

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПІКА



ВОЛОВИК ІРИНА АНАТОЛІЇВНА

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

**КОРЕКЦІЯ ГІПОКСІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (ректор – член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Амосова К. М.)

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Борисенко Анатолій Васильович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України,
кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Герелюк Віталій Іванович,**

Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

доктор медичних наук, професор **Петрушанко Тетяна Олексіївна,**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава),
кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Захист відбудеться "11" листопада 2018 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.09 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 10-А.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий "27" березня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

 О. М. Ступницька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікування захворювань пародонта є важливою проблемою стоматології, оскільки безпосередньо пов'язана з розумінням ролі мультифакторності етіологічних чинників та патогенетичних механізмів в розвитку і прогресуванні основних захворювань (В. М. Зубачик, 2005; Г. М. Мельничук, 2008; А. В. Борисенко, 2014; В. І. Біда, 2016).

Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної пародонтології, впровадження новітніх методів, засобів та способів лікування, надзвичайно актуальною і невирішеною залишається проблема підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гінгівіт та генералізований пародонтит (ГП) (М. Ю. Антоненко, 2012).

Численні наукові дослідження присвячені вивченню в тканинах пародонта вільнорадикального (ВРО) та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків мембран клітин, дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі та оксидативного стресу, змінами в діяльності пероксидазної та нітроксидазної систем (V. Bochkov, 2006; L. Artese, 2010; F. D'Aiuto, 2010; Г. Д. Семенюк, 2013; А. В. Островский, 2014; Т. Тіурка, 2016).

З кожним роком продовжує зростати зацікавленість науковців до ролі гіпоксії, судинних розладів, ендотеліальної дисфункції, а також метаболічно-енергетичних змін в патогенезі захворювань пародонта (Г. Ф. Белоклицкая, 1996; Ю. Б. Різник, 2007; В. Н. Raur, 2009; L. Artese, 2010; К. Т. Ng, 2011; И. С. Мащенко, 2012; L. Bentovim, 2012; G. L. Semenza, 2012; В. М. Зубачик, 2013).

Визначна ланка гіпоксичних порушень при запальних та дистрофічно-запальних процесах в тканинах пародонта підтверджується сучасними науковими дослідженнями (Н. Park, 2011; Z. Song, 2012; R. Vasconcelos, 2016; M. Takedachi, 2017). Це зумовлює виникнення сприятливих умов для реалізації пошкоджувальної дії пародонтопатогенних чинників різного генезу (L. Gölz, 2015).

Пошук методів корекції гіпоксії та метаболічних порушень в комплексному лікуванні захворювань пародонта спонукав до широкого використання антигіпоксантів та антиоксидантів (Є. М. Рябоконь, 2010; О. М. Бойченко, 2011; І. Ю. Литовченко, Т. О. Петрушанко, 2011; О. М. Денисюк, 2014; А. К. Ніколішин, 2014).

Поряд з фармакологічними препаратами, методами підвищення оксигенації тканин є киснева терапія: екзогенне уведення кисню, гіпербарична оксигенація тощо (О. С. Сажина, 2008; О. В. Довганич, В. І. Герелюк, 2015; Г. М. Мельничук, 2015). Клінічними дослідженнями підтверджено високу ефективність озонотерапії (И. В. Безрукова, 2002; В. А. Маланчук, А. В. Копчак, 2004; D. Kshitish, 2010; О. В. Деньга, Ю. Г. Чумакова, 2012; І. В. Ковач, 2014; М. В. Макаренко, 2014).

Вищезазначене визначає необхідність розроблення нового ефективного методу корекції гіпоксії. Перспективним є застосування озонотерапії та фармакологічної композиції (ФК) з антигіпоксантом метаболічного типу дії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

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

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

Завдання дослідження:

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

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

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

4. Розробити раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему корекції гіпоксії шляхом застосування озонотерапії та нової ФК в комплексному лікуванні хворих на ХКГ та ГП.

5. Оцінити ефективність розробленої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих молодого віку на ХКГ та ГП у найближчі та віддалені терміни спостереження.

6. Розробити практичні рекомендації щодо заходів по комплексному лікуванню і диспансерному спостереженню хворих на ХКГ та ГП.

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

Предмет дослідження – вплив запропонованої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на ХКГ та ГП початкового–І ступеня, хронічного перебігу; цитотоксичність та властивості запропонованої ФК в експерименті.

Методи дослідження: клінічні (клінічна та індексна оцінка пародонтального та гігієнічного статусів); рентгенологічні; функціональні; біохімічні (вивчення маркерів ПОЛ, антиоксидантної системи (АОС) та метаболічного стану); молекулярно-генетичні (вивчення маркерів гіпоксії, дисфункції ендотелію судин та

метаболічно-енергетичних процесів в пародонті); цитологічні (*in vitro*); експериментальні (*in vivo*); статистичні.

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

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

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

За даними результатів біохімічних досліджень на експериментальній моделі гіпоксії у лабораторних тварин *in vivo* показано цитопротекторні, антиоксидантні, антибактеріальні та метаболічні властивості ФК. На підставі результатів лабораторних досліджень за умов гіпоксії визначено, що її застосування призводило до значного підвищення показників АОС захисту, зниження показників запалення і оксидативного стресу, ефективної нормалізації енергетично-метаболічних процесів.

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

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

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

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

Пріоритетність дисертаційних досліджень підтверджено Патентами України на корисну модель "Фармакологічна композиція "Цитогексизол" (№112434

від 12.12.2016 р.) та "Спосіб лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом застосування озонотерапії та фармакологічної композиції "Цитогексизол" (№111618 від 10.11.2016 р.).

Практичне значення результатів дослідження. На підставі отриманих результатів фундаментальних досліджень особливостей прояву гіпоксії, судинних та метаболічно-енергетичних порушень в тканинах пародонта при різних формах захворювань пародонта встановлено доцільність застосування озонотерапії та фармакологічних препаратів, дія яких патогенетично спрямована на ліквідацію явищ гіпоксії.

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

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

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

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

Результати наукових положень, клінічних та експериментальних розробок дисертаційного дослідження запроваджено у навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ), ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" (м. Полтава), Харківського національного медичного університету, кафедри стоматології №1 Донецького національного медичного університету. Розроблений метод корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта апробовано і запроваджено у практичну діяльність СМЦ НМУ імені О. О. Богомольця та стоматологічних закладів м. Дніпра, м. Краматорська, м. Кривого Рогу, м. Кропивницького, м. Одеси, м. Полтави та м. Харкова.

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

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

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

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

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

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

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

Апробація результатів дисертації.

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

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

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В дослідження включено 109 пацієнтів молодого віку 18-30 років, серед них 47 (43,1%) чоловіків та 62 (56,9%) жінки. Обстежених було розподілено на клінічні групи за діагнозом: групу I склав 31 (28,4%) хворий із ХКГ; групу II – 40 (36,7%) хворих із ГП початкового ступеня, хронічного перебігу; групу III – 31 (28,4%) хворий із ГП I ступеня, хронічного перебігу; групу IV – 7 (6,5%) осіб з клінічно здоровим пародонтом. Кожну групу хворих, залежно від лікувальної схеми, рандомізовано розділено на основну (66 хворих) та контрольну (36 хворих) підгрупи: група I підгрупа 1 – 20 (19,6%) хворих, група I підгрупа 2 – 11 (10,8%); група II підгрупа 1 – 26 (25,5%), група II підгрупа 2 – 14 (13,7%); група III підгрупа 1 – 20 (19,6%), група III підгрупа 2 – 11 (10,8%), відповідно. Інтенсивність ураження тканин пародонта у хворих контрольної та основної підгруп відповідного діагнозу статистично значимо не відрізнялися між собою до проведення лікування ($p > 0,5$).

Клінічну та індексну оцінку пародонтального та гігієнічного статусів проводили за індексами: OHI-S (J. C. Greene, J. R. Vermillion, 1964), API (D. E. Lange, 1974), PMA (I. Schour, M. Massler у модифікації C. Parma, 1960), PBI (H. R. Mühlemann та S. Saxer, 1977), CPI-BOOЗ (1982). Визначали колір ясен, їх консистенцію, форму сосочків та рельєф ясеневого краю, збереження цілісності зубоясеневого з'єднання, глибину ясенних чи пародонтальних кишень, рівень втрати епітеліального прикріплення, рівень рецесії ясен, характер і величину ексудації (М. Ф. Данилевский, 2008; Г. Ф. Белоклицкая, 2011).

Стан кісткової тканини альвеолярного відростка вивчали проведенням внутрішньоротової контактної та панорамної рентгенографії.

Оцінка функціонального стану судин пародонта проводилась визначенням стійкості капілярів ясен за В. І. Кулаженком (1960) та індексом периферичного кровообігу (ІПК) (Л. Н. Дедова, 1981).

Біохімічне дослідження ротової рідини включало визначення: вмісту малонового діальдегіду (МДА) (В. Б. Гаврилов, 1987; И. Д. Стальная, 1977), активності каталази (С. В. Гирин, 1999; М. А. Королюк, 1988), антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) (А. П. Левицкий, 2010). Ферментативним методом визначали вміст лактату та пірувату (H.U. Bergmeyer, 1963).

Клінічні параметри, індексну оцінку, функціональний стан судин та біохімічні показники визначали до лікування, після консервативної терапії, через 1, 6, 12 та 24 місяці.

Молекулярно-генетичні дослідження проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (Л. М. Іщенко, 2014; Д. Ю. Трофимов, 2008). Досліджено біоптати тканин пародонта, отриманих з ділянки слизової оболонки ясен в області нижньої фронтальної групи зубів, розміром 2x3 мм. Рівень експресії генів гіпоксія-індуцибельного фактору (HIF1 α), судинного ендотеліального фактору (VEGFA), ендотеліальної NO-синтази (NOS3), сукцинатдегідрогенази (SDHA), фосфогліцераткінази (PGK1), лактатдегідрогенази (LDHA), глюкуронідази (GUSB) проаналізовано на системі проведення ПЛР з флуоресцентною детекцією у реальному часі CFX96 Touch (BioRad, USA) з використанням наборів Tag Man Universal PCR Master Mix, Tag Man Gene Expression Assays (Applied Biosystems, USA). Специфічні пари праймерів та набори для аналізу виготовлені фірмою Applied Biosystems, USA. Використано ампліфікатор CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio Rad, USA). Молекулярно-генетичні дослідження проводили до лікування та відразу після консервативної терапії.

Експериментальними дослідженнями (*in vitro*) оцінювали цитотоксичну дію фармакологічних препаратів: Хлоргексидин, Метронідазол, Цитофлавін в різних концентраціях, співвідношеннях, термінах експозиції. Цитологічні дослідження проведено на культурі клітин епітеліального походження із використанням МТТ-тесту, згідно методу, у власній модифікації (Т. Mosmann, 1983) за допомогою спектрофотометра BioTech uQuant (BioTek Instruments, Inc., USA). Аналогічним методом вивчали антигіпоксичні та цитопротекторні властивості запропонованої ФК за умов експериментальної кобальт-індукованої гіпоксії.

Експериментальне дослідження на лабораторних тваринах (*in vivo*) проведено на 28 білих щурах лінії Вістар. Щурів поділено на 4 рівні групи: 1-у групу склали інтактні щури (контроль); щурам 2-ої, 3-ої та 4-ої групи моделювали гіпоксію шляхом створення моделі залізодефіцитної анемії (ЗДА) (Л. Д. Лукьянова, 2011; Г. В. Опанасенко, 2013). Щурів 3-ої групи з першого дня дослідження піддавали обробці ФК "Цитогексизол" шляхом щоденних аплікацій на ясна в дозі 0,5 мл, тривалістю 5 хв; а щурів 4-ої групи – аплікацією гелю "Квертулін" за аналогічною схемою. Біохімічними методами в гомогенаті ясен визначено: рівень МДА (И. Д. Стальная, 1977), активність каталази (С. В. Гирин, 1999); активність еластази (L.Visser, 1972), активність уреази (Л. М. Гаврикова, 1996). Активність лізоциму визначено бактеріолітичним методом (А. П. Левицкий, 2007). Розраховано ступінь дисбіозу (А. П. Левицкий, 2007) та індекс АПІ (А. П. Левицкий, 2010).

Вміст молочної і піровиноградної кислот визначено ферментативним методом (В. С. Камышников, 2002). Морфометричним методом визначено ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи (А. В. Николаева, 1965).

Експериментальні дослідження з визначення загальної токсичності ФК проведено на 21 білому щурі лінії Вістар. Щурів поділено на 3 рівні групи: 1-у групу склали інтактні щурі (контроль); щурам 2-ої та 3-ої групи моделювали ЗДА. Біохімічними методами в гомогенаті слизової оболонки шлунку визначено: рівень МДА (И. Д. Стальная, 1977), активність каталази (С. В. Гирин, 1999); активність еластази (L. Visser, 1972), активність уреазы (Л. М. Гаврикова, 1996). Розраховано АПІ (А. П. Левицкий, 2010). В крові досліджено вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, розраховано лімфоцитарний індекс (М. А. Базарнова, 1982).

Лікування хворих із захворюваннями пародонта в контрольній групі (36 (35,3%) хворих) проводили, згідно протоколу МОЗ України; в основній (66 (64,7%) хворих) – за запропонованою нами схемою корекції гіпоксії. Схема передбачає проведення професійної гігієни та курсу озонотерапії у хворих на ХКГ, а також курсу озонотерапії та ФК "Цитогексизол" у хворих на ГП. Озонотерапію проводили за допомогою універсального медичного апарату "Озон УМ-80" (Свідоцтво про державну реєстрацію МОЗ України №2578/2004 від 26.03.2004 р.) згідно затверджених методичних рекомендацій (Л. Д. Тондій, 2001). ФК використовували для місцевих аплікацій у формі пасти на ясна, тривалістю 5-10 хвилин 1–2 рази на день. Курс лікування 3–10 процедур, залежно від вираженості запалення тканин пародонта.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою персонального комп'ютера із застосуванням прикладних програм Microsoft Excel 2010, StatSoft Statistica 10, IBM SPSS STATISTICS Base v.22, MedCalc. Для вибірок оцінювалась відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка, що покладено в основу вибору статистичного критерію: t-критерій Ст'юдента, t-критерій Ст'юдента з поправкою Бонфероні; дисперсійний аналіз (ANOVA), U-критерій Манна-Уїтні, критерій Крускала-Уоліса, критерій Вілкоксона, дисперсійний аналіз за критерієм Фрідмана, критерій Фішера, χ^2 МакНемара та коефіцієнт кореляції Спірмена (О. П. Мінцер, 2003).

Результати досліджень та їх обговорення.

Експериментальні дослідження (in vitro) фармакологічних препаратів на цитотоксичність за звичайних умов. За результатами досліджень встановлено значний цитотоксичний вплив протимікробних препаратів Хлоргексидину і Метронідазолу в високих концентраціях: життєздатність культури епітеліальних клітин знизилась на 85% ($p < 0,05$) та 97% ($p < 0,05$), порівняно із контролем, при інкубації 5 та 20 хв, відповідно. Антигіпоксичний препарат Цитофлавін є абсолютно нетоксичним, має виражену цитопротекторну дію в різних концентраціях та часі експозиції: життєздатність клітин збільшилась на 4% ($p < 0,05$) та 17% ($p < 0,05$), порівняно з контролем, за термінів експозиції 5 та 20 хв, відповідно.

Обґрунтовано та розроблено нову ФК "Цитогексизол", до складу якої входить Цитофлавін, Хлоргексидин та Метронідазол, за якої життєздатність клітин становить більше 75% ($p < 0,05$).

Експериментальні дослідження (in vitro) фармакологічних препаратів на цитотоксичність за умов створення кобальт-індукованої гіпоксії. За результатами досліджень встановлено значні антигіпоксичні, цитопротекторні та відновлювальні властивості ФК, оскільки життєздатність клітин підвищується на 18% ($p < 0,05$) та 40% ($p < 0,05$), порівняно з контроль-гіпоксією, за часу експозиції аплікації 5 та 10 хв, відповідно.

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах (in vivo) за умов гіпоксії. Дослідження тканин пародонта. За результатами біохімічних досліджень тканин ясен щурів встановлено, що в групі 3 при застосуванні ФК "Цитогексизол" відбувається зниження активності уреазу на 63% ($p < 0,05$), ступеня дисбіозу – на 55% ($p < 0,05$), підвищення активності каталази – на 8% ($p > 0,05$), зниження рівня МДА – на 20% ($p < 0,05$), збільшення індексу АПІ – на 35% ($p < 0,05$), відносно групи контроль-гіпоксії; а в групі 4 під впливом гелю "Квертулін" – на 60% ($p < 0,05$), 52% ($p < 0,05$), 11% ($p > 0,05$), 11% ($p < 0,05$) та 24% ($p < 0,05$), відносно групи контроль-гіпоксії, відповідно. Це означає наявність протимікробних властивостей та значних антиоксидантних властивостей обох препаратів, але більш виражених у ФК. В групі 3 відбулася нормалізація вмісту лактату, пірувату та лактат-піруватного індексу, тоді як в групі 4 нормалізується тільки рівень пірувату. Це свідчить про якісну нормалізацію метаболічно-енергетичного обміну в тканинах пародонта під впливом ФК.

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах (in vivo) за умов гіпоксії. Дослідження загальної токсичності. За результатами досліджень встановлено, що використання ФК практично не вплинуло на гематологічні показники. Під впливом ФК в умовах гіпоксії в слизовій оболонці щурів активність уреазу знижується на 30% ($p < 0,05$), еластази – на 38% ($p < 0,01$), рівень МДА – на 33% ($p < 0,05$), підвищується активність каталази на 18% ($p < 0,05$) та індекс АПІ – в 1,8 разів ($p < 0,05$), відносно групи контроль-гіпоксії. Це свідчить про протимікробні, протизапальні та значні антиоксидантні властивості ФК.

Клініко-лабораторні дослідження.

Результати досліджень хворих всіх груп демонструють, що при прогресуванні захворювань пародонта відбувається погіршення клінічної та індексної оцінки пародонтального та гігієнічного статусів: індекс КПа+пр.поверхонь збільшився між групами I і II на 17%, між II і III – на 14%; ОНІ-S – на 22% і 29,5%, РМА – на 19,7% і 29,6%; РВІ – на 29,8% і 29,1%, порівняно між групами ($p < 0,05$), відповідно.

За результатами функціональних досліджень визначено зниження показника проби Кулаженко між групами I і II на 29,2%, між II і III на 15,1%, індексу ІПК – на 16,1% і 15,4%, порівняно між групами ($p < 0,05$), відповідно.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень маркер гіпоксії, судинні та метаболічні маркери демонструють досить складні механізми адаптаційних реакцій до запалення та гіпоксії на клітинному рівні при різних формах захворювань пародонта. Рівень експресії основного маркера кисневого гомеостазу HIF1 α

збільшується у хворих групи I із ХКГ в 1,4 рази, групи II із ГП початкового ступеня – в 6 разів, групи III із ГП I ступеня – в 24,6 рази, порівняно до групи порівняння IV ($p<0,05$). Рівень експресії ферменту анаеробного гліколізу LDHA збільшується у хворих групи I в 1,2 рази, II – в 7,8 рази, III – в 15 разів, порівняно до групи IV ($p<0,05$). Рівень експресії HIF1 α збільшується між групами I і II в 4,4 рази, між II і III – в 4,1 рази; рівень експресії LDHA – в 6,6 рази та 1,9 рази, порівняно між групами ($p<0,05$), відповідно. Частота підвищеної експресії маркера ендотелію судин та місцевої гемодинаміки NOS3 зростає: в групах I, II та III зустрічається в 54,8%, 65% та 80,6% ($p<0,05$) хворих, відповідно.

Індекс HSI відповідає низькому рівню в групі I, дуже низькому рівню – в групах II та III.

Зміни молекулярно-генетичних маркерів підтверджується особливостями змін біохімічних маркерів окисно-відновних та метаболічно-енергетичних процесів у ротовій рідині.

За результатами біохімічних досліджень прооксидантно-антиоксидантної системи між групами I і II, а також II і III спостерігаємо: рівень МДА підвищується на 29,8% і 18%; активність каталази знижується на 13,3% і 7,7%, індекс АПІ знижується на 34,3% і 22,3%, порівняно між групами ($p<0,05$), відповідно.

За результатами біохімічних досліджень метаболічних маркерів між групами I і II, а також II і III спостерігаємо: вміст лактату збільшується на 45,9% і 9%; вміст пірувату знижується на 8,3% і 22,7%, піруват-лактатний індекс знижується на 37,5% і 26,7%, порівняно між групами ($p<0,05$), відповідно.

У хворих групи I показники індексу OHI-S, PMA, PBI, ІПК, рівня експресії HIF1 α , LDHA, вмісту МДА, активності каталази та вміст лактату становлять $1,72\pm0,05$ балів, $27,4\%\pm0,8$, $1,14\pm0,02$ балів, $31\%\pm0,02$, $0,085(0,082-0,089)$ NE, $0,578(0,520-0,625)$ NE, $0,47(0,42-0,54)$ мкмоль/л, $0,15(0,14-0,16)$ мкат/л, $0,49(0,46-0,53)$ ммоль/мл, відповідно.

У хворих групи II показники індексу OHI-S, PMA, PBI, ІПК, рівня експресії HIF1 α , LDHA, вмісту МДА, активності каталази та вміст лактату становлять $2,1\pm0,02$ балів, $32,8\%\pm0,8$, $1,48\pm0,02$ балів, $26\%\pm0,02$, $0,373(0,276-0,677)$ NE, $3,833(2,100-5,532)$ NE, $0,61(0,49-0,77)$ мкмоль/л, $0,13(0,11-0,15)$ мкат/л, $0,72(0,65-0,77)$ ммоль/мл, відповідно.

У хворих групи III показники індексу OHI-S, PMA, PBI, ІПК, рівня експресії HIF1 α , LDHA, вмісту МДА, активності каталази та вміст лактату становлять $2,72\pm0,09$ балів, $42,5\%\pm0,7$, $1,91\pm0,03$ балів, $22\%\pm0,02$, $1,526(1,289-1,714)$ NE, $7,318(6,152-10,800)$ NE, $0,72(0,67-0,80)$ мкмоль/л, $0,12(0,10-0,13)$ мкат/л, $0,78(0,74-0,88)$ ммоль/мл, відповідно.

При прогресуванні захворювання пародонта молекулярно-генетичними та біохімічними показниками визначено наростання гіпоксичних та судинних порушень, дисбалансу між прооксидантною системою (ПОС) та АОС, а метаболічні зміни супроводжувались значним переважанням долі анаеробного шляху гліколізу. Особливо значне напруження простежується між групами I та II, ніж між групами II та III.

Зміни в динаміці комплексного лікування мали спільні тенденції та однонаправлений характер, незалежно від способу лікування, але різний ступінь вираженості, залежно від способу лікування. Лікування хворих на ХКГ та ГП запропонованим методом забезпечує високу терапевтичну ефективність, яка підтверджується позитивною динамікою клінічних, функціональних, біохімічних та молекулярно-генетичних показників.

При проведенні оцінки клінічної ефективності лікування в найближчі терміни спостереження відмічено, що в основних підгрупах груп I, II та III, де застосовували метод корекції гіпоксії, встановлені більш ранні терміни ліквідації запалення в пародонті: у 90%, 42% та 35% хворих, на противагу хворим контрольної підгрупи – 46%, 14% та 9%, відповідно. В основних підгрупах також визначено більший відсоток хворих, що досягли стану "нормалізації": 95%, 96% та 90%, на противагу хворим контрольної підгрупи – 73%, 71% та 64%, відповідно.

У хворих групи I рівень індексу гігієни ОНІ-S, індексу РМА та індексу кровоточивості РВІ становлять $0,51 \pm 0,05$ балів, $9,2\% \pm 0,4$, $0,32 \pm 0,01$ балів, що краще на 23%, 25% та 35%, порівняно до стандартного методу лікування ($p < 0,05$), відповідно.

У хворих групи II рівень індексу ОНІ-S, РМА та РВІ становлять $0,70 \pm 0,02$ балів, $11,2\% \pm 0,4$, $0,39 \pm 0,01$ балів, що краще на 17%, 25% та 36%, порівняно до стандартного методу лікування ($p < 0,05$), відповідно.

У хворих групи III рівень індексу ОНІ-S, РМА та РВІ становлять $0,88 \pm 0,03$ балів, $12,7\% \pm 0,4$, $0,48 \pm 0,02$ балів, що краще на 16%, 31% та 39%, порівняно до стандартного методу лікування ($p < 0,05$), відповідно.

Встановлено позитивні зміни біохімічних показників прооксидантно-антиоксидантного стану та метаболічного обміну, які віддзеркалювали аналогічну динаміку молекулярно-генетичних показників кисневого гомеостазу та метаболічно-енергетичних процесів по групах та підгрупах, залежно від схеми лікування.

У хворих групи I рівень антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ, лактату, рівень експресії HIF1 α , LDHA становлять 16,84(16,39-17,71), 0,29(0,25-0,31) ммоль/мл, 0,044(0,040-0,049) NE, 0,357(0,309-0,381) NE, що краще на 62%, 19%, 35%, 26%, порівняно до стандартного методу лікування ($p < 0,05$), відповідно.

У хворих групи II рівень індексу АПІ, лактату, рівень експресії HIF1 α , LDHA становлять 14,73(13,47-17,33), 0,33(0,28-0,37) ммоль/мл, 0,109(0,083-0,134) NE, 0,647(0,491-0,863) NE, що краще на 57%, 25%, 47%, 47%, порівняно до стандартного методу лікування ($p < 0,05$), відповідно.

У хворих групи III рівень індексу АПІ, лактату, рівень експресії HIF1 α , LDHA становлять 13,15(12,58-13,94), 0,36(0,34-0,38) ммоль/мл, 0,428(0,368-0,487) NE, 0,849(0,794-1,138) NE, що краще на 84%, 30%, 61%, 73%, порівняно до стандартного методу лікування ($p < 0,05$), відповідно.

Рівень підвищеної експресії NOS3 знижується в основних підгрупах на 70-80%, в контрольних лише на 30-33% ($p < 0,05$).

Індекс НСІ досяг високого рівня в основних підгрупах всіх трьох груп, середнього рівня – в контрольних підгрупах груп I та II, і лише низького рівня – в контрольній підгрупі групи III.

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

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

Клінічна ефективність лікування хворих за запропонованою схемою (66 хворих) становить у найближчі та віддалені терміни 94% та 92%, тоді як за загальноприйнятою методикою (36 хворих) – 69% та 68%, відповідно.

Запропонована схема корекції гіпоксії може бути рекомендована в комплексному лікуванні хворих на ХКГ та ГП початкового–I ступеня.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта шляхом клініко-експериментального обґрунтування та розробки методу корекції гіпоксії у тканинах пародонта на основі використання озонотерапії та фармакологічної композиції.

1. Встановлено особливості прояву гіпоксичних розладів, судинних порушень та метаболічних зрушень у хворих на ХКГ, ГП початкового та I ступеня. Рівень експресії гіпоксія-індуцибельного фактору HIF1 α збільшується у хворих групи I із ХКГ в 1,4 рази, групи II із ГП початкового ступеня – в 6 разів, групи III із ГП I ступеня – в 24,6 рази ($p < 0,05$). При прогресуванні захворювання відсотковий вміст HIF1 α підвищується до 76% та значно переважає над судинним ендотеліальним фактором VEGFA. Частота підвищеної експресії ендотеліальної NO-синтази NOS3 зростає відповідно до прогресування захворювань пародонта: в групах I, II та III зустрічається в 54,8%, 65% та 80,6% хворих, відповідно ($p < 0,05$). Рівень експресії ферменту анаеробного гліколізу LDHA збільшується у хворих групи I в 1,2 рази, групи II – в 7,8 рази, групи III – в 15 разів ($p < 0,05$).

2. Оцінка стану тканин пародонта за допомогою запропонованого індексу компенсації гіпоксії НСІ показала, що у хворих групи I вона відповідає низькому рівню, груп II та III – дуже низькому рівню.

3. Встановлено середній та високий рівень коефіцієнту кореляції Спірмена між відсотковим вмістом HIF1 α в тканинах пародонта та клінічними індексами КР_{а+пр.поверхонь} в групах I, II та III зі значенням 0,70, 0,76, 0,71 ($p < 0,05$), відповідно;

між HIF1 α в тканинах пародонта та API в групах I, II та III зі значенням 0,68, 0,70, 0,69 ($p<0,05$), відповідно; між HIF1 α в тканинах пародонта та біохімічним маркером оксидативного стресу МДА в групах I, II та III зі значенням 0,72, 0,79, 0,76 ($p<0,05$), відповідно; між біохімічним показником лактатом в ротовій рідині та лактатдегідрогеназою в тканинах пародонта в групах I, II та III зі значенням 0,74, 0,81, 0,78 ($p<0,05$), відповідно; між рівнем нормалізованої експресії HIF1 α та VEGFA в групах I, II та III зі значенням 0,70, 0,73, 0,72 ($p<0,05$), відповідно.

4. Обґрунтовано та розроблено нову ФК "Цитогексизол" для корекції гіпоксії в тканинах пародонта. Встановлено антигіпоксичні, цитопротекторні, антиоксидантні, протимікробні та метаболічні властивості розробленої композиції за умов експериментальної гіпоксії *in vitro* та *in vivo*.

5. Розроблено раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему корекції гіпоксії шляхом застосування озонотерапії та ФК "Цитогексизол" в комплексному лікуванні хворих на ХКГ та ГП.

6. Висока ефективність запропонованої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на ХКГ та ГП підтверджується позитивною динамікою клінічних, функціональних, біохімічних та молекулярно-генетичних показників у всіх групах обстежених. Зокрема, у хворих на ГП I ступеня рівень гігієни, індекс РМА, індекс кровоточивості, антиоксидантно-прооксидантний індекс, рівень експресії HIF1 α , LDHA та NOS3 кращі на 16%, 31%, 39%, 84%, 61%, 73% та 54%, відповідно, порівняно до стандартного методу ($p<0,05$).

7. Після проведеного лікування методом корекції гіпоксії індекс компенсації гіпоксії HSI став відповідати високому рівню компенсаторних реакцій на гіпоксію. На противагу, у хворих після застосування загальноприйнятих методів HSI також підвищився, але став відповідати у хворих на ХКГ та ГП початкового ступеня – середньому рівню компенсації, а у хворих на ГП I ступеня – низькому рівню компенсації гіпоксії.

8. Проведене комплексне лікування запропонованим методом дозволило досягти тривалої клініко-рентгенологічної стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта при ХКГ, ГП початкового та I ступеня у 94%, 94% та 88% хворих, відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для лікування хворих на ХКГ та ГП початкового–I ступеня рекомендується включати в комплексну терапію запропоновану схему корекції гіпоксії. Це дає змогу в більш ранні терміни пригнітити запалення в тканинах пародонта та досягти стану "нормалізації" у більшого відсотка хворих у найближчі терміни спостереження, а також тривалої клініко-рентгенологічної стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта у віддалені терміни спостереження.

2. Для клінічного застосування запропонована ФК "Цитогексизол", яку готують *extempore*. Її склад: Хлоргексидин-КР (0,025% р-н), Метронідазол® (2,5 мг/мл), Цитофлавін® (амп), як 1:1:8, відповідно, на основі білої глини, до потрібної консистенції.

3. Методика комплексного лікування хворих із застосуванням схеми корекції гіпоксії залежно від клінічної форми захворювань пародонта представлена наступним чином.

Після проведення процедури професійної гігієни хворим на ХКГ призначають курс місцевої озонотерапії у вигляді ротових полоскань, ванночок та іригацій озонованою дистильованою водою з відправною барботажною концентрацією озону в озонокисневої суміші 1,5-7 мг/л по 400-450 мл тривалістю 5-10 хвилин один раз на добу. Курс лікування становить 3-7 процедур, залежно від вираженості запалення в тканинах пародонта.

Після проведення процедури професійної гігієни хворим на ГП призначають курс місцевої озонотерапії у вигляді ротових полоскань, ванночок та іригацій озонованою дистильованою водою з відправною барботажною концентрацією озону в озонокисневої суміші 1,5-7 мг/л по 400-450 мл тривалістю 5-10 хвилин один раз на добу, а також ФК "Цитогексизол", яку використовують для місцевого аплікаційного лікування у формі пасти на ясна та в пародонтальні кармани, тривалістю аплікації 5-10 хвилин 1-2 рази на день. Курс лікування становить 3-10 процедур, залежно від вираженості запалення в тканинах пародонта.

4. Диференційований підхід щодо заходів та строків проведення підтримуючої терапії у хворих залежно від клінічної форми захворювань пародонта представлений наступним чином.

Хворим на ХКГ профілактичний курс озонотерапії із 3-7 процедур рекомендовано проводити один раз на рік.

Хворим на ГП початкового–І ступеня профілактичний курс із 3-10 процедур озонотерапії та 3-10 процедур одноразової аплікації на день ФК "Цитогексизол" рекомендовано проводити один раз у півроку.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

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

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

6. Борисенко А. В. Характер змін маркерів гіпоксично-метаболического стану тканин пародонта в динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит / А. В. Борисенко, Т. М. Кучмеровська, І. Г. Васильєва, О. С. Галанта, І. А. Воловик // Современная стоматология. – 2017. – № 5(89). – С. 28-33. *Дисертантом проведено клінічне дослідження, збір матеріалу, аналіз, формування висновків, написання статті.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АНОТАЦІЯ

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

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

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

За даними клініко-лабораторних показників досліджено характерні для різних форм захворювань пародонта особливості маркерів гіпоксії, дисфункції ендотелію судин, прооксидантно-антиоксидантної системи, метаболічних процесів в тканинах пародонта і ротовій рідині хворих та встановлено доцільність застосування патогенетично спрямованої схеми корекції гіпоксії.

Схема передбачає проведення професійної гігієни та курсу озонотерапії у хворих на ХКГ, а також курсу озонотерапії та фармакологічної композиції "Цитогексизол" у хворих на ГП.

Результатами досліджень доведено високу ефективність схеми у найближчі та віддалені терміни. Її застосування призводить до ліквідації гіпоксії, нормалізації функції судинного ендотелію, покращення оксигенації та мікроциркуляції, підвищення активності антиоксидантної системи, нормалізації метаболічно-енергетичних процесів, що призводить до подовження термінів ремісії гінгівіту та стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Ключові слова: гінгівіт, генералізований пародонтит, гіпоксія, HIF1 α , VEGF, NOS3, LDHA, Цитофлавін, озонотерапія.

АННОТАЦИЯ

Воловик И. А. Коррекция гипоксии в комплексном лечении заболеваний пародонта. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.22 "Стоматология". – Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца Минздрав Украины, Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности комплексного лечения больных молодого возраста с заболеваниями пародонта путем клинично-экспериментального обоснования и разработки метода коррекции гипоксии в тканях пародонта на основе использования озонотерапии и фармакологической композиции.

По данным клинично-лабораторных показателей исследованы характерные для различных форм заболеваний пародонта особенности маркеров гипоксии, дисфункции эндотелия сосудов, прооксидантно-антиоксидантной системы, метаболических процессов в тканях пародонта, ротовой жидкости и установлена целесообразность применения патогенетически направленной схемы коррекции гипоксии.

Схема предусматривает проведение профессиональной гигиены и курса озонотерапии у больных ХКГ, а также курса озонотерапии и фармакологической композиции "Цитогексизол" у больных ГП.

Результатами исследований доказана высокая эффективность схемы в ближайшие и отдаленные сроки. Ее применение приводит к ликвидации гипоксии, нормализации функции сосудистого эндотелия, улучшению оксигенации и микроциркуляции, повышению активности антиоксидантной системы, нормализации метаболически-энергетических процессов, что приводит к увеличению сроков ремиссии гингивита и стабилизации дистрофически-воспалительного процесса в пародонте.

Ключевые слова: гингивит, генерализованный пародонтит, гипоксия, HIF1, VEGF, NOS3, LDHA, Цитофлавин, озонотерапия.

ABSTRACT

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

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

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

According to the results of experimental studies on cytotoxicity of drugs (*in vitro*), new pharmacological composition "Cytohexizole" has been substantiated and developed.

It consists of Cytoflavin, Chlorhexidine and Metronidazole. The choice of optimal concentrations of drugs, their correlations in the new proposed pharmacological composition and optimal exposure time are substantiated, using which the viability of the cells is more than 75% ($p < 0,05$). Under conditions of cobalt-induced hypoxia, its significant antihypoxic and cytoprotective properties have been established, because the viability of the cells are increases by 18% and 40%, compared to the hypoxia-control ($p < 0,05$), with incubation time of 5 and 10 minutes, respectively.

According to the results of experimental studies on laboratory animals (*in vivo*), complete normalization of metabolic-energy metabolism in periodontal tissues and significant antioxidant properties of composition have been established, because the level of MDA is decreased by 20% ($p < 0,05$), the antioxidant-prooxidant index API is increased by 35% ($p < 0,05$). Based on the study on general toxicity, the absence of a negative effect of components of pharmacological composition "Cytohexizole" on the organism and tissue of the periodontal of laboratory animals was proved.

According to the results of clinical-laboratory indicators, the study of features of markers of hypoxia, vascular endothelial dysfunction, prooxidant-antioxidant system, metabolic processes in periodontal tissues and oral liquid of patients with gingivitis and generalized periodontitis was conducted.

With the progression of periodontal diseases, we note the deterioration of the clinical and index valuation of periodontal and hygienic statuses: OHI-S is increased by 22% between groups I and II, by 30% between II and III; PMA – by 20% and 30%; PBI – by 30% and 29%, compared between groups ($p < 0,05$), respectively.

According to the results of molecular-genetic and biochemical indicators, the level of expression of the HIF1 α gene is increased by 4.4 times between the I and II groups, and by 4,1 times between the II and III groups; the level of expression of the LDHA gene – by 6,6 times and 1,9 times; the level of MDA – by 30% and 18%; the content of lactate – by 46% and 9%; thus, is decreased the catalase activity – by 13% and 8%; API – by 34% and 22%; the content of pyruvate – by 8% and 23%, compared between groups ($p < 0,05$), respectively. The hypoxia compensation index corresponds to a low level in group I, a very low level – in groups II and III.

With the progression of periodontal diseases, according to the molecular-genetic and biochemical indicators the increase of hypoxic and vascular disorders, the imbalance between the prooxidant and the antioxidant systems were established. Also the metabolic disorders were accompanied by a significant predominance of the part of anaerobic pathway of glycolysis. Particularly significant tensions were traced between groups I and II, than between groups II and III.

The expediency of using the scheme of correction of hypoxia was substantiated. The scheme provides professional hygiene and a course of ozonotherapy in patients with chronic catarrhal gingivitis, also the course of ozonotherapy and the composition "Cytohexizole" in patients with generalized periodontitis.

The high efficiency of the scheme in the nearest and longest terms was proved by the results of research.

In patients of the group I the OHI-S, PMA, PBI, level of expression of the HIF1 α and LDHA were better by 23%, 25%, 35%, 35% and 26%, compared to the standard treatment

method ($p < 0,05$), respectively. In patients of the group II the OHI-S, PMA, PBI, level of expression of the HIF1 α and LDHA were better by 17%, 25%, 36%, 47% and 47%, compared to the standard treatment method ($p < 0,05$), respectively. In patients of the group III the OHI-S, PMA, PBI, level of expression of the HIF1 α and LDHA were better by 16%, 31%, 39%, 61% and 73%, compared to the standard treatment method ($p < 0,05$), respectively.

The hypoxia compensation index has reached a high level in the main subgroups of all groups, the middle level - in the control subgroups of groups I and II, and the low level – in the control subgroup of group III.

The "stabilization" of the process in the groups I, II and III of the main subgroups was established in 94%, 94%, 88% of patients, as opposed to control subgroups – 71%, 70%, 63%, respectively.

Application of the scheme eliminates the manifestation of hypoxia, normalizes the function of the vascular endothelium, improves oxygenation and microcirculation, increases the activity of the antioxidant system, normalizes metabolic and energy processes. This leads to a prolongation of the terms of remission of gingivitis and stabilization of the dystrophic and inflammatory process in the periodontal disease.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система

АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс

ВРО – вільнорадикальне окислення

ГП – генералізований пародонтит

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ІПК – індекс периферичного кровообігу

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

МДА – малоновий діальдегід

П/Л індекс – піруват-лактатний індекс

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПОС – прооксидантна система

ФК – фармакологічна композиція

ХКГ – хронічний катаральний гінгівіт

НСІ – індекс компенсації гіпоксії

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

LDHA (lactate dehydrogenase) – лактатдегідрогеназа

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

PGK1 (phosphoglycerate kinase) – фосфогліцераткіназа

SDHA (succinate dehydrogenase) – сукцинатдегідрогеназа

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

Підписано до друку 22.03.2018 р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 20.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua