

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

ТКАЧ ОКСАНА БОРИСІВНА

УДК 616.311 – 002.44/.446 – 085..615.246.2

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ МУКОЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ, МОДИФІКОВАНОГО
НАНОЧАСТИНКАМИ ЗОЛОТА, В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ**

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

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Борисенко Анатолій Васильович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
кафедра терапевтичної стоматології,
завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Мазур Ірина Петрівна,
Інститут стоматології НМАПО
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
кафедра стоматології, професор кафедри

доктор медичних наук, професор,
Герелюк Віталій Іванович,
Івано-Франківський національний медичний
університет, кафедра терапевтичної
стоматології, завідувач кафедри

Захист відбудеться « ____ » _____ 2018р. о _____ 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 « ____ » _____ 2018р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О.М. Ступницька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми

Генералізований пародонтит є найбільш поширеним стоматологічним захворюванням, прогресування якого призводить до втрати зубів і резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп (И. С. Мащенко, 2003; Р. Бир, 2004; Г. М. Барер, 2008; Н. Ф. Wolf, 2005). Внаслідок значної розповсюженості і труднощів лікування захворювання пародонта представляють собою значну медичну та соціальну проблему (Е. В. Боровский, 2004; Г. Ф. Вольф, 2008; Н. В. Булкина, 2012). Останніми роками спостерігається тенденція збільшення частоти захворювань пародонта серед осіб молодого віку (Ж. В. Иванова, 2002; І. П. Мазур, 2005; J. H. Butler, 1969; S. Agarwal, 1996; J. M. Albandar, 1999).

Згідно даних ВООЗ (1990-2001) змінилася картина розповсюдження захворювань пародонта серед працездатних груп населення. Зокрема, у віковій групі 15-20 років захворювання пародонта зустрічаються в різних регіонах від 55,0 % до 99,0%, а в групі віком 35-44 років цей показник коливається від 65,0% до 98,0%.

Вважають, що в основі виникнення гінгівіту і пародонтиту лежить запальна реакція внаслідок патогенної дії мікроорганізмів (В. Ф. Загнат, 1992; И. В. Безрукова, 2000; Е. В. Кузнецов, 2003; И. В. Желудева, 2004; Г. Р. Байрамов, А. С. Гук, 2010). Подальший розвиток патологічного процесу призводить до руйнування тканин пародонта (И. П. Ермакова, 2001; И. П. Мазур, 2006). Ураження пародонта різко знижують якість життя пацієнтів (М. Ф. Данилевский, 2002; Л. А. Дмитриева, 2003). Таким чином, захворювання пародонта являють собою не тільки медичну, а й соціальну проблему (Л. А. Дмитриева, 2001; А.И. Грудянов, 2009; А. А. Бритова, 2010; Т. Д. Заболотний, 2011).

Лікування захворювань пародонта є актуальною проблемою (Н. Ф. Данилевский, 2000; А. С. Григорьян, 2002; В. Н. Балин, 2003). Несвоєчасне лікування гінгівіту практично неминуче призводить до розвитку генералізованого пародонтиту. Враховуючи складність і тривалість лікування захворювань пародонта, розробка та практичне впровадження ефективних методів їх профілактики і лікування займає значне місце в численних наукових дослідженнях (Л. А. Хоменко, 2001; А. В. Самойленко, 2003; В.І.Герелюк, 2004; Р. С. Назарян, 2006; Р. Е. Petersen, 2005).

На сьогоднішній день для лікування захворювань пародонта застосовують значну кількість різноманітних лікарських засобів. Вони мають певні небажані побічні ефекти, викликають сенсibiliзацію організму, до них досить швидко звикає пародонтопатогенна мікрофлора (П. Т. Максименко, 2004; А. И. Галабуева, 2005; С. И. Гажва, 2010; О. Ю. Гусева, 2011). Враховуючи це, продовжується пошук інших більш ефективних видів медикаментозних засобів.

Одним із нових, сучасних напрямків у розробці медикаментозних засобів є використання наночасточок металів, що мають антибактеріальні властивості (Ю. Віленский, 2007; І. С. Чекман, 2007; В. М. Лахтин, 2008; В. Ф. Москаленко, 2009; Б. Є. Патон, 2009; Р. Winter M., 2007). Серед них найбільшу увагу привертає застосування наночасточок золота і срібла (V. Alt, 2004; L. R., Hirsch 2005; X. Ji, 2007; S. Lim I-Im., 2007; P. V. Baptista, 2008;). Вони мають дуже маленькі розміри, тому легко проникають в усі розгалуження кореневого каналу і дентинні трубочки (А. Я. Баріляк, 2008; К. М. Андрианов, 2009; Е. Биргер, 2009). Використання золота і срібла у вигляді наночасточок дозволяє в сотні разів знизити їх концентрацію зі збереженням усіх бактерицидних властивостей (Woraz K., 2001; V Alt., 2004; J. S. Kim, 2007).

Ці властивості наночасточок золота і срібла можуть бути використані для лікування багатьох патологічних процесів, викликаних мікроорганізмами (Ф. Д. Овчаренко, 1985; Н. Г. Потапченко, 1985), зокрема і в стоматології (Ю. Віленский, 2007; В. М. Лахтин, 2008; В. М. Зубачик, 2008; А. Я. Баріляк, 2008; К. М. Андрианов, 2009).

Враховуючи вищевикладене, актуальним є експериментальне обґрунтування можливостей застосування наночасточок золота і срібла для лікування захворювань пародонта і розробка медикаментозних препаратів, що містять дані наночасточки металів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця виконаної згідно плану МОЗ України «Інноваційні підходи до діагностики та лікування захворювань твердих тканин зубів, пародонта та слизової оболонки порожнини рота», номер державної реєстрації 0114U001355. Здобувач є безпосереднім виконавцем окремого фрагменту досліджень зазначеної теми.

Мета дослідження - підвищення ефективності лікування хворих із захворюваннями пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання наночасточок срібла і золота для їх лікування і розробки можливих форм медикаментозних препаратів, що містять дані наночасточки металів.

Завдання дослідження:

1. Обґрунтувати рецептуру та розробити медикаментозну форму комплексного препарату-пародонтопротектора пролонгованої дії (мукозального гелю) для місцевого лікування хворих на запальні захворювання пародонта.

2. В експериментах на тваринах визначити токсичність, шкірно-подразнювальну, подразнювальну та сенсibiliзуювальну дію мукозального гелю «Нанозолото».

3. Визначити антибактеріальну дію препаратів з наночасточками срібла і золота на стандартні штами та змішану мікрофлору пародонтальних кишень і корневих каналів зубів.

4. В умовах експерименту на тваринах при моделюванні в тварин експериментального пародонтиту за допомогою біохімічного дослідження визначити лікувально-профілактичну дію препаратів з наночасточками срібла і золота на тканини пародонта (ясна).

5. Визначити клінічну ефективність комплексного препарату - (мукозального гелю) при лікуванні хворих на генералізований пародонтит I ступеня хронічного перебігу.

Об'єкт дослідження - тканини пародонта експериментальних тварин при моделюванні експериментального пародонтиту, ротова рідина, препарати і мукозальний гель із наночасточками золота і срібла, показники клінічних та лабораторних методів дослідження тканин пародонта і ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит.

Предмет дослідження – вплив препаратів з наночасточками золота і срібла на запальний процес при моделюванні експериментального пародонтиту, їх антибактеріальна дія на змішану мікрофлору пародонтальних кишень та ефективність лікування хворих на генералізований пародонтит I ст.

Методи дослідження: експериментальні – моделювання експериментального пародонтиту; біохімічні - для визначення впливу препаратів з наночасточками золота і срібла на запальний процес в пародонті; мікробіологічні – для визначення антибактеріальної дії препаратів; клінічні – для визначення ефективності застосування мукозального гелю в лікуванні хворих на генералізований пародонтит; статистичні методи дослідження – для виявлення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження. Вперше для профілактики та лікування захворювань пародонта розроблений та апробований в експериментах мукозальний гель «Нанозолото», до складу якого входять: мукозальний 3 %- гель натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (КМЦ), що містить 5 % силікагелю з включенням 500 мкг/г наночасток золота розміром 5 нм. Для його створення уперше було використано наночасточки золота розміром 5 нм, адсорбовані на поверхні силікагелю концентрацією 500 мкг/г, що пройшли температурну обробку при t 800⁰С (прожарений при 800⁰С силікагель незворотно втрачає здатність поглинати вологу і стає гідрофобним).

В експериментальних умовах на тваринах встановлена відсутність у розробленого мукозального гелю «Нанозолото» гострої та хронічної токсичності, негативного впливу на гематологічні показники, відсутність токсичної дії при тривалому уведенні, нешкідливість гелю, відсутність шкірно-подразнювальної дії, сенсibilізувальної дії, морфологічних змін внутрішніх органів.

В експериментальних умовах на тваринах при моделюванні експериментального пародонтиту показано, що застосування мукозального гелю «Нанозолото» знижує ступінь дисбіозу, збільшує вміст гіалуронової кислоти і гальмує атрофію альвеолярного відростка щелеп.

Біохімічними дослідженнями (визначення маркерів запалення і антиоксидантного захисту) при експериментальному відтворенні пародонтиту у щурів показано виразну протизапальну дію застосування мукозального гелю «Нанозолото». Проведені дослідження показали, що в умовах патогенної дії ліпополісахариду аплікації мукозального гелю з наночастинками золота або срібла суттєво підвищують антидисбіотичну, протизапальну і антиоксидантну дію препарату лізомукоїду по відношенню до тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота.

Мікробіологічними дослідженнями показано виражені антибактеріальні властивості мукозального гелю «Нанозолото». Показано, що даний гель має виразну антибактеріальну активність стосовно музейних штамів мікроорганізмів, змішаної мікрофлори пародонтальних кишень та кореневих каналів зубів з періодонтитом.

Клініко-лабораторними дослідженнями доведено високу ефективність застосування мукозального гелю «Нанозолото» в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит у найближчі та віддалені терміни спостережень.

Практична значимість отриманих результатів

Розроблений, адаптований та рекомендований до застосування в клінічній практиці новий препарат-пародонтопротектор: мукозальний гель «Нанозолото», що має антимікробну, антидисбіотичну, протизапальну та антиоксидантну дію на тканини пародонта.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця під керівництвом доктора медичних наук, професора А.В.Борисенка. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано й обґрунтовано напрям наукового дослідження та його обсяг, визначено мету і завдання досліджень, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації. Автор особисто виконав патентно-інформаційний пошук, вивчив та здійснив аналіз літературних джерел за визначеною темою, провів експериментальні та лабораторні дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та аналіз результатів. Самостійно написані всі розділи дисертації та автореферат, наукові доповіді, публікації. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки роботи, забезпечено впровадження результатів роботи в клінічну практику та навчальний процес.

Мікробіологічні дослідження виконано спільно зі співробітниками кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (зав. каф. – академік НАН та НАМН України, д.мед.н., проф. В.П. Широбоков).

Експериментальні та біохімічні дослідження проведено автором разом зі співробітниками лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології НАМН України» (завідувач – член-кор. НААН України, д.біол.н., професор А.П. Левицький). Клініко-рентгенологічні дослідження проведені на кафедрі

терапевтичної стоматології (зав. каф. – д.мед.н., професор А.В. Борисенко) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Автор особисто приймав участь у розробці рецептури і в проведенні доклінічних досліджень мукозального гелю «Нанозолото», створеного під керівництвом доктора медичних наук, професора А.В.Борисенка, доктора біологічних наук, професора А.П.Левицького, доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника кафедри неорганічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка А.К. Трохимчука.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях Асоціації стоматологів України «Сучасні технології лікування та профілактики в практичній стоматології» (Київ, 2015) та XXXII міжнародній науково-практичній конференції «Современная медицина: актуальные вопросы» (Новосибірськ, 2014)

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, у тому числі 9 у вітчизняних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – в зарубіжних. Отримано Патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Повний обсяг дисертації становить 210 сторінок, основний текст роботи викладено на 170 сторінках. Робота ілюстрована 32 таблицями і 32 рисунками. Список джерел літератури містить 363 найменувань, з них – 100 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Зразки силікагелів, що містять наночасточки золота (Au) або срібла (Ag), представлені кафедрою неорганічної хімії КНУ імені Т.Г.Шевченка. Мукозальні гелі, виготовлені шляхом змішування 1 г силікагелю з Au або Ag з 5 мл препарату Лізо мукоід, що містить лізоцим і мово мукоід (РЦ У24.5-13903778-37/1:2005. Висновок МОЗУ № 05.03.02-07/29066 від 04.07.2005), і 95 г 3%-го гелю карбоксиметилцелюлози, натрієвої солі.

Методи дослідження – мікробіологічні, біохімічні, експериментальні, клінічні, статистичні.

На основі мікробіологічних досліджень проведено визначення антибактеріальних властивостей наночастинок золота і срібла на референтні тестові штами мікроорганізмів та змішану мікрофлору пародонтальних кишень. Проведено порівняльне дослідження антибактеріальної активності гелю з наночастинами Au та загальноприйнятими антибактеріальними препаратами.

Експериментальними дослідженнями на базі Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України на 247білих щурахлінії Вістаробох статей віком2,5-5місяців та 40білих мишахвіком3 місяці було проведено вивчення токсичності та оцінка сенсibilізувальної дії мукозального гелю «Нанозолото», шляхом визначення токсико-гігієнічних показників: гостроїтахронічноїтоксичностігелюпринанесеннінашкіру та приуведеннівшлунок; шкірно-подразнювальної дії гелю; подразнювальної дії на слизову оболонку рота; сенсibilізувальної дії гелю.

При моделюванні у щурів протамінової моделі експериментального пародонтитупроведено визначення впливу гелю «Нанозолото» на тканини пародонта експериментальних тварин. В гомогенатах ясен та кісткової тканини альвеолярного відростка визначали активність низкибіохімічних показників: уреази, лізоциму, еластази, каталази, вмісту малонового діальдегіду та концентрацію гіалуронової кислоти. За співвідношенням активності каталази та вмісту малонового діальдегіду (МДА) розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), а за співвідношенням активності уреази та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу. В гомогенаті кісткової тканини альвеолярного відростка визначали активність лужної (ЛФ) та кислотої (КФ) фосфатаз, і за їх співвідношенням розраховували індекс мінералізувальної здатності кісткової тканини пародонта. В подальшому було визначено вплив наночасточок золота і срібла (в складі мукозального гелю) на організм та тканини пародонта дослідних тварин.

На основі проведених біохімічних досліджень впливу препаратів з наночасточками Au і Ag на запальний процес в пародонті піддослідних щурів був запропонований склад мукозального гелю «Нанозолото» (Деклараційний патент України на корисну модель № 99798,від 25.06.2015).

Клінічні дослідження (клініко-лабораторне обстеження та лікування) були проведені на групі 79 хворих на генералізований пародонтит I ступеня хронічного та загостреного перебігу, яких було поділено на 2 групи: основна група (40 хворих) та група порівняння (39 хворих). Лікування проводили загальноприйнятими методами згідно протоколів лікування МОЗ України (2004) в рамках заходів передбачених у Фазі I лікування генералізованого пародонтиту. Пацієнтам основної групи додатково до базового лікування в якості антибактеріального засобу застосовували оральні аплікації фітогелю «Нанозолото». На використання гелю «Нанозолото» було отримано дозвіл Міністерства охорони здоров'я України (РЦ У 20.4-13903778-032/3:2013 р. Гігієнічний висновок № 05.03.02-07/5292 від 28.01.2014 р.).Всім пацієнтам проведено комплексне обстеження тканин пародонта за загальноприйнятою схемою: до лікування, у найближчі та віддалені терміни (6, 12 місяців) після лікування. Клінічну оцінку стану пародонта доповнювали визначенням низки біохімічних показників.

Результати досліджень та їх обговорення.

На *першому етапі дослідження* на базі кафедри мікробіології НМУ були визначені антибактеріальні властивості наночасточок золота і срібла на

референтні тестові штами мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*) та змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

Отримані результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що практично всі зразки, в тій чи іншій мірі володіють хорошою антимікробною активністю, як на референтні тестові штами мікроорганізмів, так і змішану мікрофлору пародонтальних кишень. Не виявлено достовірної різниці в антибактеріальній активності зразків з різним розміром і концентрацією сорбованих наночасточок.

Проведене порівняльне дослідження антибактеріальної активності гелю з наночасточками Au та загальноприйнятих антибактеріальних препаратів не виявило значних відмінностей між ними.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що гель з наночастинками золота може бути рекомендований для клінічного використання при лікуванні захворювань пародонта.

На другому етапі експериментальних досліджень було проведено визначення токсичності та оцінка сенсibilізувальної дії мукозального гелю «Нанозолото», шляхом визначення наступних токсико-гігієнічних показників: гострої та хронічної токсичності гелю при нанесенні на шкіру; гострої та хронічної токсичності гелю при уведенні в шлунок; шкірно-подразнювальної дії гелю; подразнювальної дії на слизову оболонку рота; сенсibilізувальної дії гелю.

Було показано, що при нанесенні препарату на шкіру та при уведенні у шлунок не спостерігалося будь-яких патологічних змін. Не виявлено відхилень від нормального фізіологічного стану тварин, поведінкових реакцій, а також стану шерсті, шкіри, слизових оболонок. Не виявлено змін у прирості маси тіла, маси підшлункової залози і під'язикових слинних залоз.

Дослідження периферійної крові не виявило змін гематологічних показників. Проведені морфологічні дослідження життєво-важливих внутрішніх органів тварин не виявили в них патологічних змін.

Оцінка шкірно-подразнювальної дії гелю при нанесенні на шкіру та слизову оболонку рота показала відсутність подразнювальної дії. Оцінка сенсibilізувальної дії гелю показала, що індекс сенсibilізувальної дії гелю склав менше одиниці, що свідчить про відсутність сенсibilізувальної дії цього препарату.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що гель «Нанозолото» не має гострої чи хронічної токсичності. Комплексне експериментальне дослідження показало, що гель «Нанозолото» не спричиняє токсичної та сенсibilізувальної дії на організм та слизову оболонку порожнини рота експериментальних тварин.

На третьому етапі експериментальних досліджень був визначений вплив гелю «Нанозолото» на тканини пародонта експериментальних тварин у разі моделювання протамінової моделі експериментального пародонтиту. Ця модель пародонтиту обрана у зв'язку з

тим, що протамін, як інгібітор гепарину, активує гіалуронідазу, яка підвищує проникність гісто-гематичних бар'єрів і є прозапальним фактором. Пародонтит моделювали уведенням кишкового ендотоксину ліпополісахариду на протаміновій моделі пародонтиту.

Експериментальними дослідженнями на базі Одеського інституту стоматології НАМН України було визначено вплив наночасточок золота і срібла (в складі мукозального гелю) на організм та тканини пародонта дослідних тварин.

Експеримент був проведений на 35 білих щурах, яких було розділено на 5 груп: здорові, пародонтит без лікування, пародонтит лікований гелем Лізомукоїд, пародонтит лікований Лізомукоїдом з додаванням силікагелю, пародонтит лікований мукозальним гелем Лізомукоїд з додаванням силікагелю з наночастинками золота.

Евтаназію тварин здійснювали на 13-й день шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. В гомогенатах ясен та кісткової тканини альвеолярного відростка визначали активність цілого ряду біохімічних показників.

Отримані результати показали, що ступінь дисбіозу ясен у щурів з пародонтитом зростає більш ніж в 3рази і достовірно знижується після аплікацій гелів з наночастинками золота майже до норми.

При моделюванні пародонтиту збільшується ступінь дисбіозу за рахунок збільшення мікробного обсіменіння - зростання біохімічного показника уреазы та зниження неспецифічного імунітету - біохімічний показник лізоцим. Аплікації гелю з нанозолотом знижують показник мікробного обсіменіння в 1,5 разу, а активність лізоциму знижується в 1,2 разу.

При пародонтиті збільшується рівень обох маркерів запалення: еластази та малонового діальдегіду (МДА), що свідчить про наявність запальних процесів в яснах (гінгівіт, пародонтит). Аплікації гелю з нанозолотом достовірно знижують рівень цих маркерів. Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) розраховували за співвідношенням активності каталази і вмісту малонового діальдегіду (МДА) і він був значно зниженим при наявності запалення в пародонті. Аплікації мукозального гелю підвищують антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), а включення до складу гелю препаратів з наночастинками Au або Ag значно посилюють антиоксидантну дію Лізомукоїду.

В свою чергу достовірно збільшується рівень антиоксидантного ферменту каталази, який був знижений при експериментальному пародонтиті. Рівень гіалуронової кислоти, яка зменшує проникність гістогематичних бар'єрів та забезпечує таким чином протизапальну дію – при пародонтиті знижується, а під дією гелю збільшується але не до рівня норми.

Атрофія кісткової тканини альвеолярного відростка яка збільшується при експериментальному пародонтиті (36%), під дією гелю гальмується практично до рівня норми (30%).

Індекс мінералізації при експериментальному пародонтиті знижується. При порівнянні результатів лікування було виявлено, що в групі, де застосовували лише гель «Лізомукоїд» індекс мінералізації був менший, ніж у групі, де для лікування застосовували гель «Лізомукоїд» до складу якого був уведений силікагель з нанозолотом. Розвиток дисбіозу в яснах знижує вміст гіалуронової кислоти і збільшує ступінь атрофії альвеолярного відростка. Аплікації на ясна гелю з наночасточками золота і срібла знижують ступінь дисбіозу, збільшують вміст гіалуронової кислоти та гальмують показник атрофії альвеолярного відростка.

Проведені доклінічні експериментальні дослідження мукозального гелю «НАНОЗОЛОТО» при моделюванні експериментального пародонтиту показали його виражений терапевтичний ефект внаслідок наявності у нього антибактеріальних, антидисбіотичних, протизапальних, антиоксидантних властивостей.

На основі проведених біохімічних досліджень впливу препаратів з наночасточками Au і Ag на запальний процес в пародонті піддослідних щурів був запропонований склад мукозального гелю «Нанозолото». Було отримано патент на корисну модель – деклараційний патент України на корисну модель № 99798, від 25.06.2015.

Вибір нанозолота зроблений з тієї причини, що саме наночастинки золота найбільшою мірою відновлювали активність лізоциму, знижену при дії ліпополісахариду (ЛПС).

Отримані сприятливі результати доклінічних експериментальних та лабораторних досліджень були підставою для клінічного дослідження мукозального гелю «Нанозолото» як медикаментозного засобу для місцевого застосування у хворих на генералізований пародонтит.

Клінічні дослідження були проведені на групі з 79 хворих на генералізований пародонтит I ступеня хронічного та загостреного перебігу. Вони були розділені на 2 групи: основна група (40 хворих) та група порівняння (39 хворих). Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження стану тканин пародонта.

Лікування в контрольній групі проводили загальноприйнятими методами згідно протоколів лікування МОЗ України (2004) з використанням гелю «Метрогіл дента», в основній в якості антибактеріальних засобів був використаний мукозальний гель «Нанозолото». На використання гелю «Нанозолото» отримано дозвіл Міністерства охорони здоров'я України (РЦ У 20.4-13903778-032/3:2013 р. Гігієнічний висновок № 05.03.02-07/5292 від 28.01.2014 р.).

Клінічні результати показали, що вже після 2-3 сеансів застосування мукозального гелю «Нанозолото» відмічалось покращення стану пародонта. Після 5-7 сеансів лікування досягали стабілізації дистрофічно-патологічного процесу в пародонті. В контрольній групі аналогічні результати були отримані лише після 8-10 сеансів лікування.

Для оцінки стану тканин пародонта до початку лікування, в динаміці та у віддаленні терміни лікування нами було проведено індексну оцінку стану тканин пародонта.

Показник індексу ОНІ-S, в кінці курсу лікування, знизився в 6,17 раз («хороша» гігієна порожнини рота), що в 1,5 разу менше порівняно з групою порівняння.

Після застосування мукозального гелю «Нанозолото» відбулося зниження індексу РМА в 5,7 разу порівняно з початковим рівнем. В групі порівняння аналогічний показник РМА знизився лише в 3,26 разу. Після завершення курсу лікування середній показник індексу РМА в основній та групі порівняння знизився ще в 2 рази – до 0,11 та 0,18 балів відповідно (або до значень індексу РМА до 11% та 18%).

До лікування коефіцієнт кровоточивості в основній групі становив 22,7% та 20,9% в групі порівняння («значна» кровоточивість в обох групах). Після закінчення курсу лікування рівень індексу кровоточивості знизився в основній групі в 2,3 разу - до 0,16 бала, в групі порівняння він знизився до 0,23 бала.

Аналогічні сприятливі результати лікування зберігаються і у віддалені терміни через 6-12 місяців.

Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування хворих на генералізований пародонтит була проведена у віддалені терміни спостережень - 6 та 12 місяців.

Показники стану тканин пародонта зберігалися на тому ж рівні, що і після закінчення лікування.

Зокрема через 12 місяців 14 (>93%) пацієнтів основної групи не потребували лікування, а в групі порівняння цей показник був гіршим: 5 (≈42%) пацієнтів цієї групи потребували повторного лікування.

В результаті проведеного аналізу клінічних та індексних показників стану тканин пародонта після лікування генералізованого пародонтиту через 12 місяців можна зробити заключення про те, що ефективність лікування генералізованого пародонтиту в основній групі в 2 рази вище, ніж в групі порівняння. Через рік після лікування показники індексів в групі порівняння були в 1,5-2,0 рази гірші, ніж в основній. За результатами визначення розповсюдженості симптоматичного гінгівіту в основній групі у 5 (33,33%) відмічений легкий ступінь гінгівіту при генералізованому пародонтиті I ступеня, а у 2 (16,67%) - середній ступінь. В групі порівняння легкий ступінь симптоматичного гінгівіту не виявлено взагалі, а у 4 (33,3%) - гінгівіт тяжкого ступеню.

У 14 (93,3%) хворих на генералізований пародонтит I ступеня основної групи відмічена ремісія тривалістю 12 місяців, тоді як в групі порівняння тільки у 6 (50,0%) пацієнтів з генералізованим пародонтитом I ступеня вдалося досягти нестійкої ремісії протягом 12 місяців

Таким чином, застосування мукозального гелю «Нанозолото» в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту приводило до стійкого клінічного ефекту у найближчі та віддалені терміни спостережень.

Сприятливі клінічні результати лікування фітогелем «Нанозолото» через 2 міс після початку лікування були підтверджені біохімічними дослідженнями:

Зниження активності уреаз (показника мікробного обмінення) та збільшення активності ферменту лізоциму (показника стану неспецифічного імунітету). За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу, який в групі порівняння зменшився в межах 30% та в основній групі на 64%. Різниця між групами статистично достовірна ($p < 0,05$)

Активність еластази (протеолітичного ферменту) зменшилась в групі порівняння на 1,4% та в основній групі на 19%. Рівень МДА збільшився в групі порівняння на 17,6% та в основній групі на 53%. Активність каталази (показника стану антиоксидантної системи) збільшилась в групі порівняння на 9% та в основній групі майже на 73%. Індекс АПІ, який розраховували за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА, збільшився в групі порівняння на 34% та в основній групі майже в 4 рази. Різниця між групами статистично достовірна.

Після закінчення лікування стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відмічена у всіх 100,0% пацієнтів основної групи та 11 (91,67%) пацієнтів групи порівняння.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування хворих із захворюваннями пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання наночасточок срібла і золота для їх лікування і розробки можливих форм медикаментозних препаратів, що містять дані наночасточки металів.

1. Проведеними експериментальними та клінічними дослідженнями обґрунтована рецептура мукозо-адгезивного гелю «Нанозолото» (дозвіл Міністерства охорони здоров'я України (РЦ У 20.4-13903778-032/3:2013. Гігієнічний висновок № 05.03.02-07/5292 від 28.01.2014 р.) виробник «Одеська біотехнологія» за ТУ У 20.4-13903778-032:2012 НВА), який рекомендується для застосування у комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта.

2. Експериментальними дослідженнями на лабораторних тваринах показана практична відсутність у мукозо-адгезивного гелю «Нанозолото» гострої та хронічної токсичності, негативного впливу на гематологічні показники, відсутність токсичної дії при тривалому уведенні, нешкідливість гелю, відсутність шкірно-подразнювальної дії, сенсibilізувальної дії, морфологічних змін внутрішніх органів. Це свідчить, що мукозальний гель «Нанозолото» при багаторазовому уведенні не справляє токсичного впливу на структуру і функцію життєво важливих органів і є практично нешкідливим.

3. Мікробіологічними дослідженнями показано, що всі зразки силікагелей з наночастинками срібла і золота мають виражену антибактеріальну активність, як на референтні тестові штами мікроорганізмів, так і на змішану мікробну флору пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит. Порівняльні мікробіологічні дослідження показали, що антимікробна дія мукозо-адгезивного гелю «Нанозолото» порівняна з дією таких антибактеріальних препаратів порівняння, як 0,5 % розчин етонію, 0,01 % розчин мірамістину, 1 % розчин хлорофіліпту, поступаючись лише 1,2 % розчину умкалору та 0,05 % розчину хлоргексидину.

4. При моделюванні експериментального пародонтиту на підставі результатів визначення активності каталази вмісту МДА були розраховані значення індексу АПІ. Розрахований індекс АПІ зменшується при наявності запалення в пародонті до $3,90 \pm 0,31$. Аплікації гелю з наночастинками Au або Ag значно підвищують індекс АПІ до $4,39 \pm 0,34$. Таким чином, проведені дослідження показали протизапальну та антиоксидантні властивості мукозального гелю, що містить наночастинки золота або срібла.

5. Моделювання експериментального пародонтиту підвищує активність уреаз до $0,63 \pm 0,10$ мк-кат/кг і знижує активність лізоциму до 132 ± 45 од/кг. Застосування мукозального гелю з частинками золота і срібла знижує активність уреаз до 132 ± 45 та підвищує активність лізоциму до 202 ± 57 од/кг, що свідчить про зменшення ступеня дисбіозу.

6. Аплікації мукозального гелю з частинками золота і срібла підвищують активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз відповідно до $108,9 \pm 10,1$ та $2,15 \pm 0,12$ нкат/кг та індекс мінералізації кісткової тканини щурів до $50,6 \pm 3,1$, зменшують підвищений при запаленні рівень еластази до 38 ± 3 мк-кат/кг та МДА до $16,3 \pm 0,6$ мкмоль/кг, що свідчить про протизапальну дію препарату.

7. Таким чином в умовах експериментального протамінового пародонтиту застосування мукозального гелю «Нанозолото» знижує ступінь мікробного обсіменіння, підвищує рівень неспецифічного імунітету, суттєво знижує ступінь атрофії альвеолярного відростка, збільшує вміст в яснах гіалуронової кислоти. Проведені дослідження показали, що в умовах патогенної дії ліпополісахариду аплікації мукозального гелю з наночастинками золота або срібла суттєво підвищують антидисбіотичну, протизапальну і антиоксидантну дію препарату лізомукоїду по відношенню до тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота.

8. Проведеними клініко-лабораторними дослідженнями показана висока ефективність застосування мукозального гелю в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит: стабілізація дистрофічно-запального процесу в пародонті відмічена у всіх 100,0% пацієнтів основної групи та 11 (91,67%) пацієнтів групи порівняння. У віддалені терміни спостережень (6 та 12 місяців) стабілізація патологічного процесу у пацієнтів основної групи

відмічена відповідно у 14 (93,3%) та 14 (93,3%) пацієнтів основної групи порівняно з 10 (83,3%) та 9 (75,0%) пацієнтів групи порівняння.

9. Відмічена клінічна ефективність застосування мукозального гелю в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит переконливо підтверджена динамікою біохімічних показників: зниження активності еластази (до $0,60 \pm 0,04$ мк-кат/кг), МДА (до $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л), уреазы ($0,023 \pm 0,010$ мк-кат/л), збільшення активності лізоциму (до 70 ± 7 од/л), що зменшує ступінь дисбіозу до $2,80 \pm 0,33$. Відмічено підвищення активності каталази (до $0,19 \pm 0,02$ мкат/л) та індексу АПІ ($11,9 \pm 1,4$), що свідчить про протизапальні та антиоксидантні властивості мукозального гелю

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для клінічного застосування експериментально обґрунтований мукозальний гель «Нанозолото», який не має гострої та хронічної токсичності, негативного впливу на гематологічні показники, відсутність токсичної дії при тривалому уведенні, нешкідливість гелю, відсутність шкірно-подразнювальної дії, сенсibiliзуювальної дії, морфологічних змін внутрішніх органів.

2. На основі результатів проведених експериментальних досліджень був отриманий дозвіл Міністерства охорони здоров'я України (РЦ У 20.4-13903778-032/3:2013 на використання гелю «Нанозолото» (гігієнічний висновок № 05.03.02-07/5292 від 28.01.2014 р.). Випускається фітогель «Нанозолото» за ТУ У 20.4-13903778-032:2012 НВА «Одеська біотехнологія» у вигляді пластикових контейнерів з дозуючим пристроєм по 50 мл.

3. Застосування запропонованого гелю «Нанозолото» в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит дозволяє досягти високої ефективності лікування та подовжує період стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Борисенко А.В. Мікробіологічне обґрунтування застосування наночасточок золота та срібла для лікування періодонтитів./А.В.Борисенко, Ткач О.Б., О.М. Волощук// Науковий вісник Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця, - 2012. - №2. –С. 21-25. *(Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.)*.
2. Борисенко А.В. Вивчення впливу препаратів наночасточок золота на умовно патогенну мікрофлору кореневого каналу./А.В.Борисенко, Ткач О.Б., О.М. Волощук // Современная стоматология –2013. - №1. –С. 11-14. *(Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.)*.
3. Борисенко А.В. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра, на степень дисбиоза десны крыс после воздействия липополисахарида./А.В.Борисенко, А.П. Левицкий, Ткач

- О.Б. // Вісник стоматології. –2013. - №3. –С. 2-4. (Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.).
4. Ткач О.Б. Биохимические маркеры воспаления и антиоксидантной защиты в тканях полости рта крыс при воздействии липополисахарида и наночастиц золота и серебра./О.Б.Ткач, А.К.Трохимчук, А.П. Левицький // Вісник морської медицини. – 2013. - №3. - С. 60-64. (Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.).
 5. Ткач О.Б. Влияние гелей с наночастицами золота или серебра на степень дисбиоза слизистой оболочки щеки крыс после воздействия липополисахарида./О.Б.Ткач // Вісник стоматології. - 2013. - №4. –С. 2-5. (Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.).
 6. Борисенко А.В. Экспериментальное обоснование применения препаратов нанозолота для лечения заболеваний пародонта./А.В.Борисенко, А.П. Левицький, Ткач О.Б. // Стоматолог практик - 2014. - №1. –С. 58-62. (Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.).
 7. Borysenko A.V. Influence of silicagel containing gold and silver nanoparticles on the biochemical indices of experimentally-induced inflammation of oral mucosa./A.V. Borysenko, O.V. Lynovytska, Tkach O.B.// International Journal of Medical Dentistry. – 2014. - Volume 4. Issue 2. –P. 80-87. (Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.).
 8. Борисенко А.В. Лечебно профилактическое действие геля с нанозолотом при экспериментально пародонтите/А.В.Борисенко, А.П. Левицький, О.Б.Ткач// Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. -№3. – С. 91-96. (Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.).
 9. Антоненко М.Б. Лечебное действие орального фитогеля «Нанозолото» при хроническом генерализованом пародонтите./М.Б.Антоненко, О.Б. Ткач // Вісник стоматології. – 2014. - №4. – С. 1-4. (Здобувач приймав участь к написанні статті, проводив клінічне обстеження, лікування хворих, та обробку результатів, формування висновків.).
 10. Ткач О.Б. Экспериментальне визначення токсичності та оцінка сенсibiliзуючої дії муозального гелю «Нанозолото»/О.Б.Ткач, А.П. Левицький // Український журнал медицини, біології та спорту –2015. - №2 - С. 203-207. (Здобувач приймав участь к написанні статті, обробці результатів, формуванні висновків.).
 11. Борисенко А.В. Порівняльне вивчення протимікробної активності силікагелю з наночастинками золота та антисептиків різних груп відносно мікрофлори пародонтальних кишень./А.В.Борисенко, О.Б.Ткач // Современная стоматология. –2016. - №2. - С.29-32. (Дисертантом

- опрацьовано літературу, проведено аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.*)
- 12.Ткач О.Б. Мікробіологічне обґрунтування застосування наночасточок золота та срібла для лікування запальних захворювань тканин пародонта./О.Б. Ткач, О.М. Волощук.// Современная стоматология. – 2016. - №3. - С. 22-24. *(Дисертантом опрацьовано літературу, проведено аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.)*.
- 13.Borysenko A.V. Influence of silica gel, containing nanoparticles of gold and silver, on the biochemical indices of the experimental inflammation of oral mucosa/A.V. Borysenko, O. V. Lynovytska, O.B. Tkach, S. I. Palamarchuk // International Journal of Medical Dentistry. – 2016. - Volume 6, Issue 3. -P. 163-170. *(Дисертантом опрацьовано літературу, проведено аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.)*.
- 14.Борисенко А.В. Экспериментальное обоснование применения препаратов нанозолота для лечения заболеваний пародонта./А.В.Борисенко, А.П. Левицький, О.Б. Ткач // Современная медицина: актуальные вопросы Сборник статей по материалам XXXII международной научно-практической конференции. –2014. -№6. –С. 50-65. *(Дисертантом опрацьовано літературу, проведено аналіз результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено статтю до друку.)*.

АНОТАЦІЯ

Ткач О. Б. «Експериментально-клінічне обґрунтування застосування мукозального гелю, модифікованого наночастинками золота, в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит». – 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 лікування хворих із захворюваннями пародонта шляхом експериментального обґрунтування використання наночасточок срібла і золота для їх лікування і розробки можливих форм медикаментозних препаратів, що містять дані наночасточки металів.

Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що практично всі зразки з вмістом Аута Ag в тій чи іншій мірі володіють хорошою антимікробною активністю, як на референтні тестові штами мікроорганізмів, так і змішану мікрофлору пародонтальних кишень. Експериментальними дослідженнями не виявлено токсичної, подразнювальної та сенсibiliзувальної дії гелю на слизову оболонку порожнини рота. Не виявлено змін гематологічних показників та морфологічних змін внутрішніх органів тварин. Експериментальні

дослідження мукозального гелю «Нанозолото» показали його виражений терапевтичний ефект при експериментальному пародонтиті внаслідок наявності у нього антибактеріальних, антидисбіотичних, протизапальних та антиоксидантних властивостей.

Клініко-лабораторне обстеження 79 хворих на генералізований пародонтит I ступеня хронічного та загостреного перебігу показало виразний лікувальний ефект застосування мукозального гелю «Нанозолото». Це підтверджено клінічними та біохімічними дослідженнями пацієнтів у віддалені терміни спостереження: 6 та 12 місяців.

Ключові слова: наночасточки золота і срібла, мікрофлора, експериментальний пародонтит, запальні захворювання пародонта.

АННОТАЦИЯ

Ткач О. Б. «Экспериментально-клиническое обоснование применения мукозального геля, модифицированного наночастицами золота, в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом». - 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 им. Богомольца Минздрав Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных с заболеваниями пародонта путем экспериментального обоснования использования наночастиц серебра и золота для лечения заболеваний пародонта и разработки возможных форм медикаментозных препаратов, содержащих данные наночастицы металлов.

Результаты проведенных микробиологических исследований показали, что практически все образцы, содержащие наночастицы Au и Ag в той или иной степени обладают хорошей антимикробной активностью, как на референтные тестовые штаммы микроорганизмов, так и смешанную микрофлору пародонтальных карманов. Экспериментальными исследованиями не выявлено токсического, раздражающего и сенсibiliзирующего действия геля на слизистую оболочку полости рта. Не выявлено изменений гематологических показателей и морфологических изменений внутренних органов животных. Экспериментальные исследования мукозального геля «Нанозолото» показали его выраженный терапевтический эффект при экспериментальном пародонтите вследствие наличия у него антибактериальных, антидисбиотичних, противовоспалительных и антиоксидантных свойств.

Клинико-лабораторное обследование 79 больных генерализованным пародонтитом I степени хронического и обострившегося течения показало выраженный лечебный эффект применения мукозального геля «Нанозолото». Это подтверждено клиническими и биохимическими исследованиями пациентов в отдаленные сроки наблюдения: 6 и 12 месяцев.

Ключевые слова: наночастицы золота и серебра, микрофлора, экспериментальный пародонтит, генерализованный пародонтит.

SUMMARY

Tkach O. B. "Experimental-clinical substantiation of the use of mucosal gel, modified by gold nanoparticles, in the complex treatment of patients with generalized periodontitis." - Qualifying research thesis on the rights of manuscripts.

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

The dissertation is devoted to increase of efficiency of treatment of patients with periodontal diseases by experimental substantiation of use of nanoparticles of silver and gold for treatment of periodontal diseases and development of possible forms of medical preparations containing nanoparticles of these metals.

The results of microbiological investigations have shown that practically all samples with Au and Ag content have a good antimicrobial activity, both on the reference test strains of microorganisms, and in the mixed microflora of periodontal pockets, to a greater or lesser extent. A comparative study of antibacterial activity of gel with nanoparticles Au and conventional antibacterial drugs did not reveal a significant difference between them.

Experimental studies showed that no pathological changes, deviations from the normal physiological state of animals and the oral mucosa occurred during the application of the drug to the skin and when administered into the stomach. No changes in hematological parameters and morphological changes in the internal organs of animals were detected. The conducted complex experimental study showed that the gel "Nanozoloto" does not cause toxic and sensitizing effects on the organism and the oral mucosa of experimental animals.

In the third stage of experimental studies, the effect of the mucosal gel on the periodontal tissue of 35 experimental animals was determined in the case of modeling of the experimental periodontitis model. For the treatment of animals, the periodontal tissue was applied to the mucosal gel with an addition of silica gel with gold nanoparticles. In the homogenates of the gums and the alveolar bone was determined the activity of a number of biochemical indices.

It was found that the degree of gum dysbiosis in rats with periodontitis increases in more than 3 times and was significantly reduced after applications of gels with nanoparticles of gold to almost normal. Determination of markers of inflammation has shown that after application of gels with gold nanoparticles their level significantly decreases. Gel applications with Lizomycoïd slightly increase the activity of gum catalase activity, which was lowered during the experimental periodontitis. Applications of gel containing Lizomycoïd increase the antioxidant-prooxidant index (API). The level of hyaluronic acid, which reduces the permeability of histochemical barriers and thus provides anti-inflammatory action - at periodontitis decreases, and under the influence of gel increases. Applications on

a clear gel with nanoparticles of gold and silver reduce the degree of dysbiosis, increase the content of hyaluronic acid and normalize the index of atrophy of the alveolar bone.

Applications of mucosal gel with particles of gold and silver increase the activity of alkaline (BF) and acidic (AF) phosphatase in accordance with 108.9 ± 10.1 and 2.15 ± 0.12 nkat / kg and the index of mineralization of bone tissue of rats up to 50.6 ± 3.1 , reduce high level of elastase to 38 ± 3 μc / kg and MDA to $16,3 \pm 0,6$ μmol / kg, which indicates the anti-inflammatory effect of the mucosal gel.

Thus, in the case of experimental periodontitis, the use of mucosal gel "Nanozoloto" reduces the degree of microbial contamination, increases the level of non-specific immunity, significantly reduces the degree of atrophy of the alveolar bone, increases the content of hyaluronic acid in the gums. Experimental studies of mucosal gel "Nanozoloto" showed its pronounced therapeutic effect in experimental periodontitis due to its antibacterial, anti-dysbiotic, anti-inflammatory and antioxidant properties.

Clinical and laboratory examination of 79 patients with the I degree of generalized periodontitis, chronic and exacerbated course showed a clear therapeutic effect of the use of mucosal gel "Nanozoloto". This is confirmed by clinical and biochemical studies of patients in the long term of observation: 6 and 12 months.

It was shown that in patients with generalized periodontitis in 2,3 times the activity of elastase increases and more than 1,5 times - the level of MDA. The treatment with phytogel "Nanozoloto" reduces these parameters 2 months after treatment start by 19% (elastase) and 53% (MDA). The activity of urease decreases, lysozyme activity increases and the degree of dysbiosis decreases by 30.9% (comparison group) and 64% (main group). The activity of catalase is increased by 72.7% and the antioxidant-prooxidant index (API) is increased by 3.7 times.

The conducted clinical-laboratory and biochemical studies in the long term of observation showed the expressed therapeutic efficacy of the use of mucosal gel with gold nanoparticles in the complex treatment of patients with generalized periodontitis.

Key words: nanoparticles of gold and silver, microflora, experimental periodontitis, generalized periodontitis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

МДА - малоновий діальдегід

АПІ - антиоксидантно-прооксидантний індекс

ЛПС - ліпополісахарид

ЛФ - лужна фосфатаза

КФ - кисла фосфатаза

ІМ - індекс мінералізації

індекс РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс