

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У теперішній час визнана необхідність розробки комплексного лікування захворювань пародонту і супутніх захворювань різних систем організму (Белоклицкая Г.Ф. и др., 2010; Борисенко А.В. та інш., 2011). Це пов'язано з низкою медико-соціальних факторів і, зокрема, з високою частотою (46-58%) втрати зубів внаслідок генералізованого пародонтиту у молодих осіб (Антоненко М.Ю., Сідельнікова Л.Ф., 2010) найбільш соціально активного віку (35-44 роки), серед яких спостерігається також стійка тенденція до підвищення захворюваності на есенціальну артеріальну гіпертензію (Бубнов В.С. и др., 2010; Нетяженко В.З., 2010; Шапошников И.И. и др., 2011).

Впровадження в останні роки нових бета-адреноблокаторів для лікування артеріальної гіпертензії дозволило ефективно знижувати артеріальний тиск, але не дало змогу повністю уникнути супутніх негативних змін в органах і тканинах організму (Нетяженко В.З., 2009; Свищенко Е.П., Коваленко В.Н., 2010).

У зв'язку з зазначеним визнається актуальність експериментальних та клінічних досліджень щодо перспектив застосування метаболічних препаратів для зменшення кількості і виразності проявів небажаних ускладнень фармакотерапії артеріальної гіпертензії (Чекман І.С. и др., 2009; Мазур І.А. и др., 2012). При цьому вважається, що зручною та адекватною моделлю вивчення антигіпертензивного ефекту лікарських засобів є спонтанна артеріальна гіпертензія (САГ) у щурів лінії SHR (Spontaneously Hypertensive Rats), яка оптимально відповідає артеріальній гіпертензії у людей (Bagby S.P., Donald R.D., 1999; Cosson E. et al., 2007; Чекман І.С. та інш., 2007; Загородний М.І. та інш., 2010).

Загалом результати новітніх досліджень свідчать, що одним із шляхів покращення результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих з супутньою артеріальною гіпертензією може бути застосування препаратів сорбційно-детоксикаційної дії (Борисенко А.В. та інш., 2006, 2011), а також метаболічних препаратів і, зокрема, тіотриазоліну і кверцетину які володіють протизапальною та антитоксичною дією (Борисенко А.В. та інш., 2007; Чекман І.С. та інш., 2010; Мазур І.А. и др., 2012) і, таким чином, мають сприяти лікуванню пародонтиту і забезпечувати попередження розвитку ускладнень антигіпертензивної фармакотерапії.

Викладеними вище фактами і міркуваннями зумовлена актуальність і необхідність розробки та дослідження результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з есенціальною артеріальною гіпертензією.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Проведена наукова робота є частиною планової наукової роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Особливості діагностики, лікування та профілактики карієсу, захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота, що

розвиваються на фоні соматичної патології», номер державної реєстрації 0107 U002 901.

**Мета і завдання дослідження.** Метою даного дослідження є розробка схеми комплексної терапії та обґрунтування ефективності цілеспрямованого застосування метаболітних препаратів тіотриазоліну і кверцетину, а також препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» для лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Встановити базисні структурні механізми альтерації всіх клітинних елементів та позаклітинного матриксу ясен при артеріальній гіпертензії та за умов можливого токсичного впливу на ясна бета-адреноблокатора біпрололу на експериментальній моделі у щурів з САГ.

2. Виявити та порівняти ефективність фармакологічної корекції патологічного стану ясен у щурів з САГ за умов дії біпрололу, тіотриазоліну і кверцетину. На основі отриманих даних обґрунтувати раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему (алгоритм) комплексної фармакологічної корекції перебігу патології пародонту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

3. Визначити терапевтичні ефекти застосування тіотриазоліну та препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силіксу» при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

4. Дослідити структурні зміни ясен у пацієнтів молодого віку з генералізованим пародонтитом і супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією та з'ясувати можливості їх корекції за умов використання при комплексному терапевтичному лікуванні тіотриазоліну та «Силіксу».

*Об'єкт дослідження* – ефективність застосування препаратів метаболітної, протизапальної, антитоксичної дії у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, асоційованого з есенціальною артеріальною гіпертензією.

*Предмет дослідження* – гістологічна та ультраструктурна характеристики біоптатів ясен, а також клінічно-лабораторні показники при комплексній одночасній терапії генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії.

*Методи дослідження:* світлова та електронна мікроскопія – для встановлення структурних змін ясен (викликаних чинниками генералізованого пародонтиту, дією підвищеного артеріального тиску та впливом антигіпертензивної фармакотерапії) та для здійснення оцінки їх корекції за умов застосування препаратів детоксикаційної та метаболітної дії; клініко-лабораторні дослідження – для оцінки терапевтичної ефективності застосованого способу лікування; математична статистика – для статистичного аналізу отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено, що провідним фактором змін ясен при артеріальній гіпертензії є апоптоз

функціонально різних клітин ясен, який підсилюється під впливом бета-адреноблокатора біпролола. При експериментальному доклінічному дослідженні (на щурах з САГ) з'ясовано, що з двох застосованих у цьому випадку метаболічних препаратів (тіотриазоліну та кверцетину) саме тіотриазолін проявляє свої антиапоптозні властивості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом). Визначено, що зміни стінки артерії та артеріол ясен при артеріальній гіпертензії виявляють себе гіпертрофією і гіперплазією міоцитів. Вперше показано, що під впливом біпрололу відбувається диференціація міоцитів артерій та артеріол з контрактильного у синтетичний фенотип, що віддзеркалюється проявами порушення мікроциркуляції. В цих умовах тіотриазолін проявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів). Вперше доведено, що тіотриазолін діє на структуру ясен як нейропротектор з нейростабілізуючими та бар'єрозберігаючими властивостями. Усе зазначене дозволяє уперше обґрунтовано рекомендувати тіотриазолін для включення до схеми комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений новий, оригінальний спосіб лікування генералізованого пародонтиту (патент №19695 UA Україна) та новий, оригінальний спосіб діагностики генералізованого пародонтиту (патент № 19694 UA Україна). Вперше з'ясовані структурні механізми розвитку патології ясен при артеріальній гіпертензії та встановлено, що впровадження раціональної фармакотерапії з використанням тіотриазоліну підвищує ефективність лікування обох вивчених патологічних станів, а також дозволяє зменшити кількість і прояви небажаних ускладнень фармакотерапії артеріальної гіпертензії. На етапах проведеного клінічного дослідження, вперше визначено, що запропонована оптимізація комплексної одночасної терапії генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії (з включенням тіотриазоліну і «Силіксу») позитивно впливає на всі чотири характерні ознаки (симптомокомплекси) генералізованого пародонтиту і має особливо виражену дію на симптоматичний гінгівіт та пародонтальну кишеню. Вперше встановлено, що тіотриазолін при лікуванні генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії діє як інгібітор некрозу, апоптозу та зрговіння клітин ясен. Доведено також, що застосовані у комплексному лікуванні тіотриазолін та «Силікс» діють, як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій мастоцитів ясен – головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення при генералізованому пародонтиті.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач визначила напрямок, обсяг, мету дослідження, сформулювала завдання, обґрунтувала вибір методик дослідження, провела тематичний патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, виконала експериментальну та клінічну частини роботи. Дисертант самостійно інтерпретувала отримані результати, сформулювала основні положення дисертації, здійснила статистичну обробку даних та їх

аналіз, підготувала наукові праці до друку. Разом з науковим керівником було проведено обговорення щодо узагальнення результатів дослідження. Консультативна допомога була отримана від завідувача кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця член-кореспондента НАН та НАМН України професора І.С. Чекмана, від завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця член-кореспондента НАМН України, професора В.З. Нетяженка та від наукового керівника відділу електронної мікроскопії Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця професора Л.О. Стеченко. Консультативна та практична допомога при виконанні окремих фрагментів роботи була одержана від старшого наукового співробітника Інституту проблем патології НМУ імені О.О.Богомольця Т.П.Куфтиревої та завідувача денним стаціонаром ДЗ ДТГО ДКЛ № 2 ст. Київ ПЗЗ лікаря кардіолога Т.Д.Залєвської. Запозичень ідей та розробок співавторів публікації не було.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертації повідомлені і обговорені на I [62], на II [64], на III [65] і на IV [66] Міжнародних науково-практичних конгресах студентів і молодих учених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ; 2008, 2010, 2011, 2012 роки); на науково-практичній конференції стоматологів Закарпаття з міжнародною участю (м. Ужгород, 2010 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я (м. Київ, 2012 р.); на 3-ому науковому симпозиуму «Анатомо-хірургічні аспекти гастроентерології» (м. Чернівці, 2012 р.); на 84 міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих учених (м. Сімферополь, 2012 р.); на конференції «Медицина та формація XXI століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 2012 р.); на науково-практичній конференції «Морфологія на сучасному етапі розвитку науки (м. Тернопіль, 2012 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць (з них 8 самостійних), з яких 10 статей (з них 3 самостійних) та 5 тез доповідей (з них 3 самостійних) у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН молодьспорт України, 2 тези доповідей (усі самостійні) у матеріалах конференцій та симпозиуму. Отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 201 сторінці комп'ютерного тексту. Складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, що має п'ять підрозділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список літератури складається із 253 найменувань (167 кирилицею, 86 латиницею). Робота ілюстрована 91 рисунками та 7 таблицями.

### Основний зміст роботи

**Матеріали і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети даної наукової роботи були заплановані та здійснені експериментальна (доклінічне випробування дії препаратів) та клінічна частини роботи. Комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (протокол № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_) встановлено, що проведені експериментальні та клінічні наукові дослідження відповідають морально-етичним вимогам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положення ВООЗ, законам України та етичному кодексу лікаря України.

Експериментальне дослідження було виконане на молодих (100 добових) статевозрілих 60 щурах – самцях лінії SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) масою  $160 \pm 20$  г, які перебували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Задіяні в експерименті тварини (табл. 1) були поділені на 6 груп (по 10 щурів в кожній групі): 1 – контрольна група; 2 – група щурів, яким вводили тіотриазолін; 3 – група щурів, яким вводили кверцетин; 4 – група щурів, яким вводили біпролол; 5 – група щурів, яким вводили біпролол з кверцетином; 6 – група щурів, яким вводили біпролол з тіотриазоліном. Всі препарати були введені з їжею (тіотриазолін та кверцетин в дозі 25 мг/кг; біпролол в дозі 20 мг/кг). Тривалість досліду 90 днів. Окрему групу склали 5 нормотензивних щурів-самців лінії WKR (Wistar Kyoto Rats).

Таблиця 1.

#### Кількісний розподіл тварин в експериментальних групах

Щури лінії SHR						Нормотензивні щури лінії WKR
1 група (контроль)	2 група (тіотриазолін)	3 група (кверцетин)	4 група (біпролол)	5 група (біпролол + кверцетин)	5 група (біпролол + тіотриазолін)	Окрема контрольна група
10 щурів	10 щурів	10 щурів	10 щурів	10 щурів	10 щурів	5 щурів
Разом: 60 щурів						5 щурів

Артеріальний тиск у щурів вимірювали на хвостовій артерії за допомогою плетизмографа. Нами встановлено, що до початку експерименту артеріальний тиск у нормотензивних щурів коливався в межах 100-110 мм рт. ст. і практично не змінювався через 90 днів. У щурів з САГ артеріальний тиск дорівнював  $148 \pm 6,5$  мм рт. ст. Біпролол статистично достовірно знижував артеріальний тиск до  $121 \pm 5,3$  мм рт. ст., застосування тіотриазоліну

викликало помірно статистично недостовірне зниження артеріального тиску, а кверцетин не впливав на цей показник.

Збір після декапітації щурів за умов дії ефірного наркозу та обробки матеріалу для електронномікроскопічного та гістологічних (забарвлення напівтонких зрізів толуїдиновим синім, забарвленням гістологічних зрізів гематоксиліном та еозином) досліджень здійснювали за загальноприйнятими методиками. Ультратонкі зрізи вивчали і фотографували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125 К. Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О. Стеченко) Інститут проблем патології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Ультратонкі зрізи вивчали і фотографували за допомогою світлового мікроскопа «Olympus BX51» з цифровою камерою «Olympus C3030».

Для вирішення поставлених завдань клінічної частини нашого дисертаційного дослідження був застосований комплекс лікувальних заходів (клінічне обстеження пацієнтів та лікування пародонтиту), а також здійснений морфологічний аналіз (світлова та електронна мікроскопія) біоптатів ясен пацієнтів.

За результатами клінічного обстеження, підтвердженими стандартними показниками та індексами, з групи хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (постановка діагнозу та антигіпертензивна терапія здійснені лікарями кардіологами у спеціалізованих відділеннях клінічних лікарень м. Києва) були відібрані 86 чоловіків, віком від 23 до 44 років, яким поставлений діагноз генералізованого пародонтиту I-II ступеня та проведене (за описаною нижче схемою) комплексне лікування. Ці хворі (табл. 2) були розділені на: I А групу пацієнтів, які до цього часу не отримували антигіпертензивну базову терапію і яким вперше був призначений курс лікування біпрололом; II А групу пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію (у тому числі з застосування бета-адреноблокаторів) і яким був призначений курс лікування біпрололом. Тіотриазолін був призначений пацієнтам у I А та II А групах у таблетованій формі по 200 мг тричі на добу упродовж 30 діб (ці пацієнти, відповідно, склали I Б та II Б групи).

Для усіх пацієнтів I Б та II Б груп був також задіяний алгоритм лікування генералізованого пародонтиту, який передбачає: професійну гігієну порожнини рота; усунення подразнюючих травматичних факторів і травматичної оклюзії; застосування препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» у вигляді аплікацій на ясна та інстиляцій в пародонтальні кишені водної завіси в концентрації 40-60% протягом 20 хв. один раз на день упродовж 10 сеансів в домашніх умовах або стоматологічному закладі.

Окрему клінічну і, одночасно, контрольну групу III склали 11 пацієнтів, які в свій час одержували різноманітну антигіпертензивну терапію і були охоплені нами диспансерним стоматологічним наглядом. До

контрольної групи IV увійшли 5 практично здорових волонтери (зокрема, без клінічних ознак генералізованого пародонтиту і артеріальної гіпертензії).

Таблиця 2.

**Кількісний розподіл пацієнтів**

Основні групи				Контрольні групи	
А (біпролол)		Б (комплексне лікування)		III (звичайне антигіпертензивне лікування)	IV (норма, волонтери)
34 пацієнта		41 пацієнт		11 пацієнтів	5 пацієнтів
I А	II А	I Б	II Б		
16 пацієнтів	18 пацієнтів	18 пацієнтів	23 пацієнти		

Контрольний огляд пацієнтів після проведеного курсу комплексного лікування здійснювали в найближчі (10-15 днів) та віддалені (6 місяців) терміни спостереження.

Стан тканин пародонту оцінювали на підставі даних анамнезу та пародонтологічного аналізу за стандартними (Борисенко А.В. та інш., 2011) показниками та індексами: гігієнічним індексом Green-Vermillona; пародонтальним індексом Russel; індексом РМА.

Для об'єктивної оцінки локалізації і ступеня запалення ясен використовували пробу Шіллера-Писарєва, для визначення стану резистентності кровоносних капілярів застосували вакуумну пробу за В.І. Кулаженком.

Морфологічний аналіз проводили при дослідженні біоптатів (забір відбувався за умов місцевого знеболювання 2 % розчином лідокаїну) 48 пацієнтів (по 10 пацієнтів I А, II А, I Б, II Б груп; 5 пацієнтів III групи; 3 пацієнти IV групи). Обробку біоптатів, вивчення зрізів в світловому та електронному мікроскопах здійснювали за тими же методиками, які застосовували щодо біоптатів ясен щурів.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень, визначення вірогідності різниці отриманих даних проведено з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 із застосуванням методів варіаційної статистики, t- критерію Ст'юдента.

**Результати дослідження та їх аналіз.** Одержані нами при виконанні експериментальної частини роботи дані (результати доклінічного випробування дії біпрололу, тіотриазоліну і кверцетину на стан ясен у щурів з САГ) підтверджують розповсюджену точку зору про те, що розроблені на теперішній час рекомендації по лікуванню артеріальної гіпертензії дозволяють знизити артеріальний тиск, але не мають властивості одночасно повністю попереджати негативні зміни в органах.

Головним висновком проведеного дослідження є визнання факту виразної апоптозної дії артеріальної гіпертензії на клітини ясен. Біпролол, який знімає артеріальну гіпертензію, діє парадоксальним чином, підсилюючи апоптоз. Це призводить до суттєвої структурної перебудови та зміни архітектоніки клітинних і волокнистих компонентів ясен (описана нами інверсія). В свою чергу тіотриазолін, фармакологічні ефекти якого пояснюють протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та імуномодельючими властивостями, проявляє свої антиапоптозні протекторні властивості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом). Структурних проявів описаної в науковій літературі антиоксидантної дії кверцетину, що повинна була б проявитися у протекторних ефектах щодо клітин ясен, нами не виявлено.

Недоцільність застосування кверцетину за умов комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією і переваги вискоєфективного використання тіотриазоліну як антиоксидантного препарату з антиапоптозними протекторними властивостями щодо клітин ясен можуть бути пояснені високою конформативною лабільністю молекул тіотриазоліну. Саме це дає підставу стверджувати (Чекман І.С. та інш., 2010) про наявність досить широкого спектру фармакологічної дії тіотризаоліну на різні органи і тканини, а також про можливість її відповідної модуляції за умов супутньої дії різних медикаментозних препаратів.

Нами встановлено, що апоптозні зміни базальних та остистих епітеліоцитів ясен щурів з САГ відбуваються за класичною схемою апоптозу: втрата спеціалізованих міжклітинних контактів; зморщення і ущільнення цитоплазми та ядра; їх поділ з формуванням апоптозних тіл. В той же час зернисті епітеліоцити йдуть по іншому шляху змін, який можна визнати інваріантом апоптозу. Цей шлях передбачає: перетворення зернистих епітеліоцитів на рогові луски; локальне зникнення зернистого шару; транслокацію рогового шару.

Застосування тіотриазоліну не дозволяє повністю нівелювати прояви апоптозу епітеліоцитів ясен, але знімає явище встановленого нами феномену транслокації рогового шару і деградації базальної мембрани епітелію, які є важливою прогностичною ознакою небажаних ускладнень фармакотерапевтичної дії біпрололу.

Проведене дослідження показало, що міоцити дрібних артерій та артеріол власної пластинки слизової облонки ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією при її фармакологічній корекції біпрололом в поєднанні з кверцетином та тіотриазоліном зазнають зміни ультраструктури і тканинної організації, що відображає їх диференціацію з контрактильного в синтетичний фенотип. В результаті складова активного пристосування міоцитів артерій та артеріол до розтягування і стискування (як реакція на збільшення гемодинамічних навантажень) поступається складовій достатньо пасивного підтримання параметрів гемодинаміки. Окремі міоцити синтетичного фенотипу відокремлюються від судинної стінки, втрачають



базальну мембрану, і, локалізуючись доволі ізольовано, функціонують як колагенопродукуючі клітини. Їх можна охарактеризувати як «міофібробласти», приймаючи, однак, до уваги, що за походженнями та ультраструктурою вони не є ідентичними до фібробластів. Можна припустити, що ці «міофібробласти» забезпечують заміщення функції тих фібробластів, що зазнали апоптичних змін.

Поява в стінці артерій та артеріол міоцитів синтетичного типу можна оцінити як позитивний фактор, що уможливорює відновлення пошкодженого підлеглого матриксу. Це відноситься і до появи «міофібробластів», які забезпечують поновлення клітинної та волокнистої архітекtonіки сполучнотканинної основи ясен. Однак слід приймати до уваги застереження, що у зв'язку з зазначеними структурними перебудовами, дрібні артерії та артеріоли ясен не можуть виконувати роль ефективного регулятора місцевої гемодинаміки.

Зміни будови стінки артерій та артеріол ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у різних досліджуваних групах можна розцінювати як прояви адаптації до змін артеріального тиску. Ці адаптивні зміни мають проявлятися вазомоцією – адекватною функціональною реакцією. Адаптивні зміни стінки артерій та артеріол ясен у контрольній групі щурів SHR (1 група) виявили себе гіпертрофією (збільшення розмірів) і гіперплазією (збільшення кількості елементів цитоскелету) міоцитів. Проявом адаптації до зниження артеріального тиску під впливом біпрололу (4,5,6 групи) є диференціація міоцитів судинної стінки з контрактильного в синтетичний фенотип. Однак, слід підкреслити, що функціональна роль описаних структурних змін є неоднозначною. Ці зміни не впливають позитивно на стан мікроциркуляції в яснах, який змінюється в залежності від коливань артеріального тиску, але залишається патологічним. Таким чином можна казати про зрив адаптації у щурів SHR на 90 день експерименту, який піддається корекції тіотриазоліном. В цих умовах тіотриазолін проявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерій та артеріол ясен).

Основним висновком проведеного дослідження є визнання факту ефективного спазмолітичного впливу біпрололу на артерії та артеріоли ясен. Однак ультраструктурна складова цього впливу свідчить про те, що вазоконстрикція артерій та артеріол ясен за умов застосування біпрололу в значних дозах може бути втрачена незворотно. Слід підкреслити, що описані зміни міоцитів артерій та артеріол ясен при фармакологічній корекції артеріальної гіпертензії можна визначити як прояви лікувального патоморфозу – суттєвих змін ультраструктурної патології ясен під дією біпрололу і тіотриазоліну.

При дослідженні структури нервів ясен нами виявлені: 1) лікувальний (головним чином, антиапоптозний) ефект застосування тіотриазоліну, що забезпечує збереженість упорядкованої структури нервів ясен; 2) лікувальний і нейропротекторний ефект тіотриазоліну при застосуванні його

з біпрололом (який проявляє описані нами апоптогенні властивості) у комплексній терапії спонтанної артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR.

Аналіз одержаних нами експериментальних даних та пов'язаних з ними даних сучасної наукової літератури дозволяє прийти до узагальнення про те, що з'ясування патогенетичних механізмів розвитку патології ясен при артеріальній гіпертензії та впровадження раціональної фармакотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування, а також зменшити кількість і прояви небажаних ускладнень фармакотерапії артеріальної гіпертензії. Зрозуміло, що з урахуванням нових одержаних результатів, терапевтичне лікування генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії має бути комплексним і обов'язково включати такий препарат як тіотриазолін (причому за умов його загальної дії на цілісний організм, що передбачає його пероральне застосування у таблетованій формі) і препарат місцевої детоксикаційної дії (у якості якого ми, свого часу, запропонували «Силікс»).

Загальноприйнятим (Борисенко А.В. та інш., 2011) є визначення генералізованого пародонтиту як специфічного дистрофічно-запального процесу (судинно-нервової дистрофії тканин пародонту), що відповідним чином проявляється у розвитку симптоматичного гінгівіту, який є своєрідним інтерфейсом перебігу генералізованого пародонтиту. Нами з'ясовано, що патогенетичні механізми розвитку гінгівіту за умов супутньої артеріальної гіпертензії та антигіпертензивної терапії полягають у діалектичній взаємодії двох здавалося би несумісних процесів, які відбуваються одночасно: некрозу (і розвитку запального процесу) та апоптозу (і розвитку дистрофії та атрофії). Дослідження структури ясен у щурів з САГ свідчать, що провідною ознакою патології ясен (своєрідного гінгівіту) за умов артеріальної гіпертензії є апоптоз (який підсилюється при застосуванні антигіпертензивної терапії). На противагу цьому, при розвитку характерного для генералізованого пародонтиту симптоматичного гінгівіту головним ушкоджуючим фактором є поширення запального процесу (і пов'язані з ним судинний та нервовий компоненти). Принциповим у цьому порівнянні є визнання того, що розвиток гінгівіту у щурів з САГ не супроводжується появою інших характерних для генералізованого пародонтиту ознак (і зокрема – патологічної рухливості зубів та утворення пародонтальних кишень); в той час, коли при стоматологічному обстеженні пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією вдалося швидко відібрати групу молодих осіб з типовим генералізованим пародонтитом I – II ступенів.

У межах застосованих методів експериментального та клінічного досліджень ми не змогли визначити чіткі критерії ступеня залежності розвитку генералізованого пародонтиту від супутньої артеріальної гіпертензії, але є усі підстави стверджувати про залежність перебігу генералізованого пародонтиту від застосованого терапевтичного лікування, що повинне спричиняти комплексний ефект, обов'язковим компонентом якого має бути попередження розвитку ускладнень антигіпертензивної терапії. Крім того варто підкреслити, що особи молодого віку з есенціальною

артеріальною гіпертензією (яким були чи будуть призначені бета-адреноблокатори і, зокрема, біпролол) повинні залучатися до системи стоматологічного диспансерного спостереження у «групу ризику» щодо розвитку патології пародонту.

Встановлені клініко-лабораторні показники та здійснений морфологічний аналіз біоптатів ясен (світлова та електронна мікроскопія) свідчать про ефективність запропонованого алгоритму комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією, який (застосований одночасно з антигіпертензивною терапією) передбачає: професійну гігієну порожнини рота; усунення подразнюючих факторів і травматичної оклюзії; застосування тіотриазоліну у таблетованій формі та препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» у вигляді аплікацій на ясна та інстиляції в пародонтальні кішені.

Таблиця 3.

**Динаміка клініко-лабораторних показників ( $M \pm m$ ) перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією А групи (одержували біпролол) та Б групи (одержували комплексне лікування)**

Клініко-лабораторні показники	А група	Б група				
	6 місяців після лікування біпрололом	До комплексного лікування	Після комплексного лікування	$p_2$	6 місяців після комплексного лікування	$p_2$
Індекс гігієни (бали)	$2,86 \pm 0,13$	$2,72 \pm 0,12$ $p_1 < 0,05$	$1,22 \pm 0,13$	$< 0,05$	$1,23 \pm 0,12$	$< 0,05$
РМА (%)	$52,9 \pm 1,51$	$51,5 \pm 1,71$ $p_1 < 0,05$	$13,6 \pm 1,27$	$< 0,05$	$14,5 \pm 1,32$	$< 0,05$
Пародонтальний індекс (бали)	$2,33 \pm 0,05$	$2,23 \pm 0,07$ $p_1 < 0,05$	$1,46 \pm 0,07$	$< 0,05$	$1,94 \pm 0,07$	$< 0,05$
Вакуумна проба за В. І. Кулаженком (с)	$11,3 \pm 0,5$ $9,5 \pm 0,3$	$11,3 \pm 0,5$ $p_1 < 0,05$	$31,6 \pm 1,1$	$< 0,05$	$25,7 \pm 1,2$	$< 0,05$

Примітка:

1.  $p_1$  – показник достовірності відмінності даних між А групою (через 6 місяців після лікування біпрололом) та Б групою (до комплексного лікування);
2.  $p_2$  – показник достовірності відмінності даних у Б групі до та через певні відрізки часу після комплексного лікування.

Проведена формалізована (за визначеною схемою) суб'єктивна характеристика та об'єктивні критерії стану пародонту у всіх досліджених групах пацієнтів показали, що позитивний ефект (клінічне благополуччя) з доволі тривалою ремісією (стабілізація стану клінічного благополуччя) спостерігається у випадках застосування комплексного лікування генералізованого пародонтиту та супутньої артеріальної гіпертензії.

Певна однорідність і взаємна відповідність результатів типової клінічної характеристики пацієнтів у межах кожної з основних досліджених груп (А група та Б група) дозволили обґрунтувати і здійснити інтерактивну індексну оцінку терапевтичного впливу комплексного лікування (табл. 3).

Встановлено, що індексні показники (індекс гігієни, РМА, пародонтальний індекс, вакуумна проба за В. І. Кулаженком) є кращими у пацієнтів Б групи, до одержання ними комплексного лікування, ніж у пацієнтів А групи через 6 місяців після лікування біпрололом. Це свідчить про несприятливий вплив біпрололу на динаміку перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

Застосування комплексного лікування забезпечило достовірне ( $p < 0,05$ ) покращення індексних показників у пацієнтів Б групи. Стабільність цих індексних показників упродовж 6 місяців після комплексного лікування свідчить не тільки про довготривалий лікувальний ефект, але також є проявом протекторної дії тіотриазоліну. Є підстави вважати, що саме протекторна дія тіотриазоліну (а, точніше, його протекторна протидія) забезпечує оптимізацію і гармонізацію позитивного впливу біпрололу на серцево-судинну систему в цілому, а також на морфо-функціональний стан пародонту.

Результати дослідження свідчать, що за умов здійсненого комплексного лікування індекс гігієни покращився у 2,2 рази; РМА – у 3,8 разів; пародонтальний індекс – у 1,5 рази; вакуумна проба – у 2,8 рази; глибина пародонтальних кишень зменшилась майже у 2 рази. Одержані дані є інтегральним показником покращення стану гігієни ротової порожнини, суттєвого пригнічення запального процесу, підвищення резистентності мікросудин, дієвої репарації тканин пародонту, що загалом віддзеркалює терапевтичну ефективність застосованого комплексного лікування, є важливим прогностичним чинником поліпшення перебігу генералізованого пародонтиту, а також є свідченням нових можливостей його лікування.

За результатами проведеного нами клінічного дослідження, вперше визначено, що запропонована оптимізація комплексної одночасної терапії генералізованого пародонтиту та супутньої артеріальної гіпертензії (з включенням тіотриазоліну і «Силіксу») позитивно впливає на всі чотири характерні ознаки (симптомокомплекси) генералізованого пародонтиту і має особливо виразну дію на симптоматичний гінгівіт та пародонтальну кишеню. Відомо, що гомеостаз тканин, зокрема, епітелію зубо-ясневого прикріплення (Колесова Н.В., 2001; Михалева Л.М. и др., 2004), забезпечується рівновагою між новоутворенням клітин (мітоз) і їх загибеллю (апоптоз та некроз). Перевага (абсолютна і відносна) апоптозів над мітозами, поширення некрозу ведуть до атрофії та деструкції не тільки епітеліальних клітин, а й базальної мембрани, що, у свою чергу, призводить до незворотньої втрати бар'єрної функції епітелію та послідуєчого формування пародонтальної кишені.

У зв'язку із зазначеним особливо важливим є вперше встановлений нами факт про те, що тіотриазолін при лікуванні генералізованого пародонтиту та супутньої артеріальної гіпертензії діє як інгібітор некрозу, апоптозу та зроговіння клітин ясен. Доведено також, що застосовані у комплексному лікуванні тіотриазолін та «Силікс» діють, як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій мастоцитів ясен – головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення при генералізованому пародонтиті.

Вивчення патологічного стану ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та визначення характеру впливу на цей стан біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину дозволили дати клініко-морфологічну характеристику новим встановленим факторам пошкодження та захисту ясен, що виявляється у з'ясуванні залежності альтерації від характеру апоптозу, від фенотипових змін міоцитів дрібних артерій та артеріол ясен, від розладів мікроциркуляції, від ураження нервів. Загалом одержані дані створили передумови для нового вирішення важливої наукової проблеми стоматології-патогенезу патологічних змін ясен при артеріальній гіпертензії, а також мають сприяти розробці ефективної фармакологічної терапії за допомогою гіпотензивних та протекторних метаболічних препаратів.

Проведене експериментальне дослідження дало змогу на великому за обсягом біопсійному матеріалі з'ясувати протекторні властивості тіотриазоліну щодо епітеліальних та сполучнотканинних клітин, судин та нервів ясен. Клінічні дослідження довели ефективність застосування метаболічного препарату тіотриазоліну та препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» у комплексному терапевтичному лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

Результати роботи свідчать, що незважаючи на те, що генералізований пародонтит (за визначенням) є хронічним рецидивуючим захворюванням, в основі якого лежать прогресуючі альтераційні зміни навкол зубних тканин і

досягти повного їх відновлення неможливо, впровадження запропонованого нами лікувального алгоритму із застосуванням тіотриазоліну та «Силіксу» забезпечує клініко-морфологічну нормалізацію та стабілізацію стану пародонту у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено морфологічно та клінічно обґрунтоване нове вирішення актуального завдання стоматології – оптимізації та підвищення ефективності комплексного терапевтичного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією на підставі вивчення особливостей (структурних проявів) механізмів розвитку генералізованого пародонтиту, його клінічного перебігу і впровадження препаратів, що сприяють лікуванню пародонтиту і попереджають розвиток ускладнень антигіпертензивної фармакотерапії.

1. Провідним фактором структурних змін ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією є апоптоз функціонально різних клітин ясен, який підсилюється під впливом біпрололу. Застосований з лікувальною метою тіотриазолін проявляє свої антиапоптозні властивості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом).

2. Апоптоз епітеліоцитів та фібробластів ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією призводить до перебудови архітекtonіки клітинних і волокнистих компонентів ясен, що загалом проявляється хвилеподібним або лійкоподібним заглибленням («інверсією») епітелію вільної частини ясен (разом з роговим шаром) в підепітеліальну сполучнотканинну основу власної пластинки слизової оболонки ясен. Описаний феномен «інверсії» зменшується у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, які одержували біпролол з тіотриазоліном та зникає у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, які одержували тільки тіотриазолін.

3. Встановлені регіональні (стратифікаційні) особливості структурних проявів апоптозу епітеліоцитів ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Апоптозні зміни базальних та остистих епітеліоцитів супроводжуються: зморщуванням та ущільненням цитоплазми та ядра, втратою спеціалізованих міжклітинних контактів; деградацією базальної мембрани; поділом ущільненої цитоплазми та ядра з формуванням апоптозних тіл. Апоптоз зернистих епітеліоцитів призводить до їх перетворення на рогові луски; до локального зникнення зернистого шару; до транслокації рогового шару. Застосування тіотриазоліну знімає явища феномену транслокації рогового шару і деградації базальної мембрани епітелію.

4. Зміни стінки артерій та артеріол ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією виявляють себе гіпертрофією і гіперплазією міоцитів. Під впливом біпрололу відбувається диференціація міоцитів

артерій та артеріол з контрактильного у синтетичний фенотип, що віддзеркалюється проявами порушення мікроциркуляції (за рахунок втрати міоцитами можливості активно регулювати кровоток в мікросудинах). В цих умовах тіотриазолін проявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерій та артеріол ясен).

5. Для нервів ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією характерними є зміни нейролемоцитів (та їх апоптоз), порушення структури мієлінових оболонок, перебудова і руйнування цитоскелету осьових циліндрів. Ці патологічні прояви нівелюються застосуванням тіотриазоліну, який діє як антиапоптозний (щодо нейролемоцитів), нейростабілізуючий (щодо елементів цитоскелету) та бар'єрозберігаючий (щодо структур периневрального бар'єру) нейропротектор. Одержані дані доводять доцільність застосування тіотриазоліну для корекції судинно-нервової дистрофії пародонта і, таким чином, для лікування генералізованого пародонтиту.

6. Проведена (з урахуванням одержаних експериментальних даних) оптимізація комплексної терапії генералізованого пародонтиту I-II ступеня у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією (застосування біпрололу, тіотриазоліну у таблетованій формі, професійна гігієна порожнини рота, місцеве застосування сорбційно-детоксикаційного препарату «Силікс») позитивно впливає на всі чотири характерні симптомокомплекси генералізованого пародонтиту і має особливо виражену дію на симптоматичний гінгівіт та пародонтальну кишеню.

7. Застосований у комплексному лікуванні тіотриазолін діє як інгібітор апоптозу, некрозу та надлишкового зростання в епітелії ясен і, таким чином, забезпечує лікування генералізованого пародонтиту та здійснює корекцію несприятливого впливу антигіпертензивної терапії на тканини ясен. Разом тіотриазолін та «Силікс» діють як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій мастоцитів ясен-головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення слизової оболонки.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих результатів проведеної наукової роботи щодо вивчення впливу артеріальної гіпертензії на стан ясен щурів лінії SHR та його змін за умов дії біпрололу, тіотриазоліну і кверцетину, а також даних клініко-морфологічного дослідження патогенетично скерованої фармакорекції структурних проявів та клініко-лабораторних показників перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною гіпертензією запропоновані наступні практичні рекомендації:

1. Раціональне поєднання загального і місцевого лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією має визначатися рівнем знань про причини та механізми розвитку обох захворювань і значною мірою обізнаністю лікаря-стоматолога щодо арсеналу медикаментозних засобів, які використовуються

для лікування артеріальної гіпертензії у кожному індивідуальному випадку та механізмів їхньої дії на пародонт. Ураховуючи, що патологічні процеси в пародонті розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії, комплексне (етіотропне, патогенетичне, симптоматичне) лікування хворих слід спрямовувати не лише на ліквідацію патологічного процесу в тканинах пародонту (місцеве лікування), а й на реабілітацію загального стану, відновлення нормального артеріального тиску, стимулювання захисних сил організму (загальне лікування).

2. Розроблена нова схема комплексного терапевтичного лікування генералізованого пародонтиту I – II ступеня у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією, яка передбачає застосування метаболітного препарату тіотриазоліну (патогенетично діє на основні фактори розвитку запалення, дистрофії та атрофії в яснах при генералізованому пародонтиті – гальмує некроз, апоптоз, надлишкове зроговіння). У таблетованій формі при пероральному застосуванні (у дозі 200 мг тричі на добу впродовж 30 діб) тіотриазолін забезпечує лікування пародонтиту і попереджає розвиток небажаних стоматологічних ускладнень аптигіпертензивної терапії.

3. Доведені клінічні та морфологічні ефекти протизапальної та детоксикаційної дії ентеросорбенту «Силікс» (патент 19694 UA Україна) при лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов його застосування для аплікацій на ясна та інстиляцій в пародонтальні кишені у вигляді водної завіси у концентрації від 40 до 60% впродовж 20 хвилин 1 раз на день протягом 10 сеансів в домашніх умовах або в стоматологічному закладі.

4. В практичній роботі лікаря-пародонтолога доцільно звернути увагу на молодих осіб найбільш соціально активного віку (23-44 роки) щодо наявності у них (крім генералізованого пародонтиту) супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії (лікованої або не ліковані). Зважаючи на те, що артеріальна гіпертензія викликає апоптоз клітин ясен, який може підсилюватися за умов дії антигіпертензивної терапії (доведено, що застосування найбільш часто призначаємого бета-адреноблокатора біпролола стимулює апоптоз клітин ясен), стоматологу після консультації з фахівцем-кардіологом слід включати тіотриазолін (препарат з особливо виразними щодо клітин ясен антиапоптозними властивостями) до загальної схеми комплексного лікування та профілактики.

### **список наукових робіт, опублікованих за темою дисертації**

(\* особистий внесок здобувача)

1. Борисенко А.В. Патент 19695 UA Україна, А 61К31/695. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту / А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В. Черкасов // Офіційний бюлетень Інтелектуальна власність. – 2006. – Книга 1, № 12. – С. 5.241. (\* участь у аналізі літератури, дослідженнях, складанні опису та формули винаходу).



2. Антоненко М.Ю. Патент 19694 UA Україна, А 61810/00. Спосіб діагностики генералізованого пародонтиту / М.Ю. Антоненко, В.Г. Черкасов, О.В. Черкасова // Офіційний бюлетень Інтелектуальна власність. – 2006. – Книга 1, № 12. – С. 5.241 (\* участь у аналізі літератури, дослідженнях, складанні опису та формули винаходу).

3. Чекман І.С. Ультраструктурні зміни артерій та артеріол ясен у щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / І.С. Чекман, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В. Черкасова, Т.В. Куфтирева // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2008. – № 2. – С. 61-65. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

4. Чекман І.С. Вплив біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на структурні зміни ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / І.С. Чекман, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В. Черкасова, Т.В. Куфтирева // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2008. – № 3. – С. 54-58. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз отриманих даних, написання статті).

5. Чекман І.С. Вплив біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на структурні зміни епітелію ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / І.С. Чекман, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В. Черкасова, Л.К. Горовенко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2008. – № 4. – С. 36-42. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз отриманих даних, написання статті).

6. Борисенко А.В. Ультраструктурні зміни нервів ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Вісник морфології. – 2008. – № 14 (2). – С. 275-280. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).

7. Черкасова О.В. Структурні зміни ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину / О.В. Черкасова, К.В. Сергієнко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2008. – № 3. – С. 235. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовка публікації до друку).

8. Борисенко А.В. Структурні зміни артеріальних кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5 – С. 155-157. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз та узагальнення отриманих даних, написання статті).

9. Борисенко А.В. Зміни артеріальних кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 4. – С. 416. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовка публікації до друку).

10. Борисенко А.В. Структурні зміни артерій та артеріол ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Актуальні питання профілактики і лікування стоматологічних захворювань. Матеріали науково-практичної конференції стоматологів Закарпаття з міжнародною участю 16-17 квітня 2010 року. – С. 66-69. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовка публікації до друку).

11. Борисенко А.В. Структурні зміни кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Новини стоматології. – 2011. – № 1. – С. 60-63. (\* проведення огляду літератури, участь у постановці експерименту, написання статті).

12. Черкасова О.В. Зміни лімфатичних судин ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину / О.В. Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С. 284-285.

13. Черкасова О.В. Морфологічні та клінічні прояви ефективності тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології. Матеріали 3-го наукового симпозіуму. – Чернівці: БДМУ, 2012. – С. 197-198.

14. Черкасова О.В. Ефективність тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Теоретические и практические аспекты современной медицины. Материалы 84-й международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Симферополь, 2012. – С. 244.

15. Черкасова О.В. Комплексний підхід при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С.295.

16. Черкасова О.В. Тіотриазолін при комплексному лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 161-162.

17. Черкасова О.В. Стан ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В. Черкасова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16, №1. – С. 159-163.

18. Черкасова О.В. Структурні зміни ясен при лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією за допомогою тіотриазоліну / О.В. Черкасова // *Biomedical and biosocial antropology*. – 2012. – № 18. – С. 33-35.

19. Черкасова О.В. Ультраструктура ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В. Черкасова // *Український морфологічний журнал*. – 2012. – Т. 10, №2. – С. 169-174.

## АНОТАЦІЯ

Черкасова О.В. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22. – стоматологія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2012.

Дисертація присвячена розробці схеми комплексної терапії та обґрунтуванню ефективності цілеспрямованого застосування метаболічних препаратів тіотриазоліну і кверцетину, а також препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» для лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

При експериментальному доклінічному дослідженні методами світлової та електронної мікроскопії на 60 щурах лінії SHR (щурах з спонтанною артеріальною гіпертензією) встановлено, що провідним фактором змін ясен при артеріальній гіпертензії є апоптоз функціонально різних клітин ясен, фенотипові зміни міоцитів дрібних артерій та артеріол, розлади мікроциркуляції, ураження нервів (які підсилюються під впливом бета-адреноблокатора біпролола). З'ясовано, що з двох застосованих у цьому випадку метаболічних препаратів (тіотриазоліну та кверцетину) саме тіотриазолін проявляє свої лікувальні та протекторні антиапоптозні властивості (які ізольовано, так і в комбінації з біпрололом). Зазначене дозволяє вважати патогенетично обґрунтованим застосування тіотриазоліну у комплексній терапії патології пародонту, асоційованій з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Клініко-лабораторними та морфологічними (світлова та електронна мікроскопія біоптатів ясен) методами у 86 чоловіків віком від 23 до 44 років визначено, що запропонована оптимізація комплексної одночасної терапії генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії (з включенням тіотриазоліну і «Силіксу») позитивно впливає на всі чотири характерні ознаки (симптомокомплекси) генералізованого пародонтиту I-II ступеня і має особливо виразну дію на симптоматичний гінгівіт та пародонтальну кишеню. Тіотриазолін при лікуванні генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії діє як інгібітор некрозу, апоптозу та зроговіння клітин ясен.

Застосовані у комплексному лікуванні тіотриазолін та «Силікс» діють, як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій мастоцитів ясен – головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення при генералізованому пародонтиті.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, артеріальна гіпертензія, ясна, комплексне лікування, біпролол, тіотриазолін.

## АННОТАЦІЯ

Черкасова Е.В. Комплексное лечение генерализованного пародонтита у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией. – 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, 2012.

Диссертация посвящена разработке схемы комплексной терапии и обоснованию эффективности целенаправленного применения метаболитических препаратов тиотриазолина и кверцетина, а также препарата сорбционно-детоксикационного действия «Силікс» для лечения генерализованного пародонтита у пациентов молодого возраста с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией.

При экспериментальном исследовании методами световой и электронной микроскопии на 60 крысах линии SHR (крысах со спонтанной артериальной гипертензией) выяснены структурные механизмы развития патологии дёсен при артериальной гипертензии и установлено, что применение рациональной терапии с использованием тиотриазолина повышает эффективность лечения обоих патологических состояний, а также позволяет уменьшить количество и степень выраженности нежелательных последствий применяя наиболее широко используемого в настоящее время антигипертензивного препарата бипролола. Показано, что ведущим фактором структурных изменений десны крыс со спонтанной артериальной гипертензией является апоптоз функционально различных клеток десны, который усиливается под влиянием бета-адреноблокатора бипролола. Примененный с лечебной целью тиотриазолин в этом случае проявляет свои антиапоптозные свойства (как изолировано, так и в комбинации с бипрололом). Определено, что под влиянием бипролола происходит дифференциация миоцитов артерий и артериол десны с контракционного в синтетический фенотип, что приводит к усугублению нарушений микроциркуляции (за счет утраты миоцитами возможности активно регулировать кровоток в микрососудах). В этих условиях тиотриазолин проявляет свои адаптогенные свойства (в частности, как ингибитор клеточной атипии миоцитов артерий и артериол десны). Для нервов десны крыс со спонтанной артериальной гипертензией характерным являются изменения нейролеммоцитов (и их апоптоз), нарушения структуры миелиновых оболочек, перестройка и разрушение цитоскелета осевых цилиндров. Эти патологические проявления нивелируются применением

тиотриазолина, который действует как антиапоптозный (по отношению к нейролеммоцитам), нейростабилизирующий (по отношению к элементам цитоскелета) и барьеросохраняющий (по отношению к структурам периневрального барьера) нейропротектор. Полученные данные доказывают целесообразность применения титриазолина для коррекции сосудисто-нервной дистрофии пародонта и, таким образом, для лечения генерализованного пародонтита.

Клинико-лабораторными и морфологическими (световая и электронная микроскопия биоптатов десны) методами у 86 мужчин в возрасте от 23 до 44 лет показана эффективность предложенного алгоритма комплексного лечения генерализованного пародонтита I-II степени у пациентов с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией, который (примененный одновременно с антигипертензивной терапией) предусматривает: профессиональную гигиену полости рта; устранение раздражающих факторов и травматической окклюзии; применение тиотриазолина в таблетированной форме и препарата «Силикс» в виде аппликаций на дёсна и инстилляций в пародонтальные карманы. Проведенная формализованная субъективная характеристика и объективные критерии состояния пародонта во всех обследованных группах пациентов показали, что позитивный эффект (клиническое благополучие) с довольно продолжительной ремиссией (стабилизация состояния клинического благополучия) наблюдается в случае применения комплексного лечения. Установлено, что индексные показатели (индекс гигиены, РМА, пародонтальный индекс, вакуумная проба по В.И. Кулаженко) являются достоверно лучшими у пациентов до получения ими комплексного лечения, чем у пациентов через 6 месяцев после лечения бипролола. Это свидетельствует о неблагоприятном влиянии бипролола на динамику течения генерализованного пародонтита у пациентов с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией. Применение комплексного лечения обеспечило достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение индексных показателей у пациентов, которые получили комплексное лечение. Стабильность этих показателей через 6 месяцев после комплексного лечения свидетельствует не только о продолжительном лечебном эффекте, но также является результатом протекторного действия тиотриазолина. Морфологические данные показывают, что примененный в комплексном лечении тиотриазолин действует как ингибитор апоптоза, некроза и избыточного ороговения в эпителии десны и, таким образом, обеспечивает лечение генерализованного пародонтита, а также осуществляет коррекцию неблагоприятного влияния антигипертензивной терапии на ткани десны. Вместе тиотриазолин и «Силикс» действуют как противовоспалительные препараты, направленные на торможение патологических реакций мастоцитов – главных эффекторных клеток инициальной фазы альтерации и воспаления слизистой оболочки.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, артериальная гипертензия, десна, комплексное лечение, бипролол, тиотриазолин.