

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

ЛИСЕНКО ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.314.17-008.1-031.81-085:616-003.93

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ВИКОРИСТАННЯ МОДИФІКОВАНОЇ БІОКЕРАМІКИ ПРИ
ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ
ПАРОДОНТИТ

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України

Науковий керівник доктор медичних наук, професор **БОРИСЕНКО Анатолій Васильович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, **ПРОЦИК Володимир Семенович**, Національний інститут раку (м. Київ), відділення пухлин голови та шиї, завідувач

доктор медичних наук, професор, **ГЕРЕЛЮК Віталій Іванович**, Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ), кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Захист відбудеться «__» _____ 2016 р. о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.05 при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий «__» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д. мед. н., професор

О. І. Остапко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Згідно численних епідеміологічних досліджень розповсюдженість захворювань пародонта залежно від регіону і віку обстежених досягає 42–98 % (Орда О. М., 2007; Косенко К. М., 2011; Білоклицька Г. Ф., 2011). За даними ВООЗ високий рівень захворювання на генералізований пародонтит (25–34 %) виявляється уже у віці 35–49 років (Burt B., 2005; Dye B. A., 2012). В Україні відмічається зростання поширеності захворювань пародонта: тільки за період з 2008 по 2011 рр. вона зросла на 12,4 % (Шемелько М. Л., 2013). Серед захворювань пародонта найбільш тяжким є генералізований пародонтит (Заболотний Т. Д., 2011; Цепов Л. М., 2006). Втрата зубів і функціональні розлади зубощелепного апарату внаслідок захворювань пародонта розвиваються в 5–6 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу (Лабунец В. А., 2013). Все це підкреслює значення ефективного лікування захворювань пародонта.

Постійно персистуюча анаеробна та змішана мікрофлора пародонтальних кишень інфікує та сенсibiliзує організм. Виникає небезпека утворення джерел хроніосепсису (Борисенко А. В., 2010), захворювань серцево-судинної системи (Aroga R., 2007; Мозгова Н. В., 2007; Куцевляк В. Ф., 2012), бактеріального ендокардиту (Грудянов А.И., 2007).

Наслідком прогресування генералізованого пародонтиту є руйнування кісткової тканини альвеолярної кістки, яка утримує зуб. Тому відновлення втраченої кісткової тканини є одним з важливих завдань лікування генералізованого пародонтиту (Susin C., Wikesjö U. M., 2013). Успіх цього виду лікування істотно залежить від розуміння біологічних особливостей регенерації кісткової тканини, можливості відновлення структурно-функціональних особливостей ураженого пародонта, від виду застосованого лікування (Іванов В. С., 2001; Slots J., 2013).

Особливу увагу приділяють хірургічним методам, які дозволяють досягти ліквідації пародонтальних кишень, вогнища хронічного запалення, призупинити прогресування деструкції кістки альвеолярного відростку та забезпечити тривалу стабілізацію стану пародонта (Бумейстер В. І., 2008; Безруков С. Г., 2011). Розроблені різні модифікації хірургічних втручань, проте вони не завжди дозволяють досягти ефективною ліквідації патологічного процесу і певного відновлення втрачених кісткових структур альвеолярного відростка (Bartold P. M., 2015; Kao R. T., 2015).

Після проведення класичних методів хірургічного лікування генералізованого пародонтиту досягається репарація – виповнення операційної рани сполучною тканиною і частково кісткою, проте вони не дозволяють повністю відновити структуру пародонта. Ідеальною метою є регенерація втрачених тканин: кісткової тканини альвеолярного відростка, цемента зуба, волокон періодонта (Коэн Э. С., 2011). Цього намагаються досягти шляхом використання при проведенні хірургічних операцій різноманітних трансплантатів, найкраще остеоіндуктивних (Корж Н. А., 2008; Trombelli L., 2002). Однак найкращі результати були досягнуті при застосуванні методу спрямованої тканинної регенерації (СТР) з використанням бар'єрних пародонтологічних мембран (Cortellini P., 2000; Грудянов А. И., 2007; Sculean

А., 2008).

Як остеокондуктивні матеріали найбільш широкого використання у вітчизняній і світовій стоматологічній практиці здобули ксеногенні (Грудянов А. И., 2001; Gokhale S. T., 2012) та синтетичні остеопластичні матеріали (Мудрая В. Н., 2010; Павленко О. В., 2011; Moore W. R., 2011; Shue L., 2012). Одним з таких матеріалів може виступати біоактивна кераміка (Опанасюк И. В., 2006).

Біокерамічні матеріали для пластики кісткових дефектів є досить перспективними внаслідок доволі легкої модифікації їх складу. Спрямована функціоналізація біокерміки, значно розширює її біоактивні, антисептичні, остеогенні та ангіогенні властивості. Цього досягають шляхом комбінації складових кераміки, широкої регуляції її фізико-хімічних властивостей під час синтезу, введення додаткових компонентів. Одним з таких механізмів є легування біокераміки іонами срібла та міді в різних концентраціях. Використання алопластичного матеріалу, який біодеградує, стимулює утворення нової кісткової тканини та має антимікробні властивості, відкриває нові можливості у лікуванні інфікованих кісткових порожнин (Фархан М. М., 2001; Камінський В. В., 2002).

Одним з найбільш перспективних штучних матеріалів у цьому відношенні може бути вітчизняний біоактивний керамічний композит «Синтекість» (Добржанська І.А., 2006; Розенфельд Л. Г., 2009; Проценко В. В., 2010). Він відноситься до групи керамічних матеріалів: гідроксиапатиту, ортофосфатів кальцію, різних склокристалічних фаз, розроблених в Інституті проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України під керівництвом доктора хімічних наук Дубка В. А.

У процесах метаболізму і репарації тканин пародонта провідну роль відіграють основні компоненти міжклітинного матриксу – глікозаміноглікани (ГАГ). Проте, у літературі існують лише поодинокі дані про вплив біоматеріалів з препаратами сульфатованих глікозаміногліканів на перебіг післяопераційного періоду у пародонтологічних пацієнтів (Scabbia A., 2004; Потемкина Н. М., 2006; Дмитриева Л. А., 2007; Кострюков Д. А., 2007; Володина Д. Н., 2008).

Перспективним представником цієї групи є препарат «Алфлутоп», який володіє низкою позитивних властивостей – протизапальна, знеболювальна та певна остеопластична дія (Паламарчук С. І., 2012).

Проведення досліджень, спрямованих на створення та вивчення біоактивних матеріалів і остеотропних композицій, які б мали близьку до кісткової тканини структуру, максимально знижені антигенні властивості, стійкість до впливу мікрофлори, тобто поєднували у собі остеокондуктивні, остеостимулювальні, антибактеріальні та інші біологічні властивості є актуальним завданням сучасної стоматології.

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 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 хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом експериментального та клінічного обґрунтування застосування остеопластичного біокерамічного композиту, легованого іонами срібла та міді, у поєднанні з препаратом остеотропної дії при методиці спрямованої тканинної регенерації.

Завдання дослідження:

1. Обґрунтувати склад і розробити остеотропну біокерамічну композицію для хірургічного лікування генералізованого пародонтиту методом спрямованої тканинної регенерації.

2. Визначити фізико-хімічні властивості модифікованого біоактивного керамічного композиту та вплив на них додаткового легування окремих фаз кераміки.

3. Вивчити антибактеріальну дію біокерамічного композиту збагаченого іонами срібла та міді різної концентрації на тест-культури мікроорганізмів і змішану мікрофлору пародонтальних кишень.

4. Оцінити у культурі мезенхімальних стромальних клітин людини цитотоксичні властивості і біологічну сумісність модифікованого біокерамічного композиту залежно від концентрації іонів срібла та міді.

5. В експерименті на тваринах визначити вплив запропонованої остеотропної композиції на основі модифікованої біокераміки на процеси репаративної регенерації кісткової тканини щелепи.

6. На основі отриманих даних розробити і апробувати метод хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом використання запропонованої остеотропної композиції за техніки спрямованої тканинної регенерації.

7. Оцінити клінічну ефективність запропонованого методу хірургічного лікування генералізованого пародонтиту в найближчі та віддалені терміни спостережень.

Об'єкт дослідження: тканини пародонта і кісткова тканина альвеолярного відростка хворих на генералізований пародонтит II та III ступеня; кісткова тканина щелеп лабораторних тварин; властивості модифікованого біокерамічного композиту.

Предмет дослідження: вплив запропонованого біокерамічного композиту на процеси репаративної регенерації кісткової тканини і тканин пародонта при хірургічному лікуванні генералізованого пародонтиту; фізико-хімічні властивості керамічного композиту; біосумісність, цитотоксичність і антибактеріальна дія модифікованої біокераміки; остеорепаративний процес кісткової тканини в експериментальних умовах у лабораторних тварин; клініко-рентгенологічні зміни тканин пародонта після кісткової пластики пародонтальних кишень.

Методи дослідження: клінічні (обстеження хворих на генералізований пародонтит) – для визначення стану тканин пародонта; рентгенологічні (у т.ч. комп'ютерна томографія) і остеометричні – для оцінки стану кісткової тканини

альвеолярних відростків, планування і оцінки ефективності оперативного втручання; денситометричні – визначення щільності регенератів кісткової тканини; мікробіологічні – для аналізу антимікробних властивостей різних зразків керамічного композиту; цитологічні – вивчення та порівняльний аналіз цитотоксичності зразків біокераміки, легованої сріблом і міддю різної концентрації; експериментальні біохімічні та гістологічні – для визначення впливу модифікованого біокомпозиту на процеси регенерації експериментально відтвореного дефекту кістки щелепи лабораторних тварин; фізико-хімічні – вивчення фазового складу зразків кераміки, структури та поверхні керамічних гранул, визначення ступеню окислення іонів срібла та міді; статистичні – для оцінки вірогідності отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано можливість застосування модифікованого біокерамічного композиту легованого іонами срібла та міді для пластики дефектів кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп.

Вперше в експерименті *in vitro* доведено антибактеріальні властивості керамічного композиту, легованого різними концентраціями срібла та міді до тестових штамів мікроорганізмів і змішаної мікрофлори пародонтальних кишень. Показано залежність вираженості та характеру антибактеріальної дії біокераміки (бактерицидна або бактеріостатична дія) від концентрації срібла та міді, типу мікроорганізмів і структури керамічного матеріалу (розмір гранул). Вперше проведено порівняльний аналіз антибактеріальних властивостей біокерамічного композиту легованого сріблом і міддю й остеопластичних матеріалів, до складу яких уведено антисептичні речовини і антибіотики.

Вперше у клітинній культурі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини людини тестами прямої та непрямої цитотоксичності визначено оптимальні концентрації іонів срібла та міді у структурі біокераміки, які не перешкоджають проліферації та адгезії клітинних елементів. Визначено, що в межах цих концентрацій виділення зазначених іонів у зовнішнє середовище не впливає на біосумісність кераміки.

На експериментальній моделі кісткового дефекту нижньої щелепи у лабораторних тварин на підставі визначення біохімічних маркерів обміну кісткової тканини та патогістологічного дослідження вперше продемонстровано остеостимулювальну дію алфлутоповмісної композиції на основі легованої сріблом і міддю біоактивної кераміки. Обґрунтовано відсутність негативної дії компонентів кераміки у межах визначеної їх кількості на перебіг остеорепаративного процесу.

Клініко-експериментальними дослідженнями доведено можливість використання запропонованої остеотропної композиції на основі біокераміки як остеопластичний матеріал при хірургічному лікуванні хворих на генералізований пародонтит методом спрямованої тканинної регенерації. Підтверджено ефективність запропонованої методики хірургічного лікування кісткових пародонтальних кишень у найближчі та віддалені терміни спостережень.

На підставі результатів досліджень обґрунтовано можливість застосування запропонованої модифікації біоактивної кераміки й остеотропної композиції на

її основі при проведенні клаптевих операцій у хворих на генералізований пародонтит.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичного застосування запропоновано новий алопластичний матеріал для пластики кісткових дефектів на основі кальцій-фосфатної кераміки з мультифункціональними властивостями: багатофазність, біосумісність, остеостимулювальна дія, покращення біотрансформаційних показників і пригнічення бактеріальної мікрофлори. Фізико-хімічні властивості біокомпозиту відповідають вимогам до остеопластичних матеріалів і дозволяють розглядати його у вигляді носія клітинних елементів, при виготовленні тканинно-інженерних конструкцій, для потреб регенераторної медицини.

На підставі проведених біохімічних, гістологічних, мікробіологічних досліджень і тестів на цитотоксичність обґрунтований склад остеотропної композиції для заміщення пародонтальних дефектів. Розроблений і впроваджений у практику новий спосіб хірургічного лікування пародонтальних кісткових кишень, який дозволяє підвищити ефективність хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит.

Результати наукових положень, клінічних та експериментальних розробок дисертаційного дослідження запроваджено у навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Розроблений метод хірургічного лікування внутрішньокісткових пародонтальних кишень у хворих на генералізований пародонтит, II та III ступеня, апробовано і запроваджено у практичну діяльність Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ), Державного закладу «Центральна стоматологічна поліклініка Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ), Інституту стоматології НАМН України (м. Одеса), Центру стоматології Університетської клініки ІФНМУ (м. Івано-Франківськ).

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 Борисенка А. В. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано й обґрунтовано напрям наукового дослідження й його обсяг, визначено мету і завдання дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації. Автор виконав патентно-інформаційний пошук, здійснив аналіз літературних джерел за визначеною темою. Особисто автором проведено клінічне обстеження та хірургічне лікування хворих на генералізований пародонтит, статистична обробка отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів клінічних, рентгенологічних, експериментальних і лабораторних досліджень. Дисертант безпосередньо брав участь у розробці та впровадженні нової методики хірургічного лікування пародонтиту, модифікації багатокомпонентної кераміки для кісткової пластики, способу рентгенологічної остеоденситометрії міжкоміркових перегородок альвеолярних відростків щелеп. Самостійно написані усі розділи дисертації і автореферат, наукові

доповіді, публікації. Спільно з науковим керівником забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи у клінічну практику та навчальний процес.

Фізико-хімічні дослідження (растрова і трансмісійна електронна мікроскопія, рентгенодифракційний аналіз, атомно-емісійна спектроскопія та фотоелектронна спектрометрія) здобувачем проведено на відповідних базах Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України та Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мікробіологічні дослідження виконано спільно із співробітниками кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Цитологічні дослідження, відповідно до тестів оцінки цитотоксичності, здійснено із співробітниками лабораторії експериментального моделювання відділу клітинних та тканинних технологій ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України». Біохімічні дослідження проведено автором разом із співробітниками лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології НАМН України». Інтерпретація патогістологічних даних здійснено на базі лабораторії патоморфології та імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Клініко-рентгенологічні дослідження проведено на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та на базах відділень променевої діагностики Стоматологічного медичного центру НМУ і дитячої клінічної лікарні № 7 Печерського району м. Києва.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень викладено і обговорено на: науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Youth NanoBiotech – 2013, 2014, 2015. Молодіжний форум з нанобіотехнологій» (Київ, 2013, 2014, 2015); міжнародному симпозіумі E-MRS (European Materials Research Society) 2014 Fall meeting (Варшава, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Регенеративна пародонтологія сучасність і майбутнє» (Київ, 2015); дискусійному клубі Асоціації лікарів-пародонтологів України: «Пародонтологічні зустрічі наукової молоді: наука-практиці...» (Київ, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Клітинна терапія і тканинна біоінженерія в стоматології» (Одеса, 2015); на засіданні кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і на засіданні апробаційної міжкафедральної ради «Стоматологія» та профільних кафедр стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 5 у вітчизняних фахових виданнях рекомендованих МОН України, 2 – у зарубіжних, одна з яких у міжнародному, 4 – у вигляді тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, симпозіумів. Отримано 3 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Дисертацію викладено на 210 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 20 таблицями та 52 рисунками. Список

використаних джерел літератури містить 319 джерел, з них 68 вітчизняних і 251 зарубіжних публікацій (105 – кирилицею, 214 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань були використанні клініко-рентгенологічні, експериментальні біохімічні і морфологічні, мікробіологічні, цитологічні, фізико-хімічні, статистичні методи.

Для вивчення фізико-хімічних властивостей зразків модифікованого біоактивного керамічного композиту «Синтекість» (далі – БКС), легованого різними концентраціями срібла та міді, застосовували трансмісійну електронну мікроскопію, мікроскоп JEOL JEM-2100F за потужності у 200 kV (Иевлев В. М., 2003). Розподіл керамічних фаз визначали за допомогою рентгенодифракційного аналізу в дифрактометрі ДРОН-3М (Богдан Т. В., 2012). Ступінь окислення іонів срібла та міді у складі БКС визначали методом рентгенівської фотоелектронної спектроскопії у фотоелектронному спектрометрі JSPM-4610, JEOL (Осьмушко І. С., 2010). Процес легування оцінювали методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою, Spectroblame Modula ICP «Spectro» (Ивлев С. И., 2014). Поверхневу структуру гранул кераміки досліджували за допомогою растрової електронної мікроскопії (Миронов А. А., 1994).

Мікробіологічне дослідження виконували *in vitro* на зразках БКС з метою визначення оптимальних біосумісних концентрацій легуючих додатків при збереженні ефективного антибактеріального впливу. Антимікробну дію БКС, легованого іонами срібла та міді, залежно від концентрації та розміру гранул матеріалу, при однаковій атомній концентрації іонів, визначали до тест-штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923); *Escherichia coli* (ATCC 25922); *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853); дріжджоподібних грибів *Candida albicans* (ATCC 885-653).

Одночасно було проведено і дослідження антибактеріальної дії зразків БКС та матеріалів порівняння «Біопласт-Дент» з лінкоміцином, «Біопласт-Дент» з хлоргексидином та метронідазолом (ЗАТ «ОЄЗ «ВладМиВа», Росія) на змішану мікрофлору, виділену з пародонтальних кишень хворих на генералізований пародонтит.

Визначення протимікробної дії досліджуваних зразків БКС застосовували методику «комірок» (Стефанова А. В., 2001), що є різновидом дисково-дифузійного методу визначення чутливості мікроорганізмів (Решедько Г. К., 2001). Оцінку отриманих результатів проводили враховуючи діаметри зон затримки росту мікроорганізмів за критеріями запропонованими Борисенко А. В., Дудік О. П. (2008). Для встановлення бактерицидного та бактеріостатичного впливів зразків БКС на клінічно виділені культури мікроорганізмів, застосували мікрометод послідовних серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

Біосумісність зразків біокераміки *in vitro* оцінювали згідно критеріїв ISO 10993 за рахунок вивчення прямої та непрямой цитотоксичності гранул композиту у культурі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК) жирової тканини людини. За непрямого тесту вивчали вплив екстрактів зразків БКС на ці клітини. При визначенні прямої цитотоксичності

вивчали безпосередню дію гранул матеріалу, що контактують з клітинною культурою. Оцінювали наявність можливого негативного впливу складових зразків кераміки (не фізіологічно лужні/кислі) на рН-залежну зміну кольору ростового середовища, що містила феноловий червоний барвник. Візуалізацію клітин на оптично щільних гранулах зразків БКС проводили методами інвертованої мікроскопії в світлі, фазово-контрастної та флуоресцентної мікроскопії за допомогою інвертованого флуоресцентного мікроскопу Axio Observer A1, з програмним забезпеченням обробки зображення ZEN lite 2011 (*blue edition*).

Експериментальне дослідження на лабораторних тваринах проведено з метою вивчення остеостимулювальної дії запропонованої остеотропної композиції на основі біокераміки за біохімічними маркерами обміну кісткової тканини та морфологічними ознаками репарації кісткового дефекту *in vivo*.

Методологія дослідження включала внесення до експериментально змодельованого кісткового дефекту альвеолярної частини нижньої щелепи щурів запропонованих остеотропних композицій. Композиції ґрунтувалися на поєднанні біоактивної кераміки БКС та препарату «Алфлутоп», що містить ГАГ. В основній групі була використана остеотропна композиція, яка складалася з біокераміки легованої 1 ат.% срібла та 0,5 ат.% міді (далі – БКС_{лег}) у поєднанні з препаратом «Алфлутоп». У групі порівняння була використана остеотропна композиція з біокераміки, такого ж хімічного складу, проте без легуючих додатків у поєднанні з тим же препаратом. У контрольній групі з метою подвійного контролю були використані щури з кістковим дефектом заміщеним ксеногенним остеопластичним матеріалом «Bio-Oss» (Geistlich AG, Швейцарія).

Досліди проведено на 72 білих щурах лінії Вістар (самиці, 12 місяців, середня жива маса 330 ± 15 г), яких було поділено на 5 груп:

1-а група – фізіологічна норма (інтактні щури), 8 голів;

2-а – з експериментальним дефектом альвеолярної кістки нижньої щелепи, без лікування, 16 щурів;

3-я – з дефектом кістки, який заповнили 25 мг суспензії (400 мг матеріалу «Bio-Oss» + 0,5 мл 0,9 %-го NaCl), 16 щурів;

4-а – з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії БКС (400 мг БКС + 0,5 мл препарату «Алфлутоп», композиція № 1), 16 щурів;

5-а – з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії БКС легованої іонами срібла та міді (400 мг БКС_{лег} + 0,5 мл препарату «Алфлутоп», композиція № 2), 16 щурів.

Евтаназію восьми щурів з груп 2–5 здійснювали на 10-й день дослідження. Інших вісім щурів з кожної групи піддавали евтаназії на 30-й день.

У гомогенатах кісткової тканини (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної фосфатази (ЛФ), кислої фосфатази (КФ) (Левицкий А. П., Макаренко О. А., 2005), загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну при рН 7,6 (А. П. Левицкий, 2010), а також вміст розчинних білків за методом Лоурі. Вміст кальцію і фосфору визначали в гомогенатах кісткової тканини, які готували на 0,1 N розчину HCl з розрахунку 50 мг/мл (Левицкий А. П., Макаренко О. А., 2005).

Для вивчення гістологічної будови регенерату у тварин висікали

фрагменти кісткової тканини альвеолярних відростків, що відповідали ділянці експериментального дефекту. Зрізи мікропрепаратів формували на мікротомі за стандартною методикою (Саркисов Д. С., 1996), забарвлювали гематоксиліном та еозином за Гаррісом. Мікроскопічне дослідження гістологічних препаратів проводили з використанням мікроскопу Jenamed 2 (Jenoptik AG, Німеччина).

Клінічне дослідження передбачало вивчення та порівняльну характеристику репаративного потенціалу запропонованої остеотропної композиції на основі БКС_{лег} за клаптевих операцій зі застосуванням методики спрямованої регенерації тканин при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит.

Дослідження проведено у клінічній групі з 47 пацієнтів (28 чоловіків і 19 жінок), середній вік $43,2 \pm 1,7$ років, з діагнозом генералізованого пародонтиту, II і III ступеня, хронічного та загостреного перебігу. Комплексне лікування яких проводили згідно протоколів МОЗ України (2007).

Після закінчення першої фази лікування у них було здійснено хірургічні втручання на тканинах пародонта зі сліпою рандомізацією у дві групи. У першій (основній) були використані остеотропна композиція на основі легованої іонами срібла та міді біокераміки (БКС_{лег}) та пародонтологічна мембрана «Bio-Gide» (Geistlich Pharma AG, Швейцарія), згідно запропонованого способу (Патент України на корисну модель № 99721 від 25.06.2015 р., Бюл. № 12). У другій (контрольній) – та ж бар'єрна мембрана та ксеногенний остеопластичний матеріал «Bio-Oss» (Geistlich Pharma AG, Швейцарія).

Клінічні параметри (рівень втрати прикріплення, глибину кишень, рецесію ясенного краю) пародонтальних кишень, залучених у дослідження визначали на початку пародонтологічного лікування, безпосередньо перед хірургічним втручанням (вихідні показники) та через 3, 6 та 12 місяців. У ці ж терміни оцінювали гігієнічний стан і ступень запалення тканин пародонта у порожнині рота й локально у ділянці втручання за індексами: O'Leary (FMPS), Greene-Vermilion (ONI-S), PMA, PBI, гінгівальним та гігієнічним індексами Silness-Loe (GI, PI).

У ранній післяопераційний період (протягом 7–14 діб), оцінювали ступінь дискомфорту для пацієнтів (за об'єктивними та суб'єктивними критеріями вираженості післяопераційного болю, кровоточивості, гіперемії та набряку тканин) і стан слизово-окістних клаптів за індексом раннього загоєння рани (IP3P) запропонованими Н. Wachtel з співавт. (2003).

Стан кісткової тканини альвеолярного відростка оцінювали за даними ортопантомографії та внутрішньоротових контактних рентгенограм. Рентгенографію проводили перед лікуванням, на етапах дослідження та через рік після хірургічного лікування.

Для усунення двовимірних рентгенологічних спотворень і адекватної остеометрії використовували мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) щелеп пацієнтів. Результати МСКТ дослідження у подальшому обробляли у прикладній спеціалізованій комп'ютерній програмі «SimPlant Pro» (Materialise, Бельгія). Оцінку стану кісткової тканини, особливості топографії пародонтальних дефектів щелеп, їх конфігурацію та співвідношення до

оточуючих зубів перед та після (на 12-й місяць) хірургічного лікування виконували за алгоритмом рекомендованим Gokhale S. T., 2012 та Kumar B. V., 2013.

Якість кісткової тканини до лікування та тієї, що утворювалася в ділянці пародонтальної кишені після лікування, аналізували за допомогою променевої денситометрії, на основі визначення рентгенологічних показників щільності мінерального компонента у одиницях Хаунсфілда (HU) через рік після лікування, використовуючи інструменти програмного забезпечення «SimPlant Pro» (Патент України на корисну модель № 90211, від 12.05.2014 р., Бюл. № 9).

Математичну обробку та оцінку одержаних результатів досліджень здійснювали за допомогою статистичних методів варіаційного і дисперсного аналізів зі застосуванням комп'ютерної техніки і пакету програмного забезпечення Statistica 10.1 (StatSoft Inc., США).

Результати досліджень та їх обговорення. Для цього дослідження була використана модифікація вітчизняного біоактивного керамічного композиту для відновлення кісткової тканини «Синтекість» (ТУ У 33.1-31280163-001:2005, виробник ТОВ «Промтехрезерв», Україна; свідоцтво про державну реєстрацію № 3653/2005), що представляє собою мікропористі гранули (Патент України на корисну модель № 96873 від 25.02.2015 р., Бюл. № 14).

Для наступного вивчення були виготовлені гранули, що склалися зі рівномірно розподілених кристалів гідроксиапатит-трикальційфосфатної кераміки (30-40 %) та склокристалічних фаз (60-70%) обраного складу – $37\text{SiO}_2\text{-}36\text{CaO-}13\text{P}_2\text{O}_5\text{-}3\text{MgO-}0,5\text{K}_2\text{O-}4,5\text{ZnO-}6\text{B}_2\text{O}_3$ (у масових %). Отримані шляхом фазового перетворення нестехіометричного гідроксиапатиту, легуваних іонами срібла і міді, в атомному відношенні 2:1 в кількості від 0,1 до 10 атомних % (ат. %). З метою легування сріблом та міддю синтезовані гранули БКС обробляли при кип'ятінні відповідною кількістю розчинів нітрату срібла (0,1-10%) та міді (0,05-5%) з наступним висушуванням і термічною обробкою, до повного розкладання нітратів срібла та міді, видалення оксидів азоту, а також твердофазної дифузії атоми срібла і міді у кристалічну структуру гідроксиапатиту.

Усього було отримано 5 зразків БКС цього складу з наведеною у таблиці 1 комбінацією легуючих елементів і розміром гранул.

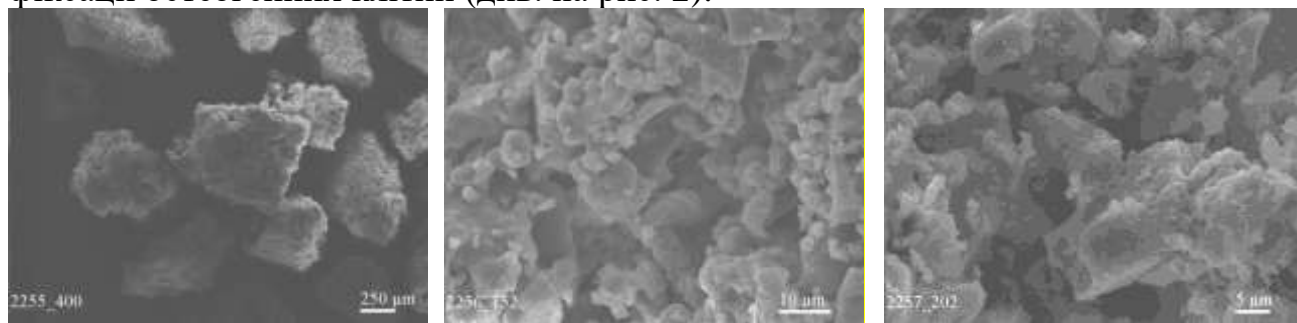
Таблиця 1

Зразки модифікованого біоактивного керамічного композиту «Синтекість»

Зразок (аббревіатура)	Номінальна концентрація легуючих елементів (ат. %)	
	Срібло (Ag^+)	Мідь (Cu^{2+})
БКС 1	0,1	0,05
БКС 2	0,5	0,25
БКС 3	1	0,5
БКС 4	2	1

БКС 5	10	5
БКС	Контроль, нелегований зразок	

Фізико-хімічні властивості кераміки. Методами рентгенодифракційного аналізу та рентгенівської фотоелектронної спектроскопії підтверджено, що синтезовані зразки кальцій-фосфатної кераміки при розкладанні нестехіометричного гідроксиапатиту мають рівномірне розподілення фаз гідроксиапатиту та β -трикальційфосфату (приблизно 50:50) без утворення сторонніх фаз. Енергія зв'язку для всіх елементів у досліджуваних зразках дозволяє визначити присутність саме іонних форм срібла (Ag^+) та міді (Cu^{2+}). Атомно-емісійна спектроскопія зразків БКС показала незначне відхилення легуючих домішок від номінальної кількості (на 11 % менше срібла, без змін у концентрації міді), не виявила присутності негативних елементів. Трансмісійна електронна мікроскопія досліджуваних зразків підтвердила неоднорідну морфологію частинок, що є типовим для багатофазних композитів зі збереженням нанорозмірності кристалів у $15\text{-}30 \times 40\text{-}150$ нм до та після спікання. Поверхнева структура БКС мікропориста та достатньо шорстка для фіксації остеогенних клітин (див. на рис. 2).



$36. \times 40$

$36. \times 10^3$

$36. \times 2 \cdot 10^3$

Рис. 2. СЕМ. Мікропориста структура гранул біоактивного керамічного композиту по завершенню синтезу (технологія накатування гранул ситалу).

Мікробіологічні дослідження. Встановлено, що додаткове легування БКС сріблом і міддю надає їй антибактеріальної та протигрибкової активності. Вираженість якої залежить від виду мікроорганізму, концентрації і типу легуючих додатків, кількості гранул композиту та їх розміру.

Антимікробні властивості посилюються зі зростанням концентрації іонів срібла та міді. Тест штаму *E. coli* продемонстрував найбільшу чутливість до легованих зразків БКС, навіть у концентрації 0,1 ат. % срібла та 0,05 ат. % міді (зона затримки росту – $10,2 \pm 0,32$ мм). Найбільш резистентним виявився штаму *S. aureus*, з максимальною зоною затримки росту у $17,6 \pm 0,95$ мм. Зразки керамічного композиту леговані 10 ат. % срібла та 5 ат. % міді максимально затримували ріст тестових штамів, особливо *P. aeruginosa* ($22,6 \pm 0,4$ мм) та *S. Albicans* ($23,75 \pm 0,28$ мм). Не виявлено антибактеріальної активності у біокераміка без легуючих додатків.

Затримка росту тест-штаму *S. aureus* достовірно відрізнялась ($p < 0,05$) при дрібних гранулах (0,1–0,3 мм), порівняно з більшими (1–2 мм), приблизно у 1,2 рази. Вона складала відповідно $17,22 \pm 0,32$ мм та $15,38 \pm 0,2$ мм, і відповідала такій з більшою концентрацією – 2 ат.% срібла та 1 ат.% міді та величиною

гранул 1-2 мм. Що можна пояснити збільшенням поверхневої площі матеріалу.

При бактеріоскопії суспензії змішаної мікрофлори виявлено досить типову умовно-патогенну мікрофлору пародонтальних кишень. Мікроорганізми ідентифікували за різними тинкторіальними та морфологічними ознаками: стрептококи, стафілококи, диплококи та грамозитивні палички (актиноміцети), спірили тощо.

При вивченні впливу легованої біокераміки на змішану мікрофлору пародонтальних кишень було встановлено, що найбільшу зону затримки росту змішаної мікрофлори демонстрував 5-й зразок БКС з вмістом 10 ат. % срібла та 5 ат. % міді ($21,92 \pm 0,71$ мм). У зразках з меншими концентраціями іонів срібла та міді чутливість мікроорганізмів істотно не відрізнялась ($p > 0,05$), порівняно зі зразком більшої концентрації, з зонами затримки у $13,50 \pm 0,95$ мм (для БКС 2), $16,14 \pm 1,24$ мм (для БКС 3) і $16,14 \pm 1,24$ мм (для БКС 4). Вона відповідала незначній і помірно вираженій антибактеріальній дії. Біокераміка без легуючих добавок у жодному випадку не затримувала росту клінічно виділених культур мікроорганізмів.

При співставленні антибактеріальних властивостей зразків матеріалів груп порівняння, найбільш активним виявився «Біопласт-Дент» з лінкоміцином. Зона затримки росту змішаної мікрофлори була максимальною і складала $32,57 \pm 2,35$ мм, що відповідало вираженій антибактеріальній дії. Біокомпозит «Синтекість» (на прикладі 3-го зразка БКС) поступався вказаній антибактеріальній активності приблизно у 2 рази. Найменш активним виявився зразок «Біопласт-Дент», що в складі має комбінацію хлоргексидину з метронідазолом (затримка росту – $8,14 \pm 0,26$ мм). Чутливість клінічно виділеної змішаної флори до цього зразка була мінімальною, а протимікробна дія визначалася як незначна. Отже, з матеріалів контрольної групи найбільш активним відносно змішаної мікрофлори був «Біопласт-Дент» з лінкоміцином. «Біопласт-Дент» з хлоргексидином і метронідазолом був майже неактивний відносно вказаної мікрофлори.

Бактеріостатичний та бактерицидний ефекти зразків БКС насичених іонами срібла та міді досліджених мікрометодом серійний розведень, також мали концентраційно-залежний зв'язок від кількості легуючих домішок.

Таким чином, модифікований БКС з концентрацією іонів 0,5 ат. % срібла та 0,25 ат. % міді (БКС 2) і більше проявляв бактеріостатичний ефект по відношенню до змішаної пародонтальної мікрофлори. А біокераміка, насичена іонами у концентрації починаючи з 2 ат. % срібла та 1 ат. % міді, що відповідає зразкам БКС 4 та 5, проявила ще і бактерицидну дію. БКС нелегована та з мінімальною концентрацією іонів (зразок БКС 6) не демонстрував жодного з ефектів.

Цитологічні дослідження. Дослідження цитотоксичності синтезованих зразків продемонструвало, що за відсутності гранул біокераміки на третю добу культивування кількість клітин у культурі збільшувалась майже в 1,5 рази.

Керамічний композит без іонів срібла та міді не володів цитотоксичними властивостями – істотно не пригнічував ні адгезію, ні проліферацію мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК-ЖТ). При цьому, дифузія в ростове середовище його компонентів не впливала на зміну

pH та створення інших неадекватних умов інкубації. Ні один зі зразків БКС не змінював фізіологічного значення pH ростового середовища протягом доби інкубації.

Кераміка, залежно від концентрації іонів срібла та міді, проявляла різні цитотоксичні властивості за непрямого та прямого методу визначення.

За непрямого тесту визначення цитотоксичності досліджувані зразки БКС не впливали негативно на вітальність і проліферацію клітин. Екстракти зразків гранул біокераміки, легованих в межах 2 ат. % срібла та 1 ат. % міді (БКС 4) не призводили до загибелі клітин на 3-тю добу культивування.

При прямому тесті цитотоксична дія модифікованої кераміки при її безпосередньому контакті з клітинами зростала, звужуючи цитосумісний діапазон концентрації іонів срібла та міді. У межах концентрації в 0,5 ат. % срібла та 0,25 ат. % міді гранули кераміки (БКС 2) не перешкоджали життєдіяльності клітин у культурах, проте, і не стимулювали їхню проліферацію.

Отримані дані підтверджують відсутність цитотоксичних впливів іонів срібла та міді в складі кераміки на клітини людського організму за збереження антибактеріальної дії, проте, лише за незначної концентрації цих легуючих агентів. Оптимальною виявилася концентрація іонів срібла та міді в біокераміці (БКС 2) в межах 0,5 ат. % срібла та 0,25 ат. % міді.

Експериментальні дослідження. Біохімічними дослідженнями встановлено, що застосування запропонованої композиції на основі біокераміки та препарату «Алфлутоп» сприяло збільшенню активності фосфатаз на 10 добу, у першу чергу за рахунок ЛФ (до $73,3 \pm 8,2$ мк-кат/кг). Імплантація запропонованих композицій, у тому числі з керамікою легованою іонами срібла та міді покращувала репаративні можливості кісткової тканини. Збільшувалась активність фосфатаз, знижувалась загальна протеолітична активність у більшості випадків до рівня норми ($29,9 \pm 2,1$ нкат/кг). На 30 добу експерименту відбувалась повна нормалізація біохімічних показників кісткового обміну, зі збереженням високого індексу мінералізації (за співвідношенням активності ЛФ і КФ). А суттєво знижений коефіцієнт співвідношення вмісту кальцію і концентрації розчинних білків за відтворення кісткового дефекту, який повертався до норми під дією зразків кераміки уже на 10-й день, на 30-й день під дією БКС_{лег}, навіть, дещо перевищував норму (рис. 3).

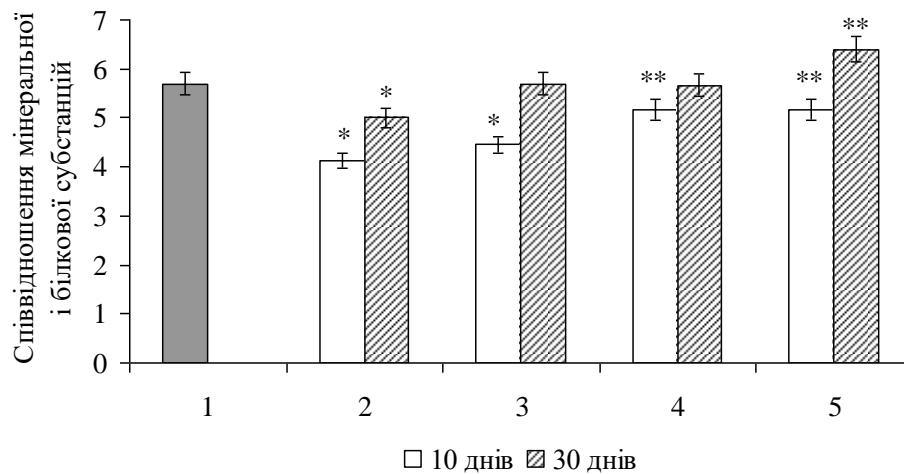


Рис. 3. Вплив остеотропних матеріалів на співвідношення мінеральної і білкової субстанцій кісткової тканини в ділянці дефекту (1 – норма, 2 – дефект кістки (ДК), 3 – ДК+«Bio-Oss», 4 – ДК+ композиція № 1, 5 – ДК + композиція № 2): * – $p < 0,05$ в порівнянні з групою № 1; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з групою № 2.

Гістологічними дослідженнями продемонстровано наявність на 30-й день ознак репаративної регенерації кістки при застосуванні остеотропних композицій. Ділянки з достатньо сформованою кістковою тканиною чергувались з добре васкуляризованою остеїдною тканиною. Збільшувалась кількість остеобластів, остецити розміщувалися рівномірно та були оточені значною кількістю міжклітинної речовини. Явища запального характеру були відсутні. У той час як у групі щурів лише з дефектом щелепи запальні явища та деструкції тканин залишались подібними до гістологічної картини на 10-ту добу дослідження.

У контрольній групі тварин де був використаний препарат порівняння – ксеногенний матеріал «Bio-Oss», одержані біохімічні та морфологічні показники репарації експериментального дефекту кістки не мали суттєвих якісних і кількісних відмінностей від запропонованих нами остеотропних композицій.

Проведені експериментальні дослідження засвідчили властивість біоактивної кераміки, у тому числі легованої іонами срібла та міді, стимулювати процеси остеогенезу кістки щелепи.

Клініко-рентгенологічні дослідження. Після закінчення першої фази лікування їм були здійснені хірургічні втручання на тканинах пародонта в обраних ділянках з глибокими пародонтальними кишнями у межах 5–11 мм з використанням техніки СТР.

Основну групу склали 23 (48,9 %) пацієнтів, серед них генералізований пародонтит III ступеня діагностовано у 15 (65,2 %) пацієнтів, II ступінь – у 8 (34,7 %) пацієнтів. У контрольну групу були включені 24 (51,1 %) пацієнти, серед них 18 (75 %) хворих на генералізований пародонтит III ступеня, а 6-ть (25 %) хворих на генералізований пародонтит II ступеня.

У цілому методом СТР було проведено хірургічне лікування у ділянці 56 внутрішньокісткових пародонтальних кишень у хворих на генералізований

пародонтит II та III ступеня. В основну групу було залучено 27 (48,2%) кишень, а у контрольну групу – 29 (51,8%) кишень.

У перші дні після хірургічного втручання загальний стан пацієнтів у всіх клінічних групах відповідав тяжкості перенесеної операції. набряк післяопераційних м'яких тканин наростав помірно протягом перших двох-трьох діб і зникав повністю на сьому добу у основній групі, на восьму-дев'яту добу у контрольній групі. Гіперемія тканин післяопераційної ділянки утримувалась протягом п'яти-шести діб в обох групах. Відразу після операції рухомість зубів, якщо вони не були попередньо шиновані, дещо зростала і поверталась до початкового стану через 14–17 діб.

Післяопераційні больові відчуття спостерігали у 8-ми (29,6 %) ділянках з основної групи, а у контрольній групі – 17-ти (58,6 %) ділянках. Переважала помірна інтенсивність болю в обох групах. Відсутність будь-яких дискомфортних явищ при застосуванні запропонованої остеотропної композиції на 30 % перевищувало подібне значення у контрольній групі. У основній групі визначено 19 (70,3 %) ділянок без проявів дискомфорту, а у контрольній групі лише 12 (41 %) ділянок.

При об'єктивному огляді відсутність явищ кровоточивості відмічено у 22-ти (81,4 %) ділянках з основної групи, у той час як в останніх 2-х (7,4 %) ділянках спостерігались незначні прояви кровоточивості. На противагу цьому, кровоточивість (різної інтенсивності) у контрольній групі спостерігалася у 8-ми (27,5 %) післяопераційних ділянках.

У ці ж терміни у ділянках де проводили втручання переважала незначна гіперемія – в 11-ти (41 %) ділянках з основної групи, 12-ти (39 %) ділянках з контрольної групи і відсутність помітного набряку цих тканин серед 15-ти (56 %) ділянок у основній групі та 11-ти (38 %) – у контрольній групі. Між тим виражений набряк був діагностований у приблизно 4 % випадків в обох групах. Незначний набряк визначений серед 6-ти післяопераційних ділянок у основній групі та в 10-ти – з контрольної групи, що на 14 % переважало подібне значення у групі порівняння. Помірна та виражена гіперемія м'яких тканин також частіше спостерігалася при застосуванні комбінації ксеногенних матеріалів «Bio-Oss» і «Bio-Gide» (контрольна група) відповідно у 23 % та 8 % післяопераційних ділянок.

Таким чином, вірогідної відмінності між групами за вказаними показниками інтенсивності болю, кровоточивості, набряку та гіперемії м'яких тканин післяопераційних ділянок не виявлено ($p > 0,05$). Проте визначено помірне переважання запропонованої нами остеопластичної композиції у зниженні дискомфорту для пацієнтів на ранніх термінах при хірургічному лікуванні пародонтальних кишень.

На 7-му добу дослідження за ІРЗР повне сполучення клаптів та ознаки загоєння післяопераційних ран первинним натягом незначно переважало в основній групі – 14 (52 %) ділянок основної групи порівнюючи з 11-ю (38 %) ділянками у контрольній групі. Проте після 14-ої доби спостереження не виявлено суттєвої різниці між групами пацієнтів. 18 (66,6 %) ділянок з основної групи та 17 (58,6 %) ділянок контрольної групи через два тижні демонстрували загоєння післяопераційної рани первинним натягом, через повне сполучення

клаптів за відсутності фібринового випоту на контактуючих поверхнях.

Утворення фібринового випоту чи плівок і рясних фібринових нашарувань на контактуючих поверхнях післяопераційних ран визначено у 12-ти (44,3 %) ділянках основної групи та 15-ти (52 %) ділянках – контрольної групи, протягом перших 7-ми діб. На 14-ту добу подібне відсоткове співвідношення зберігалось з тенденцією до більш виразного утворення фібринового випоту у контрольній групі порівнюючи з основною, 9-ть (31 %) ділянок проти 7-ми (26 %) ділянок відповідно.

У пацієнтів основної групи відмічено чітку тенденцію до покращення післяопераційного загоєння ран, порівняно з контрольними ділянками за показниками ІРЗР. Однак, виразної статистично значимої різниці при міжгруповому порівнянні перебігу ранового процесу протягом раннього післяопераційного періоду не виявлено ($p > 0,05$).

Ускладнення зумовлені частковим некрозом контактуючих поверхонь клаптів у ділянці міжзубних сосочків в обох групах виявлена переважно протягом першого тижня: 1 (3,7 %) ділянка у основній групі проти 3 (10 %) ділянок у контрольній групі. Клінічно це проявлялось у вигляді розходження країв рани з незначною експозицією бар'єрної мембрани між контактуючими поверхнями клаптів.

Лише у двох ділянках, по одній з кожної групи (3,7 % та 3,4 % відповідно), у терміни спостереження більше двох тижнів відмічено відторгнення колагенової мембрани «Bio-Gide». Слід відмітити, що зазначене клінічне ускладнення вплинуло на результати репаративної регенерації тканин пародонта в цих ділянках. Серед ймовірних причин слід зазначити можливість індивідуальної непереносимості ксеногенних мембран або порушення кровопостачання клаптів.

Ускладнень гнійно-запального характеру чи відторгнення гранул остеопластичних матеріалів не виникало протягом усього періоду спостереження в обох клінічних групах.

Через 3 місяці після оперативного лікування значна частина пацієнтів усіх груп обстеження відзначала покращення в ділянках втручання. Зникали відчуття дискомфорту у тканинах пародонта, спостерігали нормалізацію функції навантажених зубів. При об'єктивному обстеженні слизової оболонки виявлено блідо-рожевий колір ясенного краю та прикріплених ясен. Спостерігались ознаки початку відновлення конфігурації ясенних сосочків в обох групах.

Спостерігалась тенденція до збільшення рецесії ясенного краю в обох групах. Так у пацієнтів основної групи відмічено збільшення рецесії ясен майже у 1,5 рази: до лікування – $1,44 \pm 0,17$ мм, а через 3 місяці після оперативного втручання – $2,24 \pm 0,21$ мм ($p < 0,05$). У пацієнтів контрольної групи також спостерігалось збільшення рецесії, проте, помірніше: до лікування – $1,51 \pm 0,18$ мм, 3 місяці потому – $2,13 \pm 0,14$ мм ($p < 0,05$).

Показник глибини пародонтальних кишень в основній групі істотно зменшився порівняно з вихідним значенням ($p < 0,01$): до лікування – $6,93 \pm 0,26$ мм, через 3 місяці після операції – $2,63 \pm 0,28$ мм. Такі ж зміни відмічені і у пацієнтів контрольної групи: до оперативного лікування глибина

пародонтальних кишень складала $7,06 \pm 0,19$ мм, через 3 місяці після лікування – $3,08 \pm 0,25$ мм ($p < 0,01$). При цьому, міжгрупове порівняння не виявило істотної переваги між хірургічними методиками у дані терміни спостереження ($p > 0,05$).

Значно помірніше відбувалось зменшення рівня втрати прикріплення. За цим показником не виявлено суттєвої переваги у жодної з використаних комбінацій остеопластичних препаратів ($p > 0,05$). В основній групі рівень втрати клінічного прикріплення у середньому зменшився на 40,6 %: до лікування – $8,37 \pm 0,35$ мм, через 3 місяці після оперативного втручання – $4,97 \pm 0,39$ мм ($p < 0,01$). У групі порівняння – на 38,1 %: до лікування – $8,57 \pm 0,37$ мм, 3 місяці після оперативного втручання – $5,31 \pm 0,21$ мм ($p < 0,01$).

Таким чином, через 3 місяці після здійсненого хірургічного лікування в обох групах виразно спостерігалась тенденція до зменшення рівнів втрати клінічного прикріплення та глибини пародонтальних кишень порівняно з вихідними значеннями, проте без істотних відмінностей між собою.

Визначене зростання гігієнічних індексів ОНІ-S та FMPS. Це демонструвало незначне погіршення загального гігієнічного стану порожнини рота, без статистично достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). Не виявлено суттєвої різниці у значенні місцевого гігієнічного стану оціненого за індексом РІ. Так у основній групі до лікування у середньому він складав $0,16 \pm 0,05$ бали, а після оперативного втручання – $0,13 \pm 0,05$ бали ($p > 0,05$). У контрольній групі – $0,18 \pm 0,04$ бали та $0,17 \pm 0,05$ бали відповідно ($p > 0,05$).

Виявлене погіршення гігієнічного стану спонукало до посилення індивідуальних гігієнічних заходів у тих пацієнтів, що погано дотримувались рекомендованих правил раціональної гігієни порожнини рота. Пацієнтів додатково мотивували для дотримання задовільних гігієнічних показників.

На фоні погіршення загального гігієнічного стану, через 3 місяці, зареєстровано погіршення індексної оцінки проявів запалення тканин пародонта у цілому. Виявлено збільшення індексу РМА на 18,5 – 38 % в обох групах. Папілярний індекс кровоточивості (РВІ) при цьому залишався практично без змін ($p > 0,05$).

На противагу цим показникам, гінгівальний індекс GІ безпосередньо в післяопераційних ділянках вказував на суттєве зниження явищ запалення тканин пародонта. У післяопераційних ділянках пацієнтів основної групи GІ змінився наступним чином: до лікування – $0,52 \pm 0,07$ бали, через 3 місяці після операції – $0,13 \pm 0,02$ бали. Це свідчить про зменшення запалення майже на 75 % ($p < 0,01$). У післяопераційних ділянках пацієнтів контрольної групи зміни гінгівального індексу були менш виразні, на 54 % краще від початкових показників у групі: до лікування – $0,51 \pm 0,05$ бали, через 3 місяці після оперативного втручання – $0,23 \pm 0,04$ бали ($p < 0,01$). Отримані дані певною мірою показують перевагу застосування запропонованої нами остеотропної композиції ($p < 0,05$) у ці терміни спостереження.

На 6 місяць після оперативного лікування усі пацієнти обох груп обстеження відзначали повне благополуччя в ділянках втручання. Повне зникнення відчуття дискомфорту у тканинах пародонта, відмічено нормалізацію функція навантажених зубів. За показаннями усувались тимчасові шинуючі конструкції. Об'єктивне обстеження слизової оболонки

демонструвало блідо-рожевий колір ясенного краю та прикріплених ясен. Завершувалось відновлення конфігурації ясенних сосочків в обох групах – вони ущільнювались і рівномірно займали міжзубні проміжки, щільніше прилягаючи до пришийкових ділянок зубів.

Зберігалась тенденція до збільшення рецесії ясен в обох групах. У основній групі відмічено збільшення рецесії ясенного краю на 4,9 % порівняно з трьохмісячним терміном спостереження: до лікування – $1,44 \pm 0,17$ мм, через 6 місяців після оперативного втручання – $2,35 \pm 0,19$ мм ($p < 0,05$). У пацієнтів контрольної групи спостерігали більш помірно збільшення рецесії на 3,7 % порівняно з попереднім результатом: до лікування – $1,51 \pm 0,18$ мм, через 3 місяці після операції – $2,21 \pm 0,16$ мм ($p < 0,05$).

Через 6 місяців показник глибини пародонтальних кишень у основній групі зріс на 19,3 % порівняно з попереднім показником і склав $3,14 \pm 0,32$ мм. Такі ж зміни відмічались і у контрольній групі, через 6 місяців після лікування глибина пародонтальних кишень складала $3,72 \pm 0,27$ мм, що на 20,1 % переважало попередній результат. Порівняння у цей період визначених показників між групами не виявило істотної переваги жодної з хірургічних методик ($p > 0,05$).

Рівень втрати клінічного прикріплення демонстрував незначне підвищення. В основній групі рівень втрати клінічного прикріплення збільшився на 11,4 % порівняно з трьохмісячним результатом, що менше за початковий показник на 33,8 %: до лікування – $8,37 \pm 0,35$ мм, через 6 місяців після оперативного втручання – $5,54 \pm 0,32$ мм ($p < 0,01$). У контрольній групі він зріс на 9,8 % порівняно з трьохмісячним результатом і на 31,9 % став менше за початковий показник: до лікування – $8,57 \pm 0,37$ мм, через 3 місяці після операції – $5,83 \pm 0,26$ мм ($p < 0,01$).

Через 6 місяців після хірургічного лікування в обох групах продовжувалась тенденція до зменшення рівня втрати клінічного прикріплення та глибин пародонтальних кишень порівняно з вихідними значеннями. Усупереч підвищенню гігієнічних заходів і вимог до пацієнтів щодо дотримання індивідуальної гігієни порожнини рота і на 6 місяць гігієнічні індекси ОНІ-S та FMPS мали тенденцію до збільшення. В основній групі індекс ОНІ-S до хірургічного лікування склав $0,55 \pm 0,12$ бали, після – $1,09 \pm 0,18$ бали, відображаючи істотне зростання ($p < 0,05$). У контрольній групі відповідно $0,67 \pm 0,11$ бали та $1,17 \pm 0,11$ бали, також з суттєвою тенденцією до зростання ($p < 0,01$). На противагу локально визначений індекс РІ суттєвих змін не мав в обох групах ($p > 0,05$), що демонструвало задовільні показники гігієни в усіх післяопераційних ділянках. Наведені обставини спонукали до висновку, що пацієнти обох груп ретельніше дотримувались гігієнічних процедур саме у післяопераційних ділянках.

Середній показник індексу РМА на 6 місяць у основній групі склав $19,17 \pm 1,32$ %, попереднє значення – $19,61 \pm 1,50$ %. У контрольній групі він становив $19,48 \pm 1,31$ % на 6 місяць, з попереднім значенням (на 3 місяць) у $18,27 \pm 1,40$ %. Середні показники папілярного індексу кровоточивості РВІ у основній групі на 6 місяць після оперативного втручання склали $1,12 \pm 0,18$ бали, до лікування – $0,89 \pm 0,19$ бали ($p > 0,05$), що на 20,5 % вище за вихідні

значення. У контрольній групі індекс РВІ виріс на 19,4 % та складав: $1,08 \pm 0,14$ бали на шостий місяць після операції, а до лікування – $0,87 \pm 0,15$ бали ($p > 0,05$). Проте гінгівальний індекс GI, визначений безпосередньо в післяопераційних ділянках, незначно погіршився лише у пацієнтів контрольної групи. Через 6 місяців середнє значення цього показника становило $0,26 \pm 0,04$ бали, що на 11,5 % вище за дані отримані на третій місяць після операції ($0,23 \pm 0,04$ бали). На шостий місяць ($0,17 \pm 0,05$ бали) в основній групі зміни значень гінгівального індексу мали не суттєві відмінності ($p > 0,05$) порівняно з попередніми результатами ($0,13 \pm 0,02$ бали). Порівняння цих показників не виявило істотних відмінностей у пацієнтів основної та контрольної груп.

На 12 місяць після проведення остеопластичних втручань на тканинах пародонта, спостерігалась стабілізація патологічних процесів у післяопераційних ділянках всіх груп пацієнтів. Повністю зникали відчуття дискомфорту та інші симптоми у тканинах пародонта, відмічалась нормалізація функції зубів, повністю зникла рухливість зубів. При об'єктивному обстеженні визначено блідо-рожевий колір слизової оболонки маргінального краю та прикріпленої частини ясен в обох групах. Повне відновлення конфігурації ясенних сосочків – вони ущільнювались та рівномірно займали міжзубні проміжки, щільно прилягаючи до зубів.

У ці терміни також зберігалася тенденція до збільшення рецесії ясен в обох групах. Порівняно з показниками на 6 місяць рецесія ясен у обох групах збільшилася на 7,5 – 8,5 %. За рік в основній групі даний показник збільшився на 66,2%: до лікування він складав $1,44 \pm 0,17$ мм, а через 12 місяців – $2,54 \pm 0,20$ мм ($p < 0,01$). У контрольній групі через рік показник рецесії ясен збільшився до $2,41 \pm 0,18$ мм, що на 59,6 % більше за вихідне значення $1,51 \pm 0,18$ мм ($p < 0,01$). Ясенний край у пацієнтів обох груп дослідження щільно прилягав до пришийкових ділянок зубів, що зумовлено утворенням нового прикріплення тканин пародонта. У ці терміни не виявлено істотних відмінностей показника рецесії ясен між пацієнтами обох груп ($p > 0,05$).

Таким чином, в обох групах протягом усіх термінів обстеження поступово спостерігалось збільшення рецесії ясен. Через рік після оперативного втручання в основній групі вона у середньому збільшилась на $1,1 \pm 0,19$ мм, у контрольній групі – на $0,9 \pm 0,12$ мм відносно початкових значень.

Показник глибини пародонтальних кишень у пацієнтів основної групи зріс на 2,5 % порівняно з попереднім значенням і складав $3,22 \pm 0,36$ мм. Такі ж зміни відмічались і у контрольній групі, де через 12 місяців після лікування глибина кишень склала $3,86 \pm 0,24$ мм, що на 3,7 % переважало попередній результат. Порівняння значень показника не визначило істотної переваги у жодній з груп ($p > 0,05$).

В основній групі рівень втрати клінічного прикріплення збільшився на 4,8 % (через рік – $5,81 \pm 0,31$ мм) порівнюючи з попереднім результатом, і став менше за показник до лікування на $2,55 \pm 0,38$ мм ($p < 0,01$). У контрольній групі даний показник зріс на 9,2 % (через рік – $6,37 \pm 0,28$ мм) порівняно з результатом на шостий місяць, проте він став менше за показник до лікування на $2,40 \pm 0,18$ мм ($p < 0,01$).

Клінічне дослідження продемонструвало утворенням нового рівня

клінічного прикріплення, до 4–5 мм, через рік після хірургічного лікування в обох групах. В основній групі відмічалось наростаюче розподілення пародонтальних кишень за показником зниження втрати прикріплення: у 25,9 % відмічено зменшення втрати прикріплення у межах 2 мм, в 33,4 % – 2–3 мм та редукція більше 3 мм спостерігалась у 40,7 % від загальної кількості досліджуваних кишень. У контрольній групі переважала кількість пародонтальних кишень у яких зменшення рівня втрати прикріплення було мінімальним (34,5 %) і найбільшим (44,8 %), а редукція у межах 2–3 мм спостерігалась лише у 20,7 % від загальної кількості досліджуваних кишень.

На 12 місяць після хірургічного лікування в обох групах спостерігалось зменшення рівнів втрати клінічного прикріплення та глибини пародонтальних кишень порівняно з вихідними значеннями. У контрольній групі рівень втрати клінічного прикріплення знизився на 28,0 %, а у основній групі на – 30,4 %. Глибина кишень знизилась більш виразно: в основній групі на 53,5 % і на 45,7 % – у контрольній групі. Середні значення цих показників незначно знизились відносно попередніх результатів, причому з меншою інтенсивністю ніж протягом перших шести місяців дослідження. Істотної відмінності ці значення в обох групах також не мали ($p>0,05$).

Гігієнічний індекс ОНІ-S в основній групі складав $1,12\pm 0,17$ бали. У пацієнтів контрольної групи цей індекс складав $1,15\pm 0,13$ бали, що у середньому відповідало 0,7–1,6 балам, демонструючи задовільний гігієнічний стан у пацієнтів через рік після проведеного лікування. Гігієнічний індекс FMPS рівномірно понизився у пацієнтів в обох групах відносно попереднього результату ($p>0,05$), проте визначалося статистично істотне підвищення порівняно з вихідними значеннями ($p<0,05$). Індекс РІ суттєвих змін не мав в обох групах ($p>0,05$). Демонструючи задовільні показники гігієни в усіх післяопераційних ділянках і через рік після хірургічного лікування.

На 12 місяць індексна оцінка запальних явищ пародонта змінювалась несуттєво порівняно з результатами шостого місяця ($p>0,05$). Це вказувало на певну стабілізацію патологічного процесу у тканинах пародонта. Як і на 6 місяць індекси РМА та РВІ у деяких ділянках мали тенденцію до зниження, а у деяких – до збільшення. Середній показник індексу РМА через рік в основній групі складав $19,20\pm 1,52$ %, у контрольній групі – $20,73\pm 1,24$ %. Показники папілярного індексу кровоточивості РВІ також не мали достовірних відхилень. В основній групі на 12 місяць після оперативного втручання РВІ складав $1,19\pm 0,18$ бали, до лікування – $0,89\pm 0,19$ бали ($p>0,05$), що на 25,2 % вище за вихідні значення. У контрольній групі індекс РВІ виріс на 23,7 % та складав: $1,14\pm 0,15$ бали на 12 місяць після операції, а до лікування – $0,87\pm 0,15$ бали ($p>0,05$). Порівняння індексної оцінки РМА і РВІ у пацієнтів основної та контрольній груп не виявляло істотних відмінностей.

Напроти, локально визначений, індекс GІ мав тенденцію до погіршення лише у контрольній групі. Він зріс до середнього показника $0,29\pm 0,05$ бали через рік після операції, що переважає подібний результат на 6 місяць ($0,26\pm 0,04$ бали). У ці ж терміни спостереження в основній групі зміни значень гінгівального індексу мали несуттєвий характер ($p>0,05$) порівняно з попередніми результатами: з $0,17\pm 0,05$ бали до $0,15\pm 0,04$ бали на 6 та 12 місяць

відповідно, демонструючи погіршення запальних явищ лише у контрольній групі ($p < 0,05$).

Аналіз результатів рентгенологічного дослідження у динаміці лікування продемонстрував, що явища перебудови кістки альвеолярного відростка в ділянці кісткових кишень відмічаються починаючи з 4,5 – 5,0 місяця у пацієнтів контрольної групи, і з 3,5 – 4,0 місяця – у пацієнтів основної групи. На прицільних та ортопантомограмах у ці терміни починає відмічатися відновлення кісткового малюнка. Завершення процесів репаративної регенерації кісткової тканини альвеолярного відростка відмічається починаючи з 9-го – 10-го місяця – у пацієнтів контрольної групи, і з 8-го – 9-го місяця – у пацієнтів основної групи. Це може свідчити про певну оптимізацію процесів відновлення кісткової тканини при використанні запропонованого нами способу. Остаточне формування кісткової тканини відбувалося лише починаючи з 12-го – 18-го місяця без переваг з боку кожної з клінічних груп. Навіть через рік не спостерігали утворення кісткового аугментату в ділянці 1-ої (3,7 %) кісткової кишені пацієнтів основної групи та 2-х (6,8 %) – у пацієнтів контрольної групи. У цих випадках рентгенологічна тінь від остеопластичного матеріалу продовжувала виявлятися без змін протягом усього періоду спостереження.

Результати остеометричного аналізу продемонстрували зменшення рентгенологічного рівня втрати прикріплення на 28,6 % в основній групі: рентгенологічно визначена глибина до лікування складала $9,17 \pm 0,31$ мм, а через 12 місяців після оперативного втручання – $6,54 \pm 0,25$ мм. Подібні зміни були і у контрольній групі, де рентгенологічна глибина втрати прикріплення до лікування складала $9,47 \pm 0,32$ мм, а через 12 місяців після хірургічного лікування – $6,52 \pm 0,33$ мм, що вказувало на зменшення показника глибини на 31,2 %.

Рентгенологічно визначена глибина внутрішньокісткових кишень через рік після процесу загоєння при пластичному заміщенні запропонованою остеотропною композицією зменшилась на $2,53 \pm 0,27$ мм та на $2,85 \pm 0,33$ мм у кишнях пластично заміщених лише «Bio-Oss», що відповідно відображало ступінь заповнення пародонтальних кишень (ЗПК) кістковою тканиною на 27,5 % та 30,1 %. При цьому відсоток заповнення власне внутрішньокісткового компоненту кісткою в основній та контрольній групах був вище за ЗПК і складав 45,4 % та 46,2 % відповідно. Суттєвої різниці ($p > 0,05$) між групами за цими параметрами не визначено.

За результатами денситометричного дослідження у пацієнтів основної групи визначено достовірне підвищення щільності кісткової тканини альвеолярного відростка на 47,3 % ($p < 0,05$): до лікування щільність кісткової тканини становила у середньому $723,2 \pm 41,1$ HU; після лікування з урахуванням щільності утвореного аугментату – $1065,3 \pm 27,1$ HU. У контрольній групі подібна тенденція також спостерігалась: до лікування профіль щільності кісткової тканини у середньому складав $671,1 \pm 37,8$ HU, а через дванадцять місяців після лікування – $876,6 \pm 22,8$ HU, демонструючи істотне наростання мінерального компонента кістки на 32,6 % ($p < 0,05$).

Таким чином, визначено наростання профілю щільності кісткової тканини

через рік після застосування обох остеопластичних комбінацій, порівняно з передопераційними даними. Що вказує на сприятливий вплив остеотропних матеріалів на оточуючі кісткову кишеню тканини, головним чином за рахунок мінерального компонента.

При використанні остеопластичних матеріалів за томографічного обстеження малюнок кісткової тканини ставав більш щільнішим та рівномірним. Через 12 місяців після імплантації біокераміки кістковий малюнок нагадував природний, проте з незначною розмитістю рентгенологічного зображення. У той час як при застосуванні ксеногенного матеріалу – на фоні задовільної рентгенологічної архітекtonіки кісткової тканини відмічались незначні рентгенконтрастні включення. В обох клінічних групах зазначена рентгенологічна картина на КТ-зрізах скоріше за все відповідала мінералізованій остеїдній тканині з недостатнім ступенем просторової організації.

Проте ступінь такої мінералізації в контрольній та основній групах був різний. Статистичний аналіз між групами пацієнтів продемонстрував перевагу у 21,7 % профілю щільності відновленої кісткової тканини у групі з запропонованою остеотропною композицією, чим істотно відрізнявся від подібного показника в контрольних ділянках ($p < 0,05$).

Отримані данні свідчать, що використанні остеопластичні матеріали за методу СТР у всіх групах хворих призводили до істотного клінічного та рентгенологічного покращення стану пародонта: зниження глибини пародонтальних кишень на 45,7–53,5 %, зменшення рівня втрати прикріплення на 28,0–30,4 %; заповнення пародонтальних кишень кістковою тканиною на 27,5–30,1 %; збільшення щільності кісткової тканини в ділянці імплантації на 30,6–47,3 %. Але у разі використання запропонованої остеотропної композиції за клаптевих операцій виразно спостерігалась тенденція до зменшення дискомфортних проявів у хворих основної групи та покращення загоєння рани у післяопераційний період.

Кожен з методів хірургічного лікування був застосований виходячи з принципів оптимального формування медико-хірургічного алгоритму виконання оперативного втручання і післяопераційного ведення хворого.

Проведений аналіз лікування у пацієнтів основної групи з використанням запропонованої остеотропної композиції у комплексній терапії генералізованого пародонтиту показав добрі ранні та віддалені клініко-рентгенологічні результати, що не поступаються результатам лікування з більш високоартісними остеопластичними матеріалами.

Впровадження запропонованого нами способу хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит II-го та III-го ступеня дозволяє досягти сприятливих результатів лікування. Тому ми вважаємо перспективним його використання в системі практичної охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на генералізований

пародонтит шляхом експериментального і клінічного обґрунтування застосування остеопластичного біокерамічного композиту, легованого іонами срібла та міді, у поєднанні з препаратом остеотропної дії при клаптевій операції за методикою спрямованої тканинної регенерації. Узагальнення результатів проведених досліджень свідчить про досягнення поставленої мети і дозволяє зробити наступні висновки:

1. На основі проведених експериментальних і клінічних досліджень обґрунтована та розроблена остеотропна композиція на основі біоактивного керамічного композиту, легованого іонами срібла та міді у поєднанні з глікозаміноглікановмісним препаратом «Алфлутоп» для застосування як остеопластичний матеріал для хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит.

2. Проведене дослідження фізико-хімічних властивостей зразків біоактивного керамічного композиту, з різними концентраціями легуючих домішок, показало наявність у ньому рівномірного розподілення фаз гідроксиapatиту, β -трикальційфосфату та склокераміки без утворення сторонніх елементів, нанорозмірності кристалів і достатньо шорсткої поверхневої структури гранул біокераміки для фіксації клітинних елементів.

3. Біоактивний керамічний композит «Синтекість», легований іонами срібла та міді (починаючи від 0,5 ат. % срібла та 0,25 ат. % міді), проявляє антибактеріальні бактеріостатичні властивості до тестових мікроорганізмів *St. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. alicans* і *E. coli* та змішаної мікрофлори пародонтальних кишень. Біокераміка насичена 2 ат. % срібла та 1 ат. % міді проявляє більш виражену бактерицидну дію. Порівняльні мікробіологічні дослідження показали, що антибактеріальна дія біокераміки достовірно поступається лише лінкоміциновмісному остеопластичному матеріалу ($p < 0,05$).

4. Зразки біоактивного керамічного композиту нелеговані та леговані сріблом і міддю в межах 1 ат. % і 0,5 ат. % не чинять цитотоксичної дії на мезенхімальні стромальні клітини людини. Згідно критеріїв ISO 10993 адгезія і морфологія клітин, їх здатність до проліферації та диференціації не порушуються, а рН оточуючого середовища не змінюється, що вказує на біосумісність вказаного типу кераміки. У разі підвищення концентрації іонів срібла та міді біокерамічний композит справляє виражену цитотоксичну дію, тому не може розглядатись як остеопластичний матеріал.

5. Патогістологічними дослідженнями при експериментальному відтворенні кісткового дефекту щелепи показано наявність у остеотропних композицій на основі нелегованої та легованої (1 ат. % срібла та 0,5 ат. % міді) біокераміки у комбінації з препаратом «Алфлутоп» виражених остеорегенераторних властивостей. Остеостимулювальна дія запропонованої композиції не поступається препарату порівняння «Bio-Oss».

6. Біохімічними дослідженнями при експериментальному відтворенні кісткового дефекту щелепи показано, що остеотропні композиції на основі нелегованої і легованої (1 ат. % срібла та 0,5 ат. % міді) біокераміки у комбінації з препаратом «Алфлутоп» суттєво коректують порушені біохімічні показники, зокрема повертають до нормального рівня співвідношення мінеральної та білкової субстанції, достовірно підвищують ($p < 0,05$) активність

лужної фосфатази (до $75,1 \pm 9,8$ мк-кат/кг) та індекс мінералізації (на 19,3 %) порівняно препаратом порівняння «Bio-Oss».

7. Розроблений патогенетично обґрунтований спосіб хірургічного лікування генералізованого пародонтиту з використанням остеотропної композиції на основі легованої (1 ат. % срібла та 0,5 ат. % міді) біоактивної кераміки у комбінації з препаратом «Алфлутоп» показав високу ефективність остеокондукції у 96,3 % пацієнтів основної групи, порівняно з 93,2 % пацієнтів групи порівняння з «Bio-Oss».

8. Клінічну ефективність запропонованого методу хірургічного лікування у віддалені терміни спостереження до 18 місяців підтверджено стабілізацією патологічного процесу в тканинах пародонта, суттєвим зниженням глибини пародонтальних кишень на 53,5 %, зменшенням рівня втрати прикріплення на 30,4 %, заповнення пародонтальних кишень кістковою тканиною на 27,5 % і збільшення щільності кісткової тканини в ділянці імплантації на 47,3 % ($p < 0,05$), які не поступаються показникам групи порівняння. У пацієнтів основної групи через 12 місяців після імплантації біокераміки кістковий малюнок нагадував природний, у той час як при застосуванні «Bio-Oss» відмічались незначні рентгеноконтрастні включення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит II-го, III-го ступеня як остеопластичний матеріал для заповнення кісткових пародонтальних кишень рекомендується застосування остеотропної композиції на основі легованої (1 ат. % срібла та 0,5 ат. % міді) біоактивної кераміки (Патент України на корисну модель № 96873 від 25.02.15 р.) у комбінації з препаратом «Алфлутоп». Найбільш ефективним є її використання у разі проведення клаптевих операції за методикою спрямованої тканинної регенерації згідно запропонованого нами способу лікування.

2. Запропонована остеотропна композиція може бути виготовлена у клінічних умовах *ex tempore*, шляхом додавання до необхідної кількості модифікованої біокераміки стерильного розчину препарату «Алфлутоп» (у співвідношенні 4:1) з витримкою до повної абсорбції розчину гранулами кераміки. Пародонтологічну бар'єрну мембрану на основі колагену, після адаптації контурів до меж кісткового дефекту, слід також занурити у розчин препарату «Алфлутоп» на 2–3 хвилини.

3. Модифікований біокерамічний композит може слугувати матеріалом вибору під час планування та проведення клаптевих операцій на тканинах пародонта з метою остеопластики.

4. Для забезпечення максимальної передопераційної візуалізації, оцінки топографії кісткових пародонтальних кишень, передопераційного планування й оцінки ефективності хірургічного лікування найбільш доцільним і ефективним є використання комп'ютерно-томографічного дослідження альвеолярних відростків щелеп з наступною їх тривимірною реконструкцією.

5. Оптимальними умовами для проведення клаптевих операцій за методики спрямованої тканинної регенерації у хворих на генералізований пародонтит II-го, III-го ступеня є досягнення на етапах переопераційної

підготовки значень індексів ОНІ-S не більше 0,7 балів і РМА – 20 %, що суттєво знижує вірогідність післяопераційних ускладнень у ранні терміни.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Борисенко А. В. Антимікробні властивості біоактивного керамічного композиту «Синтекість», збагаченого іонами срібла та міді / А. В. Борисенко, О. С. Лисенко // Современная стоматология. – 2013. – № 3. – С. 30–35. *Дисертантом проведена оцінка результатів дослідження, написання статті.*

2. Борисенко А. В. Антибактеріальна дія модифікованого біоактивного керамічного композиту «Синтекість» на змішану мікрофлору пародонтальних кишень / А. В. Борисенко, О. С. Лисенко // Современная стоматология. – 2013. – № 5. – С. 34–39. *Дисертантом проведено аналіз і статистична обробка мікробіологічного дослідження, написання статті.*

3. Лисенко О. С. Остеостимулююча активність остеотропних композицій на основі наноструктурованої біокераміки / О. С. Лисенко, А. П. Левицький, А. В. Борисенко // Вісник стоматології. – 2014. – № 1. – С. 2–8. *Здобувачем проведено обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті.*

4. Морфологічна характеристика використання остеотропних композицій на основі модифікованої біокераміки в експерименті / О. С. Лисенко, А. П. Левицький, А. В. Борисенко, В. В. Віт // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 3. – С. 14–21. *Дисертантом виконано аналіз результатів, оформлення статті.*

5. Оцінка цитотоксичності біокераміки, легованої іонами срібла й міді, у культурі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини людини / О. С. Лисенко, А. В. Борисенко, Д. О. Зубов, Р. Г. Васильєв // Современная стоматология. – 2014. – № 4 (73). – С. 127–132. *Дисертант провів обробку отриманих результатів, написання статті.*

6. Характер репарации костного дефекта с применением многокомпонентной биокерамики / А. С. Лысенко, А. В. Борисенко, А. П. Левицкий, В. В. Вит // Дентальная имплантология и хирургия. – 2014. – № 4 (17). – С. 80–85. *Здобувачем виконано аналіз результатів дослідження, оформлення статті.*

7. The biological properties of the silver- and copper-doped ceramic biomaterial [Електронний ресурс] / O. Lysenko, O. Dubok, A. Borysenko, O. Shinkaruk // J. Nanopart. Res. – 2015. – Vol. 17, № 4. – P. 1–15. *Дисертантом виконано аналіз результатів, написання статті.*

8. Лисенко О. С. Антимікробні властивості вітчизняного модифікованого біоактивного керамічного нанокompозиту / О. С. Лисенко, О. В. Дубок // Український науково-медичний молодіжний журнал : «Youth NanoBiotech – 2013. Молодіжний форум з нанобіотехнологій» : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – 2013. – Спец. вип. № 3 (72). – С. 24–25. *Дисертантом виконано аналіз результатів, написання статті.*

9. Лисенко О. С. Антибактеріальна дія модифікованої наноструктурованої біокераміки на змішану мікрофлору пародонтальних кишень / О. С. Лисенко // Український науково-медичний молодіжний журнал : «Youth NanoBiotech –

2014. Молодіжний форум з нанобіотехнологій»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – 2014. – Спец. вип. № 3 (80). – С. 60–61.

10. The biological properties of the nanostructured bioceramics with silver and copper ions *in vitro* estimation [Електронний ресурс] / О. S. Lysenko, A. V. Borysenko, O. V. Dubok // The materials of E-MRS 2014 Fall meeting. Symposium U: Bioinspired and biointegrated materials as frontiers nanomaterials IV. Warsaw (Poland), 2014. – P. 377–378. *Дисертантом виконано аналіз результатів, написання статті.*

11. Лисенко О. С. Перспективи застосування наноструктурованої кальцій-фосфатної біокераміки легованої сріблом та міддю для пластики кісткової тканини: *in vitro* та *in vivo* оцінка / О. С. Лисенко, О. В. Дубок // Український науково-медичний молодіжний журнал : «Youth NanoBiotech – 2015. Молодіжний форум з нанобіотехнологій»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – 2015. – Спец. вип. № 2 (87). – С. 129–130. *Дисертантом виконано аналіз результатів, написання статті.*

12. Патент України на корисну модель № 96873, МПК А 61 В 17/00. Керамічний нанокompозит для пластики дефектів кісткової тканини з мультифункціональними властивостями / О. С. Лисенко, О. В. Дубок, О. В. Шинкарук (UA). – № u2014 08632 ; заявл. 29.07.14 ; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4. *Розробка формули патенту, впровадження.*

13. Патент України на корисну модель № 90211, МПК А 61 В 6/03, А61В 6/14. Спосіб визначення рентгенологічної щільності кістки в ділянці дефекту зубного ряду / Р. Г. Оснач, О. С. Лисенко, О. В. Біда (UA). – № u2014 00569 ; заявл. 21.01.14 ; опубл. 12.05.14, Бюл. № 9. *Розробка формули патенту, впровадження.*

14. Патент України на корисну модель № 99721, МПК А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування внутрішньокісткових пародонтальних кишень у хворих на пародонтит / О. С. Лисенко, А. В. Борисенко (UA). – № u2014 11512 ; заявл. 22.10.14 ; опубл. 25.06.15, Бюл. № 12. *Розробка формули патенту, впровадження.*

АНОТАЦІЯ

Лисенко О. С. Клініко-експериментальне обґрунтування використання модифікованої біокераміки при хірургічному лікуванні хворих на генералізований пародонтит. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидати медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена питанню підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит шляхом експериментального та клінічного обґрунтування застосування остеопластичного біокерамічного композиту, легованого іонами срібла та міді, у поєднанні з препаратом остеотропної дії при методиці спрямованої тканинної регенерації.

У роботі на підставі результатів лабораторний фізико-хімічних, мікробіологічних і цитотоксикологічних досліджень вивчено склад

біоактивного керамічного композиту та надано обґрунтування оптимальній концентрації іонів срібла та міді у його складі. Експериментальними біохімічними і гістологічними дослідженнями на лабораторних тваринах доведена остеостимулювальна дія такої легованої біокераміки у поєднанні з глікозаміноглікановмісним препаратом.

За результатами клінічного дослідження доведена висока ефективність застосування вітчизняної модифікованої біокераміки при хірургічному лікуванні методом спрямованої тканинної регенерації у ранні терміни та довготривалій перспективі, що не поступається результатам лікування з гетерогенними остеопластичними матеріалами.

Ключові слова: генералізований пародонтит, спрямована регенерація тканин пародонта, біоактивна кераміка, легування сріблом та міддю глікозаміноглікани.

АННОТАЦИЯ

Лысенко А. С. Клинико-экспериментальное обоснование применения модифицированной биокерамики при хирургическом лечении больных на генерализованный пародонтит. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2016.

Диссертационная работа посвящена вопросу повышения эффективности хирургического лечения генерализованного пародонтита путем экспериментального и клинического обоснования применения остеопластического биокерамического композита, легированного ионами серебра и меди, в сочетании с препаратом остеотропного действия при методике направленной тканевой регенерации.

Для исследования производителем изготовлена модификация биоактивного керамического композита «Синтекость» путем легирования отдельных его фаз серебром и медью. Лабораторными методами установлено присутствие в его составе равномерно распределенных фаз гидроксиапатит-трикальцийфосфатной керамики и стеклокерамики, его наноструктурируемость, присутствие ионных форм серебра и меди.

Микробиологическими исследованиями и тестами на цитотоксичность установлено оптимальная концентрация ионов серебра и меди в составе керамики – 0,5-1 ат.% серебра и 0,25-0,5 ат.% меди, которая не препятствует фиксации и жизнедеятельности клеток человека, при сохранении умеренного антибактериального влияния.

Экспериментальным путем на модели дефекта нижней челюсти лабораторных крыс установлено стимулирующее влияние композиции на основе легированной биокерамики и препарата «Алфлутоп» на процессы репарации костной ткани – ускорение темпов формирования новой кости, увеличение активности щелочной фосфатазы, депонирование минерального компонента.

Применение этой остеотропной композиции при хирургическом лечении методом направленной тканевой регенерации 56 внутрикостных

пародонтальных карманов у 47 больных на генерализованный пародонтит, II и III степени, возрастом от 35 – до 55 лет, продемонстрировало высокую клиническую эффективность в раннем и позднем послеоперационном периоде. За показателями редукции глубины карманов, повышения уровня прикрепления, рецессии дёсен не уступали результатам лечения в контрольной группе, где был использован ксеногенный материал «Bio-Oss». Однако при рентгенологическом исследовании достоверно улучшалось качество и плотность костной ткани в сравнении с контрольной группой.

Для практического применения предложен новый синтетический материал для пластики костных дефектов на основе кальций-фосфатной керамики с мультифункциональными свойствами: многофазность, биосовместимость, остеостимулирующее действие, улучшение показателей биотрансформации и угнетение бактериальной микрофлоры.

Разработанные рекомендации по его хирургическому применению могут быть использованы в системе практического здравоохранения.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, направленная регенерация тканей пародонта, биоактивная керамика, легирование серебром и медью, гликозаминогликаны.

ABSTRACT

Lysenko O. S. Clinical and experimental justification of using the modified bioceramics in surgical treatment of patients with generalized periodontitis. – Manuscript.

The thesis for obtaining the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.22 – Dentistry. – Bohomolets National Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2016

The thesis is devoted to the issue of improving surgical treatment efficiency for patients with generalized periodontitis by using osteoplastic bioceramic composite doped with ions of silver and copper combined with osteotropic action preparation obtained by experimental and clinical substantiation of its application during guided tissue regeneration technique.

On the basis of physical-chemical, microbiological and cytotoxicological laboratory studies has been examined the composition of bioactive ceramic composite and has been provided justification of optimal concentration of ions of silver and copper in its composition. Experimental biochemical and histological laboratory animal investigations have proved bone stimulating action such as doped bioceramics combined with glycosaminoglycan's preparation.

The results of the clinical studies have demonstrated high effectiveness of modified domestic bioceramics in surgical treatment by guided tissue regeneration in the early stages and long term that does not yield treatment results to heterogeneous bone graft materials.

Key words: generalized periodontitis, guided tissue regeneration, bioactive ceramics, silver and copper doping, glycosaminoglycans.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

ат. %	– атомний відсоток (частка)
БКС	– біоактивна кераміка «Синтекість»
ГАГ	– глікозаміноглікани
ІРЗР	– індекс раннього загоєння рани
КФ	– кисла фосфатаза
ЛФ	– лужна фосфатаза
ММСК-ЖТ	– мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини
МСКТ	– мультиспіральна комп'ютерна томографія
СЕМ	– растрова (скануюча) електронна мікроскопія
СТР	– спрямована тканинна регенерація