic Periodontitis. Cureus. 2023 Sep;15(9):e45896.
132. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. J Clin Periodontol. 2014 Aug;41(8):748-59. doi: 10.1111/jcpe.12279. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24905365.
133. D'mello KP, Zhao L, Kaser EC, Zhu Z, Xiao H, Wakefield MR, Bai Q, Fang Y. The role of interleukins and the widely studied TNF- α in non-Hodgkin's lymphoma. Med Oncol. 2021 Apr 9;38(5):56. doi: 10.1007/s12032-021-01504-y. PMID: 33835307.
134. Doganyigit Z. et al. До ролі фактора некроза пухлин- α (TNF- α) ТА Р-NF- κ B в патогенезі пентиленететразолового кіндлінга1. Одеський медичний журнал. 2022;15. Доступно 3: https://files.odmu.edu.ua/journal/2022/0102/m2212_014.pdf

135. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(7):1145-52. doi: 10.2174/138920112800624382. PMID: 21740377.
136. Dolly AS, Pl R, Blaisie Rajula P, et al. A Comparative Cytocompatibility Assessment of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF) on the Pre-osteoblastic MG-63 Cell Line in Chronic Periodontitis Patients: An In Vitro Study. *Cureus*. 2023 Nov;15(11):e48739.
137. Draisma A, Dorresteyn MJ, Bouw MP, van der Hoeven JG, Pickkers P. The role of cytokines and inducible nitric oxide synthase in endotoxemia-induced endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010 Jun;55(6):595-600. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181da774b.
138. Dutta S, More A, Shrivastava D, et al. Exploring the Association Between Age Groups and Success Patterns in Platelet-Rich Plasma Therapy: A Cohort Study. *Cureus*. 2024 Feb;16(2):e53418. DOI: 10.7759/cureus.53418. PMID: 38435181; PMCID: PMC10908577. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38435181>
139. **Dyke T. V., Winkelhoff A. V. (2013). Infection and inflammatory mechanisms. *J. Clin. Periodontol*. 14, S1–S7. doi: 10.1111/jcpe.12088 [DOI]**
140. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1;98(1):3-58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017. PMID: 29167330; PMCID: PMC5866357.
141. Elheeny AAH, Tony GE. Two-Dimensional Radiographs and Cone- beam Computed Tomography Assessment of Concentrated Growth Factor and Platelet-Rich Fibrin Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment of Immature Incisors with Periapical Radiolucency: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*. 2024 Jan:S0099-2399(24)00050-5. DOI: 10.1016/j.joen.2024.01.017.

142. Elheeny AAH, Tony GE. Two-Dimensional Radiographs and Cone-beam Computed Tomography Assessment of Concentrated Growth Factor and Platelet-Rich Fibrin Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment of Immature Incisors with Periapical Radiolucency: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*. 2024 Jan;S0099-2399(24)00050-5.
143. Elsalam GSA, El-Wakeel NM, Nassar HA. Effects of Non-Surgical Periodontal Therapy on Alveolar Bone Metabolism at Different Stages of Periodontitis: A Prospective Clinical and Biochemical study. *Al-Azhar Journal of Dentistry*. 2023;10.4:20.
144. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Oct;21(20):E7794. DOI: 10.3390/ijms21207794. PMID: 33096812; PMCID: PMC7589810. Available at: <https://europepmc.org/article/med/33096812>
145. Failla CM, Carbo M, Morea V. Positive and negative regulation of angiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-1. *International journal of molecular sciences*. 2018;19.5:1306. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051306>
146. Fang J, Wang X, Jiang W, et al. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. *Tissue engineering. Part B, Reviews*. 2020 Dec;26(6):571-585. DOI: 10.1089/ten.teb.2019.0292. PMID: 32380937; PMCID: PMC9208862. Available at: <https://europepmc.org/article/med/32380937>
147. Favarato D. (2018). "Chapter 34 "Endothelial function and cardiovascular risk factors",," in *Endothelium and cardiovascular diseases*. Eds. Da Luz P. L., Libby P., Chagas A. C. P., Laurindo F. R. M. (London: Academic Press;). [Google Scholar]
148. Fitzsimmons TR, Ge S, Bartold PM. Compromised inflammatory cytokine response to *P. gingivalis* LPS by fibroblasts from inflamed human gingiva. *Clin Oral Investig*. 2018 Mar;22(2):919-927. doi: 10.1007/s00784-017-2171-6. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28689365.

149. French WJ, Creemers EE, Tallquist MD. Platelet-derived growth factor receptors direct vascular development independent of vascular smooth muscle cell function. *Mol Cell Biol*. 2008 Sep;28(18):5646-57. doi: 10.1128/MCB.00441-08. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18606782; PMCID: PMC2546924.
150. Fujioka-Kobayashi M, Katagiri H, Kono M, Schaller B, Zhang Y, Sculean A, Miron RJ. Improved growth factor delivery and cellular activity using concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) when compared with traditional injectable (i-PRF) protocols. *Clin Oral Investig*. 2020 Dec;24(12):4373-4383. doi: 10.1007/s00784-020-03303-7. Epub 2020 May 7. PMID: 32382929.
151. Fujioka-Kobayashi M, Müller HD, Mueller A, Lussi A, Sculean A, Schmidlin PR, Miron RJ. In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells. *BMC Oral Health*. 2017 Jan 16;17(1):44. doi: 10.1186/s12903-017-0341-1. PMID: 28093072; PMCID: PMC5240222.
152. Fujita T, et al. Regulation of defensive function on gingival epithelial cells can prevent periodontal disease. *Japanese dental science review*. 2018;54.2:66-75.
153. **Fujitani T., Aoyama N., Hirata F., Minabe M. (2020). Association between periodontitis and vascular endothelial function using noninvasive medical device-a pilot study. Clin. Exp. Dent. Res. 6, 576–582. doi: 10.1002/cre2.312 [DOI]**
154. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Furue M. Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Aug;154(4):418-424. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06202-8. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30648836.
155. García-Porrúa C, Iñiguez-Ubiaga CL, Pinto-Tasende JA. Influence of Gender on the Persistence of Different Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatments in Patients With Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2024 Apr;51(4):434-436. DOI: 10.3899/jrheum.2023-0822. PMID: 38101912. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38101912>
156. Gheorghita D, Eördegh G, Nagy F, Antal M. A fogágybetegség mint az atheroscleroticus cardiovascularis betegség rizikófaktor [Periodontal disease, a risk

- factor for atherosclerotic cardiovascular disease]. *Orv Hetil.* 2019 Mar;160(11):419-425. Hungarian. doi: 10.1556/650.2019.31301. PMID: 30852909.
157. M, Bajaj P, Oza RR. Injectable Platelet-Rich Fibrin - A Revolution in Periodontal Regeneration. *Cureus.* 2022 Aug 31;14(8):e28647.
158. Gonçalves NJN, Frantz N, de Oliveira RM. Platelet-rich plasma (PRP) therapy: An approach in reproductive medicine based on successful animal models. *Animal Reproduction.* 2020 May;16(1):93-98. DOI: 10.21451/1984-3143-ar2018-093. PMID: 33299482; PMCID: PMC7720930. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/33299482>
159. Gorgun EP, Toker H, Tas A, Alpan AL, Sari I, Silig Y. IL-13 gene polymorphisms (-1112 C/T and -1512 A/C) in patients with chronic and aggressive periodontitis: Effects on GCF and outcome of periodontal therapy. *Niger J Clin Pract.* 2021 Jul;24(7):965-972. doi: 10.4103/njcp.njcp_487_19. PMID: 34290170.
160. Goswami P, Chaudhary V, Arya A, et al. Platelet-Rich Fibrin (PRF) and its Application in Dentistry: A Literature Review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences.* 2024 Feb;16(Suppl 1):S5-S7. DOI:10.4103/jpbs.jpbs_435_23. PMID: 38595504;
161. Grassi A, Napoli F, Romandini I, et al. Is Platelet-Rich Plasma (PRP) Effective in the Treatment of Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.).* 2018 Apr;48(4):971-989. DOI: 10.1007/s40279-018-0860-1. PMID: 29363053. Available at: <https://europepmc.org/article/med/29363053>
162. Groeger S, et al. Pathogenic mechanisms of *Fusobacterium nucleatum* on oral epithelial cells. *Frontiers in Oral Health.* 2022;3:831607.
163. Guérit E, Arts F, Dachy G, Boulouadnine B, Demoulin JB. PDGF receptor mutations in human diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Apr;78(8):3867-]1. doi: 10.1007/s00018-020-03753-y. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33449152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449152/>
164. Guo F, Yuan Y. Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Proteins in Malignant Tumors: Progress and Prospects. *Onco Targets Ther.* 2020 Apr 20;13:3303-3318.

- doi: 10.2147/OTT.S241344. PMID: 32368089; PMCID: PMC7182456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182456/>
165. Guo J, Xu R, Liu R, et al. Association between the systemic immune inflammation index and periodontitis: a cross-sectional study. *Journal of Translational Medicine*. 2024 Jan;22(1):96. DOI: 10.1186/s12967-024-04888-3. PMID: 38263194; PMCID: PMC10804475
166. Guo X. et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: clinical implications. *Biomolecules*. 2021;11.2:253. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11020253>
167. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol*. 2021 Jan;14(1):97-108. doi: 10.1080/17474086.2021.1860002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33275468. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275468/>
168. Guzeldemir-Akcakanat E, Sunnetci-Akkoyunlu D, Balta-Uysal VM, et al. Differentially expressed miRNAs associated with generalized aggressive periodontitis. *Clinical Oral Investigations*. 2023 Dec;28(1):7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05404-5>
169. Haas E. A., Nishiyama M., da Luz P. L. (2018). "Chapter 48 "Clinical endothelial dysfunction: Prognosis and therapeutic target"," in *Endothelium and cardiovascular diseases*. Eds. Da Luz P. L., Libby P., Chagas A. C. P., Laurindo F. R. M. (London: Academic Press;). [Google Scholar]
170. Haffajee, A.D., Patel, M. and Socransky, S.S. (2008), Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 23: 148-157. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00403.x>
171. Haffajee, A.D., Socransky, S.S., Patel, M.R. and Song, X. (2008), Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiology and Immunology*, 23: 196-205. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00411.x>

172. Hajishengallis G, Lambris JD. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011 Mar;11(3):187-200. doi: 10.1038/nri2918.
173. Hajishengallis G, Russell MW. Innate Humoral Defense Factors. *Mucosal Immunology*. 2015;251–70. doi: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00015-X. Epub 2015 Mar 13. PMCID: PMC7149745.
174. Hajishengallis, G., Tapping, R.I., Harokopakis, E., Nishiyama, S.-i., Ratti, P., Schifferle, R.E., Lyle, E.A., Triantafilou, M., Triantafilou, K. and Yoshimura, F. (2006), Differential interactions of fimbriae and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* with the Toll-like receptor 2-centred pattern recognition apparatus. *Cellular Microbiology*, 8: 1557-1570. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00730.x>
175. Hakobyan G, et al. Monitoring the Effects of Combinatet Treatment Chronic Periodontitis Using Bone Metabolism Biomarker Osteocalcin. *J Oral Cancer Res*. 2020;3.2:31-39.
176. Hamzaoui N, Pringault E. Interaction of microorganisms, epithelium, and lymphoid cells of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Nov 17;859:65-74. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11111.x. PMID: 9928370.
177. Harrison P, Alsousou J. The state of the art and future of PRP therapy. *Platelets*. 2021 Feb;32(2):150-151. DOI: 10.1080/09537104.2020.1869718. PMID: 33463374. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/33463374>
178. Hasegawa, Saya & Uchiyama, Miyuki & Sakai, Yuki & Nakamura, Toshimi & Abe, Yuzo & Sato, Soh. A case report of generalized chronic periodontitis with traumatic occlusion. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)*. 56. 203-208. 10.2329/periodo.56.203.
179. Hayata M, et al. The periodontopathic bacterium *Fusobacterium nucleatum* induced proinflammatory cytokine production by human respiratory epithelial cell lines and in the lower respiratory organs in mice. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53.1:49-61.

180. Hennigs J. K., Matuszcak C., Trepel M., Körbelin J. (2021). Vascular endothelial cells: Heterogeneity and targeting approaches. *Cells* 10, 2712. doi: 10.3390/cells10102712 [DOI] [PMC free article]
181. Heo J, Kang H. Platelet-derived growth factor-stimulated pulmonary artery smooth muscle cells regulate pulmonary artery endothelial cell dysfunction through extracellular vesicle miR-409-5p. *Biological Chemistry*. 2024 Mar;405(3):203-215. DOI: 10.1515/hsz-2023-0222. PMID: 37903646. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/37903646>
182. Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, McDermott M. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res*. 2019 Jan 28;8:F1000 Faculty Rev-111. doi: 10.12688/f1000research.17023.1. PMID: 30755793; PMCID: PMC6352924. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755793/>
183. Holst O, Ulmer AJ, Brade H, Flad HD, Rietschel ET. Biochemistry and cell biology of bacterial endotoxins. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1996 Dec 1;16(2):83-104. doi: 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00126.x. PMID: 8988390.
184. Holtfreter B., Empen K., Gläser S., Lorbeer R., Völzke H., Ewert R., et al. (2013). Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: a cross-sectional study. *PLoS. One* 8, e84603. doi: 10.1371/journal.pone.0084603 [DOI]
185. Hsu M-C, Pan M-R, Hung W-C. Two Birds, One Stone: Double Hits on Tumor Growth and Lymphangiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3. *Cells*. 2019;8(3):270. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8030270>
186. Huang JX, Lee YH, Leong PY, Wei JC. Personalized tapering of tumor necrosis factor inhibitor in axial spondyloarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2024 Jan;27(1):e15008. DOI: 10.1111/1756-185x.15008. PMID: 38140850. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38140850>
187. Huang X, Li Y, Zhang J, Feng Q. Linking Periodontitis with Inflammatory Bowel Disease through the Oral-Gut Axis: The Potential Role of *Porphyromonas gingivalis*. *Biomedicines*. 2024 Mar;12(3):685. DOI: 10.3390/biomedicines12030685.

188. Hussien GG, ALI OH. Evaluation of salivary Tumor Necrosis Factor-Alpha in patients with hypothyroidism and periodontitis: A Case-Control Study. *Mustansiria dental journal*. 2023;19.1:92-106.
189. Ishii Y, Hamashima T, Yamamoto S, Sasahara M. Pathogenetic significance and possibility as a therapeutic target of platelet derived growth factor. *Pathology International*. 2017 May;67(5):235-246. DOI: 10.1111/pin.12530. PMID: 28393435. Available at: <https://europepmc.org/article/med/28393435>
190. Ito Y. [Action mechanism of growth factors]. *Nihon Rinsho*. 2008 May;66(5):873-80. Japanese. PMID: 18464504.
191. Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. *Periodontol 2000*. 2018 Feb;76(1):116-130. doi: 10.1111/prd.12150. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29193334. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193334/>
192. Jain P, Ved A, Dubey R, Singh N, Parihar AS, Maytreeye R. Comparative Evaluation of Serum Tumor Necrosis Factor α in Health and Chronic Periodontitis: A Case–Control Study. *Contemporary Clinical Dentistry* 11(4):p 342-349, Oct– Dec 2020. MID: 33850400; PMCID: PMC8035841.
193. Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 7-14;63(1):1-11. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.019. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24140662.
194. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2719. doi: 10.3390/ijms22052719. PMID: 33800290; PMCID: PMC7962638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962638/>
195. Jaseem M, Alungal S, Dhiyaneswaran, Shamsudeen J. Effectiveness of autologous PRP therapy in chronic nonhealing ulcer: A 2-year retrospective descriptive study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020 Jun;9(6):2818-2822. DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_177_20. PMID: 32984132; PMCID: PMC7491759. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/32984132>

196. Jensen AB, Ennibi OK, Ismaili Z, Poulsen K, Haubek D. The JP2 genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and marginal periodontitis in the mixed dentition. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016 Jan;43(1):19-25. DOI: 10.1111/jcpe.12486. PMID: 26659719. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/26659719>
197. Jiang Y, Yu M, Hu X, Han L, Yang K, Ba H, Zhang Z, Yin B, Yang XP, Li Z, Wang J. STAT1 mediates transmembrane TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. *Cell Death Differ*. 2017 Apr;24(4):660-671. doi: 10.1038/cdd.2016.162. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28186502; PMCID: PMC5384023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186502/>
198. Jo CH, Lee SY, Yoon KS, Oh S, Shin S. Allogenic Pure Platelet-Rich Plasma Therapy for Rotator Cuff Disease: A Bench and Bed Study. *The American Journal of Sports Medicine*. 2018 Nov;46(13):3142-3154. DOI: 10.1177/0363546518800268. PMID: 30311796. Available at: <https://europepmc.org/article/med/30311796>
199. Josephs SF, Ichim TE, Prince SM, Kesari S, Marincola FM, Escobedo AR, Jafri A. Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. *J Transl Med*. 2018 Aug 31;16(1):242. doi: 10.1186/s12967-018-1611-7. PMID: 30170620; PMCID: PMC6119315. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170620/>
200. Joukov, Vladimir & Pajusola, K & Kaipainen, A & Chilov, Dmitri & Lahtinen, I & Kukk, E & Saksela, O & Kalkkinen, N & Alitalo, K. (1996). A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *The EMBO journal*. 15. 290-98. 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00521.x.
201. Jung YJ, Jun HK, Choi BK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses invasion of *Fusobacterium nucleatum* into gingival epithelial cells. *Journal of oral microbiology*. 2017;9.1:1320193. DOI: 10.1080/20002297.2017.1320193
202. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49-62. doi:

- 10.1038/nrrheum.2015.169. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26656660; PMCID: PMC4809675. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656660/>
203. Karci B, Savas HB. Comparison of the level of growth factors in injectable platelet- rich fibrin obtained from healthy individuals and patients with chronic periodontitis. Research Square; 2024.
204. Kato Y, Yamada S, Chavez J. Can platelet-rich plasma therapy save patients with ulnar collateral ligament tears from surgery? Regen Ther. 2019 Mar 22;10:123-126. doi: 10.1016/j.reth.2019.02.004. PMID: 30963080; PMCID: PMC6434065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434065/>
205. Kim KH, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, Moon JH, Zhong J, Fu K, Lenglin F, Yoo JA, Bilan PJ, Klip A, Nagy A, Kim JR, Park JG, Hussein SM, Doh KO, Hui CC, Sung HK. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. Cell Res. 2017 Nov;27(11):1309-1326. doi: 10.1038/cr.2017.126. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29039412; PMCID: PMC5674160. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29039412/>
206. Kittaka M, Yoshimoto T, Levitan ME, Urata R, Choi RB, Teno Y, Xie Y, Kitase Y, Prideaux M, Dallas SL, Robling AG, Ueki Y. Osteocyte RANKL Drives Bone Resorption in Mouse Ligature-Induced Periodontitis. J Bone Miner Res. 2023 Oct;38(10):1521-1540. doi: 10.1002/jbmr.4897. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37551879; PMCID: PMC11140853.
207. Klineberg I., S. Erckert. Functional Occlusion in Restorative Dentistry and Prosthodontics // Hardcover, Reference Science Pages. 2016. Доступно з: <https://www.sciencedirect.com/book/9780723438090/functional-occlusion-in-restorative-dentistry-and-prosthodontics>
208. Kobayashi E, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Chappuis V, Buser D, Schaller B, D'óri F, Miron RJ. Effects of platelet rich plasma (PRP) on human gingival fibroblast, osteoblast and periodontal ligament cell behaviour. BMC Oral Health. 2017 Jun 2;17(1):91.

209. Koivunotko E, Koivuniemi R, Monola J, et al. Cellulase-assisted platelet-rich plasma release from nanofibrillated cellulose hydrogel enhances wound healing. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*. 2024 Mar;368:397-412. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.02.041. PMID: 38423475. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38423475>
210. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*. 2019 Jul 31;8(8):1135. doi: 10.3390/jcm8081135. PMID: 31370168; PMCID: PMC6723779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723779/>
211. Kotyla PJ. Bimodal Function of Anti-TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 12;19(6):1739. doi: 10.3390/ijms19061739. PMID: 29895751; PMCID: PMC6032136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895751/>
212. **Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R. P., Jung F. (2019). Vascular endothelial cell biology: An update. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 4411. doi: 10.3390/ijms20184411 [DOI]**
213. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Dec;11(4):624-634. doi: 10.1007/s12178-018-9527-7. PMID: 30353479; PMCID: PMC6220007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353479/>
214. Lee J, Lee S, Ahmad T, Madhurakkat Perikamana SK, Lee J, Kim EM, Shin H. Human adipose-derived stem cell spheroids incorporating platelet-derived growth factor (PDGF) and bio-minerals for vascularized bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2020 Oct;255:120192. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120192. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32559565. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559565/>
215. Lee YE, Lee SH, Kim WU. Cytokines, Vascular Endothelial Growth Factors, and PlGF in Autoimmunity: Insights From Rheumatoid Arthritis to Multiple Sclerosis. *Immune Netw*. 2024 Feb 16;24(1):e10. doi: 10.4110/in.2024.24.e10.

- PMID: 38455464; PMCID: PMC10917575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10917575/>
216. Lektemur Alpan A, Torumtay Cin G, Kızıldağ A, et al. Evaluation of the effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) in wound healing and growth factor release in rats: a split-mouth study. *Growth Factors* (Chur, Switzerland). 2024 Feb;42(1):36-48. DOI: 10.1080/08977194.2023.2289375. PMID: 38058166. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38058166>
217. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj-Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkestian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Dent J*. 2017 Dec;67(6):332-343. doi: 10.1111/idj.12317. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28646499; PMCID: PMC5724709.
218. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989 Dec 8;246(4935):1306-9. doi: 10.1126/science.2479986. PMID: 2479986.
219. Li F, Wu S, Xie H, Wang W, Wang J, Jia C, Xie C, Zhang X. Association between the Platelet-Derived Growth Factor/Platelet-Derived Growth Factor Receptor System and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Mar 7;2022:6221673. doi: 10.1155/2022/6221673. Retraction in: *Comput Math Methods Med*. 2023 Jun 28;2023:9781871. PMID: 35295202; PMCID: PMC8920641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920641/>
220. Li J, Hu W, Zhang R, et al. PDGF-C promotes cell proliferation partially via downregulating BOP1. *Cell Biology International*. 2023 Dec;47(12):1942-1949. DOI: 10.1002/cbin.12082. PMID: 37615370. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/37615370>
221. Li JS, Zheng PF, Rong JJ, et al. Platelet-derived growth factor subunit-B mediating the effect of dickkopf-1 on acute myocardial infarction risk: a two-step Mendelian randomization study. *Aging*. 2024 Jan;16(1):701-713. DOI: 10.18632/aging.205413. PMID: 38175715; PMCID: PMC10817415. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38175715>

222. Li Q, Ouyang X, Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:998313.
223. Liao X, Liang JX, Li SH, Huang S, Yan JX, Xiao LL, Song JX, Liu HW. Allogeneic Platelet-Rich Plasma Therapy as an Effective and Safe Adjuvant Method for Chronic Wounds. *J Surg Res*. 2020 Feb;246:284-291. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.019. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622885. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622885/>
224. Lim H, Lee SH, Lee HT, Lee JU, Son JY, Shin W, Heo YS. Structural Biology of the TNF α Antagonists Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 7;19(3):768. doi: 10.3390/ijms19030768. PMID: 29518978; PMCID: PMC5877629. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518978/>
225. Llorián-Salvador M, González-Rodríguez S. Painful Understanding of VEGF. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 6;9:1267. doi: 10.3389/fphar.2018.01267. PMID: 30459621; PMCID: PMC6232229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232229/>
226. Long J. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) impairs the motility and immune function of human mature dendritic cells through the VEGF receptor 2-RhoA-cofilin1 pathway. *Cancer Science*. 2019;110.8:2357-2367. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14091>
227. López-Valverde N, et al. Systematic review and meta-analysis of the antioxidant capacity of lycopene in the treatment of periodontal disease. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2024;11:1309851.
228. Lucas H, Bartold PM, Dharmapatni AA, Holding CA, Haynes DR. Inhibition of apoptosis in periodontitis. *J Dent Res*. 2010 Jan;89(1):29-33. doi: 10.1177/0022034509350708. PMID: 19948942.
229. M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, Sun X, Mao Y, He B, Hou Y, Zhou Y, Zhou Q, Ma J, Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019 Jun;46(6):608-622. doi: 10.1111/jcpe.13112. PMID: 30989678.

230. Machado V, Botelho J, Proença L, Alves R, Oliveira MJ, Amaro L, Águas A, Mendes JJ. Periodontal status, perceived stress, diabetes mellitus and oral hygiene care on quality of life: a structural equation modelling analysis. BMC Oral Health. 2020 Aug 20;20(1):229. DOI: [10.1186/s12903-020-01219-y](https://doi.org/10.1186/s12903-020-01219-y)
231. Machado V, Botelho J, Proença L, Mendes JJ. Self-reported illness perception and oral health-related quality of life predict adherence to initial periodontal treatment. J. Clin. Periodontol. 2020;47:1209-1218. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13337>
232. Madureira DF, et al. Tumor necrosis factor-alpha in gingival crevicular fluid as a diagnostic marker for periodontal diseases: a systematic review. Journal of Evidence Based Dental Practice. 2018;18.4:315-331.
233. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2011 Jan;7(1):55-63. doi: 10.1586/eci.10.90. PMID: 21162650.
234. Mahanonda R, Champaiboon C, Subbalekha K, Sa-Ard-Iam N, Yongyuth A, Isaraphithakkul B, Rerkyen P, Charatkulangkun O, Pichyangkul S. Memory T cell subsets in healthy gingiva and periodontitis tissues. J Periodontol. 2018 Sep;89(9):1121-1130. doi: 10.1002/JPER.17-0674. Epub 2018 Aug 16. PMID: 29790576.
235. Majdi Abunemer R, Saifuddin Shaheen R, Abudullah Alghamdi R. Correlation of anti-TNF-a biological therapy with periodontal conditions and osteonecrosis in autoimmune patients: A systematic review. Saudi Dent J. 2023 Nov;35(7):785-796. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.07.006. Epub 2023 Jul 6. PMID: 38025596; PMCID: PMC10658390.
236. Makhmutova A.F., Nasibullin A.M., Akhmerov R.R., Ovechkina M.V. Rezultaty kompleksnogo lecheniya zabolevaniy parodonta s ispol'zovaniem bogatoy trombotsitami autoplazmy.
Vestnik RUDN, ser. Meditsina. 2008;(2):5-10.

237. Meil D., Immunologiya: uchebnoe posobie / D. Meil, J. Brostoff, A. Roit; per. s angl. – M.: Logosphaera, 2007. – 556 s. Доступно з: http://lib.ysu.am/disciplines_bk/ddc3826d74a78d400c406452b9d7cf7b.pdf
238. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(2):455-467. PMID: 30173249. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173249/>
239. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, Gabrielli EM, Lonati AC, Moja L, Cinquini M, Marino V, Matucci A, Milano GM, Tocci G, Scarpa R, Goletti D, Cantini F. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783. PMID: 27924643.
240. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? Clin Oral Investig. 2017 Nov;21(8):2619-2627.
241. Mishchenko V.P., Mishchenko I.V. Fiziologiya sistemy gemostaza. - Poltava. 2003. - ООО "ASMI" - 124 s. Доступно з: <https://repository.pdmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/ff414a1b-2e68-4bcd-b1f2-9031af1f4cb5/content>
242. Molli VLP, Kissa J, Baraniya D, et al. Bacteriome analysis of Aggregatibacter actinomycetemcomitans -JP2 genotype-associated Grade C periodontitis in Moroccan adolescents. Frontiers in Oral Health.2023;4:1288499.
243. Moroni F, Ammirati E, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. Mediators Inflamm. 2019 Apr 4;2019:7434376. doi: 10.1155/2019/7434376. PMID: 31089324; PMCID: PMC6476044.

244. Muller WA. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:323-44. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130224. PMID: 21073340; PMCID: PMC3628537.
245. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S17-S27. doi: 10.1111/jcpe.12937. PMID: 29926503.
246. Murakami, Masahiro, Signaling Required for Blood Vessel Maintenance: Molecular Basis and Pathological Manifestations, *International Journal of Vascular Medicine*, 2012, 293641, 15 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/293641>
247. Nakajima R, Saita Y, Kobayashi Y, et al. Comparison of bioactive substances in novel-developed freeze-dried platelet-rich plasma (PRP) and activated normal PRP, and investigation of bioactive substance levels after long-term storage. *Regenerative Therapy.* 2024 Dec;27:200-206. DOI: 10.1016/j.reth.2024.03.021. PMID: 38571893; PMCID: PMC10990710.
248. Nauwelaers AK, Van Oost L, Peers K. Evidence for the use of PRP in chronic midsubstance Achilles tendinopathy: A systematic review with meta-analysis. *Foot Ankle Surg.* 2021 Jul;27(5):486-495. doi: 10.1016/j.fas.2020.07.009. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32798020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798020/>
249. Nazaroff J, Oyadomari S, Brown N, Wang D. Reporting in clinical studies on platelet-rich plasma therapy among all medical specialties: A systematic review of Level I and II studies. *Plos one.* 2021 ;16(4):e0250007. DOI: 10.1371/journal.pone.0250007. PMID: 33891618; PMCID: PMC8064527. Available at: <https://europepmc.org/article/med/33891618>
250. Ozkocer O, Ozkocer SE, Guler B, Uraz Corekci A, Elmas C, Yalim M. Immunohistochemical analysis with apoptosis and autophagy markers in periodontitis and peri-implantitis: Clinical comparative study. *J Periodontal Res.* 2023 Apr;58(2):456-464. doi: 10.1111/jre.13106. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36755315.

251. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019 Nov 5;11(3):30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z. PMID: 31685798; PMCID: PMC6828663.
252. Pan W. et al. Traumatic occlusion aggravates bone loss during periodontitis and activates Hippo-YAP pathway. *Journal of Clinical Periodontology.* 2019;46.4:438-447. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13065>
253. Pandey AK, et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension.* 2018;71.2:1-8. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271>
254. Passanezi E, Campos APS. Role of occlusion in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2019;79(1):129-150. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12251>
255. Pattamapun K, Tiranathanagul S, Yongchaitrakul T, Kuwatanasuchat J, Pavasant P. Activation of MMP-2 by Porphyromonas gingivalis in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res.* 2003 Apr;38(2):115-21. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.01650.x. PMID: 12608904.
256. Peach CJ, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *International journal of molecular sciences.* 2018;19.4:1264. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>
257. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, Listl S, Celeste RK, Guarnizo-Herreño CC, Kearns C, Benzian H, Allison P, Watt RG. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet.* 2019 Jul 20;394(10194):249-260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8. Erratum in: *Lancet.* 2019 Sep 21;394(10203):1010. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32079-3. PMID: 31327369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593717/>
258. Piharevskyi V.Ye. Lyzosomal'no-kationnyi test i perspektyvy yogo zastosuvannya v patomorfologichnii i laboratornii diaknozytsi. *Arkh. patol.* 1979. No. 1. P. 74-80

259. Profirovic J, Strekalova E, Urao N, Krbanjevic A, Andreeva AV, Varadarajan S, Fukai T, Hen R, Ushio-Fukai M, Voyno-Yasenetskaya TA. A novel regulator of angiogenesis in endothelial cells: 5-hydroxytryptamine 4 receptor. *Angiogenesis*. 2013 Jan;16(1):15-28. doi: 10.1007/s10456-012-9296-7. Epub 2012 Aug 18. PMID: 22903372; PMCID: PMC3656662.
260. Prost D, Bardot T, Baud A, et al. Long term improvement of knee osteoarthritis after injection of single high/very high volume of very pure PRP: A retrospective analysis of patients optimally managed in dedicated centers. *Regenerative Therapy*. 2024 Mar;25:203-212. DOI: 10.1016/j.reth.2023.12.006. PMID: 38234679; PMCID: PMC10792744. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38234679>
261. Pundkar A, Shrivastav S, Chandanwale R, Jaiswal AM, Goyal S. Vasopressin-Induced Gangrene of the Bilateral Foot Digits and Right Index Finger Managed With Platelet-Rich Plasma Treatment. *Cureus*. 2024 Jan;16(1):e52229. DOI: 10.7759/cureus.52229. PMID: 38352093; PMCID: PMC10861378. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38352093>
262. Qiao J, An N, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets*. 2017 Dec;28(8):774-778. DOI: 10.1080/09537104.2016.1267338. PMID: 28277063. Available at: <https://europepmc.org/article/med/28277063>
263. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. (2013) The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 9(10): 1057–1069. doi.org/10.7150/ijbs.7502. Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-208852-endotelialna-disfunktsiya-pri-covid-19-oglyad-literaturi?utm_source=chatgpt.com)
264. Ramaswamy Reddy SH, Reddy R, Babu NC, Ashok GN. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018 Sep-Dec;22(3):367-374. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_93_18. PMID: 30651682; PMCID: PMC6306612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306612/>

265. Relationship of Medication Intake and Systemic Conditions with Periodontitis: A Retrospective Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2023 Oct;13(10):1480. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13101480>
266. Rieg AD, Suleiman S, Anker C, Bünting NA, Verjans E, Spillner J, Kalverkamp S, von Stillfried S, Braunschweig T, Uhlig S, Martin C. Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB regulates the airway tone via activation of MAP2K, thromboxane, actin polymerisation and Ca²⁺-sensitisation. *Respir Res*. 2022 Jul 15;23(1):189. doi: 10.1186/s12931-022-02101-x. PMID: 35841089; PMCID: PMC9287894. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35841089/>
267. Ryu JJ, Jang CH. A liquid crystal-based biosensor for sensitive detection of tumor necrosis factor-alpha. *Mikrochimica Acta*. 2023 Dec;191(1):55. DOI: 10.1007/s00604-023-06125-y. PMID: 38153588. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38153588>
268. Sacco R, Shah S, Leeson R, Moraschini V, de Almeida Barros Mourão CF, Akintola O, Lalli A. Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jan;58(1):25-33. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.09.023. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31645276.
269. Saddala MS, Huang H. Identification of novel inhibitors for TNF α , TNFR1 and TNF α -TNFR1 complex using pharmacophore-based approaches. *J Transl Med*. 2019 Jul 2;17(1):215. doi: 10.1186/s12967-019-1965-5. PMID: 31266509; PMCID: PMC6604280. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266509/>
270. Sadeghi-Ardebili M, Hasannia S, Dabirmanesh B, Khavari-Nejad RA. Functional characterization of the dimeric form of PDGF-derived fusion peptide fabricated based on theoretical arguments. *Scientific Reports*. 2024 Jan;14(1):1003. DOI: 10.1038/s41598-024-51707-2. PMID: 38200288; PMCID: PMC10781716. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38200288>
271. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J*. 2010 Dec 23;4:302-

12. doi: 10.2174/1874192401004010302. PMID: 21339899; PMCID: PMC3040999.
272. Schär MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nesic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 May;473(5):1635-43. doi: 10.1007/s11999-015-4192-2. PMID: 25690170; PMCID: PMC4385378.
273. Sen U, Tyagi N, Patibandla PK, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM, Lominadze D. Fibrinogen-induced endothelin-1 production from endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009 Apr;296(4):C840-7. doi: 10.1152/ajpcell.00515.2008. Epub 2009 Feb 4. PMID: 19193866; PMCID: PMC2670653.
274. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983 Feb 25;219(4587):983-5. doi: 10.1126/science.6823562. PMID: 6823562.
275. Serikova OV, Shumilovich BR, Filippova ZA, et al. Nuclear aberrations in the gingival epithelium of patients with chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2023 Jul-Aug;27(4):374-380.
276. Shah R, M G T, Thomas R, A B TK. Advanced platelet rich fibrin demonstrates improved osteogenic induction potential in human periodontal ligament cells, growth factor production and mechanical properties as compared to leukocyte and platelet fibrin and injectable platelet rich fibrin. *Oral Maxillofac Surg*. 2024 Mar;28(1):413-424. doi: 10.1007/s10006-023-01160-8. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37269407.
277. Shao, Y., Cheng, Z., Li, X. *et al*. Immunosuppressive/anti-inflammatory cytokines directly and indirectly inhibit endothelial dysfunction- a novel mechanism for maintaining vascular function. *J Hematol Oncol* 7, 80 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13045-014-0080-6>

278. Shazam H, Shaikh F, Hussain Z. Bone Turnover Markers in Chronic Periodontitis: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Jan 19;12(1):e6699. doi: 10.7759/cureus.6699. PMID: 32104633; PMCID: PMC7032598.
279. Shevchuk M. M. Клінічні аспекти захворювань тканин пародонта (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2018. DOI:[10.11603/2415-8798.2018.2.9088](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9088)
280. Shim JW, Madsen JR. VEGF signaling in neurological disorders. *International journal of molecular sciences*. 2018;19.1:275. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19010275>
281. Shmatko V. I. Issledovanie urovnya kletочноy i gumoral'noy sensibilizatsii k allogennym antigenam nervnoy i soedinitel'noy tkani u bol'nykh khronicheskim parodontitom / V. I. Shmatko, O. F. Mel'nikov, E. P. Vesova // *Sovrem. Stomatologiya*. - 2006. - № 2. - S. 49-51.
282. Shrestha S, et al. Assessment of tumor necrosis factor-alpha in gingivitis and periodontitis patients. *Ried*. 2017;25:6.
283. Singh M, Thakur M, Mishra M, Yadav M, Vibhuti R, Menon AM, Nagda G, Dwivedi VP, Dakal TC, Yadav V. Gene regulation of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): A molecule with multiple functions. *Immunol Lett*. 2021 Dec;240:123-136. doi: 10.1016/j.imlet.2021.10.007. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34715236.
284. Sirisereephap K, Maekawa T, Tamura H, et al. Osteoimmunology in Periodontitis: Local Proteins and Compounds to Alleviate Periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 May;23(10):5540.
285. Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, Kuttikrishnan S, Tsakou M, Alali FQ, Dermime S, Mohammad RM, Uddin S. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(4):339-351. doi: 10.2174/1570161115666170105124038. PMID: 28056756. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056756/>

286. Skurska A, Chwiedosik M, Ślebioda Z. Adjunctive use of platelet-rich fibrin in surgical treatment of furcation defects: A systematic review. *Advances in Medical Sciences*. 2023 Sep;68(2):366-371.
287. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Dzink, J.L. and Hillman, J.D. (1988), Associations between microbial species in subgingival plaque samples. *Oral Microbiology and Immunology*, 3: 1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1988.tb00596.x>
288. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2009 Sep 15;78(6):539-52. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.029. Epub 2009 May 4. PMID: 19413999; PMCID: PMC2730638.
289. Steyers CM 3rd, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014 Jun 25;15(7):11324-49. doi: 10.3390/ijms150711324. PMID: 24968272; PMCID: PMC4139785.
290. Su L, Xu C, Huang H, et al. Effects of tumor necrosis factor- α inhibitors on lipid profiles in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024 ;15:1354593. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1354593. PMID: 38500874; PMCID: PMC10944886. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38500874>
291. Sun H, Wang X, Ma L, et al. CNPY2 governs PDGF-BB-treated vascular smooth muscle cell proliferation, migration and phenotypic transformation via the Akt/mTOR/GSK-3 β signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2024 May;27(5):197. DOI: 10.3892/etm.2024.12485. PMID: 38544560; PMCID: PMC10966647. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38544560>
292. **Sun L, Girnary M, Wang L, Jiao Y, Zeng E, Mercer K, et al. IL-10 Dampens an IL-17-Mediated Periodontitis-Associated Inflammatory Network. *J Immunol* (2020) 204:2177–91. doi: 10.4049/jimmunol.1900532 [DOI]**
293. Sun Z, Fukui M, Taketani S, et al. Predominant control of PDGF/PDGF receptor signaling in the migration and proliferation of human adipose-derived stem cells under culture conditions with a combination of growth factors. *Experimental*

- and Therapeutic Medicine. 2024 Apr;27(4):156. DOI: 10.3892/etm.2024.12444. PMID: 38476902; PMCID: PMC10928992. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38476902>
294. Szebeni B, Veres-Székely A, Pap D, et al. Extracellular vesicles of patients on peritoneal dialysis inhibit the TGF- β and PDGF-B mediated fibrotic processes. Research Square; 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3870253/v1. Available at: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR790707>
295. Takahashi N, et al. Gingival epithelial barrier: regulation by beneficial and harmful microbes. Tissue barriers. 2019;7.3:e1651158.
296. Talapphet N, Huh CS, Kim MM. Development of gold nanocluster complex for the detection of tumor necrosis factor-alpha based on immunoassay. Journal of Immunological Methods. 2024 Apr;527:113648. DOI: 10.1016/j.jim.2024.113648. PMID: 38373541. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38373541>
297. Tamura R. et al. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: perspectives for therapeutic implications. Medical Oncology. 2020;37:1-14. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-019-1329-2>
298. Tang L, Cai S, Lu X, et al. Platelet-Derived Growth Factor Nanocapsules with Tunable Controlled Release for Chronic Wound Healing. Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany). 2024 Jan:e2310743. DOI: 10.1002/smll.202310743. PMID: 38263812. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38263812>
299. Tashpulatova K. et al. Technique for eliminating traumatic occlusion in patients using Implant-supported bridges. European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2020;7.2:6189-6193.
300. Teles RP, Gursky LC, Faveri M, Rosa EA, Teles FR, Feres M, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2010 Apr;37(4):313-23. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01534.x. PMID: 20447254; PMCID: PMC2910519.

301. Terman BI, Carrion ME, Kovacs E, Rasmussen BA, Eddy RL, Shows TB. Identification of a new endothelial cell growth factor receptor tyrosine kinase. *Oncogene*. 1991 Sep;6(9):1677-83. PMID: 1656371.
302. Theis V, Theiss C. VEGF - A Stimulus for Neuronal Development and Regeneration in the CNS and PNS. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(6):589-597. doi: 10.2174/1389203719666180104113937. PMID: 29299985. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299985/>
303. Theodoraki E, Orfanoudaki E, Foteinogiannopoulou K, Andreou NP, Gazouli M, Koutroubakis IE. Effect of antinuclear antibodies on pharmacokinetics of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Mar;37(3):639-646. doi: 10.1007/s00384-021-04091-6. Epub 2022 Jan 11. Erratum in: *Int J Colorectal Dis*. 2022 Mar;37(3):647-648. doi: 10.1007/s00384-022-04100-2. PMID: 35013823.
304. Thng ZX, Regenold J, Bromeo AJ, et al. Challenges for further successful development of tumor necrosis factor targeting therapies for uveitis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2024 Feb;33(2):95-104. DOI: 10.1080/13543784.2024.2311186. PMID: 38299551. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38299551>
305. Tiranathanagul S, Pattamapun K, Yongchaitrakul T, Pavasant P. MMP-2 activation by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* supernatant in human PDL cells was corresponded with reduction of TIMP-2. *Oral Dis*. 2004 Nov;10(6):383-8. doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01044.x. PMID: 15533216.
306. Tischer T, Bode G, Buhs M, Marquass B, Nehrer S, Vogt S, Zinser W, Angele P, Spahn G, Welsch GH, Niemeyer P, Madry H. Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage - German working group position statement. *J Exp Orthop*. 2020 Sep 3;7(1):64. doi: 10.1186/s40634-020-00282-2. PMID: 32885339; PMCID: PMC7471237. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885339/>
307. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global

- action. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017 Apr 17;44(5):456-462. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
308. Tóthová L, Celec P. Oxidative stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis. *Frontiers in physiology*. 2017;8:1055.
309. Tuknayat A, Bhalla M, Thami GP. Platelet-rich plasma is a promising therapy for melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Aug;20(8):2431-2436. doi: 10.1111/jocd.14229. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34013618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013618/>
310. Ucuzian AA, Gassman AA, East AT, Greisler HP. Molecular mediators of angiogenesis. *J Burn Care Res*. 2010 Jan-Feb;31(1):158-75. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181c7ed82. PMID: 20061852; PMCID: PMC2818794.
311. Uemura Y, Hiroshima Y, Tada A, Murakami K, Yoshida K, Inagaki Y, Kuwahara T, Murakami A, Fujii H, Yumoto H. Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Stimulate Gingival Epithelial Cells to Induce Pro-Inflammatory Cytokines via the MAPK and STING Pathways. *Biomedicines*. 2022; 10(10):2643.
312. Urits I, Viswanath O, Galasso AC, Sottosani ER, Mahan KM, Aiudi CM, Kaye AD, Orhurhu VJ. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Low Back Pain: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 3;23(7):52. doi: 10.1007/s11916-019-0797-6. PMID: 31270622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270622/>
313. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol*. 2005 Jan;7(1):3-7. PMID: 15736889; PMCID: PMC1351013.
314. Vasil'ev YL, Kytko OV, Smetneva NS, Goloborodova IV, Nelipa MV. The morphofunctional features of platelets against the background of metabolic syndrome in patients with generalized marginal periodontitis. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2019 Jan - Feb;13(1):730-733. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.057. PMID: 30641796. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/30641796>

315. **Vasudev D, Vasudeva D, Garg A, Rani M. Platelet rich fibrin (PRF) and its application in oral surgery: A literature review. J Oral Med, Oral Surg, Oral Pathol, Oral Radiol. 2023;9:14–17. [[Google Scholar](#)]**
316. Vaupel P, Multhoff G. Accomplices of the hypoxic tumor microenvironment compromising antitumor immunity: adenosine, lactate, acidosis, vascular endothelial growth factor, potassium ions, and phosphatidylserine. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:310914. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01887>
317. Verma UP, Yadav RK, Dixit M, Gupta A. Platelet-rich fibrin: A paradigm in periodontal therapy-a systematic review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017;7:227–33.
318. Villoria GEM, Fischer RG, Tinoco EMB, Meyle J, Loos BG. Periodontal disease: A systemic condition. *Periodontol 2000*. 2024 Oct;96(1):7-19. doi: 10.1111/prd.12616. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39494478; PMCID: PMC11579822.
319. Vladulescu D, Scurtu LG, Simionescu AA, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Dermatology: Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Biomedicines*. 2023 Dec;12(1):7. DOI: 10.3390/biomedicines12010007. PMID: 38275368; PMCID: PMC10813350. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38275368>
320. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012 Feb 23;73(4):638-52. doi: 10.1016/j.neuron.2012.02.008. PMID: 22365541; PMCID: PMC3319438.
321. Wang L, Li XH, Ning WC. Evaluation of ICAM-1 and VCAM-1 Gene Polymorphisms in Patients with Periodontal Disease. *Med Sci Monit*. 2016 Jul 8;22:2386-91. doi: 10.12659/msm.896979. PMID: 27391418; PMCID: PMC4948659.
322. Wang PL, Ohura K. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts-CD14 and Toll-like receptors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(2):132-42. doi: 10.1177/154411130201300204. PMID: 12097356.
323. Wang X, Fok MR, Pelekos G, Jin L, Tonetti MS. Increased local concentrations of growth factors from leucocyte- and platelet-rich fibrin do not translate into improved alveolar ridge preservation: An intra-individual

- mechanistic randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2022 Sep;49(9):889-898. doi: 10.1111/jcpe.13688. Epub 2022 Jul 17. PMID: 35734895.
324. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2018 Jan;29(1):48-55. doi: 10.1080/09537104.2017.1293807. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28351189.
325. Wei Yu et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021:3509-3522.
326. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the intracrine functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021;11.1:128. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11010128>
327. Woo P, Murry T. Platelet Rich Plasma (PRP) Treatment in Recalcitrant, Bilateral Phono-traumatic Lesions. *Journal of Voice : Official Journal of the Voice Foundation*. 2024 Mar:S0892-1997(24)00033-X. DOI: 10.1016/j.jvoice.2024.02.012. PMID: 38461100. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38461100>
328. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1765-9. doi: 10.1126/science.288.5472.1765. PMID: 10846153.
329. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016 Mar 15;44(3):450-462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015. PMID: 26982353; PMCID: PMC4794754.
330. Xu F, Zhou D, Meng X, Wang X, Liu C, Huang C, Li J, Zhang L. Smad2 increases the apoptosis of activated human hepatic stellate cells induced by TRAIL. *Int Immunopharmacol*. 2016 Mar;32:76-86. doi: 10.1016/j.intimp.2016.01.013. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802603.
331. Yamato M, Watanabe N, Yano K. PRP therapy classification. *Regenerative Therapy*. 2015 Dec;2:1. DOI: 10.1016/j.reth.2015.07.001. PMID: 31245452; PMCID: PMC6581781. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/31245452>

332. Yang B, Pang X, Li Z, Chen Z, Wang Y. Immunomodulation in the Treatment of Periodontitis: Progress and Perspectives. *Front Immunol.* 2021 Nov 19;12:781378. doi: 10.3389/fimmu.2021.781378. PMID: 34868054; PMCID: PMC8640126.
333. Yang Ju, Yan J, Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:350582. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00978>
334. Yang S, Wang J, Brand DD, Zheng SG. Role of TNF-TNF Receptor 2 Signal in Regulatory T Cells and Its Therapeutic Implications. *Front Immunol.* 2018 Apr 19;9:784. doi: 10.3389/fimmu.2018.00784. PMID: 29725328; PMCID: PMC5916970. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916970/>
335. Yarov YY, Tkachenko II, Skripnikov PP, Pavlenkova OO, Pavlenko SS. Differential drug correction cytokine and prostaglandin content in blood and gingival fluid in generalized periodontitis against the background of different responsiveness of the organization. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960).* 2023;76(9):2047-2053. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202309121>
336. YingWang, FeiYang, Yuan Wang, Shuli Deng, RuiZhu. Alterations and correlations in dental plaque microbial communities and metabolome characteristics in patients with caries, periodontitis, and comorbid diseases *BMC Oral Health* 24(1) DOI:[10.1186/s12903-023-03785-3](https://doi.org/10.1186/s12903-023-03785-3)
337. Yokota M, Osuka K, Ohmichi Y, et al. Platelet-derived Growth Factor Activates Pericytes in the Microvessels of Chronic Subdural Hematoma Outer Membranes. *Neurologia Medico-chirurgica.* 2024 Jan;64(1):50-55. DOI: 10.2176/jns-nmc.2023-0079. PMID: 38030262; PMCID: PMC10835575. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38030262>
338. Yoshie H, Taubman MA, Ebersole JL, Smith DJ, Olson CL. Periodontal bone loss and immune characteristics of congenitally athymic and thymus cell-reconstituted athymic rats. *Infect Immun.* 1985 Nov;50(2):403-8. doi: 10.1128/iai.50.2.403-408.1985. PMID: 3876994; PMCID: PMC261965.

339. Yoshimoto T, Fujita T, Ouhara K, Kajiya M, Imai H, Shiba H, Kurihara H. Smad2 is involved in Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced apoptosis. J Dent Res. 2014 Nov;93(11):1148-54. doi: 10.1177/0022034514550041. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25192897; PMCID: PMC4293766.
340. Yoshioka M, Wang PL, Ohura K. [Effect of proteases from Porphyromonas gingivalis on adhesion molecules of human periodontal ligament fibroblast cells]. Nihon Yakurigaku Zasshi. 1997 Dec;110(6):347-55. Japanese. doi: 10.1254/fpj.110.347. PMID: 9503393.
341. You K, Gu H, Yuan Z, Xu X. Tumor Necrosis Factor Alpha Signaling and Organogenesis. Front Cell Dev Biol. 2021 Jul 30;9:727075. doi: 10.3389/fcell.2021.727075. PMID: 34395451; PMCID: PMC8361451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8361451/>
342. You T. et al. IL-17 induces reactive astrocytes and up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) through JAK/STAT signaling. Scientific reports. 2017;7.1:41779. Available at: <https://www.nature.com/articles/srep41779>
343. Yu B, Wang CY. Osteoporosis and periodontal diseases – An update on their association and mechanistic links. Periodontology 2000. 2022 Jun;89(1):99-113.
344. Yuan C, Ma Z, Tong P, et al. Peptidomic changes of saliva after non-surgical treatment of stage I/II generalized periodontitis. Oral Diseases. 2022 Sep;28(6):1640-1651. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.13838>
345. Zeineddine R, Abou Khater D, Mouawad Y, Hamieh C, El-Hussein M. Herpes zoster ophthalmicus (HZO) secondary to platelet-rich plasma (PRP) therapy - A case report. Heliyon. 2023 Dec;9(12):e22815. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22815. PMID: 38144357; PMCID: PMC10746439. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38144357>
346. Zelkha, S.A., Freilich, R.W. and Amar, S. (2010), Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity. Periodontology 2000, 54: 207-221. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00358.x>

347. Zhan C, Zhu Y, Fok MR, Jin L, Han B, Lin Y. Proteome-Wide Mendelian Randomisation Identifies Causal Links of Plasma Proteins With Periodontitis. *Int Dent J*. 2024 Dec;74(6):1258-1265. doi: 10.1016/j.identj.2024.04.019. Epub 2024 May 10. PMID: 38729796; PMCID: PMC11551566.
348. Zhan H, et al. Association of circulating vascular endothelial growth factor levels with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2021;12:674343. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674343>
349. Zhang J, Cao R, Zhang Y, Jia T, Cao Y, Wahlberg E. Differential roles of PDGFR- α and PDGFR- β in angiogenesis and vessel stability. *FASEB J*. 2009 Jan;23(1):153-63. doi: 10.1096/fj.08-113860. Epub 2008 Sep 30. PMID: 18827023.
350. Zhang L, Wei W, Ai X, Kilic E, Hermann DM, Venkataramani V, Bähr M, Doeppner TR. Extracellular vesicles from hypoxia-preconditioned microglia promote angiogenesis and repress apoptosis in stroke mice via the TGF- β /Smad2/3 pathway. *Cell Death Dis*. 2021 Nov 9;12(11):1068. doi: 10.1038/s41419-021-04363-7. PMID: 34753919; PMCID: PMC8578653.
351. Zhang M, Wang J, Jia L, Huang J, He C, Hu F, Yuan L, Wang G, Yu M, Li Z. Transmembrane TNF- α promotes activation-induced cell death by forward and reverse signaling. *Oncotarget*. 2017 Jul 10;8(38):63799-63812. doi: 10.18632/oncotarget.19124. PMID: 28969030; PMCID: PMC5609962.
352. Zhang X, Zhang A, Guan H, et al. The Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection Therapy versus Different Control Groups for Chronic Low Back Pain: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Pain Research*. 2024 ;17:1077-1089. DOI: 10.2147/jpr.s444189. PMID: 38505505; PMCID: PMC10948334. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38505505>
353. Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, Cai Y. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):266. DOI: [10.1186/s12903-021-01600-5](https://doi.org/10.1186/s12903-021-01600-5)
354. Zhao Y, Shao C, Zhou H, Yu L, Bao Y, Mao Q, Yang J, Wan H. Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF- α -induced inflammation by regulating NF-

κ B/NLRP3 signaling pathway. *Phytomedicine*. 2023 Oct;119:155002. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155002. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37572566.

355. Zhou Q. B., Xia W. H., Jing R., Yu B. B., Yang J. Y. (2017). Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: A randomized controlled trial. *J. Periodontol*. 88, 711–722. doi: 10.1902/jop.2017.160447 [\[DOI\]](#)

356. Zhou Z. Y., Zhao W. R., Shi W. T., Xiao Y., Ma Z. L., Xue J. G., et al. (2019). Endothelial-dependent and independent vascular relaxation effect of tetrahydropalmatine on rat aorta. *Front. Pharmacol*. 10. doi: 10.3389/fphar.2019.00336 [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

357. Zhu L, Zhao Q, Yang T, Ding W, Zhao Y. Cellular metabolism and macrophage functional polarization. *Int Rev Immunol*. 2015 Jan;34(1):82-100. doi: 10.3109/08830185.2014.969421. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25340307.

358. Zoellner H, Chapple CC, Hunter N. Microvasculature in gingivitis and chronic periodontitis: disruption of vascular networks with protracted inflammation. *Microsc Res Tech*. 2002 Jan 1;56(1):15-31. doi: 10.1002/jemt.10009. PMID: 11810703.