

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БЕЖУК ЮЛІЯ АНДРІЇВНА

УДК: 616.311.2-002.153-036.12-06:616.322-002.2]-07-08-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ
НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ**

221 Стоматологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ю.А. Бежук

Науковий керівник: Мартовлос Олеся Іванівна, доктор медичних наук, професор.

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Бежук Ю.А. «Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту» – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – «Стоматологія» – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2024.

Запальні захворювання тканин пародонта визнані домінуючими у загальній структурі патологічних процесів порожнини рота. Згідно даних ВООЗ високий рівень гінгівіту і пародонтиту простежується однаковою мірою як в дорослих пацієнтів (у віці 35-44 роки – 65-98,5%), так у підлітків та осіб молодого віку (15-19 років – 55-89%). Взаємозв'язок патологічних процесів, що відбуваються у тканинах пародонтального комплексу і глотки, має велике значення з огляду на схожість їх етіологічних та патогенетичних ланок. Зазначені патологічні процеси можуть бути причиною порушення рівноваги між умовно-патогенною мікрофлорою і місцевими та загальними чинниками імунного захисту та зумовлювати розвиток інфекційних та запальних захворювань. Рекурентний тонзиліт поширений в усіх вікових групах і посідає одне з перших місць у структурі ЛОР-патології (від 23,7-35% до 54-79% випадків).

Незважаючи на те, що у рамках сучасного фармацевтичного ринку представлена велика кількість препаратів для місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонта і патології ротоглотки, не втрачає актуальності розробка патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних схем із залучанням препаратів, які б вплинули на зменшення рецидивів (профілактика загострень) та володіли здатністю забезпечення стійкої ремісії патологічного процесу в тканинах пародонта.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта при рекурентному тонзиліті з позицій імунологічних аспектів, шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту у

пацієнтів основної та порівняльної груп, а також визначення імунологічних показників, особливостей мікробіоценозу ротоглотки та ясенної борізки. Також важливим етапом даної дисертаційної роботи було розпрацювання та проведення доклінічних мікробіологічних досліджень та досліджень на клітинних культурах *in vitro* патогенетично спрямованої екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД). За допомогою клінічних та лабораторних методів у пацієнтів основної групи з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту, було доведено ефективність лікувально-профілактичного комплексу з включеною у нього ГКГНД.

Відповідно до визначених завдань та поставленої мети нами було обстежено 90 пацієнтів віком від 19 до 40 років на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня». Загальну інформацію щодо наявності діагнозу «рекурентний тонзиліт» одержували під час аналізу «Медичної карти стаціонарного хворого» (003/0). З числа обстежених пацієнтів із рекурентним тонзилітом у 77 осіб (85,5 %) було виявлено хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ). З решти 13-ти осіб – у 4-х виявлено хронічний генералізований пародонтит початкового ступеня тяжкості, у 6-х – генералізований пародонтит I ступеня тяжкості, у 3-х – генералізований пародонтит II ступеня тяжкості. Подальше стоматологічне обстеження, інексна діагностика та лікувально-профілактичні заходи проводилися на кафедрі терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для формування групи порівняння серед пацієнтів, які звернулися за стоматологічною допомогою з різних причин на кафедру терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, було відібрано 51 пацієнта з ХКГ без ознак тонзилогенних захворювань. Таким чином, у дослідженні взяло участь 128 осіб, з яких було сформовано дві групи: основну, до якої увійшли 77 хворих із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, та порівняльну, яку склала 51 особа із ХКГ, не обтяженого тонзиллярною інфекцією.

При з'ясуванні основних клінічних симптомів перебігу ХКГ встановлено, що пацієнти за умов рекурентного тонзиліту мали більш виражений та інтенсивніший характер патологічних змін в тканинах ясен, а саме: у пацієнтів основної групи явища яскравої гіперемії та набряк ясенних сосочків на тлі збільшених мигдаликів з такою ж застійною гіперемією, спостерігали у $68,83 \pm 5,31\%$ пацієнтів, що у 1,8 рази перевищувало показники групи порівняння ($39,22 \pm 6,90\%$, $p < 0,01$). У $71,43 \pm 5,18\%$ пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту діагностували виражену кровоточивість ясенних сосочків, у групі порівняння відсоток осіб із значною кровоточивістю був у 1,7 рази меншим ($43,14 \pm 7,00\%$ $p < 0,01$). Пацієнтів з помірною кровоточивістю міжзубних сосочків в основній групі було достовірно менше, ніж у групі порівняння ($56,86 \pm 7,00\%$ проти $28,57 \pm 5,18\%$ у основній групі, $p < 0,01$). Пацієнтів з помірною кровоточивістю міжзубних сосочків в основній групі було достовірно менше, ніж у групі порівняння ($56,86 \pm 7,00\%$ проти $28,57 \pm 5,18\%$ у основній групі, $p < 0,01$). Пацієнти основної групи ($63,64 \pm 5,51\%$) скаржились на відчуття свербіння у яснах. У групі порівняння таких осіб було у 1,8 рази менше ($35,29 \pm 6,76\%$, $p < 0,01$). Больові відчуття у яснах, особливо при натисканні на них, відчували $66,23 \pm 5,42\%$ пацієнтів із ХКГ, асоційованим із тонзилітом. Особи без супутньої патології на дискомфорт у ділянці ясен скаржились у 1,6 рази менше ($41,18 \pm 6,96\%$, $p < 0,05$). Однією з основних скарг пацієнтів обох груп дослідження була наявність галітозу, проте у основній групі відчутний неприємний запах з рота зауважували $72,73 \pm 5,11\%$ осіб, у групі порівняння відсоток осіб із галітозом був у 1,8 рази меншим ($39,22 \pm 6,90\%$, $p < 0,01$).

Згідно критеріїв оцінювання індексу РМА, референтне значення індексу в пацієнтів основної групи ($51,77 \pm 6,80\%$) знаходилось на нижній межі важкого ступеня запалення у пародонті, тоді як у осіб групи порівняння відзначали середній ступінь запального процесу ясен ($35,56 \pm 4,82\%$, $p < 0,01$). Усереднений показник індексу кровоточивості ясенних сосочків РВІ у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту ($0,86 \pm 0,07$ бали) у 1,6 рази перевищував значення, що були отримані у пацієнтів без супутньої патології ($0,52 \pm 0,05$ бали) із достовірністю $p < 0,01$. Референтне значення гігієнічного індексу ОНІ-S у обох групах відповідало «задовільній» гігієні порожнини рота, проте показник

основної групи був у 1,4 рази вищим, ніж у групі порівняння ($1,47 \pm 0,11$ бали та $1,08 \pm 0,08$ бали відповідно, $p < 0,01$).

З метою визначення видового спектру і частоти виявлення мікроорганізмів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки було проведено мікробіологічне дослідження 77 пацієнтам групи А (основної групи) з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, 51 пацієнтові з ХКГ з групи Б (група порівняння) та групи В, яка слугувала контролем та включала 10 стоматологічно та соматично здорових пацієнтів. Встановлено, що бета-гемолітичні стрептококи групи А виявили у $97,40 \pm 1,82\%$ проти $25,49 \pm 6,16\%$ у групі Б, $p_1 < 0,01$ на слизовій оболонці зіву та $68,83 \pm 5,31\%$ проти $25,49 \pm 6,16\%$ у групі Б, $p_1 < 0,01$ – у ясенній боріздки. У осіб групи В бета-гемолітичні стрептококи були присутні в кількості від 10^4 до 10^5 КУО/мл, що дозволяло розглядати їх присутність як носійство на тлі повної відсутності цих мікроорганізмів у ясенній боріздки пацієнтів цієї ж групи В. Мікроорганізм *Str. pyogenes* виявляли на слизовій ротоглотки та мигдаликів пацієнтів групи А у 2,9 рази частіше, ніж у групі Б ($62,34 \pm 5,56\%$ та $21,57 \pm 5,81\%$ відповідно, $p_1 < 0,01$). У осіб з групи контролю В піогенний стрептокок не виділяли. Мораксели у осіб групи А простежувались у 4,2 рази частіше, ніж у групі Б ($24,67 \pm 4,94\%$ проти $5,88 \pm 3,32\%$, $p_1 < 0,01$). *Pseudomonas aeruginosa* та *K. pneumoniae* було виділено у $15,58 \pm 4,16\%$ обстежених пацієнтів тільки групи А. Кількість фузобактерій у групі А була у 1,9 рази вищою, ніж у групі Б ($38,96 \pm 5,59\%$ проти $19,61 \pm 5,61\%$, $p_1 < 0,01$). Мікроорганізми *Rothia sp* та *A. haemolyticum* зустрічались у біотопах зіву групи А у 4,3 та 5,6 рази частіше порівняно з групою Б, $p_1 < 0,01$. У $19,48 \pm 4,54\%$ пацієнтів тільки групи А у ясенній боріздки було ідентифіковано *Rothia pp.* та *A. haemolyticum* ($20,77 \pm 4,65\%$). *Candida spp* виявляли у групі А ($58,44 \pm 5,65\%$), порівняно з групою Б та В ($35,29 \pm 6,76\%$ проти $10,00 \pm 2,08\%$, $p < 0,01$) у біотопі зіву та у $49,35 \pm 5,73\%$ осіб групи А та у $31,37 \pm 6,56\%$ групи Б у ясенній боріздки. Інші представники аеробної мікрофлори – *S. aureus*, *S. epidermidis*, було представлено у $14,28 \pm 4,01\%$ та $27,27 \pm 5,11\%$ обстежених групи А. У групі Б дані види виявляли у суттєво меншій кількості осіб ($3,92 \pm 2,24\%$ та $13,72 \pm 4,86\%$, $p_1 < 0,01$).

У вищезазначених груп дослідження також проводили імунологічні дослідження. Встановлено, що рівень секреторного імуноглобуліну класу А у ротоглотковому секреті (РГС) обстежених пацієнтів групи А суттєво перевищував аналогічні показники у групах Б і В (за середніми значеннями – $4,3 \pm 0,21$ г/л, $0,55 \pm 0,06$ г/л та $2,15 \pm 0,13$ г/л відповідно, $p < 0,05$). У РГС пацієнтів групи А простежено найвищий рівень α - та γ -інтерферону, порівняно з групами Б і В: $201 \pm 23,45$ пг/мл та $180 \pm 16,73$ пг/мл проти $20,00 \pm 2,11$ пг/мл та $60,00 \pm 6,28$ пг/мл у групі Б, $p_1 < 0,01$; та $29,00 \pm 3,04$ пг/мл і $20,50 \pm 2,34$ пг/мл у групі В, $p < 0,01$. Концентрація імунних комплексів (ІК) у РГС осіб групи Б виявилась найвищою – $50,00 \pm 5,13$ од.опт.щ, у той час як у групі А значення були у 2 рази меншими – $24,90 \pm 2,53$ од.опт.щ, $p_1 < 0,01$, а у пацієнтів групи В – у 3,3 рази меншим ($15,00 \pm 1,18$ од.опт.щ, $p < 0,01$). У групі А, мало місце значного підвищення ($p < 0,01$) рівнів імуноглобулінів класів (М, G, А, Е) порівняно з іншими групами. ЦіК були найвищими у групі А ($132,0 \pm 21,50$ од.опт.щ.), у групі Б – у 1,4 рази нижчими ($93,0 \pm 10,00$ од.опт.щ., $p < 0,01$), у групі В спостерігали найнижчі показники ЦіК у сироватці крові ($44,0 \pm 5,00$ од.опт.щ., $p < 0,01$). Цитокинові (ІЛ- 1β та інтерферон- γ) реакції змінювались у групах А ($53,34 \pm 7,87$ пг/мл та $45,52 \pm 6,12$ пг/мл) і Б ($38,57 \pm 5,36$ пг/мл та $34,43 \pm 4,87$), проте у групі А вони були суттєво підвищеними, $p < 0,01$. Таким чином, можна висловити припущення, що високі показники зазначених цитокинів були зумовлені вираженим запальним процесом слизової оболонки ясен, глотки та піднебінних мигдаликів.

З метою підвищення ефективності лікування та профілактики ХКГ у пацієнтів на рекурентний тонзиліт, що увійшли в основну групу, було розпрацьовано алгоритм лікувально-профілактичних заходів, у який було включено застосування патогенетично спрямованої гелевої композиції (ГКГНД). За схемою лікування 77 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту були розподілені на дві групи (основну та групу порівняння). У пацієнтів основної групи (39 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту) проводилося лікування згідно розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу, що включав розроблену гелеву композицію ГКГНД та додаткове призначенням таблетованого

засобу для розсмоктування «Гексаліз» та вітамінного комплексу «Супрадин Імуно Форте». У групі порівняння (38 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту) лікування проведено згідно загальноприйнятих протоколів надання медичної допомоги МОЗ України за спеціальністю «Терапевтична стоматологія» та додатковим призначенням препарату «Аскорутин».

Клінічні результати (відразу після лікування) ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту згідно розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів основної групи показали суттєве покращення стану тканин пародонта: зникали болючість в яснах, неприємний запах з порожнини рота; простежувалась нормалізація кольору, консистенції та конфігурації міжзубних сосочків; ясна набували блідо-рожевого кольору. Значення індексу РМА засвідчувало ліквідацію запального процесу в тканинах ясен ($0,61 \pm 0,07\%$ проти $4,09 \pm 0,32\%$ у групі порівняння, $p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи значення індексу РВІ зменшувалися у 10,75 разів до $0,08 \pm 0,01$ бала ніж до лікування, $p < 0,01$ проти $0,27 \pm 0,03$ бали у групі порівняння, $p < 0,05$. Значення гігієнічного індексу ОНІ-S ($0,61 \pm 0,06$ бали) відповідали критерію «добра» гігієна. Застосування традиційних методів лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту у групі порівняння хоч і призвело до покращення гігієни ротової порожнини у найближчі терміни спостереження, проте у всіх лікувальних періодах рівень гігієни порожнини рота характеризувався як «задовільний».

У віддалені терміни (через 1 та 6 місяців після лікування) значення індексу РМА в основній групі засвідчували відсутність запального процесу в тканинах ясен ($0,64 \pm 0,07\%$, та $0,80 \pm 0,08\%$, відповідно, $p < 0,01$ проти $7,25 \pm 0,33\%$, та $8,52 \pm 0,36\%$ – у групі порівняння, $p > 0,05$). Показник індексу кровоточивості РВІ у пацієнтів основної групи залишався на тому ж рівні, що і безпосередньо після лікування ($0,07 \pm 0,01$ бали, та $0,09 \pm 0,01$ бали, відповідно, $p < 0,01$). Значення індексу РВІ було достовірно вищим у групі порівняння на усіх термінах спостереження. Рівень індексу ОНІ-S становив $0,63 \pm 0,06$ бали, та $0,72 \pm 0,09$ бали,

відповідно, $p < 0,01$ проти $1,15 \pm 0,10$ бала та $1,28 \pm 0,12$ бала у групі порівняння, $p > 0,05$.

Позитивним ефектом лікування пацієнтів основної групи стало пригнічення з мікробіоценозів задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки одного із найбільш патогенних стрептококів – *Str. pyogenes* відразу після лікування та 1 місяць після нього та збудника інфекцій ЛОР-органів – *S. pneumoniae*, впродовж усіх термінів спостереження. Також простежувалося зникнення представників факультативно-анаеробної мікрофлори *Rothia sp*, *A. haemolyticum*, бактерій родини *Actinomycetaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, та грибів роду *Candida* з мікробного пейзажу як зіву і мигдаликів, так і з ясенної боріздки. У віддалені терміни лікування в основній групі спостерігали симбіотну мікрофлору: відсоток виділення *S. salivarius* з ясенної боріздки складав $60,25 \pm 7,94\%$, $p < 0,01$. У групі порівняння даний вид простежувався у $42,24 \pm 8,12\%$, що було у 1,4 рази менше ніж в основній групі, $p < 0,01$. Проте зауважували незначне зростання в біотопі ясенної боріздки кількості бета-гемолітичних стрептококів в основній групі (розглядали як носійство) та в групі порівняння ($5,22 \pm 0,65\%$, $p < 0,01$). А також незначне зростання *S. aureus* ($0,27 \pm 0,04\%$, $p < 0,01$), бактерій родини *Actinomycetaceae* ($1,15 \pm 0,07\%$, $p < 0,01$) та грибів роду *Candida* ($0,96 \pm 0,05\%$, $p < 0,01$) у мікробіоценозах задньої стінки глотки та мигдаликів.

Відзначали суттєве зменшення рівня імуноглобуліну класу sIgA у РГС пацієнтів основної групи, показник, якого був у межах $4,33 \pm 0,21$ г/л до лікування та $1,58 \pm 0,10$ г/л у віддалені терміни, відповідно $p < 0,01$ проти $4,32 \pm 0,21$ г/л та $3,26 \pm 0,17$ г/л у групі порівняння, $p < 0,01$. Вміст імуноглобулінів класів М, G, А та Е у сироватці крові, включаючи реакіновий вид достовірно зменшився у обох групах, проте у основній групі значення були нижчими, ніж у групі порівняння, що вказувало на зниження сенсibiliзації даної категорії пацієнтів. Зниження концентрації прозапального інтерлейкіну-1 β в різні терміни лікування в пацієнтів основної групи ($26,13 \pm 3,56$) відразу після лікування, $27,29 \pm 3,58$ пг/мл – 1 міс. після лікування, $30,32 \pm 4,06$ пг/мл – 6 міс. після лікування, $p < 0,01$.) і регуляторного противірусного γ -інтерферону ($24,23 \pm 3,15$ пг/мл відразу після

лікування, $23,28 \pm 3,12$ пг/мл - 1 міс. після лікування, $27,03 \pm 3,22$ пг/мл – 6 міс. після лікування, $p < 0,01$.), свідчило про зниження мікробно-вірусного навантаження на слизову оболонку тканин ясен та лімфоїдну тканину піднебінних мигдаликів. Зниження ЦК та ІК, як одних з важливих патогенетичних чинників розвитку хронічного катарального гінгівіту, вказувало на згасання запального процесу та ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу в пацієнтів основної групи.

При дії основних складників розпрацьованої гелевої композиції (ГКГНД) на *in vitro* клітини піднебінних мигдаликів, знижувався вміст прозапальних чинників: інтерлейкіну- 1β та імунних комплексів. Разом з тим, гелева композиція стимулювала продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізіну-О, стимулюючи таким чином продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу.

Клінічна апробація отриманих результатів щодо особливостей клінічного перебігу, мікробіоценозу ротоглотки і ясенної боріздки, а також імунологічних показників місцевого та загального імунітету у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, стала основою для встановлення тісного взаємозв'язку між тканинами пародонтального комплексу та ротоглотки.

Клінічна ефективність розпрацьованих нами лікувально-профілактичних заходів із застосуванням ГКГНД повною мірою забезпечує ремісію патологічного процесу в тканинах пародонта та ротоглотки.

Ключові слова: рекурентний тонзиліт, хронічний катаральний гінгівіт, тканини пародонта, локальний та системний імунітет, мікрофлора ясенної борозни та зіву, клітинні технології *in vitro*, гелева композиція, лікувально-профілактичний комплекс.

SUMMARY

Bezhuk Yu.A. «Features of the clinical course, treatment and prevention of chronic catarrhal gingivitis with concurrent recurrent tonsillitis». – Manuscript.

Dissertation for a scientific degree of Doctor of Philosophy, specialty 221 "Dentistry" – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

Inflammatory diseases of periodontal tissues are recognized as dominant in the overall structure of pathological processes in the oral cavity. According to WHO data, a high level of gingivitis and periodontitis is observed to the same extent in adult patients (aged 35-44 years - 65-98.5%), and in teenagers and young adults (15-19 years old - 55-89%). The relationship of pathological processes occurring in the tissues of the periodontal complex and the pharynx is of great importance given the similarity of their etiological and pathogenetic links. Thus, these pathological processes can lead to a violation of the balance between conditionally pathogenic microflora and local and general factors of immune protection and to the development of infectious and inflammatory diseases. Recurrent tonsillitis is common in all age groups and occupies one of the first places in the structure of ENT pathology (from 23.7-35% to 54-79%).

Despite the fact that the modern pharmaceutical market presents a large number of drugs for the local treatment of inflammatory diseases of periodontal tissues and oropharyngeal pathology, the development of pathogenetically based treatment and prevention schemes with the involvement of drugs that would affect the reduction of relapses (prevention of exacerbations) and had the ability to ensure stable remission of the pathological process in the periodontal tissues.

The aim of our study was to increase the effectiveness of complex treatment and prevention of periodontal diseases in recurrent tonsillitis from the standpoint of immunological aspects, by studying the features of the clinical course of chronic catarrhal gingivitis in patients with recurrent tonsillitis in the main group and the comparison group, by determining the features of the microbiocenosis of the

oropharynx and gingival groove, as well as immunological indicators in a selected group of patients. Also, an important stage in our research was to develop and conduct preclinical microbiological and *in vitro* cell culture studies of a pathogenetically directed extemporaneous periodontal gel composition based on sodium hyaluronate and decamethoxine (GCSHD). With the help of clinical and laboratory methods, in patients of the main group with chronic catarrhal gingivitis with concurrent recurrent tonsillitis, the effectiveness of the treatment-prophylactic complex with (GCSHD) included in it was proven.

In addition, 90 people aged 19 to 40 were examined at the ENT department of the Lviv Regional Clinical Hospital for the defined tasks and the set goal. General information about the presence of a diagnosis of "recurrent tonsillitis" was kept during the analysis of the "Medical card of a hospital patient" (003/0). Among the examined patients with recurrent tonsillitis, chronic catarrhal gingivitis (CCG) was detected in 77 people (85.5%). Of the remaining 13 people, 4 had chronic generalized periodontitis of initial severity, 6 had generalized periodontitis of the 1st degree of severity, and 3 had generalized periodontitis of the 2nd degree of severity. Further dental examination, needle diagnostics and curative and preventive measures were carried out at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Dentistry of the FPGE of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. To form a comparison group among patients who sought dental care for various reasons at the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Dentistry of the FPGE, 51 patients with CCG without signs of tonsillogenic diseases were selected. Thus, 128 people took part in the study, from which two groups were formed: the main one, which included 77 patients with CCG with concurrent recurrent tonsillitis, and the comparative group, which consisted of 51 people with CCG not burdened by tonsillar infection.

When clarifying the main clinical symptoms of the course of CCG, it was established that patients with recurrent tonsillitis had a more pronounced and more intense nature of pathological changes in the tissues of the gums, namely: in the patients of the main group, the phenomenon of bright hyperemia and swelling of the gingival papillae against the background of enlarged tonsils with the same stagnant hyperemia

was observed in $68.83 \pm 5.31\%$ of patients, which was 1.8 times higher than the indicators of the comparison group ($39.22 \pm 6.90\%$, $p < 0.01$). In $71.43 \pm 5.18\%$ of patients with CCG with concurrent recurrent tonsillitis, pronounced bleeding of the gingival papillae was diagnosed, in the comparison group the percentage of people with significant bleeding was 1.7 times lower ($43.14 \pm 7.00\%$ $p < 0.01$). There were significantly fewer patients with moderate interdental papilla bleeding in the main group than in the comparison group ($56.86 \pm 7.00\%$ vs. $28.57 \pm 5.18\%$ in the main group, $p < 0.01$). Patients of the main group ($63.64 \pm 5.51\%$) complained of itching in the gums. In the comparison group, there were 1.8 times fewer such persons ($35.29 \pm 6.76\%$, $p < 0.01$). Painful sensations in the gums, especially when pressing on them, were felt by $66.23 \pm 5.42\%$ of patients with CCG associated with tonsillitis. Persons without accompanying pathology complained of discomfort in the gum area 1.6 times less ($41.18 \pm 6.96\%$, $p < 0.05$). One of the main complaints of patients in both research groups was the presence of halitosis, however, in the main group, $72.73 \pm 5.11\%$ of people noticed a noticeable unpleasant odor from the mouth, in the comparison group, the percentage of people with halitosis was 1.8 times lower ($39.22 \pm 6.90\%$, $p < 0.01$).

According to the evaluation criteria of the PMA index, the reference value of the index in the patients of the main group ($51.77 \pm 6.80\%$) was at the lower limit of the severe degree of inflammation in the periodontium, while in the comparison group, the average degree of the inflammatory process of the gums was noted ($35.56 \pm 4.82\%$, $p < 0.01$). The average indicator of the bleeding index of the gingival papillae PBI in patients with CCG with concurrent recurrent tonsillitis (0.86 ± 0.07 points) was 1.6 times higher than the values obtained in patients without concomitant pathology (0.52 ± 0.05 points) with reliability $p < 0.01$. The reference value of the OHI-S hygiene index in both groups corresponded to "satisfactory" oral hygiene, but the indicator of the main group was 1.4 times higher than that of the comparison group (1.47 ± 0.11 points and 1.08 ± 0.08 points respectively, $p < 0.01$).

In order to determine the species spectrum and the frequency of detection of microorganisms of the back wall of the pharynx, palatine tonsils, and gingival groove, a microbiological study was conducted on 77 patients of group A (the main group) with

CHC on the background of recurrent tonsillitis of the pharynx, palatine tonsils, and gingival groove, a microbiological study was conducted on 77 patients of group A (main group) with CCG with concurrent recurrent tonsillitis, 51 patients with CCG from group B (comparison group) and group B, which served as a control and included 10 dentally and somatically healthy patients. It was established that beta-hemolytic streptococci of group A were detected in $97.40 \pm 1.82\%$ against $25.49 \pm 6.16\%$ in group B, $p < 0.01$ on the mucous membrane of the pharynx and $68.83 \pm 5.31\%$ against $25.49 \pm 6.16\%$ in group B, $p < 0.01$ - in the gingival groove. In individuals of group B, beta-hemolytic streptococci are present in the amount of 10^4 to 10^5 CFU/ml, which made it possible to consider their presence as a carrier against the background of the full group of these microorganisms in the gingival struggle of this group B. *Str. pyogenes* was detected on the mucous membrane of the oropharynx and tonsils of patients of group A 2.9 times more often than in group B ($62.34 \pm 5.56\%$ and $21.57 \pm 5.81\%$, respectively, $p < 0.01$). Pyogenic streptococcus was not isolated from persons from control group B. *Moraxella* in individuals of group A was observed 4.2 times more often than in group B ($24.67 \pm 4.94\%$ vs. $5.88 \pm 3.32\%$, $p < 0.01$). *Pseudomonas aeruginosa* and *K. pneumoniae* were isolated in $15.58 \pm 4.16\%$ of examined subjects of only group A. The number of fusobacteria in group A was 1.9 times higher than in group B ($38.96 \pm 5.59\%$ against $19.61 \pm 5.61\%$, $p < 0.01$). Microorganisms *Rothia* sp and *A. haemolyticum* were found in the pharynx biotopes of group A 4.3 and 5.6 times more often compared to group B, $p < 0.01$. In $19.48 \pm 4.54\%$ of patients of group A only, *Rothia* sp. and *A. haemolyticum* ($20.77 \pm 4.65\%$) were identified in the gingival groove. *Candida* spp was detected in group A ($58.44 \pm 5.65\%$), compared to groups B and B ($35.29 \pm 6.76\%$ vs. $10.00 \pm 2.08\%$, $p < 0.01$) in the biotope of the pharynx and in $49.35 \pm 5.73\%$ of individuals of group A and $31.37 \pm 6.56\%$ of group B in the gingival groove. Other representatives of the aerobic microflora *S. aureus*, *S. epidermidis* were present in $14.28 \pm 4.01\%$ and $27.27 \pm 5.11\%$ of the examined subjects of group A, in group B these species were detected in a significantly smaller number of individuals ($3.92 \pm 2.24\%$ and $13.72 \pm 4.86\%$, $p < 0.01$).

Immunological studies were also performed in the above research groups. It was established that the level of secretory immunoglobulin of class A in the oropharyngeal secretion (ORG) of the examined patients of group A significantly exceeded similar indicators in groups B and B (on average values - 4.3 ± 0.21 g/l, 0.55 ± 0.06 g/l and 2.15 ± 0.13 g/l, respectively, $p < 0.05$). The highest level of α - and γ -interferon was observed in the ORG of patients of group A, compared to groups B and B: 201 ± 23.45 pg/ml and 180 ± 16.73 pg/ml versus 20.00 ± 2.11 pg/ml and 60.00 ± 6.28 pg/ml in group B, $p < 0.01$; and 29.00 ± 3.04 pg/ml and 20.50 ± 2.34 pg/ml in group B, $p < 0.01$. The concentration of immune complexes (IC) in the ORG of individuals of group B turned out to be the highest - 50.00 ± 5.13 units.opt.sh, while in group A the values were 2 times lower - 24.90 ± 2.53 units. opt.sh, $p < 0.01$, and in patients of group B – 3.3 times less (15.00 ± 1.18 units of opt.sh, $p < 0.01$). In group A, there was a significant increase ($p < 0.01$) in the levels of immunoglobulin classes (M, G, A, E) compared to other groups. Circulating immune complexes (CIC) were the highest in group A (132.0 ± 21.50 units of opt.sh.), in group B – 1.4 times lower (93.0 ± 10.00 units of opt.sh., $p < 0.01$), group B had the lowest CIC values in blood serum (44.0 ± 5.00 units, $p < 0.01$). Cytokine (IL- 1β and interferon- γ) responses varied in groups A (53.34 ± 7.87 pg/ml and 45.52 ± 6.12 pg/ml) and B (38.57 ± 5.36 pg/ml ml and 34.43 ± 4.87), however, they were significantly increased in group A, $p < 0.01$. Thus, it can be assumed that the high levels of these cytokines were due to the pronounced inflammatory process of the mucous membrane of the gums, pharynx, and palatine tonsils.

In order to improve the effectiveness of treatment and prevention of CCG in patients with recurrent tonsillitis included in the main group, an algorithm of therapeutic and preventive measures was developed, which included the use of a pathogenetically directed gel composition (GCSHD). According to the treatment scheme, 77 patients with CCG with concurrent recurrent tonsillitis were divided into two groups (the main group and the comparison group). The patients of the main group (39 patients with CCG with concurrent recurrent tonsillitis) were treated according to the treatment and prevention complex developed by us, which included the developed gel composition of GCSHD and the additional appointment of the tablet resorbing agent "Hexalize" and the

vitamin complex "Supradin Immuno Forte". In the comparison group (38 receptions with CCG with concurrent recurrent tonsillitis), the treatment was carried out according to the generally accepted protocols for the provision of medical care of the Ministry of Health of Ukraine in the specialty "Therapeutic dentistry" and the additional prescription of the drug "Ascorutin".

The clinical results (immediately after treatment) of CCG with concurrent recurrent tonsillitis in accordance with the developed treatment and prevention complex, the patients of the main group showed a significant improvement in the condition of the periodontal tissues: soreness in the gums, unpleasant odor from the oral cavity disappeared; the normalization of the color, consistency and configuration of the interdental papillae was observed; the gums acquired a pale pink color. The value of the PMA index testified to the elimination of the inflammatory process in the gum tissues ($0.61 \pm 0.07\%$ versus $4.09 \pm 0.32\%$ in the comparison group, $p < 0.05$).

In patients of the main group, the values of the PBI index decreased by 10.75 times to 0.08 ± 0.01 points compared to before treatment, $p < 0.01$ versus 0.27 ± 0.03 points in the comparison group, $p < 0.05$. The values of the OHI-S hygiene index (0.61 ± 0.06 points) corresponded to the criterion of "good" hygiene. Although the use of traditional methods of treatment of CCG with concurrent recurrent tonsillitis in the comparison group led to an improvement in oral hygiene in the near term of observation, the level of oral hygiene was characterized as "satisfactory" in all treatment periods.

In the long term (1 and 6 months after treatment), the values of the PMA index in the main group showed the absence of an inflammatory process in the gum tissue ($0.64 \pm 0.07\%$ and $0.80 \pm 0.08\%$, respectively, $p < 0.01$ against $7.25 \pm 0.33\%$, and $8.52 \pm 0.36\%$ in the comparison group, $p > 0.05$). The PBI bleeding index in patients of the main group remained at the same level as immediately after treatment (0.07 ± 0.01 points and 0.09 ± 0.01 points, respectively, $p < 0.01$). The value of the PBI index was significantly higher in the comparison group at all follow-up periods. The level of the OHI-S index was 0.63 ± 0.06 points and 0.72 ± 0.09 points, respectively, $p < 0.01$ against 1.15 ± 0.10 points and 1.28 ± 0.12 points in the comparison group, $p > 0.05$.

A positive effect of the treatment of patients in the main group was the elimination of one of the most pathogenic streptococci from the microbiocenoses of the back wall of the pharynx and palatine tonsils and gingival groove – *Str. pyogenes* immediately after treatment and 1 month after it and the causative agent of infections of ENT organs - *S. pneumoniae*, during all periods of observation. Disappearance of representatives of the facultatively anaerobic microflora *Rothia sp*, *A. haemolyticum*, bacteria of the family *Actinomycetaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and fungi of the genus *Candida* from the microbial landscape of the pharynx and tonsils, as well as the gingival sulcus. is also observed. During long-term treatment, symbiotic microflora was observed in the main group: the percentage of *S. salivarius* exit from the gingival groove was $60.25 \pm 7.94\%$, $p < 0.01$. In the comparison group, this type was observed in $42.24 \pm 8.12\%$, which is 1.4 times less than in the main group, $p < 0.01$. However, in the biotope of the gingival sulcus, a slight increase in the number of beta-hemolytic streptococci was noted in the main group (considered as a carrier) and the comparison group ($5.22 \pm 0.65\%$, $p < 0.01$). And also a slight increase in *S. aureus* ($0.27 \pm 0.04\%$, $p < 0.01$), bacteria of the *Actinomycetaceae* family ($1.15 \pm 0.07\%$, $p < 0.01$) and *Candida* fungi ($0.96 \pm 0.05\%$, $p < 0.01$).) in microbiocenoses of the back wall of the pharynx and tonsils.

A significant decrease in the level of immunoglobulin sIgA in the ORG of patients of the main group was noted, the indicator of which was within the range of 4.33 ± 0.21 g/l before treatment and 1.58 ± 0.10 g/l in the long term, respectively, $p < 0.01$ versus 4.32 ± 0.21 g/l and 3.26 ± 0.17 g/l in the comparison group, $p < 0.01$. The content of immunoglobulins of classes M, G, A and E in blood serum, including the reagin type, significantly decreased in both groups, however, in the main group, the values were lower than in the comparison group, which indicated a decrease in sensitization of this category of patients. Decrease in the concentration of pro-inflammatory interleukin- 1β in different periods of treatment in patients of the main group (26.13 ± 3.56) immediately after treatment, 27.29 ± 3.58 pg/ml – 1 month. after treatment, 30.32 ± 4.06 pg/ml - 6 months. after treatment, $p < 0.01$) and regulatory antiviral γ -interferon (24.23 ± 3.15 pg/ml immediately after treatment, 23.28 ± 3.12 pg/ml - 1 month after treatment, $27, 03 \pm 3.22$

pg/ml - 6 months after treatment, $p < 0.01$.), indicated a decrease in the microbial and viral load on the mucous membrane of the gingival tissues and the lymphoid tissue of the palatine tonsils. A decrease in CIC and IC, as one of the important pathogenetic factors in the development of chronic catarrhal gingivitis, indicated the fading of the inflammatory process and the effectiveness of the treatment-prophylactic complex in patients of the main group.

When the main components of the developed gel composition (GCSHD) acted on *in vitro* cells of the palatine tonsils, the content of pro-inflammatory factors: interleukin- 1β and immune complexes decreased. At the same time, the gel composition stimulated the production by tonsil cells of an antimicrobial factor - antistreptolysin-O, thus stimulating the production of antibodies against antigens of hemolytic streptococcus.

The clinical approbation of the obtained results regarding the features of the clinical course, microbiocenosis of the oropharynx and gingival groove, as well as immunological indicators of local and general immunity in patients with CCG with concurrent recurrent tonsillitis, became the basis for establishing a close relationship between the tissues of the periodontal complex and the oropharynx.

The clinical effectiveness of the treatment and preventive measures developed by us with the use of GCSHD fully ensures the remission of the pathological process in the tissues of the periodontium and oropharynx.

Key words: recurrent tonsillitis, chronic catarrhal gingivitis, periodontal tissues, local and systemic immunity, microflora of the gingival sulcus and pharynx, cell technologies *in vitro*, gel composition, treatment and prevention complex.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Годована ОІ, Бежук ЮА. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини”. 2019;2(151):24-29. DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29 *(Особистий внесок: ідея написання статті, провела збір та аналіз науково-фахової літератури, написання статті; Годована ОІ: провела аналіз отриманих даних, редагування та затвердження остаточного варіанту статті)*.
2. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ, Горбань П, Цимар АВ. Роль дефензинів у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки (Огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7; 3(37):7-13. DOI:10.26693/JMBS07.03.007 *(Особистий внесок: робоча концепція і дизайн, збір та аналіз даних, написання статті; Мартовлос (Годована) ОІ: збір та аналіз даних, написання статті, затвердження остаточного варіанту; Горбань П: статистичний аналіз отриманих результатів; Цимар АВ: написання висновків)*.
3. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;1(71):104-121. <https://doi.org/10.25040/ntsh> *(Особистий внесок: ідея написання статті, провела збір та аналіз науково-фахової літератури, написання статті; Мартовлос (Годована) ОІ: провела аналіз отриманих даних, редагування та затвердження остаточного варіанту статті)*.
4. Бежук ЮА. Стан локального та системного гуморального імунітету в пацієнтів із катаральним гінгівітом на тлі хронічного перебігу тонзилогенної інфекції. Інновації в стоматології. 2023;3:28-34. DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.3.4> *(Особистий внесок: самостійно збрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку)*.

5. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Вплив комбінації субстанцій у вигляді гелевої композиції на показники імунітету і запалення тканин піднебінних мигдаликів у хворих на катаральний гінгівіт на тлі хронічного тонзиліту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24; 1(85): 78-83. DOI 10.31718/2077–1096.24.1.78 *(Особистий внесок: концепція та дизайн; надання матеріалів для дослідження, збір та аналіз даних, написання статті; Мартовлос (Годована) ОІ: адміністративна підтримка, написання статті, редагування та остаточне затвердження статті).*

6. Ващенко ОО, Годована ОІ, Бежук ЮА. Аналіз асортименту лікарських засобів з декаметоксином, зареєстрованих в Україні. Матеріали міжнародної наукової конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»; 2020 листопада 26; м. Харків, Україна; ст. 100-101. *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів; Ващенко ОО: аналіз даних; Годована ОІ: інтерпретація отриманих результатів).*

7. Годована ОІ, Бежук ЮА. Стан захисних факторів локального імунітету на тлі тонзилітогенної інфекції та захворювань пародонту. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020»); 2020 груд. 3-4; м.Дніпро, Україна; ст. 304. *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, збрала клінічний матеріал; Годована ОІ: провела оцінку результатів дослідження).*

8. Бежук ЮА, Ващенко ОО. Обґрунтування доцільності поєднання гіалуронової кислоти та декаметоксину для розробки нового комбінованого засобу для застосування в стоматології. Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»; 2020 верес. 23-24; м. Тернопіль, Україна; ст. 267-268. *(Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Годована ОІ: провела оцінку результатів дослідження).*

9. Годована ОІ, Бежук ЮА. Особливості фармакотерапії захворювань тканин пародонта на тлі патології ротоглотки. Матеріали V міжнародної дистанційної науково-практичної конференції „Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів”; 2021 березня 11-12; м.Харків, Україна; ст. 312-314. *(Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Годована ОІ: провела оцінку отриманих результатів дослідження).*
10. Годована ОІ, Бежук ЮА. Особливості імунологічних механізмів у розвитку хронічного тонзиліту та захворювань тканин пародонта. Матеріали VIII міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2021; 2021 квітня 6-9; м. Чернівці, Україна; ст.233. *(Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Годована ОІ: провела оцінку отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*
11. Годована ОІ, Бежук ЮА. Status of protective factors of local immunity in the setting of tonsillogenic infection and periodontal diseases. Матеріали VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką; 2021 травня 28; м. Люблін, Польща; ст.91. *(Особистий внесок: самостійно збирала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку результатів; Годована ОІ: провела аналіз результатів дослідження).*
12. Бежук ЮА, Ващенко ОО, Годована ОІ. Аналіз асортименту лікарських засобів з гіалуроновою кислотою, зареєстрованих в Україні. Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»; 2021 листопада 11-12; м. Харків, Україна; С. 232. *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів; Ващенко ОО: аналіз даних; Годована ОІ: інтерпретація результатів дослідження).*
13. Ващенко ОО, Бежук ЮА, Мартовлос О.І. Основні вимоги до розробки лікарського засобу для місцевого лікування гінгівіту. Матеріали ІХ міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»; 2021 листопада 5; м. Харків, Україна; С.27. *(Особистий внесок:*

проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів; Ващенко ОО: аналіз даних; Мартовлос ОІ: інтерпретація результатів дослідження).

14. Цимар АВ, Бежук ЮА. Лікувальна тактика при хронічному (рекурентному) тонзиліті та запальних процесах тканин пародонта. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології»; 2023 жовтня 1-3 ; м. Львів, Україна; ст.136-137. *(Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Цимар АВ: провів оцінку результатів дослідження).*

15. Бежук ЮА, Горбань ІІ, Пасічник МА. Особливість гуморального системного імунітету у хворих з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного тонзиліту. Матеріали науково-практичної конференції «Нове в медицині»; 2023 листопада 16-17; м. Острог, Україна; ст. 65 *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів дослідження; Горбань ІІ: аналіз даних; Пасічник МА: написання висновків).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	25
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНОЇ З РЕКУРЕНТНИМ ТОНЗИЛІТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1 Роль мікробного фактора в етіології та патогенезі захворювань тканин пародонта і рекурентного тонзиліту.....	33
1.2 Сучасний погляд на функціональний стан піднебінних мигдаликів і тканин пародонта у реакціях системного та місцевого імунітету	38
1.3 Сучасні напрямки діагностичної, лікувальної та профілактичної тактики у пацієнтів з гінгівітом на тлі тонзилогенних захворювань	46
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	59
2.1 Характеристика груп обстежених пацієнтів	59
2.2 Клінічні методи обстеження.....	61
2.3 Мікробіологічні дослідження.....	66
2.4 Імунологічні дослідження.....	67
2.5 Методика визначення антимікробної активності ГКГНД	68
2.6 Дослідження фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії ГКГНД в умовах клітинних культур <i>in vitro</i>	70
2.7 Розпрацювання алгоритму лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту.....	71
2.8 Статистичні методи дослідження	74
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ ДО ЛІКУВАННЯ	76
3.1 Особливості клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом	76

3.2 Індексна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту	86
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ	96
4.1 Особливості біотопу задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів і ясенної борізки у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту	96
4.2 Особливості місцевого і загального імунного статусу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту	102
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗПРАЦЮВАННЯ ТА ДОКЛІНІЧНИХ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГКГНД У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ	112
5.1 Результати обґрунтування компонентів та технології отримання ГКГНД ..	112
5.2 Результати визначення антимікробної активності ГКГНД	125
5.3 Результати дослідження фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії ГКГНД в умовах клітинних культур <i>in vitro</i>	129
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ	136
6.1 Клінічні результати застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту.....	136
6.2 Результати мікробіологічного дослідження слизової оболонки задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів і ясенної борізки після застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту	144

6.3 Результати імунологічних досліджень пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту після застосування лікувально-профілактичного комплексу	149
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	156
ВИСНОВКИ	172
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	175
ДОДАТКИ	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ГК – гіалуронова кислота

ГКГНД – екстемпоральна пародонтальна гелева композиція на основі гіалуронату натрію та декаметоксину

ІК – імунні комплекси

КУО – колонієутворюючі одиниці

ЛЗ – лікарський засіб

МКХ – міжнародна класифікація хвороб

РГС – ротоглотковий секрет

РТ – рекурентний тонзиліт

ХКГ – хронічний катаральний гінгівіт

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

Ig – імуноглобулін

IL –інтерлейкін

LPS –LipoPolySaccharide (Ліпополісахариди)

MALT – Mucosa Associated Lymph Tissues (Лімфатичні тканини пов'язані з слизовою оболонкою)

NK-клітини – великі гранулярні клітини

ОHI-S – індекс гігієни порожнини рота

PBI – індекс кровоточивості ясен

QS – Quorum sensing

sIgA – секреторний імуноглобулін А

Th – Т- хелпер

TLR – Toll-подібні рецептори

TNF – α , γ і β – фактор некрозу пухлин α , γ і β

PMA – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема патології тканин пародонта дотепер зберігає свою актуальність з огляду на широку поширеність серед населення. Згідно даних ВООЗ, високий рівень гінгівіту і пародонтиту простежується однаковою мірою як у дорослих пацієнтів (у віці 35-44 роки – 65-98,5%), так і у підлітків та осіб молодого віку (15-19 років – 55-89%) [1, 2]. Широке розповсюдження запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта, розмаїття їх клінічних форм залежать від вірулентності бактерій, їх кількості та складу, їх спроможності проникати у тканини та індивідуальної імунної відповіді, а також екзо- і ендогенних факторів (навколишнього середовища, шкідливих звичок (тютюнопаління), загальносоматичних захворювань, тощо) [3].

Визначено, що наявність соматичних захворювань в організмі людини суттєво впливає на перебіг, причину та механізм виникнення захворювань тканин пародонта [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Рекурентний тонзиліт поширений в усіх вікових групах і посідає одне з перших місць у структурі ЛОР-патології (від 23,7-35% до 54-79%). Захворюваність дорослого населення становить від 4-10% до 37% [11, 12, 13]. Хронічні запальні процеси лімфаденоїдного глоткового кільця Пирогова–Вальдеєра, як багатфакторний імунопатологічний процес, сприяють розвитку тонзиліт-асоційованої патології, яка впливає на перебіг, причину та механізм виникнення різних захворювань. Для поліморбїтної патології характерним є взаємообтяжуючий перебіг за рахунок наявності багатоланкового зв'язку між пошкодженими органами [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Виявлено, що клінічні прояви хронічних запальних процесів лімфаденоїдного глоткового кільця Пирогова–Вальдеєра відрізняються залежно від віку пацієнтів: у дитячому віці фізіологічні та патологічні процеси відбуваються на тлі інтенсивного розвитку органів і клітин імунної системи, тоді як у дорослих – за участю клітин зрілої імунної системи. Ряд досліджень свідчать про те, що патологія тканин пародонта достовірно частіше зустрічається за наявності імунологічної недостатності глотки, особливо обумовленої зниженням рівня місцевого імунітету [20, 21, 22].

Дискутабельними нині залишаються питання взаємодії патогенних й умовно-патогенних мікроорганізмів лімфоглоткового кільця, слизової оболонки ротової порожнини і поверхні зубів між собою, тобто двох поруч розташованих вогнищ хронічного запалення. Разом з тим добре відомо, що за умов нормального функціонування імунної системи умовно-патогенна флора не може стати пусковим фактором для розвитку запального процесу [23, 24, 25]. Проте на сьогодні конкретні механізми щодо формування місцевої та системної імунної відповіді, а також негативного взаємного обтяжувального впливу хронічних захворювань мигдаликів і патологічних процесів в тканинах пародонта практично не досліджені.

Тому доцільним є поглиблене вивчення особливостей мікробіоти ротоглотки і тканин ясен, імунних механізмів у перебігу рекурентного тонзиліту та захворювань тканин пародонта, зокрема хронічного катарального гінгівіту (ХГК). З огляду на це, обґрунтованою є гостра потреба у розпрацюванні ефективних лікувально-профілактичних засобів та схем консервативної терапії запальних процесів та імунних порушень при захворюваннях ротоглотки на тлі хвороб пародонтального комплексу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Порушення метаболізму та його вплив на розвиток поєднаної стоматологічної та соматичної патології» (номер державної реєстрації 0120U002131; шифр роботи ІН.30.000.004.20).

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – підвищення ефективності комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта при рекурентному тонзиліті з позицій імунологічних аспектів.

Для досягнення поставленої мети визначено наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту в пацієнтів з рекурентним тонзилітом.

2. Визначити особливості мікробіоценозу ротоглотки і ясенної боріздки.
3. Дослідити імунологічні показники в обраної групи пацієнтів.
4. Розпрацювати та провести доклінічні мікробіологічні та в умовах клітинних культур *in vitro* дослідження патогенетично спрямованої екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію і декаметоксину.
5. Оцінити клінічними та лабораторними методами ефективність лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту.

Об'єкт дослідження: ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту; мікробіота задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки; імунологічні дослідження біологічного матеріалу (ротоглоткового секрету (РГС) та сироватки крові); особливості лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту із використанням ГКГНД.

Методи дослідження: для досягнення поставленої мети використано наступні методи: клінічні (для визначення клінічного перебігу ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту); мікробіологічні (для визначення особливостей мікробіоценозу у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту); імунологічні (визначення сироваткових імуноглобулінів класів: М, G, А, Е та секреторного імуноглобуліну класу А в РГС методом імуоферментного аналізу за допомогою імуоферментного аналізатора Stat Fax 2100 (США); визначення вмісту цитокінів: інтерлейкінів-1 β , γ -інтерферонів у сироватці крові та рівня раннього інтерферону- α та γ -інтерферону у РГС із застосуванням методу імуоферментного аналізу (ІФА) та імуоферментного аналізатора Stat Fax 2100 (USA); визначення впливу ГКГНД на продукцію визначення α - і γ -інтерферонів та інтерлейкіну-1 β у культуральній рідині на імунологічному аналізаторі Stat Fax 2100 (США); визначення впливу ГКГНД на вміст імунних комплексів (ІК) методом осаду білків та поліпептидів із застосуванням 3,75% розчину поліетиленгліколю з наступним

вимірювання оптичної щільності; визначення антистрептолізину-О (АСЛ-О) *in vitro* із застосуванням латекс-тесту (Гранум, Україна); математично-статистичні методи для встановлення вірогідності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнено та доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Проведено аналіз мікробіоценозу вмісту задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів, ясенної борідки, який показав превалювання бета-гемолітичних стрептококів, мікроорганізмів *Str. Pyogenes*, *Moraxella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rothia sp*, *A. Haemolyticum*, *S. Aureus*, фузобактерій та *Candida spp* в цих тканинах у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Доповнено наукові дані про стан мукозального імунітету у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Виявлено порушення імунних механізмів у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту та суттєву місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету.

Вперше розпрацьовано екстемпоральну пародонтальну гелеву композицію на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД) для місцевого лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Оцінено ефективність розробленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту із застосуванням ГКГНД.

Дослідження фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії ГКГНД в умовах клітинних культур *in vitro* показало зниження вмісту прозапальних чинників: інтерлейкіну-1 β та імунних комплексів, а також продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізину-О, таким чином стимулюючи продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу.

Результати клінічного спостереження дозволили виявити виражену клінічну ефективність лікувально-профілактичного комплексу, який включав ГКГНД і засоби загального патогенетичного спрямування. Спостерігалось значне покращення індексних оцінок в усі терміни спостереження, яке підтверджувалося

позитивними змінами клінічного стану тканин ясен на противагу показникам групи порівняння, де застосовувалась традиційна схема лікування. Також спостерігалась позитивна динаміка мікробіоценозів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борізки, яка ініційована ерадикацією патогенної та зростанням симбіотної мікрофлори та зменшення напруження ланок місцевого та системного гуморального імунітету у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту.

Застосування розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу з додатковим використанням ГКГНД завдяки високим антимікробним властивостям, дозволяє уникнути системного призначення антибіотиків та протизапальних нестероїдних препаратів при загостреному перебігу запального процесу в тканинах пародонту та ротоглотки, забезпечуючи ремісію у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів вивчення особливостей клінічного перебігу ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, визначення мікробіоти задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борізки, було розпрацьовано алгоритм лікувально-профілактичних заходів із застосуванням ГКГНД. Ефективність використання ГКГНД підтверджена клінічними спостереженнями, мікробіологічними та імунологічними дослідженнями, що дозволило рекомендувати її як місцевий екстемпоральний медикаментозний засіб для лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальну роботу та навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології, кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО та кафедри оториноларингології ЛНМУ імені Данила Галицького, Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автор провела аналіз вітчизняної та закордонної наукової літератури, виконала інформаційно-патентний пошук. Разом із науковим

керівником, доктором медичних наук, професором Мартовлос О.І., сформульовано мету та завдання даної дисертаційної роботи. Дисертант самостійно провела стоматологічне обстеження пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, аналіз медичної документації стаціонарних хворих, виконала клінічні, мікробіологічні, імунологічні та статистичні методи дослідження, а також провела лікувально-профілактичні заходи у 77 учасників дослідження. Спільно із науковим керівником сформульовано висновки дисертаційної роботи.

Фрагменти наукової роботи виконано в наступних установах: відбір та обстеження пацієнтів проведено на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня». Додаткові обстеження та лікування учасників дослідження проводились на кафедрах терапевтичної стоматології та терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Мікробіологічне дослідження виконано в НДІ Епідеміології і гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького (директор – д. мед. наук, професор Кузьмін Б.П). Імунологічні дослідження проведено в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ (директор – професор, академік НАМН України, д. мед. наук Заболотний Д.І). Технологія виготовлення ГКГНД, як місцевого засобу для пародонтологічного лікування учасників дослідження, проведена спільно з працівниками кафедри технології ліків і біофармації ЛНМУ імені Данила Галицького (завідувач кафедри, професор, д. фарм. наук Білоус С.Б.).

У друкованих роботах участь дисертанта є визначальною.

Апробація матеріалів дисертації. Результати досліджень за темою дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на засіданні кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №8 від 08.05.2024) та представлені на: міжнародній науково-практичній конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків 26 листопада

2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020» (м. Дніпро 3-4 грудня 2020); V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020); V міжнародній дистанційній науково-практичній конференції „Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів” (м. Харків, 11-12 березня 2021р); на VIII міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO 2021. (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021); VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką (Польща, м. Люблін, 28 травня 2021); VI міжнародній науково-практичній конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 11-12 листопада 2021); IX міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 5 листопада 2021); на науково-практичній конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (м. Львів, 1-3 жовтня 2023); науково-практична конференція «Нове в медицині» (м. Острог, 16-17 листопада 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 робіт: 1 стаття у виданні, яке включене у міжнародну наукометричну базу Scopus; 4 статті – у наукових фахових журналах України (одна стаття – самостійна); 10 публікацій представлено у збірниках матеріалів вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 216 сторінках, з яких 147 сторінок основного тексту, який складається з вступу, огляду літератури, опису об'єктів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів та висновків. Список використаних джерел включає 273 найменувань, з яких 69 кирилицею та 204 латиницею, і додатки. Робота ілюстрована 28 таблицями та 27 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНОЇ З РЕКУРЕНТНИМ ТОНЗИЛІТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Роль мікробного фактора в етіології та патогенезі захворювань тканин пародонта і хронічного тонзиліту

Висока поширеність захворювань пародонта серед різних груп населення становить складну і невирішену проблему сьогодення. Згідно даних ВООЗ, високий рівень гінгівіту і пародонтиту простежується, однаковою мірою як у дорослих пацієнтів (у віці 35-44 роки – 65-98,5%), так у підлітків та осіб молодого віку (15-19 років – 55-89 %) [1, 2]. Значний вплив на розвиток та ускладнений перебіг патологічного процесу в пародонті мають напластування інших захворювань бактерійної та вірусної етіології, зумовлені різними етіологічними факторами [26]. Патогени, які відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні захворювань тканин пародонта впливають на виникнення різних системних захворювань, а також викликають вивільнення цитокінів, які у поєднанні з їх факторами вірулентності індукують хронічне системне запалення в організмі [27]. Результати метагеномних досліджень свідчать про те, що в організмі людини є численна кількість потенційно патогенних штамів бактерій, які запускають серію запальних реакцій, що призводять до симбіозу між бактеріями та організмом-господарем. У свою чергу, запальний процес інфекційного генезу оцінюється як дисбіотичний стан з переважанням одного чи кількох збудників у складі мікробіоти того чи іншого локуса організму. Доведено, що розвиток запального процесу спричинює зміни мікробного біоценозу внаслідок надмірної колонізаційної здатності збудника інфекції [28].

Мікробіоценози людини відрізняються розмаїттям представників мікрофлори. Найчисленнішою групою мікроорганізмів є бактерійні асоціації, у

складі яких вони взаємодіють між собою, змінюються у процесі співіснування, адаптуються до різних умов середовища [29]. Впродовж усього терміну функціонування людського організму, поверхня слизової оболонки порожнини рота зазнає перманентної атаки різних вірусних та бактерійних антигенів, алергенів, інших сторонніх, не менш загрозливих агентів. Бар'єрний захист слизових оболонок досягається за рахунок колонізаційної резистентності, яку забезпечує комплекс факторів місцевого імунного захисту, що включає інгібітори мікробної адгезії, лізоцим, лактоферин, антитіла, комплемент, ферменти (кисла фосфатаза, естерази, альдолаза, глюкуронідаза, дегідрогеназа, пероксидаза, карбоангідраза, калікреїни) та ін. [30].

Мікрофлора порожнини рота включає аеробні та анаеробні бактерії, актиноміцети, гриби, найпростіші, спірохети, віруси, тощо [31]. У склад постійної (резидентної) мікробіоти порожнини рота входять стрептококи (α і β типів), стафілококи, лактобактерії, дифтероїди, сапрофітні нейсерії, анаеробні коки (пептострептококи і пептококи), вейлонели, бактероїди, фузобактерії, лептотрихії, спірохети та ін. Транзиторну мікрофлору представляють грамнегативні анаеробні бактерії, у тому числі *E. coli*, бактерії роду *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Clostridium*, грампозитивні бацили [32]. До основних пародонтопатогенів належать *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та ін. [33, 34].

Запальні захворювання тканин пародонта визнані домінуючими у загальній структурі патологічних процесів порожнини рота та визначаються як результат взаємодії патоген-організм, що має низький рівень захисних сил та формує надмірну чутливість макроорганізму до даного бактерійного навантаження [35]. Виникнення захворювань тканин пародонта зумовлене взаємодією бактерій та захисних реакцій організму. Пародонтопатогенна мікрофлора призводить до запалення та специфічних імунних реакцій організму. Ці реакції проявляються дією захисних механізмів організму, проте вони також можуть мати і деструктивний характер (цитотоксичний вплив) [36]. З одного боку, виникнення

захворювань тканин пародонта залежить від вірулентності бактерій, їх кількості та складу, їх спроможності проникати у тканини, а з іншого – від індивідуальної імунної відповіді, а також екзо- та ендо факторів навколишнього середовища (шкідливих звичок (тютюнопаління), загальносоматичних захворювань, тощо) [3]. Пародонтопатогени мають високі фактори вірулентності: токсини (лейкотоксини та специфічні ліпополісахариди), а також здатність до інвазії (проникати у клітини господаря і таким чином уникати неспецифічного імунного захисту) [37].

Визначено, що наявність соматичних захворювань в організмі людини суттєво впливає на перебіг, причину та механізм виникнення захворювань пародонта [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Для поєднаної патології характерним є взаємообтяжуючий перебіг захворювань за рахунок наявності багатоланкового зв'язку між пошкодженими органами [38, 39, 40, 41, 42, 43]. Запальний процес тканин пародонта може відкривати шлях до інфікування не лише тканин порожнини рота, але й глотки. Взаємозв'язок патологічних процесів, що відбуваються у тканинах пародонтального комплексу і глотки, має велике значення з огляду на схожість їх етіологічних та патогенетичних ланок. Ротоглотка є складним регуляторним органом. У нормі існує рівновага між умовно-патогенною мікрофлорою і місцевими та загальними чинниками імунного захисту. Порушення цієї рівноваги призводить до розвитку інфекційних та запальних захворювань [44, 45].

Рекурентний тонзиліт поширений в усіх вікових групах і посідає одне з перших місць у структурі ЛОР-патології (від 23,7-35% до 54-79%) [46]. Захворюваність дорослого населення становить від 4-10% до 37%. В Україні цей показник сягає 1260 випадків на 10 тис. населення [47, 48]. Більш висока захворюваність у дитячій популяції (до 63%) пояснюється морфологічною незрілістю піднебінних мигдаликів і віковою незавершеністю імунологічних функцій дитячого організму [49].

Встановлено, що причиною таких рецидивуючих інфекцій, зокрема при запальних захворюваннях тканин пародонта є мікроорганізми, які часто утворюють біоплівки та є середовищем інфекції у вологих і теплих складках

мигдаликів. Зазвичай вважають, що формування біоплівки відбувається упродовж чотирьох основних етапів: 1) прикріплення бактерій до поверхні, 2) утворення мікроколонії, 3) дозрівання біоплівки та 4) відокремлення (також називається розсіюванням) бактерій в ротову рідину, де вони діють як вільно плаваючі бактерії та утворюють нові біоплівки, які згодом можуть колонізувати нові ділянки. [3, 50, 51] Утворення, ріст і диференціація клітин мікроорганізмів у біоплівках регулюються на популяційному рівні за допомогою механізму міжклітинного зв'язку, який називається Quorum sensing (QS) [52]. Цей феномен полягає у регуляції експресії генів мікробів, що залежить від щільності їх популяції. Цей тип регуляції експресії генів містить необхідні компоненти: низькомолекулярні сигнальні молекули аутоіндуктори, які легко дифундують через мембрану бактеріальної клітини, і рецепторний регуляторний білок, з яким зв'язується аутоіндуктор. При досягненні критичного рівня бактерійної популяції, аутоіндуктори накопичуються до необхідного порогового значення і взаємодіють з відповідними регуляторними білками, викликаючи різку активацію експресії певних бактерійних генів, зокрема забезпечується популяційна регуляція експресії фактора вірулентності [53, 54]. Отже, за допомогою феномену QS мікроорганізми взаємодіють між собою та забезпечують виживання в несприятливих умовах.

Таким чином, сучасне розуміння біології існування мікроорганізмів, їх поведінки і механізмів пристосувальних реакцій дозволяє по-іншому поглянути на процеси, що є в основі тривалого, стійкого і ускладненого перебігу хронічних захворювань. Особливості взаємодії асоціації мікробних колоній можуть впливати на форму та перебіг інфекційного процесу. Водночас слід зазначити, що в умовах хронічного запалення піднебінних мигдаликів на слизовій оболонці порожнини рота переважають мікроорганізми із вираженими ознаками патогенності за рахунок посилення їх гемолітичної, антилізоцимної активності та формування антибіотикорезистентності [55].

Найчастіше з етіологічними агентами рекурентного тонзиліту асоціюються бета-гемолітичний стрептокок групи А (інша назва *Streptococcus pyogenes*),

Staphylococcus aureus, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, анаеробний вид *Fusobacterium necrophorum* [56, 57]. Проте, у більшості випадків, серед різноманітних бактерій, що вегетують в піднебінних мигдаликах, у розвитку тонзиліту домінує значення належить асоціації гемолітичного стрептокока групи А, стафілококів, зокрема золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*), *Klebsiella pneumoniae*, аденовірусів та грибків [55, 58]. Серед інших патогенів виявляють пневмококи, псевдомонади, вірус грипу А і В, вірус парагрипу 1–4, вірус Епштейна-Барра (ЕБВ, вірус герпесу людини 4 (HHV4)), ентеровіруси, різні анаероби, хламідії і мікоплазми, найпростіші, гриби [59]. Гемолітичний стрептокок групи А – грампозитивний факультативно-анаеробний мікроорганізм, що володіє високою патогенністю, продукує ряд біологічно активних екстрацелюлярних речовин (екзотоксинів), таких як О- і S-стрептолізини, стрептокіназа, ДНК-аза Б, стрептогіалуронідаза, викликаючи деструкцію клітин макроорганізму і запускаючи продукцію великої кількості цитокінів, серед яких фактор некрозу пухлини (ФНП- γ і β), інтерлейкіни 1 і 6, які блокують фагоцитарні реакції у вогнищі ушкодження [60, 61]. Також велике значення у патогенезі тонзиліту має *Staphylococcus aureus*. Його виявляють на мигдаликах від 36% до 51%, що залежить від індивідуальних особливостей організму. Найчастіше саме цей мікроорганізм спричиняє загострення хронічного тонзиліту [62, 63].

У літературних джерелах представлені дослідження, що дозволили ідентифікувати основну частину мікробіоти до видового рівня у хворих на рекурентний тонзиліт. Серед виділених мікроорганізмів представлені, *Streptococcus pseudopneumoniae*, облигатні анаероби – *Porphyromonas*, *Prevotella* і *Fusobacterium*, а також види, які є передбачуваними при захворюваннях пародонта (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* і *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, актиноміцети [64, 34, 65]. У той час як рекурентний тонзиліт є наслідком полімікробної інфекції з анаеробними бактеріями, що утворюють біоплівку в криптах [66]. Тому роль піднебінних мигдаликів є вкрай важливою, оскільки вони часто містять мінералізовані тонзиліти, які утворюються у криптах, тобто глибоких складках хронічно запалених мигдаликів

із значним розмаїттям різних видів та значною часткою анаеробної бактерійної флори [3, 67, 68].

Таким чином, ключові патогенні мікроорганізми, які беруть активну участь у виникненні та прогресуванні захворювань тканин пародонта, такі як *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nukleatum*, *Prevotella melaninogenica*, можуть бути виділені і у тонзиллярній тканині [69, 70, 71, 72].

1.2 Сучасний погляд на функціональний стан піднебінних мигдаликів і тканин пародонта у реакціях системного та місцевого імунітету

Слизові оболонки ясен та глотки, через особливості топографічного розташування, зазвичай, першими зазнають атаки різних патогенів. Бактерійні та вірусні патогени нерідко успішно долають усі бар'єри, потрапляють у внутрішнє середовище організму та спричиняють захворюваність. Подолання імунної відповіді пов'язане також із постійною адаптацією патогена до дії захисних систем макроорганізму, підтриманні патологічної рівноваги між усіма тканинами ротової порожнини, зокрема тканинами глотки [73, 74].

Власне, система органів місцевого імунітету порожнини рота та ротоглотки представлена мигдаликами системи даного лімфоглоткового кільця, слинними залозами, лімфатичними вузлами, мукозосоціюваною лімфоїдною тканиною [20,75]. Мигдалики і тканини пародонтального комплексу належать до лімфоїдної тканини, асоціюваної із слизовою оболонкою (Mucosa Associated Lymph Tissues – MALT), і є частиною єдиного лімфоепітелійного апарату, до складу якого, поряд із лімфоглотковим кільцем Вальдейєра-Пирогова, входять солітарні або групові скупчення лімфоїдних фолікулів у слизовій оболонці дихальної, травної та сечостатевої систем. Лімфоїдна тканина є особливою імунорегуляторною системою, яка у нормі забезпечує перший захисний бар'єр і формує основу клітинної та гуморальної ланок резистентності організму [76].

Основним призначенням лімфоїдної тканини порожнини рота, є перш за все, синтез sIgA й антибактерійний захист слинних залоз. Окрім лімфатичних вузлів, що розташовані за межами порожнини рота й «обслуговують» її тканини, у ній містяться чотири лімфоїдні утворення. Мигдалики (піднебінні та язикові) є лімфоїдними утвореннями порожнини рота, що мають класичну структуру лімфатичних фолікулів і складаються з перифолікулярних В- і Т-клітин. Плазмоцити та лімфоцити слинних залоз беруть участь у синтезі sIgA. У тканинах ясен розташовується лімфоїдне скупчення, утворене лімфоцитами, макрофагами та поліморфноядерними нейтрофільними гранулоцитами, яке відіграє основну роль в імунних реакціях із бактеріями біоплівки [77, 78]. Формування локального й системного імунітету та антигенного гомеостазу забезпечується інформаційною функцією мигдаликів, завдяки якій здійснюються продукування антитіл та формування клітин імунної пам'яті центральними органами імунітету. Вона реалізується через діяльність основної анатомо-функціональної одиниці мигдалика – криптолімфону, у просвіт якого входять крипти, лімфоретикулярна тканина, вторинний фолікул, кровоносні, лімфатичні та нервові елементи цього регіону. Криптолімфон має інтенсивніший кровообіг, ніж інші ділянки мигдалика і в умовах хронічного запалення відбувається його структурна дезінтеграція [79, 80, 81]. Піднебінні мигдалики, як і все кільце Вальдейера, містить багато імунологічної тканини, тому утворює бар'єр від проникнення патогенної флори в аеротравні тракти. Також піднебінні мигдалики забезпечують гуморальний імунітет шляхом синтезу та секреції імуноглобулінів, які нейтралізують відсоток ротоглоткової флори та клітинний імунітет за рахунок проникнення Т-лімфоцитів крізь епітелійний бар'єр [82, 83, 84].

Основним фактором мукозального імунітету є секреторний імуноглобулін sIgA. Механізм дії sIgA на мікроорганізми полягає у тому, що даний імуноглобулін запобігає адгезії мікроорганізмів та їх токсинів до епітелійних клітин слизової оболонки і проникнення антигенів крізь неї, а також нейтралізує віруси. Вважається, що sIgA зменшує абсорбцію антигенів мукозальним епітелієм. Взаємодія sIgA з бактеріями у ротовій рідині сприяє кліренсу, а якщо

імуноглобулін входить до складу пелікули, це може обумовлювати прикріплення мікроорганізмів до поверхні зуба та тканин ясенної борізки [85, 86]. Крім того, ясенна борозна захищена кrevікулярною рідиною цієї борозни. У ній містяться IgG, IgM і IgA, які надходять з крові і виробляються місцевими плазмочитами ясен. Для підтримки цілісності епітелійного бар'єру найбільше значення має нездатність sIgA активувати комплемент (при його активації могли б утворитися такі медіатори запалення, як C5a, C3a, C4a, що сприяють руйнуванню зазначеного бар'єру). У зв'язку з цим sIgA вважається протизапальним імуноглобуліном [87, 88].

Запалення у тканинах ясен призводить до підвищення капілярної мережі, розташованої безпосередньо під епітелійними клітинами. Це сприяє посиленню току рідини і зміні її характеру на плазмоподібний запальний ексудат з високим вмістом імуноглобулінів і клітин запалення. Хемокіни, цитокіни та медіатори запалення, такі як лейкотрієни, збільшують проникність судин і експресію молекул адгезії, які стимулюють інфільтрацію нерезидентних клітин до тканин, таких як нейтрофіли, макрофаги та лімфоцити. Таким чином, локально ініціюється запальне середовище, яке включає простагландини, матриксні металопротеази, білки комплементу та цитокіни. При цьому запалення тканин пародонта стійко асоціюється із системним підвищенням кількості лейкоцитів. Проте саме запалення підтримується макрофагами, які підвищують концентрацію фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) та інтерлейкіну-1, 6 (IL-1, IL-6), в цей момент більше нейтрофілів рекрутується в ясенній борозні, щоб спробувати контролювати інфекцію [89, 90]. Якщо бактерійна інфекція не вирішується запаленням, антигени захоплюються, обробляються та демонструються антигенпрезентуючими клітинами, які активують Т-лімфоцити CD4 підтипу Th17. Профіль лімфоцитів Th17, присутніх у ясенній борозні, виділяє такі цитокіни, як IL-17 та IL-22, які підсилюють запалення для усунення позаклітинних бактерій. Th1 продукує переважно IL-2, інтерферон- γ (IFN- γ) і фактори некрозу пухлин (α і β), які активують компоненти клітинних реакцій. Th2 в основному синтезують IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, що призводить до активації гуморальної ланки імунітету.

Функціонально субпопуляції Th1 і Th2 мають різні вектори впливу і є антагоністами одна одній. Однак ці субпопуляції є невід'ємними компонентами єдиної системи [89, 91, 92].

Загалом механізм формування специфічного імунітету слизових оболонок полягає у наступному: під час дихання та ковтання у просвіт лакун потрапляють носії антигенної інформації (бактерії, віруси, гриби тощо); у просвіті лакун мигдаликів, завдяки великій площі їхньої поверхні (близько 300 см² одного піднебінного мигдалика) відбувається контакт неактивованих або «наївних» В-лімфоцитів з антигеном. Після зазначеного контакту примійовані антигенами лімфоцити повертаються у лімфоретикулярну тканину, а примійовані антигенами В-лімфоцити заселяють органи центральної та периферичної імунної системи, які входять до MALT системи. Функція специфічного імунного захисту слизових оболонок проявляється у синтезі IgM, IgG, IgE, що забезпечують індукцію вторинної імунної відповіді проти вірусів, бактерій, гельмінтів та грибів [11, 93].

Окрім того, мигдалики як одна з найважливіших структур MALT-тканини, здійснюють потужний неспецифічний захист проти інфекційних агентів наступним чином: секрети і слиз зв'язують ліпополісахарид бактерій (LipoPolySaccharide (LPS)), запобігаючи їх прикріпленню до слизової оболонки; гострофазні протеїни, пентраксини, колектини опсонізують антигени та прискорюють їх фагоцитоз макрофагами і нейтрофілами; трансферази ліпідів розпізнають LPS, що спонукає макрофаги через CD14 зв'язувати LPS та фагоцитувати бактерії; фагоцитовані макрофагами антигени презентуються Т-лімфоцитам; здійснюється цитотоксична дія натуральних кілерів (CD16) безпосередньо, а також за участю специфічних антитіл; відбувається активація мастоцитів, еозинофілів, дендритних клітин; активується комплемент і здійснюється його цитотоксична дія; індукується синтез цитокінів, інтерферону, хемокінів; Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors (TLR)) активують специфічний і неспецифічний захист [94, 95]. Крім того, з тканин мигдаликів виділяють практично усі типи інтерлейкінів, інтерферони, тромбоцитарний фактор росту, лімфотоксин та фактор некрозу пухлин, які здатні формувати різні

рівні захисту, як первинні, так і вторинні [96]. У цьому полягає спільність імунних реакцій на поверхні усіх слизових оболонок людського організму (імунологічна «солідарність» слизових оболонок) [75, 97].

Таким чином, формування імунітету – це процес постійної взаємодії лімфоїдної тканини і вмісту лакун мигдаликів (детрит з елементами чужорідного білка, часто гнійний; токсини як результат діяльності патогенної флори; самі мікроорганізми, змертвілі епітелійні клітини зі стінок лакун, аліментарні частинки та ін.) [75, 98]. Даний баланс між життєдіяльністю активної патогенної мікрофлори і захисними можливостями організму може порушуватися під впливом різноманітних чинників, внаслідок чого розвивається різний за інтенсивністю запальний процес. Запалення може обмежуватися тільки епітелієм, що вкриває мигдалик, без його деструкції, або ж може переходити на епітелійну вистилку крипт мигдаликів з її деструкцією та утворенням некротичних нальотів, нагноєнням фолікул мигдаликів. Таким чином, розвивається гострий катаральний, лакунарний чи фолікулярний тонзиліт, що є дуже поширеною інфекцією піднебінних мигдаликів, переважно у дітей та молодих людей [99]. Хронізація даного патологічного процесу є свідченням того, що імунна система, зазвичай, локальна, не справляється з властивими їй функціями. Загострення може виникнути як під впливом патогенної флори, так і внаслідок неспецифічного впливу, а саме: загального та місцевого переохолодження (холодне пиття); нераціонального харчування; несприятливих умов праці та відпочинку; інших вогнищ хронічної інфекції (карієс та його ускладнення, захворювання пародонта, хронічний синусит, аденоїдит та ін.), які призводять до потрапляння бактерій у мигдалики з самого вогнища інфекції, а також до розвитку регіонарного лімфаденіту з порушенням відтоку лімфи з мигдаликів; порушення носового дихання внаслідок гіпертрофії глоткового мигдалика (аденоїдів), викривлення носової перегородки, хронічного риніту та ін.

Постійна, але недостатня активація неспецифічних захисних механізмів часто викликає запальну реакцію, але цього, значною мірою, недостатньо для пригнічення збудників інфекції. Таким чином, реалізується рекурентний тонзиліт

– J35.0 згідно з МКХ-10 – запалення піднебінних мигдаликів, яке проявляється пригніченням неспецифічних факторів природної резистентності організму, порушенням гуморальної та клітинної ланок імунітету й супроводжується інфекційно-алергічною інтоксикацією організму з подальшим розвитком місцевих та загальних ускладнень. Саме рекурентний тонзиліт, у кінцевому результаті, найчастіше спонукає багатьох пацієнтів до тонзилектомії [100, 101, 102].

Слизова оболонка порожнини рота містить комплекс чинників неспецифічного та специфічного імунного захисту, що забезпечують у більшості випадків надійний бар'єр на шляху проникнення патогенів. У першу чергу, це слина, яка потрапляючи в порожнину рота вже як ротова рідина, є складною сумішшю клітин і розчинних компонентів. Кожну хвилину в ротову рідину потрапляє приблизно один млн лейкоцитів, причому 90% усіх лейкоцитів ротової рідини становлять поліморфноядерні нейтрофіли, що активно протидіють патогенній мікрофлорі порожнини рота. Функція розчинних компонентів ротової рідини – лізоциму, лактоферину, комплементу, різних ферментів, полягає у травному процесі (амілаза), а також у місцевому механізмі клітинного лізису та захисту. IgA відіграє найважливішу роль у місцевому імунному захисті слизових оболонок, пригнічуючи здатність вірусів і бактерій до адгезії на поверхні епітелію, змінюючи їх метаболізм [103, 104, 105]. Ясенна рідина, що у невеликій кількості присутня в ясенній борозенці осіб з клінічно здоровим пародонтом, значною мірою продукується у хворих із запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями пародонта, утворюючись внаслідок виділення позаклітинної рідини. Клітинні елементи неспецифічного захисту порожнини рота – це переважно поліморфноядерні нейтрофільні гранулоцити та макрофаги. У слині містяться обидва типи клітин. Основні секреторні елементи – це похідні макрофагів. Макрофаги продукують деякі чинники ампліфікації запального процесу або хемотаксису для запальних агентів (Neutrophil Chemotactic Factor Anaphylaxis, інтерлейкін-1, лейкотрієни, вільні радикали та ін.). Поліморфноядерні нейтрофільні гранулоцити запускають ланцюг окисно-відновних реакцій (окисний метаболізм). У ротовій рідині виявлено

супероксидіони, гідроксидні радикали й атомарний кисень, які виділяються клітинами під час імунних реакцій і надходять безпосередньо у порожнину рота, де й призводять до загибелі фагоцитованої сторонньої клітини [106, 107, 108, 109].

Реакції клітинного імунітету забезпечують різні популяції лімфоцитів: Т-, В-, NK- та їх субпопуляції, а також клітини, здатні продукувати різні типи цитокінів. Залежно від фенотипу лімфоцитів виділяють їх основні субпопуляції: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ і CD16+-лімфоцити. Зокрема, CD3+ є поверхневим маркером, специфічним для всіх клітинних субпопуляцій Т-лімфоцитів [110, 111, 112]. Лімфоцити CD4 – чинники специфічного клітинного імунітету, також стимулюють неспецифічний імунітет порожнини рота, виділяючи низку речовин, основними з яких є: інтерферон- γ – активний запальний агент, що сприяє утворенню на мембранах антигенів гістосумісності класу II, необхідних для взаємодії імунокомпетентних клітин; інтерлейкін-2 – стимулятор місцевої імунної відповіді, що діє на В-лімфоцити (підвищуючи секрецію імуноглобулінів), Т-лімфоцити-хелпери та цитотоксини (багаторазово посилюючи місцеві клітинні захисні реакції) [112, 113, 114].

Клітинні елементи специфічного імунітету слизової оболонки – це Т-лімфоцити (залежно від спеціалізації Т-лімфоцити здатні або багатократно посилювати місцеву імунну відповідь, або безпосередньо знищувати сторонній агент). Плазмоцити і В-лімфоцити, що відіграють важливу роль у синтезі та секреції імуноглобулінів, ефективні лише за наявності Т-лімфоцитів і клітин-хелперів (фагоцитів). Мастоцити, як індуктори місцевої запальної реакції, відіграють другорядну роль у боротьбі з інфекціями слизової оболонки порожнини рота [115, 116, 117]. Специфічний гуморальний імунітет порожнини рота представляють IgG, що у невеликій кількості потрапляють у порожнину рота з плином крові, але здатні синтезуватися безпосередньо плазмоцитами слизової оболонки порожнини рота після специфічної стимуляції. Далі вони мігрують у зону імунного конфлікту – в підслизовий або слизовий шар. IgM, які потрапляють у порожнину рота такими ж шляхами, що й IgG, швидше з'являються у зоні

імунного конфлікту. Вони виконують важливу імуностимулювальну дію на місцеву лімфатичну систему. Гіперсекреція в слині/ротовій рідині IgA дає змогу вважати цей клас імуноглобулінів найбільш значимим у місцевому імунному захисті порожнини рота. Необхідно відзначити важливу роль несекреторних IgA, що продукуються плазмоцитами та потрапляють із плином крові у зону імунного конфлікту [118, 119, 120, 121, 122, 123].

Відомо, що у слині/ротовій рідині і тканинах порожнини рота, зокрема ротоглотки знаходиться велика кількість антимікробних пептидів різних класів. Дані пептиди володіють достатньою бактерицидною активністю до основних бактерійних інфекційних агентів, які колонізують слизову оболонку порожнини рота і ротоглотки. Сюди відносять *Str. mutans* та інші види стрептококів, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Candida albicans* та ін [124, 125, 127]. В організмі людини дефензини поділяються на α -дефензини та β -дефензини. Людські α -дефензини HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4 експресуються нейтрофілами, незрілими дендритними клітинами моноцитарного походження, моноцитами, макрофагами, Т-лімфоцитами, епітеоліцитами. Знаходяться вони у тканинах слизової оболонки кишківника (клітинах Панета), шийки матки, в плаценті, та слинних залозах. Основними продуцентами β -дефензинів HBD-1, HBD-2, HBD-3 є кератиноцити, слизових оболонок, макрофаги, моноцити, дендритні клітини. Ці пептиди найбільше експресуються в епітелії порожнини рота, у ясенній борозенці, язиці, щоках, губах, у пульпі зуба, гортані, мигдаликах, трахеї, бронхах, легенях та слині [128, 129].

Дефензини можуть як індукувати запалення, так і пригнічувати запальні реакції, діючи на певні клітини за допомогою різних механізмів. Вони також можуть модулювати імунну відповідь, утворюючи комплекс із клітинними молекулами, включаючи білки, нуклеїнові кислоти та вуглеводи. Механізми опосередкованої дефензином імунної модуляції, ймовірно, залежать від типу клітин та її будови [130]. Хоча відомо, що дефензини індукують імунну відповідь, проте вони також мають і протизапальну активність. HNP1 і HNP4 пригнічують

активність NK-клітин і продукування γ -інтерферону та інтерлейкіну-6, що сприяє фагоцитарній активності та відіграє важливу роль у виявленні протизапального ефекту [131]. β -Дефензини (які експресуються, в основному, епітелієм) також здатні пригнічувати запальний процес. Людські β -дефензини індукуються під час впливу бактерійної інфекції, прозапальних подразників, а також ендогенних сигналів небезпеки [132, 133].

Наявність місцевих ускладнень при тонзиллярній інфекції та патології пародонта свідчать про порушення, у першу чергу, локального імунітету. Однак до певного моменту вони мають зворотний характер, і після своєчасного й ефективного лікування вдається досягти рівня вихідних показників. За відсутності адекватного комплексного лікування у хворих розвиваються метатонзиллярні (від грецького *meta* – «далеко стою» та лат. *tonsillae* – «мигдалики») ускладнення у вигляді ушкоджень інших органів і систем (нефропатії, кардіопатії, ушкодження сполучної тканини та ін.), які не перебувають у безпосередньому контакті з мигдаликами, але мають очевидний патогенетичний зв'язок з їх патологічними змінами [11,134].

Таким чином сучасний погляд на роль лімфаденоїдного глоткового кільця у реакціях системного та місцевого імунітету полягає в тому, що мигдалики лімфаденоїдного кільця можуть брати участь у формуванні місцевого імунітету не тільки у верхніх та нижніх дихальних шляхах, а також слизової оболонки порожнини рота, зокрема слизової оболонки ясен [75].

1.3 Сучасні напрямки діагностичної, лікувальної та профілактичної тактики у пацієнтів з гінгівітом на тлі тонзилогенних захворювань

Важливим завданням у проведенні лікування запальних захворювань тканин пародонта і ротоглотки є вибір ефективних препаратів місцевої дії, що мають комплексну протимікробну, протизапальну, знеболюючу та регенерувальну дію. Існує ряд публікацій, автори яких стверджують, що місцеве застосування антимікробних препаратів з проведенням професійної гігієни ротової порожнини

та протоколу SRP (Scaling and Root Planning) забезпечує ефективність лікування запальних захворювань тканин пародонта [135, 136, 137, 138, 139, 140, 141]. Механічна обробка поверхні зубів, як найбільш часто використовуваний метод лікування захворювань пародонта, може спричиняти більший ризик рецидиву при самостійному застосуванні, особливо у випадках системних супутніх захворювань та наявності важкодоступних ділянок, включаючи глибокі пародонтальні кишень (більше 5 мм) і зони фуркацій. З огляду на це, таке лікування може завершитись невдачею [142, 143]. Разом з тим, для усунення пародонтопатогенів, особливо у важкодоступних місцях, місцеві протимікробні засоби упродовж багатьох років використовуються як допоміжні засоби при лікуванні захворювань пародонта. При гінгівіті, що не супроводжується прогресуючою деструкцією кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп, місцеве лікування має усі переваги перед системним, з метою уникнення ускладнень, пов'язаних із прийомом антибіотиків *per os*. Також слід враховувати той факт, що ключ до успіху пародонтальної терапії залежить від вибору протимікробного засобу з відповідним шляхом введення препарату з метою пролонгації його дії [144, 145].

Значною перевагою місцевого застосування антисептиків серед інших груп препаратів, зокрема антибіотиків, є повільне формування резистентності у мікроорганізмів, які викликають гнійно-запальні та інфекційні захворювання. Механізм локальної доставки лікарських засобів (ЛЗ) здійснюється за рахунок тривалої медикаментозної дії та більшої концентрації активних компонентів препарату в ділянці ушкодження. Це, у свою чергу, знижує дію можливих побічних ефектів у порівнянні із системним уведенням ЛЗ [146, 147]. Фармацевтична активність ЛЗ при локальній доставці забезпечується значною капілярною сіткою слизової оболонки порожнини рота, оминаючи таким чином шлунково-кишковий тракт, що зумовлює високу біодоступність. Концепція даного лікування може бути використана як у стоматологічній, так і в оториноларингологічній практиці, маючи вплив на піднебінні мигдалики при тонзилігенній патології [148, 150, 151].

Лікарський засіб, що призначений для місцевого застосування при хронічному катаральному гінгівіті, перебіг якого відбувається на тлі рекурентного тонзиліту, має відповідати наступним вимогам: чинити протимікробну активність щодо пародонтопатогенних мікроорганізмів, а також при стрептококовій та стафілококовій інфекції, яка потенціює виникнення захворювання піднебінних мигдаликів; мати протизапальну дію; виявляти регенерувальні властивості прискорюючи місцеву репарацію тканин; мати мукоадгезивні властивості, забезпечуючи максимальне зчеплення гелю зі слизовою оболонкою ясен та піднебінних мигдаликів і забезпечувати пролонгований ефект; утворювати захисний бар'єр, тим самим зменшуючи проникність капілярів; не мати побічних ефектів. Разом з тим, комплексна дія ЛЗ забезпечується комбінуванням декількох діючих речовин. Допоміжні речовини в складі лікарських форм антисептиків не мають впливати на протимікробну активність та не мають викликати побічної дії. [146, 152, 153].

Сучасна фармакотерапія, яка складається з профілактичних та лікувальних заходів розвивається з високою частотою. Проте, більшість лікарських засобів не завжди мають комплексний та довготривалий ефект. Сьогодні на фармацевтичному ринку представлена велика кількість препаратів для місцевого лікування запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта і патології ротоглотки у вигляді спреїв, розчинів для полоскань, таблеток для розсмоктування тощо. До складу цих засобів зазвичай входять антисептики, що можуть комбінуватися з протизапальними компонентами, анестетиками, ферментами, ефірними оліями, рослинними екстрактами; містити фактори неспецифічного захисту слизових оболонок (лізоцим), вітаміни групи В, С та ін. [154].

До засобів антимікробної терапії відносяться такі антисептики як хлоргексидину біглюконат, гексетидин, декаметоксин, деквалінію хлориду, тимол, фенол тощо. Серед антисептиків найбільш часто використовується хлоргексидин у концентрації 0,2%, що включений до базового протоколу лікування захворювань тканин пародонта та на сьогодні вважається одним з

найефективніших антисептичних засобів сучасної медицини. В пародонтологічній практиці на основі хлоргексидину представлено препарат PerioChip® (Дексель Фарма, Ізраїль) – біорозчинна дентальна вкладка, що містить 2,5 мг хлоргексидину біглюконат прологнованої дії в желатиновому матриксі. Показанням до застосування даної технології є локалізований та генералізований пародонтит в стадії загострення, при глибині пародонтальних кишень більше 5 мм. Але незважаючи на широкий спектр його антимікробної дії, антисептик має мало виражену протигрибкову дію та при тривалому застосуванні може спричинити тимчасове коричневе забарвлення зубів та втрату смакових відчуттів. Також на основі хлоргексидину та метронідазолу застосовують гель Метрогіл Дента (Юнік Фармасьютикал Лабораторіз, США), який є антисептиком широкого спектру дії з антипротозойною дією. Механізм дії метронідазолу полягає у тому, що після потрапляння в клітину відновлюється його нітратна група і зв'язується з дезоксирибонуклеїнової кислотою. Проте даний антибактеріальний засіб немає вираженої протигрибкової дії [155, 156].

До групи детергентів відносять Мірамістин (Дарниця, Україна) у вигляді розчину та мазі, який крім антимікробного впливу, має противірусну та протигрибкову дію. Препарати на основі гексетидину у вигляді аерозолу Гексорал (Дельфарм Орлеан, Франція) розчину Стоматидин (Босналек д.д., Боснія і Герцеговина) та спрею Хепілор (Фармак, Україна) застосовуються при запальних захворюваннях тканин пародонта і ЛОР-органів. Препарат Гексаспрей (Лабораторія Бушара Рекордаті, Франція) на основі біклотимолу має виражену антисептичну, знеболюючу та протизапальну дію при запальних захворюваннях рото- та носоглотки. Препарат Орасепт (Фамар А.В.Е.Авлон Плант, Німеччина) у вигляді аерозолу на основі фенолу також ефективний при вищезгаданих захворюваннях. Антисептик з антипротозойною дією – деквалінію хлорид, який також ефективно застосовується при запальних захворюваннях тканин пародонта та горла. Представниками є Ангіноваг (Феррер Інтернаціональ, С.А, Іспанія) – спрей та Ефізол (Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія) у вигляді таблетованої форми. Також з цією ж метою застосовуються протимікробні препарати

рослинного походження – Сангвіритрин (ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна), Хлорофіліпт (Green Pharm Cosmetic, Україна), тощо. При лікуванні запальних захворювань тканин пародонта та ЛОР-органів ефективним є поєднання антисептиків з імуностимулювальними препаратами, які діють у порожнині рота. До таких препаратів належать лікарські засоби Лісобакт (Босналек д.д., Боснія і Герцеговина), Гексаліз (Лабораторія Бушара Рекордаті, Франція), Лізак (Фармак, Україна). Дані препарати потенціюють збільшення у слині вмісту чинників неспецифічного та специфічного імунного захисту [155, 156].

Одним із важливих етапів лікування захворювань тканин пародонта та ЛОР-органів є відновлення та регенерація тканин. З цією метою може бути використана гіалуронова кислота. Гіалуронова кислота (ГК), що також відома як гіалуронан або гілуран, як природній нессульфатований глікозаміноглікан є однією з найбільш гігроскопічних молекул, що відомі у природі. Потрапляння ГК у водний розчин зумовлює виникнення водневих зв'язків між суміжними карбоксильними та N-ацетильними групами. Ця властивість дозволяє ГК підтримувати конформаційну твердість та утримувати воду. ГК також має важливі пружно-еластичні властивості, знижуючи проникнення вірусів та бактерій у тканини, а також є основним компонентом численних стадій процесу загоювання ран як у мінералізованих, так і в немінералізованих тканинах (запалення, формування грануляційної тканини, формування епітелію, ремоделювання тканин) [157, 158]. На основі ГК були розроблені та клінічно апробовані різноманітні засоби для лікування запальних станів різного генезу, зокрема у стоматологічній практиці. Як місцевий ЛЗ ГК застосовують у концентрації від 0,1% до 1%, згідно державного реєстру лікарських засобів України. Гель для ясен «Генгігель» 0,2% (Райсерфарма, Італія) є засобом, що сприяє швидкій регенерації тканин пародонта. Згідно дослідження Sahayata Vishal N, Sugandha Gupta та ін. [159, 160], «Генгігель» є ефективним протизапальним засобом місцевого застосування, який спеціально розроблений для використання

в стоматології. Препарат добре переноситься пацієнтами, зменшує запальний процес слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонта.

Серед широкого арсеналу сучасних антисептичних засобів, що володіють антимікробною активністю, виразно виділяється вітчизняний антисептик – субстанція декаметоксин (ДКМ[®]), який належить до класу поверхневоактивних речовин – катіонних детергентів. За своєю здатністю до елімінації плазмід антибіотикорезистентних мікроорганізмів ДКМ[®] не поступається мірамістину, що належить до похідних бігуанідину – хлоргексидину біглюконату. Досвід лікування захворювань, що мають гнійно-запальний компонент з використанням ДКМ[®], який перереєстрований в Україні безстроково, накопичено в хірургії, пульмонології, гінекології, урології, гастроентерології, травматології, офтальмології, оториноларингології, дерматології та стоматології [161, 162, 163, 164, 165, 166]. Декаметоксин є антисептиком з протигрибковою дією та демонструє свою активність щодо грамположитивних і грамнегативних бактерій (стафілококи, стрептококи, дифтерійна і кишкова палички, сальмонели, протей, клебсієли, шигели, псевдомонади, клостридії), деяких грибів (дріжджеподібні гриби, окремі види пліснявих грибів). Широкий спектр дії даного антисептика та його біодоступність, забезпечує високу терапевтичну ефективність не лише при бактерійних, але й при вірусних інфекціях. Також даний антисептик не всмоктується у кровотік через неушкоджені слизові оболонки й шкіру та має мінімальні побічні ефекти. Найчастіше застосовують його таблетовану форму Септефрил (Дарниця, Україна) та 0,02% розчин Декасану (Юрія-Фарм, Україна). Доведено, що 0,02% розчин Декасану є ефективним протимікробним препаратом у місцевому лікуванні запальних захворювань тканин пародонта та мигдаликів. Його застосовують у вигляді промивання пародонтальних кишень, полоскання ротової порожнини та інгаляцій (небулайзерна терапія) [167].

У світі сучасного фармацевтичного ринку відбувається постійний пошук ефективних систем доставки ліків, таких як волокна, плівки, смужки, чіпи, мікросфери, гелі та гідрогелі. Основними перевагами таких систем є доставка активних ліків у точне місце ушкодження, зниження ризику побічних ефектів і

можливість стабілізації запального процесу. Волокна являють собою системи резервуарного типу, розміщеними в пародонтальні кишені за допомогою аплікатора та закріплені пародонтальною пов'язкою для тривалого вивільнення препарату в кишені. Periodontal Plus AB (колагенові волокна, просочені ТЕТ) є напівсинтетичним бактеріостатичним агентом широкого спектру дії, який перешкоджає синтезу бактеріального білка та діє шляхом пригнічення активності тканинної колагенази. Вони не розсмоктуються, біологічно інертні, безпечні та складаються з пластичного сополімеру (етилену та вінілацетату). Основним недоліком системи є те, що полімер не піддається біологічному розкладанню [168, 169]. Плівки, смужки та чіпи – це матричні системи доставки, у яких ліки рівномірно розподіляються вздовж усього полімерного матеріалу з контрольованим вивільненням, що відбувається або шляхом дифузії ліків або розчиненням матриці. Чіпи – це контрольована система під'ясенної доставки, яка містить антисептик, включений у біорозкладну матрицю з гідролізованого зшитого желатину з глутаральдегідом. Перевага чіпа полягає в тому, що він біологічно розкладається та має достатню протимікробну активність [170, 171].

Застосування пародонтальних плівок та смужок, наповнених ліками, використовують як систему контролю вивільнення лікарських засобів. Аплікація у вигляді таких систем дозволяє отримати доступ до важкодоступних ділянок запалених тканин пародонта і нориць після механічної обробки та також проявляє широкий спектр антимікробної дії. Недоліком даної системи є те, що плівку та смужки потрібно видаляти через певний час користування [172, 173]. Система мікрочастинок або мікросфери – це тверді сферичні полімерні структури діаметром від 1 до 1000 мкм (вони містять активну лікарську речовину), які рівномірно розподілені в полімерній матриці. Таке розташування допомагає захистити лікарський засіб від зовнішнього середовища та підвищує біодоступність, що призводить до постійної дії ліків у призначеному місці. Система на основі мікрочастинок складається з біологічно розкладаних поліальфа-гідроксильних кислот, таких як полілактид, в які інкапсульований лікарський засіб. Мікросфери являються ефективною системою у

пародонтологічній терапії, у зв'язку з тим, що їх дія зменшує кількість патогенних мікроорганізмів при запальних захворюваннях тканин пародонта [174, 175].

Гелі, що містять активні терапевтичні речовини, можна вводити у під'ясенну ділянку за допомогою шприців-голок із широким портом, що забезпечує рівномірний розподіл препарату. Гелі, що містять антимікробні агенти, складаються з різних полімерів, таких як карбопол, ксантан, карбоксиметилцелюлоза, хітозан та інші. Гідрогелі – це препарати з високим вмістом води (80-90%), гелева структура яких утворена гідрофільними полімерними ланцюгами, які формують тривимірну сітку, що може утримувати значні об'єми води. Високий вміст води та м'яка консистенція гідрогелів робить їх подібними до біологічних тканин. Перевагами гелів є те, що їх склад можна комбінувати з декількома активними речовинами, вони прості у використанні та проявляють протимікробну і регенеруючу дію [176, 177].

У разі перебігу запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта на тлі рекурентного тонзиліту, терапія останнього скерована, у першу чергу, на зменшення рецидивів захворювання (профілактика загострень). У комплекс консервативного лікування хронічного тонзиліту входить низка процедур, скерована на боротьбу з патогенною мікрофлорою, що постійно знаходиться у лакунах мигдаликів, покращення дренажу мигдаликів та корекція імунологічного захисту організму. Застосовуються препарати місцевої та загальної дії, які впливають на різні ланки патогенезу тонзиліту [13, 178]. Вибір лікувальної тактики, як правило, ґрунтується на скаргах хворого, анамнезі, місцевих об'єктивних обстеженнях, ускладненнях, даних лабораторного обстеження. На думку авторів, застосування сучасних імунологічних досліджень дозволяє оцінити функціональний стан піднебінних мигдаликів і, відповідно, визначити напрямок лікування: хірургічне чи консервативне [179, 180].

Консервативне лікування спрямоване на ерадикацію збудника, покращення функціональної активності піднебінних мигдаликів, покращення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання, попередження ускладнень, зменшення частоти загострень [181]. Стандартом консервативного лікування рекурентного тонзиліту

є симптоматичне лікування знеболюючими та нестероїдними протизапальними засобами, додаткового призначення місцевого лікування у вигляді полоскання, зрошення спреями та застосування таблетованих форм для розсмоктування. Якщо ситуація погіршується через 2 дні або якщо протягом 8 днів немає помітного покращення, пацієнт повинен пройти повторний огляд та йому призначають антибактерійні препарати [182]. Проте для прийняття рішення про антибіотикотерапію вирішальним є питання наявності чи стійкої підозри на наявність β -гемолізуючих стрептококів, оскільки після виключення тонзиліту, викликаного β -гемолітичними стрептококами групи А, С чи G, антибіотикотерапія, зазвичай, недоцільна. Слід зазначити, що невиправдана антибіотикотерапія гострого тонзиліту відіграє значну роль у виникненні бактеріальної резистентності. При високій ймовірності рекурентного тонзиліту і тільки в таких випадках, особливо у пацієнтів групи ризику, розпочинається стандартне лікування антибіотиками безпосередньо або за відстроченим призначенням. У період ремісії найбільш поширеним консервативним методом лікування рекурентного тонзиліту є місцева санація. З цією метою піднебінні мигдалики промивають місцевими антимікробними розчинами. Застосування таких розчинів забезпечує видалення з крипт піднебінних мигдаликів клітин десквамованого епітелію, мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності, лейкоцитів, залишків їжі та ін [183, 184].

Тонзилектомія показана та є високоефективною, якщо у пацієнта було ≥ 7 епізодів з належним лікуванням протягом 1-2 років [185, 186, 187]. При правильному виборі методів лікування тонзиліту має враховуватись важливість лімфоїдної тканини глотки у формуванні місцевого та загального імунітету [188]. Цим пояснюється включення до протоколу лікування імунотерапевтичних препаратів. Для активації неспецифічної та специфічної імунної відповіді при лікуванні тонзилітів використовують мукозальні вакцини [189, 190], антимікробні пептиди та бактеріофаги [191], пробіотики [192] та інші препарати. Імунотерапія разом з антимікробними препаратами є ефективною стратегією для уникнення тонзилектомії [193].

Єдиним чітким критерієм, на якому може базуватися оцінка результатів лікування, є частота і кількість рецидивів гострих тонзилітів після терапії. Але таке оцінювання потребує тривалого періоду катамнестичного спостереження, зв'язку із пацієнтом і чіткої фіксації епізодів, що не завжди вдається успішно здійснити у щоденній клінічній практиці [194].

Таким чином, невирішеною є проблема лікування захворювань тканин пародонта, зокрема катарального гінгівіту, у пацієнтів з рекурентним тонзилітом. Відсутніми є розпрацювання ефективних лікувальних та профілактичних заходів, які б включали патогенетично спрямовані на відповідні ланки препарати та сприяли б стабілізації тканин пародонта.

Висновки до розділу 1:

1. Взаємозв'язок патологічних процесів, перебіг яких відбувається у тканинах пародонта і ротоглотки, має значення через подібність їх етіологічної та патогенетичної ланок.
2. Виникнення захворювань тканин пародонта та ротоглотки зумовлене взаємодією бактерій та захисних реакцій організму. Встановлено, що причиною таких рецидивуючих інфекцій, як рекурентний тонзиліт та інфекції, які виникають при запальних захворюваннях тканин пародонта є мікроорганізми, які часто утворюють біоплівки та є середовищем інфекції у вологих і теплих складках мигдаликів. Серед таких бактерій виділяють бета гемолітичні стрептококи та золотистий стафілокок, які володіють високою патогенністю, продукуючи ряд біологічно активних екстрацелюлярних речовин (екзотоксинів), таких як O- і S-стрептолізини, стрептокіназа, ДНК-аза Б, стрептогіалуронідаза, викликаючи деструкцію клітин макроорганізму і запускаючи продукцію великої кількості цитокінів, серед яких фактор некрозу пухлини (ФНП- γ і β), інтерлейкіни 1 і 6. Дані цитокіни блокують фагоцитарні реакції у вогнищі ушкодження та є тригерами запального процесу в тканинах пародонту та ротоглотки. Мигдалики і тканини пародонтального комплексу належать до лімфоїдної тканини,

асоційованої із слизовою оболонкою (Mucosa Associated Lymph Tissues – MALT), і є частиною єдиного лімфоепітелійного апарату, яка є особливою імунорегуляторною системою, що у нормі забезпечує перший захисний бар'єр і формує основу клітинної та гуморальної ланок резистентності організму.

3. Основним фактором мукозального імунітету є секреторний імуноглобулін sIgA, механізм дії якого на мікроорганізми полягає у запобіганні адгезії мікроорганізмів та їх токсинів до епітелійних клітин слизової оболонки і проникнення антигенів крізь неї, а також нейтралізує віруси. Даний імуноглобулін є найбільш значимим у місцевому імунному захисті порожнини рота. Функція специфічного імунного захисту слизових оболонок проявляється у синтезі IgM, IgG, IgE, що забезпечують індукцію вторинної імунної відповіді проти вірусів, бактерій, гельмінтів та грибів.

4. Лікування рекурентного тонзиліту та запальних захворювань тканин пародонта має бути скерована на зменшення рецидивів захворювання (профілактика загострень) та забезпечувати ремісію патологічного процесу в цих тканинах. Важливим завданням для проведення лікування запальних захворювань тканин пародонта і ротоглотки є вибір ефективних препаратів місцевої дії, що мають комплексну протимікробну, протизапальну, знеболюючу та регенерувальну дію. Значною перевагою місцевого застосування антисептиків серед інших груп препаратів, зокрема антибіотиків, є повільне формування резистентності у мікроорганізмів, які викликають гнійно-запальні та інфекційні захворювання. Механізм локальної доставки лікарських засобів (ЛЗ) здійснюється за рахунок тривалої медикаментозної дії та більшої концентрації активних компонентів препарату в ділянці ушкодження. Це, у свою чергу, знижує дію можливих побічних ефектів у порівнянні із системним уведенням ЛЗ.

5. Незважаючи на те, що на фармацевтичному ринку представлена велика кількість препаратів для місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонта і патології ротоглотки у вигляді спреїв, розчинів для полоскань, таблеток для розсмоктування, не втрачає актуальності розробка патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних схем із залучанням препаратів, які б вплинули на зменшення рецидивів (профілактика загострень) та володіли

здатністю забезпечення стійкої ремісії патологічного процесу в тканинах пародонта.

Результати досліджень розділу 1 представлено у наступних публікаціях [45, 109, 133, 153, 156, 167, 194]:

1. Годована ОІ, Бежук ЮА. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(151):24-29. DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29
2. Годована ОІ, Бежук ЮА. Стан захисних факторів локального імунітету на тлі тонзилогенної інфекції та захворювань пародонту. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020»; 2020 груд. 3-4; м.Дніпро, Україна; ст. 304.
3. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ, Горбань П, Цимар АВ. Роль дефензинів у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки (Огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;Том 7, 3(37):7-13. DOI:10.26693/JMBS07.03.007
4. Годована ОІ, Бежук ЮА. Особливості фармакотерапії захворювань тканин пародонта на тлі патології ротоглотки. Матеріали V міжнародної дистанційної науково-практичної конференції „Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів”; 2021 березня 11-12; м. Харків, Україна; ст. 312-314
5. Ващенко ОО, Бежук ЮА, Мартовлос О.І. Основні вимоги до розробки лікарського засобу для місцевого лікування гінгівіту. Матеріали ІХ міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»; 2021 листопада 5; м. Харків, Україна; С.27.
6. Цимар АВ, Бежук ЮА. Лікувальна тактика при хронічному (рекурентному) тонзиліті та запальних процесах тканин пародонта. Матеріали науково-практичної

конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології»; 2023 жовтня 1-3; м. Львів, Україна; ст.136-137

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Характеристика груп обстежених пацієнтів

Дослідження здійснювали відповідно до вимог Комітету з Біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу» згідно основних біоетичних положень Європейської конвенції із прав людини та біомедицини від 04.04.1997 та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації із етичних принципів наукових медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 та № 616 від 03.08.2012. Всі учасники дослідження підписували інформовану згоду на обстеження та проведення досліджень згідно протоколу №9 від 21.12.2020 та №3 від 18.03.2024, які були обговорені та схвалені комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького.

Відповідно до визначених завдань та поставленої мети нами було обстежено 90 пацієнтів віком від 19 до 40 років на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня». Загальну інформацію щодо наявності діагнозу «рекурентний тонзиліт» одержували під час аналізу «Медичної карти стаціонарного хворого» (003/0). З числа обстежених пацієнтів із рекурентним тонзилітом у 77 осіб (85,5 %) виявлено хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ). З решти 13-ти осіб – у 4-х виявлено хронічний генералізований пародонтит початкового ступеня тяжкості, у 6-х – генералізований пародонтит I ступеня тяжкості, у 3-х – генералізований пародонтит II ступеня тяжкості. Подальше стоматологічне обстеження, інексна діагностика та лікувально-профілактичні заходи проводилися на кафедрі терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для формування групи порівняння серед пацієнтів, які звернулися за стоматологічною допомогою з різних причин на кафедру терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, було відібрано 51 пацієнта з ХКГ без ознак тонзилогенних захворювань. Таким чином,

у дослідженні взяло участь 128 осіб, з яких було сформовано дві групи: основну, до якої увійшли 77 хворих із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, та порівняльну, яку склала 51 особа із ХКГ, не обтяжена тонзиллярною інфекцією.

Таблиця 2.1

Вікові групи обстежених пацієнтів

Група обстежених		Вік (роки)			Всього
		19-24	25-29	30-40	
Група з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту	абс.	18	29	30	77
	%	23,38	37,66	38,96	100
Група з ХКГ не обтяженим рекурентним тонзилітом	абс.	10	19	22	51
	%	19,61	37,25	43,14	100

Критерії включення:

- ХКГ та рекурентний тонзиліт, які є клінічно підтвердженими;
- вік від 19 до 40 років;
- інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання;
- наявність метатонзиллярних ускладнень;
- імунодефіцитні захворювання;
- відмова підписання інформованої згоди;
- вагітність або період лактації у жінок.

Додатково у 77 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту до та після лікування та 51 пацієнтові з ХКГ до лікування проводили імунологічні дослідження сироватки крові і ротоглоткового секрету в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інституту отоларингології ім. проф. О.С.

Коломійченка НАМН України». А мікробіологічні дослідження вмісту ясенної борозни, задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у цієї ж кількості пацієнтів проводили в НДІ Епідеміології і гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького.

За схемою лікування 77 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту були розподілені на дві групи (основну та групу порівняння). Включення пацієнтів у групи відбувалося методом рандомізації. У пацієнтів основної групи (39 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту) проводилося лікування згідно розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу, що включав розроблену гелеву композицію ГКГНД (детальна інформація міститься у розділі 5). У групі порівняння (38 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту) лікування проведено згідно загальноприйнятих протоколів надання медичної допомоги МОЗ України за спеціальністю «Терапевтична стоматологія».

2.2 Клінічні методи дослідження

Клінічне обстеження обох груп пацієнтів проводили згідно форми первинної облікової документації 043/о (медична картка стоматологічного хворого). Були здійснені клінічно-інструментальні дослідження, зокрема суб'єктивне обстеження – збір анамнезу, скарг пацієнтів, супутні захворювання та об'єктивне обстеження. При опитуванні враховували наступні скарги: кровоточивість ясен під час чищення зубів чи вживання їжі, самовільну кровоточивість; неприємний запах та присмак у порожнині рота; наявність зубних відкладень; дискомфорт та болючість у яснах, тощо. Збір анамнезу включав виявлення можливих причин виникнення захворювання, а також тривалість захворювання та частоту загострень, проведення лікувальних заходів та їх ефективність.

Об'єктивне обстеження включало зовнішньоротовий огляд, а саме визначення пропорційності та симетричності обличчя, колір та еластичність шкірних покривів, стан підщелепних лімфатичних вузлів.

При внутрішньоротовому обстеженні оцінювали стан присінку порожнини рота, а саме його глибину та місце прикріплення вуздечок; стан твердих тканин зубів на наявність каріозних та некаріозних ушкоджень (клиновидні дефекти, патологічна стертість емалі), ускладнень карієсу; наявність реставрацій та ортопедичних конструкцій, їх якість; відсутність зубів, наявність імплантів тощо. При огляді слизової оболонки ясен визначали колір (гіперемія, ціаноз), оцінювали форму та рельєф, наявність гіпертрофії чи атрофії ясен, наявність ясенних та пародонтальних кишень, поширеність запального процесу (локалізований, генералізований) та перебіг (хронічний та загострений перебіг).

Визначення ступеня запалення ясен здійснювали за допомогою пародонтального індексу РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс за М. Massler, у модифікації С. Parma, 1960) [195]. Стан ясен оцінювали біля кожного зуба візуально, після фарбування розчином Шиллера-Писарева. При цьому запалені ділянки ясен набували коричневого забарвлення за рахунок присутності в них глікогену.

Оцінку індексу РМА проводили за такими кодами і критеріям:

- 0 – відсутність запалення;
- 1 – запалення тільки ясенного сосочка (Р);
- 2 – запалення маргінальної частини ясен (М);
- 3 – запалення альвеолярної частини ясен (А).

Індекс РМА розраховували за формулою (2.1):

$$РМА = (\Sigma \text{ балів} / 3 \times \text{число зубів}) \times 100\%,$$

де « Σ » - сума найвищих балів в ділянці кожного зуба.

Отримані результати оцінювали відповідно наступних критеріїв:

Критерії	Значення індекса
легкий ступінь запального процесу	< 25 %
середній ступінь запального процесу	25-50 %
тяжкий ступінь запального процесу	> 50% і вище

Для виявлення ранніх ознак запалення у тканинах пародонта використовували індекс кровоточивості ясенних сосочків РВІ (Papilla Bleeding

Index, Mühlemann & Saxer, 1977) [195]. За наявності симптому кровоточивості можна визначити початкові ознаки запалення тканин пародонта. Для виявлення кровоточивості ясен використовували пародонтальний зонд, який вводили в ясенну борозну, а через декілька секунд спостерігали за появою крові. Обстежували ясна у ділянках 16, 12, 24, 32, 36, 44 зубів.

Критерії оцінки:

0 – немає кровоточивості;

I ступінь – при зондуванні ясенної борозни з'являється цятковий крововилив;

II ступінь – поява плями;

III ступінь – міжзубний проміжок заповнений кров'ю;

IV ступінь – сильна кровотеча, кров заповнює ясенну борозну відразу після зондування.

Індекс **PBI** розраховували за формулою (2.2):

$$PBI = \Sigma \text{індексів всіх квадрантів}/4$$

Провідне значення в етіології та перебігу захворювань пародонта відіграє гігієнічний стан ротової порожнини. Зважаючи, що одним з основних предикторів розвитку захворювань пародонта є зубні відкладення, була здійснена оцінка гігієнічного стану порожнини рота за допомогою спрощеного індексу **OHI -S (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964)** [195]. Індекс передбачає визначення зубних відкладень у ділянці поряд розташованих зубів нижньої та верхньої щелепи з вестибулярної та оральної сторони (таблиця 2.2). Вираховували даний індекс наступним чином:

0 – відсутність відкладень;

1 – відкладення вкривають менше 1/3 поверхні зуба;

2 – відкладення вкривають від 1/3 до 2/3 поверхні зуба;

3 – відкладення вкривають більше 2/3 поверхні зуба;

При нерівномірному розташуванні відкладень оцінювали ту поверхню зуба, на якій було більше відкладень.

Розрахунок проводили за формулою (2.3):

$$\text{ОHI-S} = \frac{\text{сума оцінок біля кожного зуба}}{6}$$

Таблиця 2.2

Критерії оцінювання рівня гігієни порожнини рота за індексом
Гріна-Вермільйона

Показник групового індексу	Рівень індексу	Рівень гігієни
0-0,6	Низький	Добрий
0,7-1,6	Середній	Задовільний
1,7-2,5	Високий	Незадовільний
2,6	Дуже високий	Поганий

Діагностику пародонтального статусу обстежених груп пацієнтів та встановлення пародонтологічного діагнозу проводили згідно класифікації М.Ф. Данилевського (1994) на основі збору анамнезу, клінічної та індексної оцінки стану пародонту та ортопантомограм [195]. Згідно даної класифікації діагностику гінгівіту, який є запальним захворюванням, проводили відповідно до клінічних форм: катаральний, гіпертрофічний, виразковий та атрофічний. За перебігом: гострий та хронічний. За поширеністю: локалізований та генералізований. А також користувалися загальноприйнятою класифікацією для кодування медичних захворювань, а саме для ХКГ (МКХ-10 К.03.0).

Станом клінічно здорового пародонта вважали відсутність клінічних проявів запалення тканин пародонта на анатомічно інтактному або на редукованому пародонті.

Діагноз хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня тяжкості встановлювали за помірним набряком ясенних сосочків і ясенного краю;

застійною гіперемією та ціанозом ясенних сосочків. Діагноз хронічного катарального гінгівіту середнього ступеня тяжкості встановлювали за помірним набряком ясенних сосочків і ясенного краю; застійною гіперемією та ціанозом ясенних сосочків і ясенного краю. Діагноз хронічного катарального гінгівіту тяжкого ступеня встановлювали при помірному набряку ясенних сосочків і ясенного краю і альвеолярної частини ясен; застійній гіперемії та ціанозі ясенних сосочків і ясенного краю та альвеолярної частини ясен.

Стан тканин пародонта безпосередньо після лікування (10 днів після лікування) оцінювали за допомогою критеріїв: «клінічне благополуччя» – задовільний клінічний стан пародонта відразу після проведеного ефективного лікування, який характеризувався відсутністю гіперемії, набряку, кровоточивості ясен; критерій «без змін» – стан тканин пародонта, коли лікувальні заходи не мали суттєвого терапевтичного ефекту.

У віддалений період на етапах спостереження (1, 6 місяців) стан тканин пародонта об'єктивізували за допомогою критеріїв: «стабілізація» – стійка ремісія впродовж всього терміну спостереження; «ремісія» – короткочасна стабілізація; «погіршення» – стан, коли захворювання прогресує [195].

Для визначення взаємозв'язку ХКГ та рекурентного тонзиліту, у пацієнтів основної групи крім стоматологічних та пародонтологічних обстежень було проведено аналіз медичних карт стаціонарних хворих на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня». Оцінка комплексу методів дослідження та встановлення отолярингологічного діагнозу проводились лікарем-отолярингологом.

Обстеження місцевого статусу отолярингологічних пацієнтів включало збір скарг, анамнезу, об'єктивного огляду пацієнтів та додаткових методів дослідження за допомогою орофарингоскопії, риноскопії та фарингоскопії.

В анамнезі захворювання встановлювали: появу перших проявів захворюваності; тривалість, причину виникнення; попередні звернення і частоту цих звернень; ефективність і термін проведеного лікування; наявність попередніх оперативних втручань на ЛОР-органах, наявність ускладнень. Важливим

діагностичним критерієм було визначення частоти виникнення ангін. При об'єктивному обстеженні пацієнтів лікар-ЛОР звертав увагу на наступні ознаки: величина, форма, забарвлення мигдаликів, стан прилеглих тканин та піднебінних дужок (наявність чи відсутність спайок між мигдаликами та прилеглими тканинами), інфільтрацію, набряк та гіперемію піднебінних дужок (характер вмісту лакун), збільшення та болючість при пальпації регіонарних лімфатичних вузлів. При клінічній оцінці рекурентного тонзиліту також виділяли 3 ступеня гіпертрофії піднебінних мигдаликів: I ступінь визначався у випадках, коли мигдалики були розташовані на рівні передніх піднебінних дужок, II ступінь – коли мигдалики знаходилися на половині відстані від краю передньої піднебінної дужки до середньої лінії зіву, III ступінь – коли піднебінні мигдалики безпосередньо щільно межували між собою. Діагноз рекурентного тонзиліту ставився за наявності двох або більше з п'яти наведених вище поєднань місцевих ознак хронічного запалення мигдаликів.

Результати лабораторних методів діагностики (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, дослідження С-реактивного білка в сироватці крові) були враховані нами під час аналізу “Медичної карти стаціонарного хворого” (003/0) на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня». Дані дослідження були необхідні для визначення перебігу рекурентного тонзиліту.

В роботі опиралися на класифікацію рекурентного тонзиліту за МКХ-10 (J-35.0), яка використовується лікарями-отолярингологами.

2.3 Мікробіологічні дослідження

Мазки задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та з ясенної боріздки забирали віскозним аплікатором, який безпосередньо після забору поміщували у пробірку із стерильним фізіологічним розчином. Забір матеріалу з ясенної боріздки проводили стерильним паперовим штифтом, який далі занурювали у пробірку типу Еппендорф з 1 мл стерильного фізіологічного розчину. Посів матеріалу на поживні середовища проводили не пізніше 40 хв-1 год після забору.

Всі зразки висівали на поживний агар з 5 % овечої крові, колумбійський агар з 5 % овечої крові, шоколадний агар, жовтково-сольовий агар, агар Сабуро, цукровий агар. Крім того, матеріал з ясенної боріздки, висівали на цукровий бульйон, тіогліколеве середовище та модифіковане середовище Блаурокка [196].

Всі посіви, крім посівів на середовищі Сабуро, інкубували при 37°C; посіви на середовищі Сабуро – при 30°C. Посіви на щільних середовищах інкубували протягом 72 год, переглядали кожні 24 год, описуючи типи колоній мікроорганізмів та визначаючи їх кількість. Посіви у напіврідких середовищах та бульйоні інкубували впродовж 8 діб, переглядаючи кожні 24 год. При появі видимого росту проводили мікроскопію та висів на колумбійський агар, поживний агар з кров'ю, триптон-соевий агар, агар Сабуро з подальшою інкубацією посівів протягом 72 год [196].

Ідентифікацію одержаних ізолятів мікроорганізмів проводили за схемами, наведеними у визначнику Берджі. [197].

2.4 Імунологічні дослідження

Імунологічні дослідження були проведені відповідно до сучасних вимог та оцінки імунного статусу у пацієнтів обох груп (128 осіб), включаючи показники системного та локального (в ротоглотці) імунітету [198].

Об'єктами дослідження були нестимульований ротоглотковий секрет (РГС) та сироватка крові. РГС збирали тричі у спеціально приготовлені пробірки типу Еппендорф, об'ємом по 2 мл, кількістю – 2 шт.: до лікування; в безпосередньому періоді після лікування (через 10 днів); у віддаленому періоді (через 6 місяців після лікування). Венозну кров збирали тричі, в об'ємі 5 мл, у спеціально приготовлені пробірки типу Еппендорф: до лікування; в безпосередньому періоді після лікування (через 10 днів); у віддаленому періоді (через 6 місяців після лікування). РГС обробляли згідно рекомендацій Д. І. Заболотного, О. Ф. Мельникова та співавт. [199].

Збір матеріалу (РГС, сироватка крові) та проведення клініко-лабораторних досліджень проводилися на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня». Зібраний матеріал для дослідження попередньо зберігали при температурі -20°C , в морозильній камері, терміном до двох місяців.

Визначення вмісту прозапальних цитокінів в сироватці крові та ротоглотковому секреті (РГС). Вміст цитокінів: інтерлейкіну- 1β , γ -інтерферону визначали у сироватці крові та рівень раннього інтерферону- α та γ -інтерферону у РГС визначали із застосуванням методом імуноферментного аналізу (ІФА), використавши реактиви фірм Elabscience (USA), Diagnostick Nord (FRD) та імуноферментний аналізатор Stat Fax 2100 (USA).

Визначення сироваткових імуноглобулінів класів: М, G, A, E та секреторного імуноглобуліну класу А в РГС. Застосовували метод імуноферментного аналізу, реактиви компанії ХЕМА (Україна) та імуноферментний аналізатор Stat Fax 2100 (США). Визначення секреторного імуноглобуліну класу А в РГС проводили із використанням реактивів Севак (Чехія) та імуноферментного аналізатора Stat Fax 2100 (США). Результати виражали в г/л.

Імунні комплекси (ІК) визначали в РГС, а циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали в сироватці крові методом осаду із застосуванням 3,75% розчину поліетиленгліколю з наступним вимірювання оптичної щільності [200].

У роботі дотримувались методичних рекомендацій Інституту отоларингології [198].

2.5 Методика визначення антимікробної активності ГКГНД

Антимікробну активність ГКГНД визначали з використанням стандартного методу "колодязів" (ДФУ), який базується на здатності діючих речовин дифундувати в товщу агаризованих поживних середовищ, попередньо інокульованих суспензіями мікроорганізмів [201]. Позитивним контролем слугував гель Метрогіл-Дента (Юнік Фармасьютикал Лабораторіз, США).

Приготовані чашки Петрі після інокуляції та заповнення "колодязів" інкубували протягом 48 год при температурі 36-37 °С для бактерій, та 48-72 год при температурі 28-30 °С для грибів.

Антимікробну активність препарату вважали достатньою при величині зони затримки росту не менше 15 мм.

Для визначення спектру та рівня антимікробної активності ГКГНД були використані наступні ізоляти, виділені з задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки:

- *S. aureus* - 26 ізолятів
- *Streptococcus pyogenes* - 22 ізоляти
- *Streptococcus spp* бета-гемолітичні - 37 ізолятів
- *Streptococcus pneumoniae* - 11 ізолятів
- *Rothia sp* – 12 ізолятів
- *Arcanobacterium haemolyticum* - 16 ізолятів
- бактерії родини *Actinomycetaceae* - 29 ізолятів
- *Pseudomonas aeruginosa* – 8 ізолятів
- *Candida albicans* - 17 ізолятів
- *S. mutans* – 15 ізолятів

Дослідження проводили з використанням двох шарів середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижній шар середовища складався з 2 % агар-агару у кількості 10 мл. Після застигання агар-агару на нього встановлювали 3 металеві стерильні циліндри із зовнішнім діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався з поживного середовища (м'ясо-пептонний агар (МПА) або агар Сабуро (СА)) з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. Для цього до 14 мл поживного середовища додавали 1 мл мікробної суспензії (0,5 одиниць за шкалою McFarland) та заливали навколо циліндрів. Після застигання верхнього шару поживного середовища стерильним пінцетом виймали скляні циліндри та в лунки вносили модельний зразок (по 0,1 г в кожному лунку) [202].

Визначення ефективності антимікробних консервантів гелю проводили згідно методики, наведеної в ДФУ 2.0 (п. 5.1.3). Зразки гелю контамінували добовими культурами *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 з розрахунком, щоб кінцева концентрація мікроорганізмів в зразку становила від 10^5 до 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО) в мл. Контаміновані зразки зберігали в темному місці при температурі 20-22°C. Зразки відбирали відразу після контамінації, через 2 доби, 7, 14 та 28 діб. Відібрані зразки висівали на ТСА та ПА (для одержання росту бактерій), середовище Сабуро (для грибів). Визначали десятковий логарифм зменшення концентрації КУО в контамінованих зразках гелю (Log10 редукції) [202, 203].

У роботі застосовували наступні поживні середовища: поживний агар (ПА) (BioLife, Італія), м'ясо-пептонний агар (МПА) (Фармактив, Україна), агар Сабуро (Graso Biotech, Польща), триптон-соевий агар (ТСА) (Merck, Darmstadt, Німеччина), тіогліколеве середовище (BioLife, Італія), модифіковане середовище Блаурокка [196].

2.6 Дослідження фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії ГКГНД в умовах клітинних культур *in vitro*

При дослідженні впливу основних активних компонентів, які входили до складу ГКГНД, використовували рекомендації І.П. Кайдашева та співавторів при апробації фармакологічних препаратів в культурах *in vitro* [204]. Тканина піднебінних мигдаликів була отримана від 20-ти пацієнтів, які лікувались в Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України з приводу рекурентного тонзиліту і в яких, за показаннями, була проведена тонзилектомія.

Роботу з отриманим матеріалом виконували відповідно до рекомендацій, прийнятих у лабораторії патофізіології та імунології Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України. Тканину мигдаликів заливали середовищем 199 (Serva, Німеччина) з гентаміцином сульфатом (Дарниця, Україна) у концентрації 120 мкг/мл і залишали на 0,5 години при температурі 4-8⁰

С на 20 хвилин. Після цього видаляли геморагічні частини з цілого мигдалика, переносили його в середовище Ігла (Sigma,USA) і промивали ополіскуючи 3-4 рази. Далі, підготовлений таким чином матеріал, додавали до стерильних флаконів із збагаченим середовищем Ігла (+ L-глутамін, натрій бікарбонат, 100-кратний концентрат вітамінів, ембріональна сироватка теляти - 5%, 60 мкг/мл гентаміцину). Мигдалики розрізали ножицями і промивали середовищем, вимиваючи клітини. Процедуру повторювали декілька разів (5-7) і далі фільтрували через нейлон. Усі маніпуляції проводили у ламінарній шафі в потоці стерильного повітря. Підраховували кількість клітин за допомогою світлового мікроскопу (Олімпус-23, Японія) та камери Горяєва. Готували клітинну завись із розрахунку 2,5 млн лімфоцитів на 1 мл середовища. При відсотках синіх («мертвих») клітин >10%, клітини вважали непридатними для подальшої роботи.

Для визначення впливу ГКГНД на продукцію інтерферонів застосовували набори для визначення α - і γ -інтерферонів у культуральній рідині фірми Elabscience (США) та імунологічний аналізатор Stat Fax 2100 (США). Прозапальний цитокін – інтерлейкіну- 1β визначали із застосуванням методом ІФА, використавши реактиви фірм Elabscience (USA) та імунологічний аналізатор Stat Fax 2100 (США). Для визначення впливу ГКГНД на вміст імунних комплексів користувались методом осаду із застосуванням 3,75% розчину поліетиленгліколю з наступним вимірювання оптичної щільності [200]. Вміст антистрептолізину-О (АСЛ-О) визначали із застосуванням за допомогою латекс-теста (Гранум, Україна). Контролем слугував медичний гліцерин у тій самій концентрації, що і базовий препарат ГКГНД.

2.7 Розпрацювання алгоритму лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту

З метою оцінки ефективності розпрацьованого алгоритму комплексного лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту було проведено пародонтологічне лікування 77 пацієнтів. За схемою

лікування пацієнти були розподілені на дві групи (основну – 39 осіб та групу порівняння – 38 осіб). Усім учасникам дослідження проводили професійну гігієну порожнини рота, яка включала апаратний та інструментальний скейлінг. Апаратний скейлінг проводився за допомогою ультразвукового апарату «UDS L» (Woodpecker, Китай). Процедуру полірування поверхонь зубів проводили порошкоструменевим апаратом «Hygiene Prophy Air Flow» (Китай) та порошком Prophy Pearls (Kavo, Німеччина). Інструментальний скейлінг проводили за допомогою скелерів та кюрет Грейсі (Falcon, Пакистан).

У пацієнтів **основної групи** лікування проводили згідно розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включав додаткове призначення розпрацьованої ГКГНД. Для індивідуальної гігієни порожнини рота рекомендували застосовувати зубну пасту Vitis Gingival та ополіскувач Vitis Gingival (Dentaid, Іспанія). Активні компоненти (провітамін B5 (пантенол), хлорид цетилпіридину, лактат цинку, фторид натрію, що входять до складу зубної пасти та ополіскувача допомагають ефективно очистити зуби і ясна і водночас зміцнити їх, а також знижують утворення зубного нальоту, допомагають усунути неприємний запах з рота та зменшують чутливість ясен. При фарбуванні поверхні зубів і ясен використовували розчин – барвник (Miradent Mira-2-Ton, Німеччина) для виявлення зубної бляшки.

Перед проведенням професійної гігієни пацієнтам основної групи поводити мотиваційну бесіду щодо індивідуальної гігієни порожнини рота та фарбування поверхонь зубів та ясен. Далі давали прополоскати порожнину рота і горла 0,02% розчином Декасан (Юрія-Фарм, Україна). Впродовж гігієнічної фази лікування застосовували своєрідну часткову модифікацію концепції «Full Mouth Desinfection». Суть концепції полягала у тому, що після проведення професійної гігієни пацієнтам проводили очищення язика скребком з розробленою ГКГНД та дворазове полоскання ротової порожнини та горла (піднебінних мигдаликів) 0,02% розчином Декасан протягом хвилини. Далі пацієнтам одягали ОптраГейт і наносили ГКГНД на слизову оболонку ясен одноразовим шпателем один раз на день на 15-20 хв. Після завершення чого пацієнту не рекомендували полоскати

порожнину рота і не вживати їжу протягом однієї години. Курс лікування становив 6-7 днів.

Пацієнтам основної групи у якості препарату загального спрямування призначали таблетований засіб для розсмоктування «Гексаліз» (Лабораторія Бушара Рекордаті, Франція) тричі на день по одній таблетці, тривалістю 7 днів. Рекомендували таблетку розсмоктувати повільно, не розжовуючи, тримаючи у роті до повного розсмоктування. Препарат «Гексаліз» – комбінований препарат, що проявляє тривалий місцевий ефект. Антисептична, анальгезуюча, протизапальна дія препарату зумовлена трьома активними інгредієнтами. Діючі речовини: одна таблетка містить біклотимолу 5 мг, лізоциму гідрохлориду 5 мг та еноксолону 5 мг. Біклотимол чинить бактерицидну дію відносно стафілококів, стрептококів, коринебактерій та коагулює білки мікробної клітини. Біклотимол і еноксолон забезпечують протизапальну і анальгезуючу дії препарату. Лізоцим – природний полімукосахарид – чинить антибактеріальну дію відносно грампозитивних бактерій та проявляє антивірусну активність. З іншого боку, він посилює гуморальний імунний та локальний клітинний захист. Інгібуючи гістамін, лізоцим бере участь у протизапальній реакції, а також сприяє швидкому видаленню продуктів метаболізму ушкоджених тканин. Препарат всмоктується через слизові оболонки дуже повільно, що забезпечує його тривалу присутність у ротовій порожнині.

Додатково пацієнтам основної групи призначали вітамінний комплекс Супрадин Імуно Форте (Е-Фарма Тренто С.п.А., Фраціоне Равіна, Італія) – гранули по 1,8 г №14 у саше. Вітамінний комплекс призначали по 1 саше протягом 14 днів. Одне саше містить вітамін С – 90 мг, цинк – 7,5 мг, ехінацеї сухий екстракт – 150 мг, прополісу сухий екстракт – 100 мг. Комбінація вітаміну С та цинку з ехінацеєю та прополісом створює умови для зміцнення захисних сил організму, завдяки синергічній імуномодуючій дії поживних речовин.

У групі порівняння лікування пародонтологічних пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту проводили згідно загальноприйнятих протоколів надання медичної допомоги МОЗ України за спеціальністю „Терапевтична стоматологія”.

Для індивідуальної гігієни порожнини рота рекомендували застосовувати зубну пасту Meridol та ополіскувач Meridol (Colgate/Palmolive, Швейцарія). До складу даної зубної пасти та ополіскувача для щоденного догляду входять амінофторид та фторид олова, які чинять антисептичний ефект та пригнічують утворення карієсогенної та пародонтопатогенної мікрофлори. Професійну гігієну проводили класичним методом орошуючи порожнину рота 0,12% розчином хлоргексидину. Після процедури наносили на ясна гель Метрогіл Дента (Юнік Фармасьютикал Лабораторіз, США). Курс лікування становив 7-8 днів. Після завершення процедури пацієнту не рекомендували полоскати порожнину рота і не вживати їжу протягом однієї години. Додатково призначали лікарський засіб «Аскорутин» («АТ Київський вітамінний завод»), що містить 50 мг аскорбінової кислоти (вітамін С) та 50 мг рутину (рутозиду тригідрату), по 1 таблетці 2 рази на добу після їжі, протягом 14 днів.

2.8 Статистичні методи дослідження

Для оцінки ступеня вірогідності отриманих результатів дослідження використовували варіаційно-статистичний метод аналізу за допомогою Microsoft Excel. Статистичне обчислення результатів клінічних і лабораторних досліджень здійснювали за загальноприйнятими методами [205]. Обчислювали значення середнього арифметичного (M), середньоквадратичного відхилення (σ), похибки відхилення середнього арифметичного (m), визначали рівень вірогідності розходжень (p), порівнювальних групових середніх із визначенням показника вірогідності розбіжностей за t -критерієм. За вірогідні відмінності приймали значення ($p < 0,05$).

Середнє арифметичне варіаційного ряду визначали за формулою (2.4):

$$M = \sum X_i / n \quad (2.4),$$

де: M -середнє арифметичне; $\sum X_i$ – сума всіх варіант сукупності; n – кількість спостережень.

Середнє квадратичне відхилення визначали за формулою (2.5):

$$\sigma = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / n - 1} \quad (2.5),$$

де: σ – середнє квадратичне відхилення; $\sum (x_i - \bar{x})^2$ - сума квадратів відхилень окремих значень варіант від середньої арифметичної; $n-1$ – число ступенів свободи.

Визначення похибки для середнього арифметичного проводили за формулою (2.6):

$$S_x = \pm(\sigma / \sqrt{n}) \quad (2.6),$$

де: S_x – похибка середнього арифметичного; σ – середнє квадратичне відхилення; n – кількість спостережень.

Розрахунок середньої похибки для процентних показників проводили за формулою (2.7):

$$M_p = \sqrt{\pm(P(100-P)/n)} \quad (2.7),$$

де: M_p – середня похибка процентного показника; P – середнє арифметичне в процентному значенні; n – кількість спостережень.

Оцінку достовірності розбіжностей між середніми арифметичними вибіркових сукупностей визначали за допомогою критерію t (2.8):

$$t = (M_1 - M_2) / \sqrt{S_{x1}^2 + S_{x2}^2} \quad (2.8),$$

де: t – критерій точності; M – середнє арифметичне; S_x – похибка середнього арифметичного відхилення.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ ДО ЛІКУВАННЯ

Клінічне дослідження стану тканин пародонта було проведене 128 особам, з яких було сформовано 2 групи: основну, до якої увійшли 77 хворих із хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) на тлі рекурентного тонзиліту, та порівняльну, яку склала 51 особа із хронічним катаральним гінгівітом, не обтяжена тонзиллярною інфекцією.

3.1 Особливості клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом

Аналіз результатів дослідження крові (загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові) у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту під час опрацювання «Медичної карти стаціонарного хворого» (003/0) на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня» дозволив встановити наступне. Відсутніми були істотні зміни щодо формених елементів крові. Проте у поодиноких випадках виявлялися показники, які були наближеними до верхньої межі норми (моноцити, лімфоцити, еозинофіли). Простежувалося також незначне підвищення таких показників як лейкоцити, паличкоядерні нейтрофіли, швидкість осідання еритроцитів у 96,10 % пацієнтів, що ймовірно було пов'язаним із залишковими явищами після перенесених загострень тонзиліту, або перенесених вірусних захворювань. У 72,73% пацієнтів основної групи спостерігали підвищення показника С-реактивного білка у сироватці крові ($5,84 \pm 1,02$ мг/л), що вказувало на наявність запального процесу в мигдаликах.

Аналіз анамнестичних даних, скарг хворих та гігієнічного статусу порожнини рота дозволив визначити деякі особливості клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту у хворих на рекурентний тонзиліт. При клінічному обстеженні хворих обох груп основними були скарги на

кровоточивість і болючість та дискомфорт у ділянці ясен, особливо при чищенні зубів, швидке утворення зубного нальоту.

Пацієнти основної групи зауважували, що при загостренні тонзиліту вираженість запалення ясен у них значно посилюється, що проявлялося вираженим почервонінням ясенного краю. Частою була скарга на неприємний запах та специфічний присмак у роті. При об'єктивному обстеженні спостерігали гіперемію та набряклість міжзубних сосочків, кровоточивість сосочків при натисканні на них, наявність зубних відкладень (Рис. 1 – А). Така клінічна картина змін у яснах простежувалась у пацієнтів на тлі збільшених мигдаликів усіх трьох ступенів тяжкості (рис. 1 – Б).





Рисунок 3.1 – Фотографічне зображення порожнини рота і мигдаликів пацієнта Б., 26 років, (основна група). Амбулаторна карта №1/41215. Діагноз: Хронічний катаральний гінгівіт (МКХ – 10 К.03.0). Рекурентний тонзиліт з гіпертрофією мигдаликів II ступеня (МКХ – 10 (J - 35.0)). А – наявність назубних над'ясенних м'яких відкладень. Запальний процес в тканинах ясен легкого ступеня тяжкості. Б – піднебінні мигдалики збільшені у розмірі; наявність спайок між мигдаликами та прилеглими тканинами; численні лакунарні утворення з гнійно-казеозним вмістом

Результати вивчення особливостей клінічного перебігу, зокрема основних симптомів хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів обох груп представлено у таблиці 3.1. У пацієнтів основної групи явища виразної гіперемії та набряк ясенних сосочків на тлі збільшених мигдаликів з такою ж застійною гіперемією, спостерігали у $68,83 \pm 5,31\%$ випадків, що у 1,8 рази перевищувало показники групи порівняння ($39,22 \pm 6,90\%$, $p < 0,01$) (рис. 3.2 – А, Б, В).

Симптоми клінічних варіантів перебігу ЖКГ у групах дослідження

Групи дослідження		Гіперемія, набряклість ясен		Кровоточивість ясен		Свербіж		Болючість (дискомфорт)		Галітоз	
		Виразна	Помір-на	Виразна	Помір-на	При-сут-ній	Від-сут-ній	При-сутня	Від-сутня	Вираз-ний	Помір-ний
Основна група	Абс число	53	24	55	22	49	28	51	26	56	21
	%	68,83 ±5,31 **	31,17 ±5,31 **	71,43 ±5,18 **	28,57 ±5,18 **	63,64 ±5,51 **	36,36 ±5,51 **	66,23 ±5,42 *	33,77 ±5,42 *	72,73 ±5,11 **	27,27 ±5,11 **
Група порівняння	Абс число	20	31	22	29	18	33	21	30	20	31
	%	39,22 ±6,90	60,78 ±6,90	43,14 ±7,00	56,86 ±7,00	35,29 ±6,76	64,71 ±6,76	41,18 ±6,96	58,82 ±6,96	39,22 ±6,90	60,78 ±6,90

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння.





Рисунок 3.2 – Фотографічне зображення порожнини рота і мигдаликів пацієнтки Г., 28 років, (основна група). Амбулаторна карта №1/41098. Діагноз: Хронічний катаральний гінгівіт (МКХ – 10 К.03.0). Рекурентний тонзиліт з гіпертрофією мигдаликів II ступеня (МКХ – 10 (J - 35.0)). А, Б – явища виразної гіперемії ясенного краю та набряк ясенних сосочків на тлі збільшених мигдаликів II ступеня (В) з такою ж застійною гіперемією

Разом з тим, помірну гіперемію та набряк ясен відзначали у $60,78 \pm 6,90$ %, осіб порівняльної групи, тоді як у основній групі відсоток таких хворих був у 1,9 рази меншим ($31,17 \pm 5,31$ %, $p < 0,01$) (рис. 3.3 – А, Б та рис. 3.4 – А, Б).



Рисунок 3.3 – Фотографічне зображення порожнини рота пацієнтки О., 35 років, (основна група). Амбулаторна карта №1/43135. Діагноз: Хронічний катаральний гінгівіт. Рекурентний тонзиліт з гіпертрофією правого мигдалика II ступеня та лівого – I ступеня тяжкості (МКХ – 10 (J - 35.0)). А – Помірна гіперемія та набряклість ясенних сосочків. Б – Застійна гіперемія та валикоподібне потовщення країв піднебінних дужок; визначається патологічний вміст в лакунах збільшених піднебінних мигдаликів



Рисунок 3.4 – Фотографічне зображення порожнини рота пацієнтки Б., 38 років, (основна група). Амбулаторна карта №1/42734. Діагноз: Хронічний катаральний гінгівіт. Рекурентний тонзиліт з гіпертрофією мигдалика III ступеня (МКХ – 10 (J - 35.0)). А – Помірна гіперемія та колбоподібна набряклість ясенних сосочків. Б – помірна гіперемія та значне збільшення розміру піднебінних мигаликів; валикоподібне потовщення країв піднебінних дужок зумовлене повним контактом обох мигдаликів, що заповнюють собою увесь глотковий простір

У $71,43 \pm 5,18$ % пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту діагностували виражену кровоточивість ясенних сосочків, у групі порівняння відсоток осіб із значною кровоточивістю був у 1,7 рази меншим ($43,14 \pm 7,00$ % $p < 0,01$). Пацієнтів з помірною кровоточивістю міжзубних сосочків в основній групі було достовірно менше, ніж у групі порівняння ($56,86 \pm 7,00$ % проти $28,57 \pm 5,18$ % в основній групі, $p < 0,01$) (рис. 3.5).



Рисунок 3.5 – Фотографічне зображення порожнини рота пацієнта І., 31 рік, (основна група). Амбулаторна карта №1/45210. Діагноз: Хронічний катаральний гінгівіт на тлі рекурентного тонзиліту. Гіперемія ясен, помірна кровоточивість ясенних сосочків

Пацієнти основної групи ($63,64 \pm 5,51$ %) скаржились на відчуття свербіння у яснах. У групі порівняння таких осіб було у 1,8 рази менше ($35,29 \pm 6,76$ %, $p < 0,01$). Больові відчуття у яснах, особливо при натисканні на них, відчували $66,23 \pm 5,42$ % пацієнтів із ХКГ, асоційованим з тонзилітом. Особи без супутньої патології на дискомфорт у ділянці ясен скаржились у 1,6 рази менше ($41,18 \pm 6,96$ %, $p < 0,05$).

Однією з основних скарг пацієнтів обох груп дослідження була наявність галітозу, проте у основній групі відчутний неприємний запах з рота зауважували

72,73±5,11 % хворих. У групі порівняння відсоток осіб із галітозом був у 1,8 рази меншим (39,22±6,90 %, $p < 0,01$). У 5% пацієнтів з галітозом відмічали ознаки виразкового гінгівіту, що супроводжувався некротичним нальотом вздовж маргінальної частини ясен, а також симптомами загального нездужання (рис. 3.6 А, Б).



Рисунок 3.6 – Фотографічне зображення порожнини рота пацієнтки Б., 19 років, (основна група). Амбулаторна карта 1/41593. Діагноз: Хронічний катаральний гінгівіт, ускладнений активізацією фузо-спірилярного симбіозу. Рекурентний тонзиліт з гіпертрофією мигдаликів II ступеня (МКХ – 10 (J - 35.0)). А – Застійна гіперемія з ціанотичним відтінком та некротичними нальотами вздовж маргінальної частини ясен та наближене до колбоподібного, потовщення ясенних сосочків. Б – Застійна гіперемія та гіпертрофія II ступеня правого піднебінного мигдалика з наявною тонкою некротичною плівочкою

Таким чином, проведений аналіз симптомів перебігу хронічного катарального гінгівіту дозволяє стверджувати, що у хворих на рекурентний тонзиліт клінічні прояви запального процесу у пародонті були більш виразнішими та інтенсивнішими, порівняно з особами, не обтяженими тонзиллярною інфекцією. Це може бути пов'язано з взаємообтяжуючим впливом патогенетичних механізмів ЛОР-захворювання та патології пародонта.

При клінічному дослідженні ЛОР-статусу пацієнтів основної групи сумісно з лікарями-отоларингологами ЛОКЛ, було встановлено, що у 23,38±4,85 % осіб

перебіг рекурентного тонзиліту відбувався на тлі гіпертрофії піднебінних мигдаликів I ступеня. Гіпертрофію II ступеня спостерігали у найбільшій кількості пацієнтів – $44,15 \pm 5,70$ %. У той час, як у $32,47 \pm 5,37$ % пацієнтів виявляли III ступінь гіпертрофії піднебінних мигдаликів, що могло свідчити про недостатню функціональну активність місцевих захисних механізмів лімфоглоткового кільця.

Характерними ознаками рекурентного тонзиліту з усіма ступенями гіпертрофії мигдаликів, асоційованого з ХКГ, були скарги на періодичні болі в горлі, загальна слабкість, субфебрилітет. Наявність неприємного запаху з порожнини рота була спільною ознакою цих двох патологій, яка є результатом життєдіяльності патогенної мікрофлори мигдаликів та тканин пародонта.

Клінічними проявами хронічного запального процесу були казеозно-гнійні пробки у лакунах мигдаликів ($68,83 \pm 5,31$ % хворих основної групи). Відповідно, у пацієнтів групи порівняння при огляді піднебінних мигдаликів такої картини не спостерігалося.

Таким чином, стійке збільшення розмірів піднебінних мигдаликів на тлі рекурентного тонзиліту негативно впливає на їх функцію, призводячи до формування осередку хронічного запалення та, у свою чергу, спричиняє поглиблення клінічного перебігу ХКГ.

3.2 Індексна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту

Клінічне обстеження пацієнтів основної та порівняльної груп проводили згідно стандартної схеми, яка включала збір анамнезу та аналіз скарг хворих. Запальний процес у яснах оцінювали за допомогою папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА у модифікації Parma, 1960). Результати дослідження індексу РМА у пацієнтів груп спостереження залежно від віку представлено у таблиці 3.2.

У пацієнтів основної групи вже у віці 19-24 роки показник РМА складав $36,16 \pm 5,12$ % і відповідав середньому ступеню запального процесу в пародонті. У

осіб групи порівняння такого ж віку, значення РМА ($22,43 \pm 3,11$ %) знаходилися у межах легкого ступеня запалення пародонта, $p < 0,05$.

Таблиця 3.2

Показники індексу РМА у пацієнтів досліджуваних груп залежно від віку (М+m)

Вікові групи (роки)	Основна група n=77		Група порівняння n=51	
	Кількість обстежених	РМА, %	Кількість обстежених	РМА, %
19-24	18	$36,16 \pm 5,12$	10	$22,43 \pm 3,11^*$
25-29	29	$57,03 \pm 7,02$	19	$38,22 \pm 5,34^*$
30-40	30	$62,12 \pm 8,27$	22	$46,04 \pm 6,01^{**}$
Всього	77	$51,77 \pm 6,80$	51	$35,56 \pm 4,82^{**}$

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірність різниці значень основної групи та групи порівняння.

У вікових інтервалах 25-29 та 30-40 років у пацієнтів на рекурентний тонзиліт спостерігали тяжкий ступінь запалення у тканинах ясен, тоді як в осіб такого ж віку, не обтяжених тонзиллярною інфекцією, об'єктивізували середній ступінь запального процесу (рис. 3.7).

Результати оцінки ступеня кровоточивості ясенних сосочків у віковому аспекті за індексом РВІ (Muhlemann) представлені у таблиці 3.3. Показник індексу кровоточивості ясенних сосочків у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту віком 19-24 роки склав $0,68 \pm 0,06$ балів, та був у 2 рази вищим, ніж у осіб із ХКГ такого ж віку, не обтяжених тонзиллярною інфекцією ($0,34 \pm 0,04$ бали, $p < 0,01$).

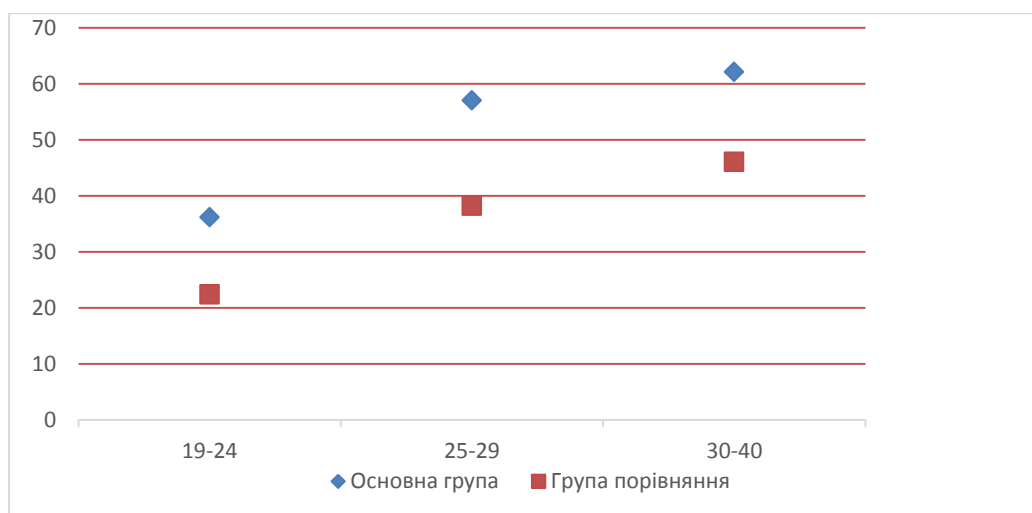


Рисунок 3.7 – Показники індексу РМА у групах спостереження залежно від віку

Таблиця 3.3

Показники індексу РВІ у пацієнтів досліджуваних груп залежно від віку (M+m)

Вікові групи (роки)	Основна група n=77		Група порівняння n=51	
	Кількість обстежених	РВІ, бали	Кількість обстежених	РВІ, бали
19-24	18	0,68 ± 0,06	10	0,34 ± 0,04**
25-29	29	0,89 ± 0,07	19	0,51 ± 0,05*
30-40	30	1,02 ± 0,09	22	0,70 ± 0,06**
Всього	77	0,86 ± 0,07	51	0,52 ± 0,05**

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірність різниці значень основної групи та групи порівняння.

Із зростанням віку до 25-29 років у обох групах спостерігали підвищення кровоточивості ясен, проте у групі порівняння значення індексу РВІ було у 1,7 рази меншим, ніж у пацієнтів основної групи ($0,51 \pm 0,05$ бали та $0,89 \pm 0,07$ бали, відповідно, $p < 0,05$). У віковому проміжку 30-40 років простежували найвище значення індексу в пацієнтів із ЛОР-патологією ($1,02 \pm 0,09$ бали), у осіб групи порівняння аналогічного віку означений показник виявився у 1,5 рази нижчим ($0,70 \pm 0,06$ бали, $p < 0,01$) (рис. 3.8).

Середнє значення індексу кровоточивості ясенних сосочків у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту ($0,86 \pm 0,07$ бали) у 1,6 разів перевищувало значення групи порівняння ($0,52 \pm 0,05$ бали) із достовірністю $p < 0,01$.

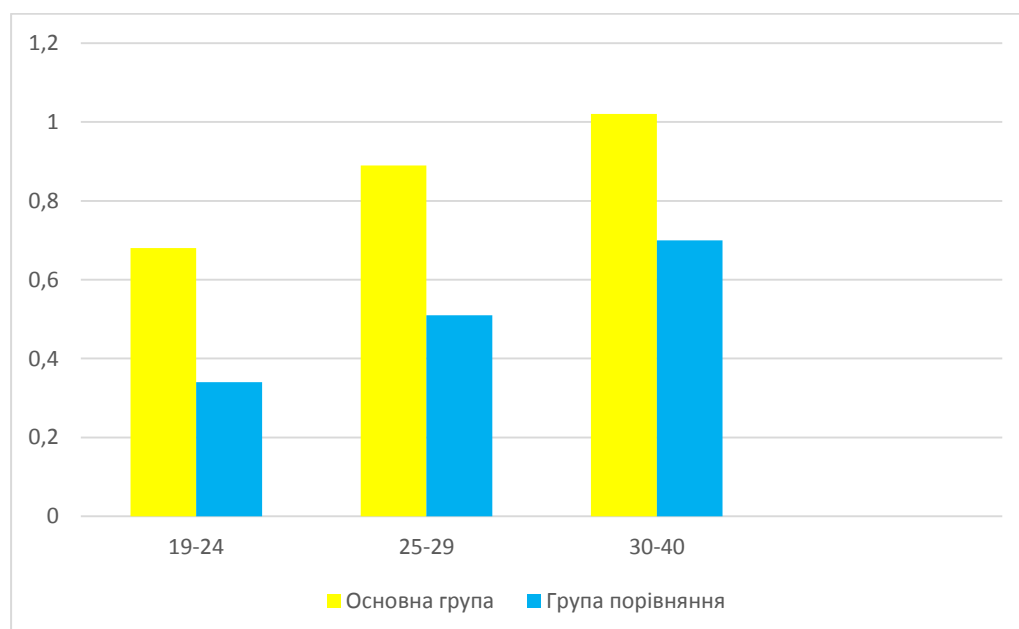


Рисунок 3.8 – Показники індексу РВІ у групах спостереження залежно від віку

Гігієнічний стан ротової порожнини відіграє провідну роль у розвитку захворювань тканин пародонта, особливо поєднаних із ЛОР-патологією. З огляду на це, було проведено опитування пацієнтів груп спостереження щодо регулярності догляду за порожниною рота, результати якого відображені у таблиці 3.4.

Регулярність гігієнічного догляду за порожниною рота в осіб обох груп
спостереження

Догляд за порожниною Рота	Основна група n=77		Група порівняння n=51	
	абс. Число	%	абс. число	%
Регулярний	32	41,56±5,65	22	43,14±7,00*
Нерегулярний	37	48,05±5,73	27	52,94±7,06*
Відсутній	8	10,39±3,50	2	3,92±0,75*
Разом	77	100,00	51	100,00

Примітки: * $p < 0,05$ – достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння.

Згідно результатів опитування, регулярний догляд за ротовою порожниною засвідчили 41,56±5,65 % респондентів основної групи, що було несуттєво меншим, ніж у групі порівняння (43,14±7,00 %, $p < 0,05$). Нерегулярно доглядали за ротовою порожниною 48,05±5,73 % пацієнтів основної групи, у групі порівняння відсоток таких осіб складав 52,94±7,06%, $p < 0,05$ (рис. 3.9).

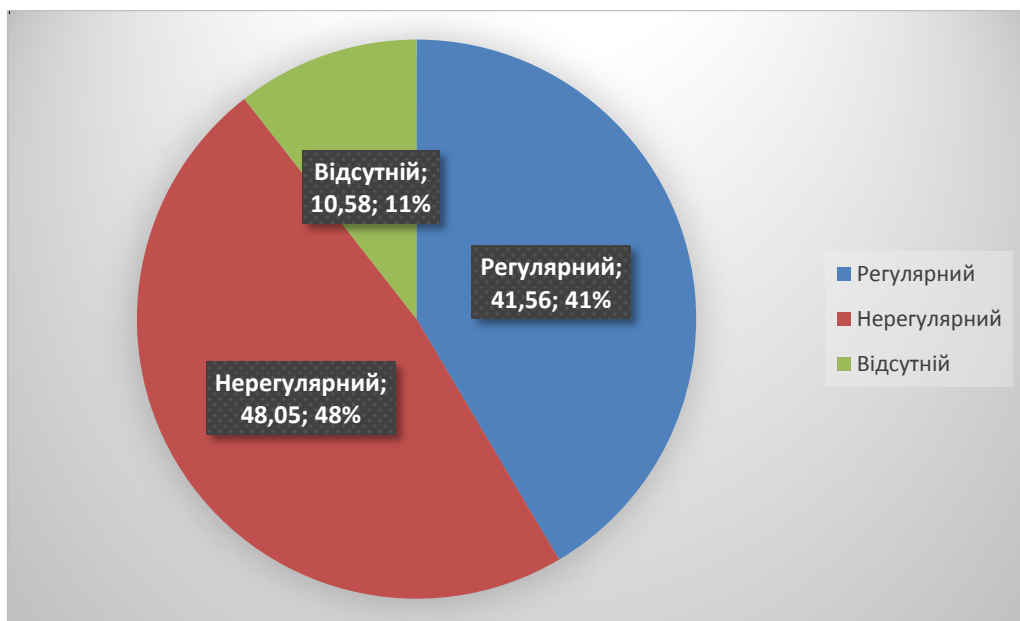


Рисунок 3.9 – Регулярність гігієнічного догляду за ротовою порожниною в основній групі

Суттєвою виявилась різниця у кількості осіб, у яких був відсутній гігієнічний догляд. Так, серед пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, не доглядали за порожниною рота $10,39 \pm 3,50$ % опитуваних, тоді як у осіб, не обтяжених ЛОР-патологією, відсоток був меншим у 2,65 рази ($3,92 \pm 0,75$ %, $p < 0,05$) (рис. 3.10).

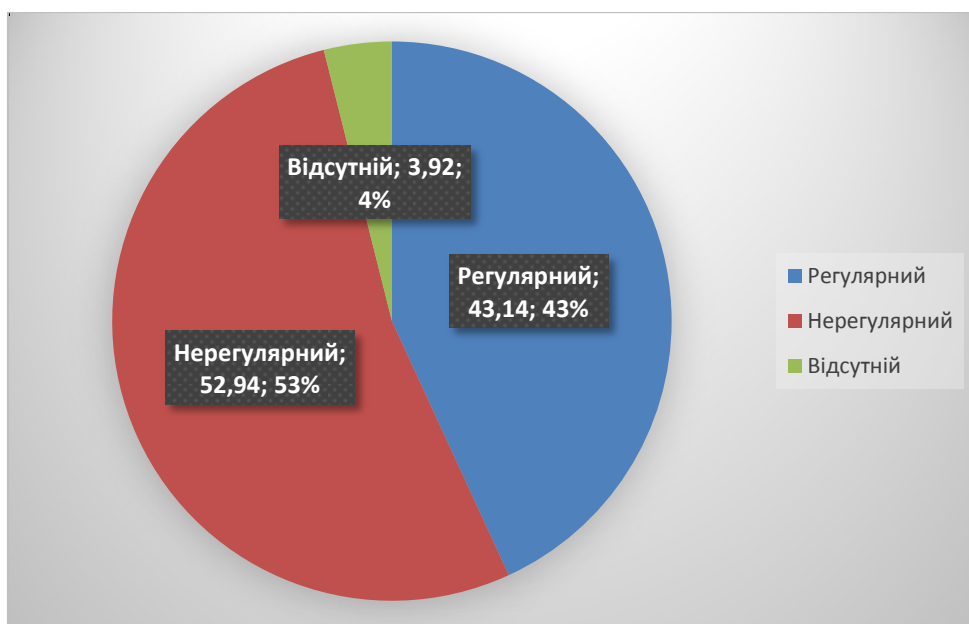


Рисунок 3.10 – Регулярність гігієнічного догляду за ротовою порожниною у порівняльній групі

Таким чином, у обох групах дослідження було виявлено недостатній рівень гігієни ротової порожнини, що спонукало нас проводити навчання гігієнічних навичок серед пацієнтів обох груп спостереження.

Стан гігієни порожнини рота в обстежених пацієнтів було об'єктивізовано за індексом Грін-Вермільйона (ОНІ-S), результати дослідження якого унаочнені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Стан гігієни порожнини рота за індексом ОНІ-S у пацієнтів досліджуваних груп залежно від віку (M+m)

Вік (роки)	Основна група		Група порівняння	
	Кількість обстежених	ОНІ-S, бали	Кількість обстежених	ОНІ-S, бали
19-24	18	1,07±0,08	10	0,58±0,05**
25-29	29	1,58±0,12	19	1,21±0,09**
30-40	30	1,76±0,14	22	1,44±0,11**
Разом	77	1,47±0,11	51	1,08±0,08**

Примітки: ** $p < 0,01$ – достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння.

У пацієнтів основної групи наймолодшої вікової категорії – 19-24 рр., рівень гігієни порожнини рота за індексом Грін-Вермільйона відповідав значенню «задовільний» (1,07±0,08 бали), у той час як у пацієнтів цієї ж вікової категорії групи порівняння, простежували «добру» гігієну порожнини рота (0,58±0,05 бали, $p < 0,01$). У віковому проміжку 25-29 роки у пацієнтів обох груп об'єктивізували

середній рівень індексу та «задовільний» гігієнічний стан ротової порожнини ($1,58 \pm 0,12$ бали та $1,21 \pm 0,09$ бали, $p < 0,01$).

Із збільшенням віку до 30-40 років у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту визначалися вже показники «незадовільної» гігієни порожнини рота ($1,76 \pm 0,14$ бали), проте у осіб групи порівняння, без інфекційного процесу в мигдаликах, рівень гігієни залишався у межах «задовільного» ($1,44 \pm 0,11$ бали, $p < 0,01$) (рис. 3.11).

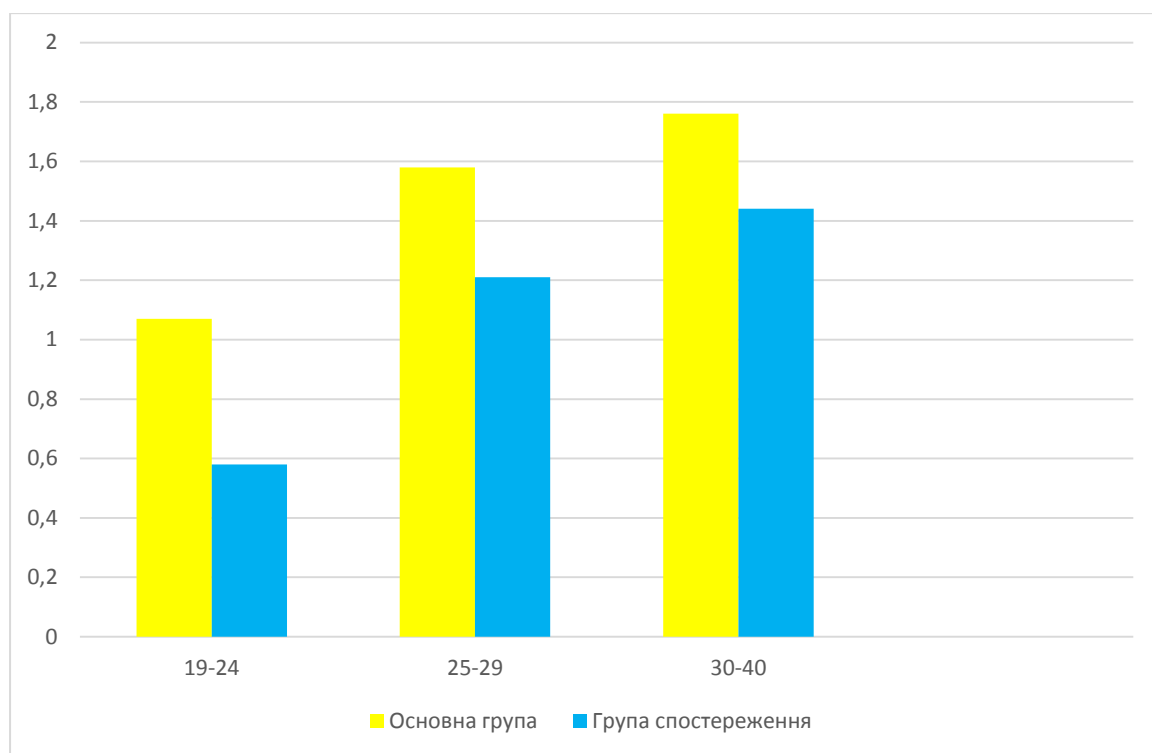


Рисунок 3.11 – Показники індексу ОНІ-S у групах спостереження залежно від віку

Середні значення індексів у обох групах спостереження представлені у таблиці 3.6. Відтак, згідно критеріїв оцінювання індексу РМА, референтне значення індексу в пацієнтів основної групи ($51,77 \pm 6,80$ %) знаходилось на нижній межі тяжкого ступеня запалення у пародонті, тоді як у осіб групи порівняння відзначали середній ступінь запального процесу ясен ($35,56 \pm 4,82$ %, $p < 0,01$).

Середні показники індексів РМА, кровоточивості РВІ та гігієни ОНІ-S
у досліджуваних групах (М+m)

Індекс	Основна група (n=77)	Група порівняння (n=51)
РМА, %	51,77±6,80	35,56±4,82**
РВІ, бали	0,86±0,07	0,52±0,05**
ОНІ-S, бали	1,47±0,11	1,08±0,08**

Примітки: ** $p < 0,01$ – достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння.

Усереднений показник індексу кровоточивості ясенних сосочків РВІ у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту ($0,86 \pm 0,07$ бали) у 1,6 рази перевищував значення, що були отримані у пацієнтів без супутньої патології ($0,52 \pm 0,05$ бали) із достовірністю $p < 0,01$. Референтне значення гігієнічного індексу ОНІ-S у обох групах відповідало «задовільній» гігієні порожнини рота, проте показник основної групи був у 1,4 рази вищим, ніж у групі порівняння ($1,47 \pm 0,11$ бали та $1,08 \pm 0,08$ бали відповідно, $p < 0,01$).

Таким чином, у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту спостерігався більш інтенсивний запальний процес у тканинах ясен та нижчий рівень гігієни ротової порожнини, ніж у осіб, не обтяжених ЛОР-патологією, що підтверджувалось даними індексних оцінок.

Висновки до розділу 3.

1. Порівняння клінічної симптоматики ХКГ у пацієнтів із рекурентним тонзилітом з особами з ХКГ, що не обтяжені тонзиллярною патологією,

дозволило виявити деякі особливості, які підтверджують безсумнівний вплив рекурентного тонзиліту на перебіг запальних захворювань тканин пародонта. Про це свідчило достовірне збільшення кровоточивості, болючості, гіперемії та набрякості ясен, порівняно із даними у пародонтологічних хворих без соматичного захворювання однакового віку.

2. Встановлено, що присутність рекурентного тонзиліту та уражень тканин пародонта взаємообтяжують одночасний перебіг один одного, що підкреслюється виразнішою суб'єктивною і об'єктивною симптоматикою перебігу як рекурентного тонзиліту, так і катарального гінгівіту. Дана тенденція потенціюється недостатньою гігієною порожнини рота та інтенсифікацією запального процесу за даними пародонтологічних індексів.

3. Зазначені особливості зумовлюють необхідність розробки ефективної схеми лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із супутнім рекурентним тонзилітом.

Результати досліджень розділу 3 представлено в наступних публікаціях [273]:

1. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121. <https://doi.org/10.25040/ntsh>

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ

4.1 Особливості біотопу задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту

Запальні захворювання пародонта, зокрема, ХКГ, зумовлені впливом місцевих і загальних чинників, серед яких важлива роль належить мікробному фактору. Метою даного фрагменту наукової роботи було визначення поширеності умовно-патогенних мікроорганізмів (їх видового складу), асоційованих з рекурентним тонзилітом, у групі пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом та порівняння частоти виділення окремих представників аеробних, факультативно-анаеробних та мікроаерофільних умовно-патогенних мікроорганізмів із різних локусів.

Бактеріологічне дослідження мазка зі слизової зіву передбачало виявлення аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів. У процесі роботи «виявлення мікроорганізмів» фіксували у випадку виділення їх в кількості, яка перевищувала прийняті межі показника норми. Також було визначено частоту виділення представників нормоценозу *Streptococcus salivarius* та *Staphylococcus epidermidis*, як індикатора стану мікробіоценозу ротової порожнини.

Для дослідження біотопу задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки за наявності діагностованих рекурентного тонзиліту та патології тканин пародонта з 128 пацієнтів обох статей віком 19-40 років було сформовано 2 групи: групу А склали 77 хворих на хронічний катаральний гінгівіт на тлі рекурентного тонзиліту; групу Б – 51 хворий на хронічний катаральний гінгівіт без ЛОР-патології. Група В слугувала контролем та включала 10 стоматологічно та соматично здорових пацієнтів.

Вибір видів та груп мікроорганізмів, які підлягали ідентифікації у ході даного дослідження, базувався на стандартній схемі дослідження мікробіоценозу зіву, результати якого часто використовуються при встановленні діагнозу рекурентного тонзиліту. Аналіз поширеності найбільш важливих груп умовно-патогенних мікроорганізмів у мазках із задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у пацієнтів різних груп обстеження представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Частота виділення умовно-патогенних мікроорганізмів, асоційованих з рекурентним тонзилітом, у мазках зі слизових оболонок задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у пацієнтів груп обстеження (%)

Вид, рід, група мікроорганізмів	Група А, n=77		Група Б, n=51		Група В (контроль), n=10	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Бета-гемолітичні Стрептококи	75	97,40±1,82°°	13	25,49±6,16	***	***
<i>Str. Pyogenes</i>	48	62,34±5,56°°	11	21,57±5,81	-	-
<i>Str. Pneumoniae</i>	46	59,74±5,62	-	-	-	-
<i>Str. Mutans</i>	15	19,48±4,54°	15	29,41±6,44	7	70,0±14,49
<i>Str. Salivarius</i>	13	16,88±4,29°	20	39,22±6,91	8	80,0±12,65
<i>S. aureus</i>	46	59,74±5,62°°	23	45,10±7,04	-	-
<i>S. epidermidis</i>	28	36,36±5,52°°	12	23,53±5,99	1	10,00±2,08
<i>Moraxella spp</i>	19	24,67±4,94°°	3	5,88±3,32	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	12	15,58±4,16	-	-	-	-
<i>K. pneumonia</i>	12	15,58±4,16	-	-	-	-

Продовження табл. 4.1

Вид, рід, група мікроорганізмів	Група А, n=77		Група Б, n=51		Група В (контроль), n=10	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
<i>Fusobacteriu msp</i>	30	38,96±5,59 ^{°°}	10	19,61±5,61	-	-
<i>Rothia sp</i>	13	16,88±4,29 ^{°°}	2	3,92±2,74		
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	18	22,08±4,76 ^{°°}	2	3,92±2,74		
<i>Candida spp</i>	45	58,44±5,65 ^{°°} **	18	35,29±6,76	1	10,00±2,08

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірна відмінність стосовно даних групи контролю В;

$p_1 < 0,05$, ^{°°} $p_1 < 0,01$ – достовірна відмінність стосовно даних групи Б;

*** – виділені у невеликій кількості, розглядали як носійство.

При дослідженні мікробіоценозу задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту чітко виділилась домінантна група мікроорганізмів – бета гемолітичні стрептококи, зокрема, стрептококи групи А. Присутність цих збудників запальних процесів у великих кількостях (від 5×10^5 до 10^7 КУО/мл) виявили у $97,40 \pm 1,82\%$ обстежених осіб. У групі пацієнтів, не обтяжених ЛОР-патологією, дана група бактерій у клінічно значимій кількості була виявлена у 3,8 рази рідше ($25,49 \pm 6,16\%$, $p_1 < 0,01$). У осіб групи В бета-гемолітичні стрептококи були присутні в кількості від 10^4 до 10^5 КУО/мл, що дозволяло розглядати їх присутність як носійство. У 20% пацієнтів цієї ж групи бета-гемолітичних стрептококів не виявлено.

Окремо розглядали дані щодо виділення одного із найбільш патогенних стрептококів – *Str. Pyogenes*, який виявляли на слизовій ротоглотки та мигдаликів пацієнтів групи А у 2,9 рази частіше, ніж у групі Б ($62,34 \pm 5,56\%$ та $21,57 \pm 5,81\%$ відповідно, $p_1 < 0,01$). У осіб з групи контролю В піогенний стрептокок не

виділяли. Кількість золотистого стафілококу у мікробіоценозах пацієнтів групи А складала $59,74 \pm 5,62\%$, у групі Б – $45,10 \pm 7,04\%$, $p_1 < 0,01$.

Представники нормоценозу – *S. epidermidis* та *Str. salivarius*, навпаки, частіше виявляли у осіб з груп Б та В. Аеробний мікроорганізм *S. epidermidis* висівали у $36,36 \pm 5,52\%$ обстежених групи А, у групі Б відсоток був меншим у 1,5 рази ($23,53 \pm 5,99\%$, $p_1 < 0,01$), у групі В – у 3,6 рази меншим ($10,00 \pm 2,08\%$, $p > 0,05$).

Мікроорганізми *Str. mutans* та *Str. salivarius* були виявлені у біотопі задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів пацієнтів групи А у найменшій кількості ($19,48 \pm 4,54\%$ та $16,88 \pm 4,29\%$). У групі Б дані мікроорганізми зустрічались суттєво частіше ($29,41 \pm 6,44\%$ та $39,22 \pm 6,91\%$ відповідно, $p_1 < 0,05$). У групі контролю В зауважували найвищий відсоток даної аеробної мікрофлори ($70,0 \pm 14,49\%$ та $80,0 \pm 12,65\%$). Мораксели у осіб групи А зустрічались у 4,2 рази частіше, ніж у групі Б ($24,67 \pm 4,94\%$ проти $5,88 \pm 3,32\%$, $p_1 < 0,01$). Особливістю біотопів задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту була наявність у $15,58 \pm 4,16\%$ обстежених синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*) – грам-негативної аеробної бактерії, яка є опортуністичним патогеном людини і може спричиняти назокоміальні інфекції, лікування яких ускладнюється резистентністю до великого числа антибіотиків. У групах Б та В даний вид не зустрічався.

З анаеробної мікрофлори лише у біотопах $15,58 \pm 4,16\%$ пацієнтів групи А зустрічали грам-негативний факультативний анаероб *K. pneumoniae*. Спільним представником мікробіоценозів ротоглотки та мигдаликів осіб груп А та Б виявились фузобактерії, проте у групі А їх кількість була у 1,9 рази вищою, ніж у групі Б ($38,96 \pm 5,59\%$ проти $19,61 \pm 5,61\%$, $p_1 < 0,01$). Представники факультативно-анаеробної мікрофлори *Rothia sp* та *A. haemolyticum* зустрічались у біотопах групи А у 4,3 та 5,6 рази частіше порівняно до групи Б, $p_1 < 0,01$.

У пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту спостерігали найвищий відсоток обсіменіння дріжджеподібними грибами ($58,44 \pm 5,65\%$). У той час як у осіб із патологією пародонта, не ускладненою тонзиллярною інфекцією, *Candida*

spp зустрічали у $35,29 \pm 6,76$ %, $p_1 < 0,01$, а у вибірці соматично та стоматологічно здорових пацієнтів виявляли найменший відсоток даних мікроорганізмів – $10,00 \pm 2,08$ %, $p < 0,01$. Серед представників роду *Candida* у осіб групи А превалював вид *C. Albicans*; один ізолят був протипований як *C. parapsilosis* та один – як *C. pseudotropicalis*.

Було проведено порівняння мікробного пейзажу стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борізки у трьох сформованих групах обстежуваних осіб (таблиця 4.2). У мікробному пейзажі ясенної борізки осіб групи А превалювали бета-гемолітичні стрептококи ($68,83 \pm 5,31$ % проти $25,49 \pm 6,16$ % у групі Б, $p_1 < 0,01$) та при повній відсутності їх у групі В. Мікроорганізм *Str. pyogenes* частіше виявляли з мазків слизової зіву, ніж з ясенної борізки. Інші представники аеробної мікрофлори *S. aureus*, *S. epidermidis* виявлені у $14,28 \pm 4,01$ % та $27,27 \pm 5,11$ % обстежених пацієнтів групи А, проте у групі Б дані види простежувалися у суттєво меншій кількості осіб ($3,92 \pm 2,24$ % та $13,72 \pm 4,86$ %, $p_1 < 0,01$). Разом з тим, *Str. mutans* та *S. salivarius* виділяли у найменшій кількості від пацієнтів групи А ($15,58 \pm 4,16$ %), і у найбільшій – від осіб групи В ($50,0 \pm 15,81$ %).

Таблиця 4.2

Частота виділення умовно-патогенних мікроорганізмів із ясенної борізки
у пацієнтів груп обстеження

Вид, рід, група мікроорганізмів	група А, n=77		група Б, n=51		група В (контроль), n=10	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
Бета-гемолітичні Стрептококи	53	$68,83 \pm 5,31^{\circ\circ}$	13	$25,49 \pm 6,16$	-	-
<i>Str. Pyogenes</i>	31	$40,26 \pm 5,62^{\circ\circ}$	8	$15,69 \pm 5,14$	-	-
<i>Str. Mutans</i>	12	$15,58 \pm 4,16^{\circ}$	17	$33,33 \pm 6,66$	5	$50,0 \pm 15,81$
<i>S. salivarius</i>	8	$10,39 \pm 3,50$	14	$27,45 \pm 6,31$	4	$40,0 \pm 15,49$

Продовження табл. 4.2

Вид, рід, група мікроорганізмів	група А, n=77		група Б, n=51		група В (контроль), n=10	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
<i>S. aureus</i>	11	14,28±4,01 ^{oo}	2	3,92±2,24	-	-
<i>S. epidermidis</i>	21	27,27±5,11 ^{oo}	7	13,72±4,86	-	-
<i>Moraxella spp</i>	15	19,48±4,54 ^{oo}	2	3,92±2,24	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	14	18,18±4,42	-	-	-	-
<i>Actinomycetaceae spp</i>	29	37,66±5,56 ^{oo}	8	15,69±5,14	-	-
<i>Rothia sp</i>	15	19,48±4,54	-	-	-	-
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	16	20,77±4,65	-	-	-	-
<i>Candida spp</i>	38	49,35±5,73 ^{oo}	16	31,37±6,56	-	-

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірна відмінність стосовно даних групи контролю В; $p_1 < 0,05$, $p_1 < 0,01$ – достовірна відмінність стосовно даних групи

Привертає увагу превалювання бета-гемолітичних стрептококів – аналогічно до мікробіоценозів слизових оболонок глотки та мигдаликів. При порівнянні з даними про невисоку ступінь обсіменіння цими мікроорганізмів усіх досліджених локусів в контрольній групі (і відсутність в цій групі біогенного стрептокока) наводить на думку про їх важливу роль у розвитку запальних захворювань пародонта.

Аеробні мікроорганізми *Moraxella* частіше виявлялись у біотопах задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів, ніж у біотопі ясенної борізки груп А та

Б. Мікроорганізм *P. aeruginosa* виділено лише від пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту ($18,18 \pm 4,42$), таблиця 4.2.

Водночас, у матеріалі з ясенної борізки пацієнтів групи А значну питому вагу виділених ізолятів становили мікроаерофільні та факультативно-анаеробні мікроорганізми: представники родини *Actinomycetaceae*, *Rothia sp*, *A. haemolyticum*. У $19,48 \pm 4,54\%$ пацієнтів із ХКГ, асоційованого з тонзилітом, було ідентифіковано *Rothia spp*, проте у обстежених інших груп даний вид не було виявлено у значимій кількості. Найбільш частими формами інфекцій, викликаних *A. haemolyticum*, є тонзиліти, фарингіти, синусити та паратонзиллярні абсцеси. Відтак у $20,77 \pm 4,65\%$ пацієнтів групи А було висіяно даний мікроорганізм. У мікробіоценозах ясенної борізки $49,35 \pm 5,73\%$ осіб групи А та у $31,37 \pm 6,56\%$ групи Б зустрічали гриби роду *Candida*, $p_1 < 0,01$.

Отже, у біотопі ясенної борізки пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, були присутні транзиторні види мікроорганізмів слизової оболонки порожнини рота: *Rothia sp*, *A. haemolyticum*.

Таким чином, проведені мікробіологічні дослідження виявили суттєві порушення біотопів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів, та ясенної борізки саме у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Ймовірно, це пов'язано із структурною перебудовою мікробіому, що індукована поєднаною ЛОР і пародонтальною патологією, із формуванням дисбіозу у даних біотопах.

4.2 Особливості місцевого і загального імунного статусу у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту

У світлі сучасних досліджень хронічний тонзиліт розглядається як інфекційно-запальне захворювання на імунній основі у вигляді локального або системного імунодефіцитного стану гуморальної та клітинної ланки чинників як набутого, так і вродженого імунітету. Проте на сьогодні, конкретні механізми щодо формування місцевої та системної імунної відповіді, а також негативного взаємного обтяжувального впливу хронічних захворювань мигдаликів і

патологічних процесів в тканинах пародонта практично не досліджені. З огляду на це, у даній роботі проведено поглиблене вивчення особливостей імунних механізмів у перебігу рекурентного тонзиліту та хронічного катарального гінгівіту, що стало підґрунтям для розпрацювання лікувально-профілактичного комплексу, який включав схему консервативної терапії цих двох взаємообтяжливих станів з наявними імунними порушеннями. Дане дослідження стверджено нами у попередніх наших роботах, які пов'язані з особливостями місцевого та загального імунологічного статусу у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту [206, 207, 208, 209].

Для дослідження стану показників імунітету ротоглотки та периферичної крові за наявності діагностованих рекурентного тонзиліту та патології тканин пародонта, було залучено 128 пацієнтів обох статей віком 19-40 років, з яких групу А склали 77 хворих на хронічний катаральний гінгівіт на тлі рекурентного тонзиліту; група Б – 51 хворий на хронічний катаральний гінгівіт без ЛОР-патології. Група В включала 10 практично здорових донорів. Предметом дослідження була сироватка крові та ротоглотковий секрет (РГС).

Аналізуючи отримані результати щодо місцевого гуморального імунітету, встановлено, що рівень секреторного імуноглобуліну класу А у РГС обстежених пацієнтів групи А суттєво перевищував аналогічні показники у групах Б і В (за середніми значеннями – $4,3 \pm 0,21$ г/л, $0,55 \pm 0,06$ г/л та $2,15 \pm 0,13$ г/л відповідно, $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Концентрація sIgA в РГС осіб груп обстеження

Показник місцевого гуморального імунітету	Група А n=77	Група Б n=51	Група В n=10
sIgA (г/л)	$4,33 \pm 0,21^*$	$0,55 \pm 0,06^*$	$2,15 \pm 0,13$

Примітки: * $p < 0,05$ – достовірна відмінність стосовно даних групи контролю В.

Аналогічні дані за вектором відхилень було отримано і при визначенні рівня α і γ -інтерферонів у групах обстеження (рис. 4.1, 4.2).

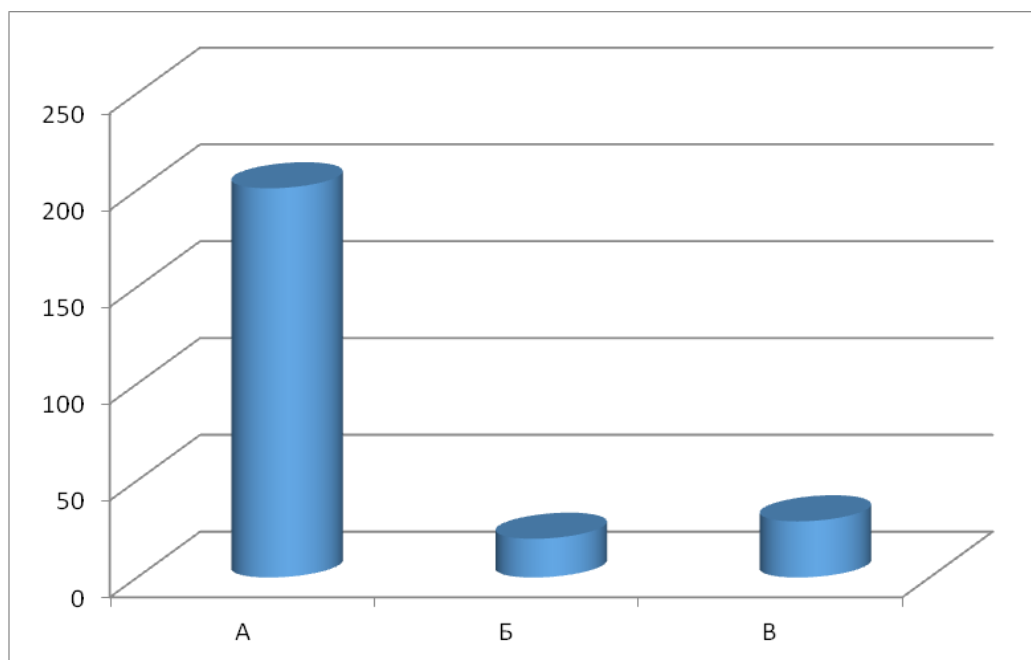


Рисунок 4.1 – Концентрація α -інтерферону (пг\мл) в РГС осіб груп обстеження

У РГС пацієнтів групи А простежено найвищий рівень α - та γ -інтерферону, порівняно до груп Б і В: $201 \pm 23,45$ пг/мл та $180 \pm 16,73$ пг/мл проти $20,00 \pm 2,11$ пг/мл та $60,00 \pm 6,28$ пг/мл у групі Б, $p_1 < 0,01$; та $29,00 \pm 3,04$ пг/мл і $20,50 \pm 2,34$ пг/мл у групі В, $p < 0,01$.

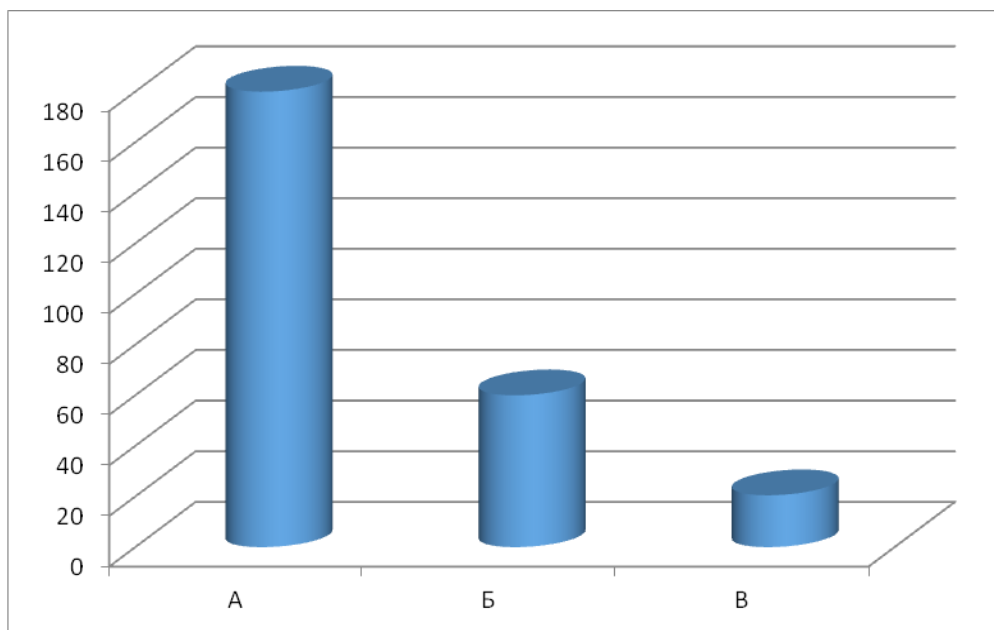


Рисунок 4.2 – Концентрація γ -інтерферону (пг\мл) в РГС обстежених груп

Концентрація імунних комплексів у РГС осіб групи Б виявилась найвищою: $50,00 \pm 5,13$ одиниць оптичної щільності, у групі А значення було у 2 рази меншим - $24,90 \pm 2,53$ одиниць оптичної щільності, $p_1 < 0,01$, у групі В – у 3,3 рази меншим ($15,00 \pm 1,18$ одиниць оптичної щільності, $p < 0,01$) (рис. 4.3).

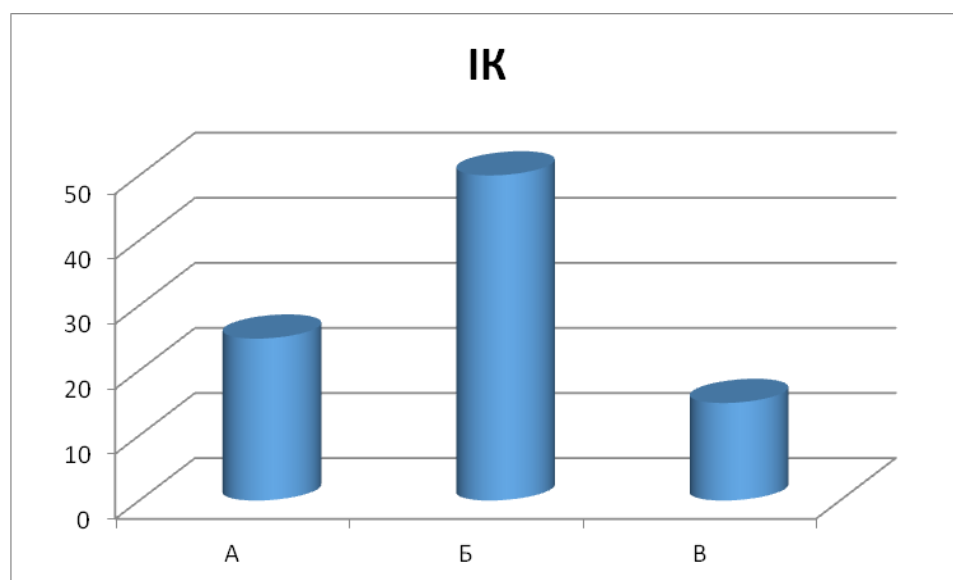


Рисунок 4.3 – Концентрація (един. оптич. щільності) імунних комплексів у РГС пацієнтів груп обстеження

Щодо системного гуморального імунітету, дані про показники рівнів імуноглобулінів класів М, G, А і Е у сироватці крові пацієнтів усіх трьох груп представлені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Рівні імуноглобулінів у сироватці крові в обстежених групах

Групи	В (n=10)	А (n=77)	Б (n=51)
Показник місцевого імунітету (M+m)			
IgM, г/л	1,23±0,05	3,92±0,71**	1,72±0,21*
IgG, г/л	9,81±0,87	21,83±4,32**	13,63±2,15*
IgA, г/л	1,34±0,12	2,95±0,39*	1,96±0,23*
IgE, г/л	40,36±6,54	153,2±25,5**	70,43±12,52**

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірна відмінність стосовно даних групи контролю В.

Дані таблиці 4.4 демонструють, що у пацієнтів з ХКГ у поєднанні з рекурентним тонзилітом (група А), відмічалось значне підвищення ($p < 0,01$) рівнів імуноглобулінів усіх класів і, навіть, реакінового виду. Отриманий результат може вказувати на можливість сенсibiliзації пацієнтів даної групи.

При дослідженні рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові обстежених пацієнтів було встановлено, що рівні ЦІК загального виду (великі+ середні+ малі) були найвищими у групі А ($132,0 \pm 21,50$ од. опт. щ.), у групі Б – у 1,4 рази нижчими ($93,0 \pm 10,00$ од. опт. щ., $p < 0,01$), у групі В спостерігали найнижчі показники ЦІК у сироватці крові ($44,0 \pm 5,00$ од. опт. щ., $p < 0,01$) (рис. 4.4).

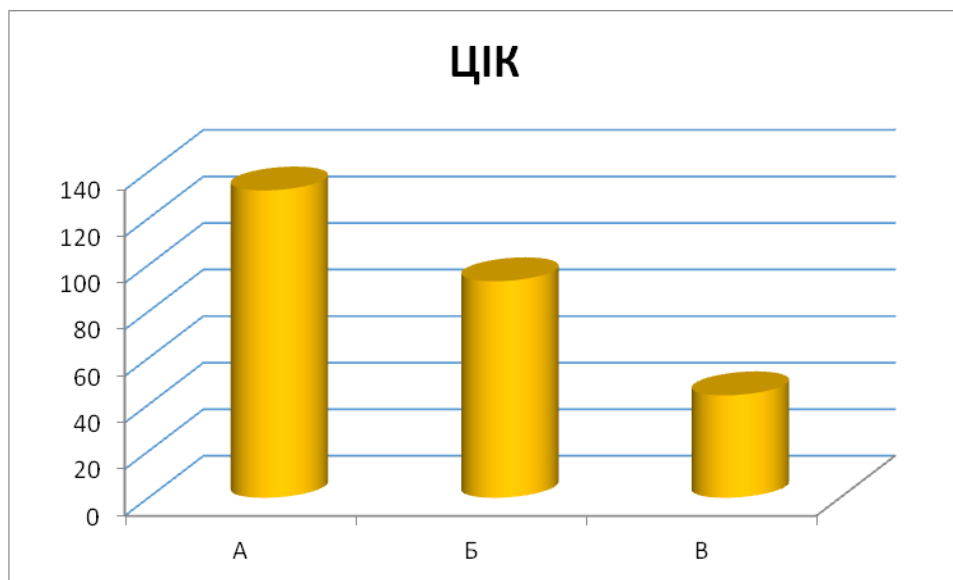


Рисунок 4.4 – Рівні ЦІК в сироватці крові (одиниці оптичної щільності) пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) та рекурентним тонзилітом (А); у пацієнтів тільки з ХКГ (Б); і у пацієнтів контрольної групи (В)

Результати досліджених концентрацій прозапального інтерлейкіну-1 β і регуляторного противірусного – γ -інтерферону наведено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Концентрація цитокінів у сироватці крові пацієнтів груп обстеження

Групи	Показник імунітету (M+m)	
	ІЛ-1 β , пг/мл	Інтерферон- γ , пг/мл
А (n=77)	53,34 \pm 7,87**	45,52 \pm 6,12**
Б (n=51)	38,57 \pm 5,36**	34,43 \pm 4,87*
В (n=10)	20,03 \pm 3,14	25,86 \pm 3,19

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірна відмінність стосовно даних групи контролю В.

Цитокинові (ІЛ-1 β та інтерферон- γ) реакції змінювались у групах А (53,34 \pm 7,87 пг/мл та 45,52 \pm 6,12 пг/мл) і Б (38,57 \pm 5,36 пг/мл та 34,43 \pm 4,87), проте у групі А вони були суттєво підвищеними, $p < 0,01$. Згідно отриманих результатів можна припустити, що високі показники зазначених цитокинів зумовлені вираженим запальним процесом слизової оболонки ясен, глотки та піднебінних мигдаликів.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити суттєву місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету, що співпадає з результатами інших дослідників про стимуляцію реакцій імунітету при запальних процесах піднебінних мигдаликів та тканинах пародонта [20, 61, 100]. В РГС пацієнтів групи А виявлено найбільш високий вміст секреторного імуноглобуліну А та інтерферонів, що опосередковано може вказувати на значне мікробно-вірусне навантаження на слизову оболонку тканин ясен, на лімфоїдну тканину піднебінних мигдаликів та слизової оболонки порожнини рота. На це також вказує і високий рівень в РГС ІК в групах А і Б. Разом з тим, наявність високого рівня ЦІК в сироватці крові групи А і Б дозволяє зробити припущення про те, що ІК відіграють роль одного з провідних патогенетичних чинників у розвитку катарального гінгівіту і поглиблення цього процесу може відбуватись за рахунок впливу зі сторони піднебінних мигдаликів.

Згідно отриманих у цьому дослідженні результатів, у пацієнтів з ХКГ без рекурентного тонзиліту, має місце високий рівень ІК в РГС. Підвищені концентрації імуноглобулінів у сироватці крові пацієнтів групи А і Б свідчать про антимікробну відповідь на рівні антитіл усіх класів. Підвищений вміст ІgЕ може слугувати ефективним маркером стану активації імунної системи у такої категорії пацієнтів, який треба враховувати при плануванні лікувальних заходів.

Отже, у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту встановлено суттєве підвищення в РГС рівня секреторного імуноглобуліну А, інтерферонів α - γ та імунних комплексів. У сироватці крові у цих пацієнтів значно підвищені рівні усіх досліджуваних імуноглобулінів, включаючи істотний рівень реагінів. Цитокинові реакції (ІЛ-1 β та інтерферон- γ)

змінювались у групах А та Б, проте у групі А вони були суттєво підвищеними, $p < 0,01$. Можна висловити припущення, що високі показники зазначених цитокінів зумовлені вираженим запальним процесом слизової оболонки ясен, глотки та піднебінних мигдаликів. Підвищені рівні ІК і ЦК є спільним патогенним чинником у розвитку запальних процесів у тканинах пародонта та піднебінних мигдаликах.

Висновки до розділу 4.

1. Проведені дослідження дозволили доповнити існуючі дані про етіологічну значущість стрептококової інфекції, та меншою мірою – стафілококової інфекції у розвитку хронічного катарального гінгівіту у осіб із рекурентним тонзилітом.
2. Встановлено суттєві порушення мікробіому ротової порожнини та мигдаликів із формуванням дисбіозу при асоціації ЛОР-патології та патології тканин пародонта. У мікробному пейзажі ясенної борізки ($68,83 \pm 5,31\%$) та задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів ($97,40 \pm 1,82\%$) пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, асоційованим з рекурентним тонзилітом, превалювали бета-гемолітичні стрептококи. Кількість золотистого стафілококу у мікробіоценозах пацієнтів поєднаною патологією складала $59,74 \pm 5,62\%$. Представники нормоценозу *Str. mutans* та *Str. salivarius* були виявлені у біотопах задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у найменшій кількості ($19,48 \pm 4,54\%$ та $16,88 \pm 4,29\%$). Особливістю біотопів задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів та ясенної борізки у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту була наявність у $15,58 \pm 4,16\%$ обстежених синьогнійної палички. У $20,77 \pm 4,65\%$ пацієнтів було виділено *A. haemolyticum* – збудник тонзилітів, фарингітів, синуситів та паратонзиллярних абсцесів.
3. Простежено порушення імунних механізмів у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту та виявлено суттєву місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету. Рівень секреторного імуноглобуліну класу А у РГС

обстежених пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, на тлі рекурентного тонзиліту суттєво перевищував аналогічні показники у групах пацієнтів без ЛОР-патології та здорових осіб (за середніми значеннями – $4,3 \pm 0,21$ г/л, $0,55 \pm 0,06$ г/л та $2,15 \pm 0,13$ г/л відповідно, $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). У РГС даних пацієнтів простежено найвищий рівень α - та γ -інтерферону: $201 \pm 23,45$ пг/мл та $180 \pm 16,73$ пг/мл. Концентрація імунних комплексів у РГС склала $24,90 \pm 2,53$ од. опт. щ., а вміст ЦК у сироватці крові дорівнював $132,0 \pm 21,50$ од. опт. щ. У пацієнтів з ХКГ у поєднанні з рекурентним тонзилітом відзначали значне підвищення ($p < 0,01$) рівнів імуноглобулінів усіх класів і, навіть, реагінового виду.

4. Отримано дані про негативні зміни цитокінової регуляції при поєднанні оторинолярингологічних та пародонтологічних захворювань. Цитокінові реакції у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту були істотно підвищеними (вміст ІЛ-1 β та інтерферону- γ у сироватці крові складав $53,34 \pm 7,87$ пг/мл та $45,52 \pm 6,12$ пг/мл, $p < 0,01$).

5. Результати даних досліджень є переконливим підґрунтям для розробки ефективного комплексу консервативної терапії запальних процесів у пародонті на тлі рекурентного тонзиліту.

Результати досліджень розділу 4 представлено у наступних публікаціях [206, 207, 208, 209]:

1. Бежук ЮА. Стан локального та системного гуморального імунітету в пацієнтів із катаральним гінгівітом на тлі хронічного перебігу тонзилогенної інфекції. Інновації в стоматології. 2023;3:28-34. DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.3.4>

2. Бежук ЮА, Горбань П, Пасічник МА. Особливість гуморального системного імунітету у хворих з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного тонзиліту. Матеріали науково-практичної конференції «Нове в медицині»; 2023 листопада 16-17; м. Острог, Україна; ст. 65

3. Годована ОІ, Бежук ЮА. Status of protective factors of local immunity in the setting of tonsillogenic infection and periodontal diseases. Матеріали VI

Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką; 2021 травня 28; м. Люблін, Польща; ст.91

4. Годована ОІ, Бижук ЮА. Особливості імунологічних механізмів у розвитку хронічного тонзиліту та захворювань тканин пародонта. Матеріали VIII міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2021; 2021 квітня 6-9; м. Чернівці, Україна; ст.233

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗПРАЦЮВАННЯ І ДОКЛІНІЧНИХ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГКГНД У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ

5.1 Результати обґрунтування компонентів та технології отримання ГКГНД

Відомо, що лише якісна індивідуальна гігієна ротової порожнини може допомогти пацієнту досягти регресування гінгівіту на ранніх стадіях, тоді як більш пізні стадії потребують лікувальних підходів. Місцеве лікування, що проводиться в рамках ініціальної пародонтальної терапії, дозволяє досягти високих концентрацій лікарських речовин в ділянках ушкодження, запобігаючи, або зводячи до мінімуму побічні ефекти, які можливі при системній терапії [210, 211]. Разом з тим, топічні лікарські засоби (ЛЗ) можна застосовувати і на тлі різних супутніх патологій. Такі препарати є зручними у застосуванні, тому користуються прихильністю серед клініцистів і пацієнтів. Важливо також відзначити можливість застосування топічних ЛЗ у комбінованих схемах лікування.

У стоматологічній практиці для місцевого лікування гінгівіту часто застосовують ополіскувачі або спреї різного складу. Проте за допомогою таких ЛЗ неможливо досягти тривалого контакту активної речовини з місцем ушкодження [210, 212]. Тому перевагу слід надавати препаратам, які можна наносити безпосередньо на ясна і які володіють здатністю утримуватись у пошкоджених ділянках впродовж певного періоду часу, забезпечуючи таким чином тривалий терапевтичний ефект [213, 214]. З огляду на це, для розробки нового топічного ЛЗ для місцевого лікування ХКГ у пацієнтів з рекурентним тонзилітом як лікарську форму було обрано гелеву композицію.

Враховуючи гідрофільний характер слизової оболонки ротової порожнини, було вирішено розробляти новий ЛЗ у формі гідрогелю. При розробці нового ЛЗ для лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом нами було враховано основні етіопатогенетичні аспекти та симптоми захворювання. Лікування гінгівіту, в першу чергу, було спрямоване на зменшення впливу етіологічних чинників – бактерій зубної бляшки, а також зменшення чи усунення запалення ясен, що супроводжується почервонінням, набряком, болем та кровоточивістю. З огляду на це, нами були виокремлені наступні вимоги до розпрацьованої екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції:

- чинити протимікробну дію щодо бактерій ясенної боріздки при ХКГ та задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів при рекурентному тонзиліті;
- виявляти протизапальну активність;
- мати репаративні та анальгетичні властивості;
- легко наноситись на ясна;
- забезпечувати пролонгований ефект за рахунок консистенції.

Враховуючи усе вищезазначене, ЛЗ для місцевого лікування ХКГ у пацієнтів з рекурентним тонзилітом має чинити комплексну дію, що можливо досягти комбінацією активних речовин. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) було обрано декаметоксин (ДКМ[®]) (ТОВ Фармхім, Україна) та гіалуронову кислоту (ГК) у вигляді гіалуронату натрію (ГН) (Shiseido Co., LTD. Kakegawa Factory. Technical Department, Japan).

Декаметоксин – речовина, що належить до групи четвертинних амонієвих сполук [215]. Дану сполуку розроблено вітчизняними вченими Інституту органічної хімії Національної академії наук України [216]. Декаметоксин застосовується як антисептичний та дезінфікуючий агент. Готові ЛЗ з декаметоксином випускаються в Україні у рідкій (розчини для зовнішнього застосування, краплі очні та вушні), твердій (таблетки) формах та із газоподібним дисперсійним середовищем у вигляді аерозолу згідно державного реєстру

лікарських засобів України. Засоби із декаметоксином застосовують в терапії мікозних уражень шкіри, гнійно-запальних уражень м'яких тканин, запальних процесів слизових оболонок, для обробки рук, операційного поля, шовного матеріалу та інструментів [155, 217].

Антимікробна дія декаметоксину спрямована на блокаду функції клітинної стінки та пригнічення життєдіяльності ділянок клітини, відповідальних за синтез білка і клітинний поділ. Крім цього, речовина зменшує вірулентність мікроорганізмів за рахунок зменшення адгезивності, а також змінює проникність клітинної оболонки мікробної клітини, викликаючи її деструкцію [218]. Декаметоксин селективний щодо мікроорганізмів і не руйнує клітини організму людини. Це пов'язано з тим, що стінка бактеріальної клітини складається з коротких ліпідних ланцюжків, які швидко руйнуються під впливом декаметоксину, тоді як довгі ліпідні ланцюжки клітин людини не піддаються дії його молекули [219].

Декаметоксину властиві гідрофобні сили. Механізм його дії обумовлює зміцнення структури ДНК при зв'язуванні, інтегруванні дії ферментів, які забезпечують функціонування генетичного апарату мікробних клітин. Асоціація таких молекул з ДНК відбувається за рахунок взаємодії з їх позитивними зарядами фосфатів ДНК і з допомогою водневих зв'язків. Так за рахунок приєднання молекули препарату до ДНК антисептик проявляє лікувальну дію [220].

Враховуючи, що запалення є основним симптомом гінгівіту, важливо відзначити протизапальну активність декаметоксину. Механізм протизапальної дії сполуки пояснюють пригніченням продукції серотоніну та зменшенням ексудації [162]. Також декаметоксин позитивно впливає на природну і специфічну імунореактивність [221]. Ефективність даного препарату як місцевого антисептика базується на тому, що він створює мінімальний ризик виникнення місцевих побічних ефектів та подразнювальної дії на тканини [222].

Як місцевий ЛЗ, декаметоксин застосовується у концентрації від 0,2 до 0,5 мг/мл згідно державного реєстру лікарських засобів України. У даному

дослідженні для розпрацювання екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції декаметоксин вводили у кількості 0,02%.

Гіалуронова кислота (ГК) – природний нерозгалужений полімер з молекулярною масою 4000-20,000,000 Да, що належить до групи гетерополісахаридів, які називаються глікозаміногліканами [223, 224].

ГК вперше була очищена Карлом Мейєром зі склоподібного тіла очей великої рогатої худоби (биків) у 1934 р. [225, 226]. Вчений назвав молекулу "гіалуроновою кислотою" через склоподібний (галоїдний) вигляд речовини при набуханні у воді та ймовірну присутність гексуринової кислоти як одного з компонентів [227]. У 1950 рр. Мейєр та його колеги визначили, що ГК є лінійним полісахаридом, що складається з повторюваних дисахаридних одиниць, які зв'язані β-1,4-глікозидними зв'язками [225]. Кожен дисахарид складається з N-ацетил-d-глюкозаміну та d-глюкуронової кислоти, які з'єднані β-1,3-глікозидними зв'язками [228]. За різних умов молекула може змінювати свої властивості. Коли ГК була вперше виділена, її поведінка нагадувала слабку кислоту, тому Мейєр назвав її "гіалуроновою кислотою" [229]. У фізіологічних умовах ГК існує як поліелектроліт із зв'язаними катіонами, часто у вигляді натрієвої солі – гіалуронату натрію, тому у 1986р. було запропоновано застосовувати назву «гіалуронан» – термін, який охоплює всі форми ГК [230].

В організмі людини загальний вміст ГА (гіалуронат, гіалуронан) становить близько 15 г (у дорослої особи вагою 70 кг). Більшість клітин організму здатні синтезувати ГК. Обмін ГК є швидким (5 г/добу) і регулюється шляхом ферментативного синтезу та деградації [231]. Синтез відбувається в клітинній мембрані, звідки ГК виділяється у позаклітинний простір. ГК також продукується фібробластами у присутності ендотоксинів [232].

ГК виконує різні фізіологічні та структурні функції, включаючи клітинні та позаклітинні взаємодії, регулювання осмотичного тиску, зм'якшення тканин, які допомагають у підтримці структурної та гомеостатичної цілісності тканин [233]. ГК виявляє ранозагоювальні та реепітелізуючі властивості, оскільки сприяє

проліферації фібробластів, міграції та адгезії до місця рани, а також стимуляції утворення колагену [234, 235].

ГК може виконувати певну регуляторну роль у відповідь на запалення: високомолекулярна (ВМ) ГК синтезується в м'яких тканинах пародонта (тканинах ясен, періодонтальній зв'язці), а в альвеолярній кістці розпадається до молекул з меншою молекулярною масою на тлі хронічного запалення [236]. Також ВМ ГК фрагментується під впливом активних форм кисню, які спостерігаються під час захворювань пародонту [237]. В свою чергу низькомолекулярні фрагменти ГК відіграють певну роль у сигналізованні про пошкодження тканин та мобілізації імунних клітин, тоді як ВМ ГК пригнічує імунну відповідь, запобігаючи надмірному загостренню запалення [238].

Окрім регенеративних властивостей, ГК притаманна бактеріостатична дія, зокрема на бактерії «Червоного» та інших комплексів – *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella oris*, *Actinobacillus actinomycetencomitans*, *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus mutans*, а також є дані про протигрибкову активність щодо *Candida albicans* [239, 240]. Необхідно відмітити, що протимікробна активність сполуки залежить від молекулярної маси та концентрації в продукті [239, 241].

Також ГК виявляє незначну знеболювальну активність [242]. Ендогенна ГК переважно розподілена навколо клітин, утворюючи навколочлітинну оболонку, а також в позаклітинному матриксі сполучних тканин у шкірі (в дермі та епідермісі) [243].

Необхідно підкреслити, що ГК виявлено у всіх тканинах пародонта: більше у немінералізованих тканинах (ясна, періодонтальна зв'язка), у незначній кількості – в мінералізованих тканинах (цемент, альвеолярна кістка) [244, 245].

ГК характеризується унікальними фізико-хімічними властивостями, такими як: біосумісність, біорозкладання, мукоадгезивність, гігроскопічність та в'язкопружність [223]. ГК є однією з найбільш гігроскопічних молекул, відомих у природі: 1 г сполуки може утримувати до 6 л води [232]. За рахунок гідрофобних взаємодій та міжмолекулярних водневих зв'язків у водному середовищі кислота агрегує полімерні ланцюги, утворюючи в'язкі мережі [246, 247]. Завдяки такій

властивості, ГК може слугувати відмінним філлером та лубрикантом [234]. Крім того, в'язкопружні властивості сполуки забезпечать своєрідний бар'єр для мікроорганізмів та інших речовин, таким чином захищаючи ушкоджену ділянку ясен [246]. Слід вказати, що формування т. зв. мереж залежить від молекулярної маси ГК: мережі міцнішають із збільшенням їх молекулярної маси та концентрації, відповідно такі розчини ГК демонструють вищу в'язкість та в'язкопружність [248]. Також на реологічні властивості ГК впливає її поліелектролітний характер, тому реологічний профіль залежить від іонної сили, рН і температури, збільшення яких викликає зменшення в'язкості, що ймовірно пов'язано із послабленням взаємодій полімерних ланцюгів [248, 223, 249].

У готових ЛЗ ГК застосовується переважно у формі солей. Станом на жовтень 2021 р. в Україні було зареєстровано 6 готових ЛЗ з ГК, з них 4 ЛЗ містили натрію гіалуронат, 1 ЛЗ – цинку гіалуронату [250]. Слід вказати, що до групи готових ЛЗ з ГК нами віднесено препарат «Скловидне тіло», який отримують із замороженого скловидного тіла очей різних видів забійної худоби, що містить ГК. Домінуюча частина готових ЛЗ з ГК – імпортного виробництва (83%). Серед зареєстрованих ЛЗ переважають монопрепарати і лише 1 ЛЗ випускається у комбінації з декспантенолом. Готові ЛЗ з ГК випускаються у рідких та м'яких лікарських формах. Серед рідких ЛЗ зареєстровано розчини для ін'єкцій (33%) та краплі очні (50%), м'які лікарські форми випускаються у формі гелю (17%). Станом на квітень 2024 року в Україні було зареєстровано 6 готових ЛЗ з ГК, з них 4 ЛЗ містили натрію гіалуронат, 2 ЛЗ – цинку гіалуронату згідно державного реєстру лікарських засобів. Враховуючи усе вище зазначене, перспективним є розробка вітчизняних комбінованих препаратів з ГК.

Для розробки нового засобу у формі комбіновано гелю для місцевого лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту нами було обрано натрієву сіль ГК – натрію гіалуронат (виробник Shiseido Co., LTD. Kakegawa Factory. Technical Department, Japan) у кількості 0,2%. Результати ряду досліджень показали, що топічні засоби з ГК у концентрації 0,2% можуть контролювати запалення тканин

пародонту, покращуючи такі клінічні параметри, як глибина пародонтальних кишень, пародонтальні індекси [223, 159, 160].

В'язкопружні властивості ГК можуть сповільнити проникнення вірусів та бактерій, що важливо при лікуванні захворювань пародонту. Гнучкість, полярність та висока розчинність у воді будуть сприяти гідратації слизових мембран, а також забезпечувати захисну та підтримуючу функції [223].

Для формування гелю у якості допоміжних речовин розглядали наступні: карбоксиметилцелюлозу натрія, гідроксипропілцелюлозу, ксиліт, гліцерин, калію сорбат, харчові ароматизатори «Апельсин» і «М'ята», воду очищену. Для вибору оптимального гелеутворювача при розробці гелю з декаметиксином і натрію гіалуронатом нами було досліджено два гелеутворювачі – карбоксиметилцелюлозу натрія та гідроксипропілцелюлозу, які є похідними целюлози.

Целюлоза є найпоширенішим природним біополімером, що має здатність до біодеградації, характеризується високою механічною та термічною стійкістю [251, 252, 253].

Натрію карбоксиметилцелюлоза (НаКМЦ – натрієва сіль полікарбоксиметилового етеру целюлози (Марка – Akucell AF. Виробник – Akzo Nobel)) – це аніонний, водорозчинний поліелектроліт, який завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям широко застосовується у різних галузях промисловості, в т.ч. у фармацевтичній, косметичній, харчовій, паперовій та ін. [254]. В'язкість розчину НаКМЦ стабільно стійка при рН у межах від 4,0 до 10,0. В'язкість різко зменшується при рН <2,0, а стабільність – >10,0. У технології ліків НаКМЦ застосовується в концентраціях від 0,25% до 6%, при цьому як гелеутворювач – у кількостях 4-6% [255]. Оскільки до складу гелю входить натрію гіалуронат, який теж має гелеутворюючі властивості, а також враховуючи, що в'язкість НаКМЦ зростає при додаванні гліцерину, до складу досліджуваних зразків НаКМЦ вводили у кількостях 1%, 2%, 3%.

Гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) – частково заміщений полі(гідроксипропіловий) ефір целюлози, різні комерційні види якого

відрізняються в'язкістю розчинів та молекулярною масою у межах 50 000 - 1 250 000 [255]. У дослідженні використали ГПЦ (виробник – Китай, постачальник - ТзОВ «Простор Хім»), що надає в'язкість 28000-32000 сРs. ГПЦ – неіонний водорозчинний і рН-нечутливий ефір целюлози, що широко застосовується в медичній, фармацевтичній та харчовій промисловості, зокрема в засобах для лікування очей, як наповнювач, загусник та стабілізатор [256, 257, 258].

З метою покращення органолептичних властивостей до складу гелевої композиції введено підсолоджувач ксиліт. **Ксиліт** – природній п'ятикарбонний цукровий поліол, який міститься у фруктах (сливи), овочах (цвітна капуста, гарбуз, шпинат), ягодах (полуниця, малина), а також штучно виготовляється з ксилітвмісних рослин, як, наприклад, береза чи бук [259, 260]. Сполука була синтезована у 1891 р. і з 60-х рр. 20 ст. застосовується в інфузійній терапії прооперованих пацієнтів, пацієнтів з опіками та у шоковому стані, в дієті пацієнтів з діабетом, а також як підсолоджувач у продуктах, призначених для покращення здоров'я ротової порожнини [261, 262].

Ксиліт, як і інші цукрові поліоли, важко метаболізується бактеріями, тому вважається некаріогенним замінником цукру [263]. Деякі автори вказують на те, що ксиліт практично не ферментується бактеріями ротової порожнини [264, 265]. Є також дані, що ксиліт збільшує потік слини та її рН і зменшує кількість карієсогенних бактерій (*Str. mutans*), знижує рівень нальоту, усуває ксеростомію, запалення ясен та запобігає формуванню ерозій зубів [266, 267]. Необхідно відмітити, що дана речовина є природною для організму людини, оскільки щодня приблизно 5-15 г ксиліту утворюється в організмі дорослої особи [268].

При розробці нової гелевої композиції на вибір ксиліту як підсолоджувача були враховані наступні фактори [266, 268, 269]:

- солодкість ксиліту еквівалентна до сахарози і є більшою, ніж у сорбіту та маніту, тому при розробці ЛЗ буде застосовуватись менша кількість субстанції;
- рН сполуки у воді (1 г/ 10 мл) є слабокислим (5-7), що відповідає рН слини (5,6-7,6);

- при збільшенні концентрації ксиліту збільшується в'язкість розчину, а отже регулюючи кількість ксиліту, можна змінювати в'язкість гелю;
- ксиліт може утримувати вологу, що важливо при розробці гелю, який не повинен висихати протягом терміну зберігання;
- відомо, що ЛЗ та кондитерські продукти, покриті ксилітом, викликають приємне охолодження в ротовій та носовій порожнині, що подібне до випаровування за рахунок негативної теплоти розчинення.

Для досліджень застосовували «Підсолоджувач «Ксиліт» (ПП «Голден-Фарм», Україна). Кількість ксиліту підбирали експериментально до отримання приємного солодкого смаку.

Хоча до складу гідрогелевої композиції нами було включено речовини з протимікробною активністю, проте, враховуючи значний вміст води, додатково було додано консервант для запобігання мікробній контамінації під час зберігання. З цією метою обрано калію сорбат.

Калію сорбат застосовують як консервант з антибактеріальними і протигрибковими властивостями у фармацевтичних препаратах (у концентрації 0,1–0,2% в оральних і місцевих ЛЗ), продуктах харчування й косметичі [255]. Також важливо, що калію сорбат практично не має запаху та смаку, добре розчинний у воді. Додавання консервантів, особливо у склад засобів, які мають великий вміст води (як у розробленій нами ГКГНД), запобігає змінам і деструкції мікроорганізмами впродовж зберігання і значною мірою запобігає мікробному контамінуванню [270]. Для розробки гелю калію сорбат (виробник – Китай, постачальник - ТзОВ «Простор Хім») застосовували у кількості 0,1%.

Гліцерин (ПРАТ «Фітофарм», Україна) додавали з метою покращення фізичних властивостей гелю, а саме підвищення його в'язкості та запобігання висиханню.

З метою надання приємного запаху до складу гелю вводили ароматизатор. Для вибору оптимального ароматизатора досліджували рідкі харчові ароматизатори «Апельсин» і «М'ята» компанії «Украса» (Україна). Під час

експериментальних досліджень було визначено, що найкращими одоруючими властивостями володіють зразки, які поєднують обидва ароматизатори.

Таким чином, для досліджень було виготовлено 6 зразків гелів, склад яких наведено в табл. 5.1

Таблиця 5.1

Склад досліджуваних зразків гелю

Інгредієнт	Зразки (г)					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Декаметоксин	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Натрію гіалуронат	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
НаКМЦ	1	2	3	-	-	-
ГПЦ	-	-	-	2	3	4
Гліцерин	2	2	2	2	2	2
Ксиліт	4	4	4	4	4	4
Калію сорбат	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ароматизатор	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Вода очищена	92,48	91,48	90,48	91,48	90,48	89,48

Зразки готували за такою технологією:

- 1) у половині розрахованої кількості води, очищеної при нагріванні, розчиняли ксиліт і додавали НаКМЦ або ГПЦ, залишали для набухання приблизно на годину – суміш 1;
- 2) решту частину води очищеної змішували з декаметоксином, гліцерином, калію сорбатом і натрію гіалуронатом – суміш 2;
- 3) суміш 2 змішували з сумішшю 1, додавали ароматизатор.

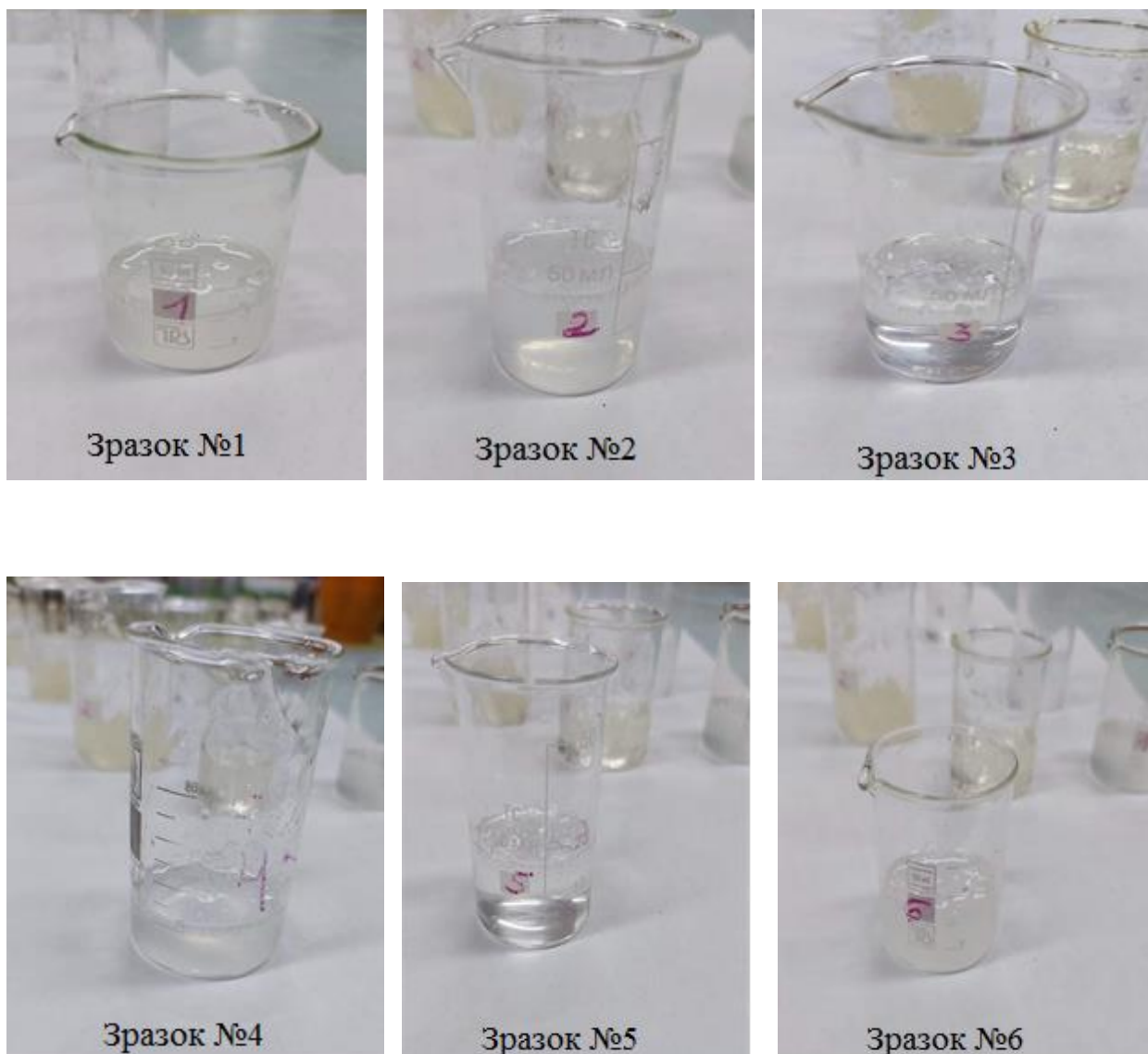


Рисунок 5.1 – Зразки гелевої композиції (ГКГНД)

Як видно з даних, наведених у табл. 5.2, усі зразки є стабільними однорідними, гелеподібними масами із своєрідним м'ятно-апельсиновим запахом і кислим значенням рН, які відрізняються прозорістю та консистенцією: зразки з НаКМЦ є прозорими, а з ГПЦ – дещо мутнуватим; зразок №1 мав гелеподібну, проте рідкувату консистенцію; зразки №2, №4 і №5, – густу гелеподібну; зразки №3 і №6 – дуже густу гелеподібну консистенцію. Слід вказати, що свіжовиготовлені зразки практично були безбарвними, але при зберіганні впродовж 5-7 днів зразки набували дещо жовтуватого забарвлення.

Для додаткового дослідження консистенції гелю було запропоновано таку методику: у шприц об'ємом 2 мл набирали досліджуваний зразок і видавлювали

0,5 мл на фільтрувальний папір. Через 30 хв вимірювали діаметр зразка на папері. Наступний замір робили на наступний день. Результати показано в табл. 5.3 та візуалізовано на Рис. 5.2.

Таблиця 5.3

Результати дослідження консистенції зразків гелю

Зразок	Діаметр зразка, мм	
	Через 30 хв	Через добу
№1	19	20
№2	15	15
№3	10	10
№4	16	19
№5	15	17
№6	10	10

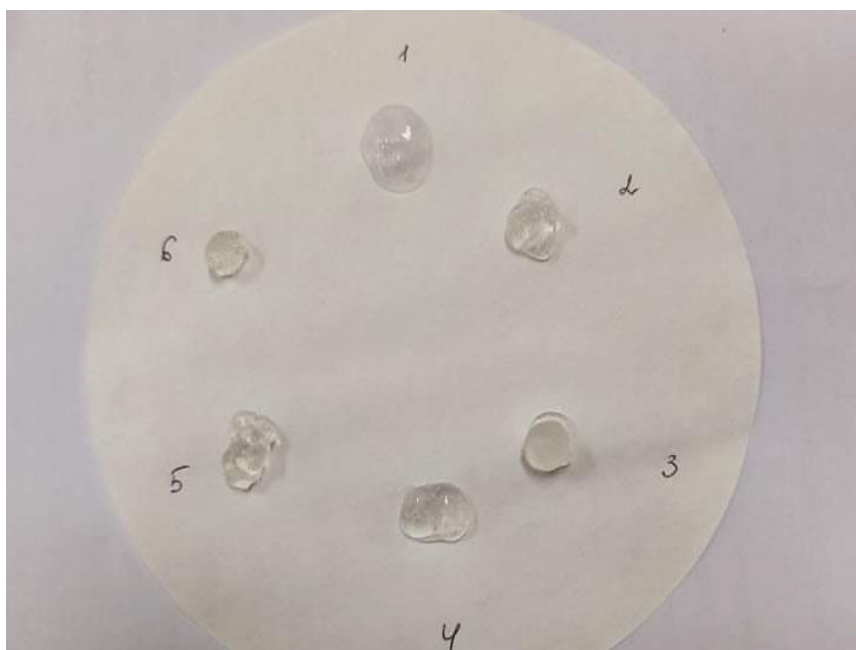


Рисунок 5.2 – Дослідження консистенції зразків гелів

Як видно з Табл. 5.3 та Рис. 5.2, зразки гелів №3 і №6 є дуже густими, тому практично не розтікаються на папері, що очевидно буде впливати на їх нанесення на слизову оболонку тканин ясен. Зразок №1 був рідкуватими, тому більше

розтікався, а зразки №2, №4 і №5 – демонстрували приблизно однакову консистенцію.

З огляду на усі отримані результати, як оптимальний склад ГКГНД нами було обрано зразок №4 (в % мас.)

Декаметоксин	0,02
Натрію гіалуронат	0,2
Гідроксипропілцелюлоза	2
Гліцерин	2
Ксиліт	4
Калію сорбат	0,1
Ароматизатор	0,2
Вода очищена	91,48

Таким чином, нами було розроблено склад і технологію ЛЗ у формі пародонтального гідрогелю для місцевого лікування хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту на основі двох активних компонентів – натрію гіалуронату та декаметоксину (ГКГНД). Враховуючи властивості АФІ, передбачається, що в клінічних умовах гелева композиція буде володіти протимікробними, протизапальними та репаративними властивостями, та чинити деяку знеболювальну дію [271].

5.2 Результати визначення антимікробної активності ГКГНД

Аналіз результатів визначення антимікробної активності ГКГНД проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, зокрема й діаметра лунок. В якості препарату порівняння в дослідження був включений гель для ротової порожнини «Метрогіл Дента». Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів характеризував антимікробну активність досліджуваних гелів: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зону

затримки діаметром до 10 мм оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку зразків гелевих композицій.

Для того, щоб засіб вважався таким, що має антимікробну дію, діаметр зони затримки росту навколо «колодязя» з тестованим гелем повинен бути не менше як 15 мм. Зони затримки росту для всіх мікроорганізмів при тестуванні розробленої нами гелевої композиції (ГКГНД) коливались в межах від 17 до 26 мм, що перевищувало задане ДФУ значення показника. Одержані результати, які наведені в таблиці 5.4, показали широкий спектр та достатній рівень антимікробної активності розпрацьованої нами гелевої композиції (ГКГНД).

Таблиця 5.4

Антимікробна активність гелю щодо бактерій та грибів, виділених з задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту

Вид, рід чи група мікроорганізмів	Величина вибірки, n	Межі значень зон затримки росту, мм		Середнє значення (M + m), мм	
		Розроблений гель	Пепарат порівняння	Розроблений гель	Пепарат порівняння
Бета-гемолітичні стрептококи	37	21 - 24	19 – 22	23,22 ± 3,24*	21,60 ± 3,15
<i>S. pyogenes</i>	22	24 - 26	22 – 24	24,91 ± 3,35*	23,62 ± 3,31
<i>S. pneumoniae</i>	11	23 - 26	22 – 25	24,40 ± 4,33	24,03 ± 4,29
<i>S. mutans</i>	15	22 - 24	20 – 24	23,62 ± 4,05*	21,24 ± 3,90
<i>S. aureus</i>	26	17 - 20	17 – 19	18,75 ± 3,91	18,12 ± 3,83
<i>Rothia sp</i>	12	18 - 22	18 – 20	21,37 ± 4,44*	19,76 ± 4,25
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	16	18 - 22	18 – 21	21,71 ± 4,32*	20,25 ± 4,26
Бактерії родини <i>Actinomycetaceae</i>	29	19 - 23	19 – 21	22,40 ± 3,71*	20,52 ± 3,48

Продовження табл. 5.4

Вид, рід чи група мікроорганізмів	Величина вибірки, n	Межі значень зон затримки росту, мм		Середнє значення (M + m), мм	
		Розроблений гель	Препарат порівняння	Розроблений гель	Препарат порівняння
<i>Candida spp</i>	17	17 – 19	10 – 12	18,60 ± 3,64*	10,63 ± 2,66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	17 - 18	13 – 14	17,34±2,62*	13,44± 2,49

Примітки: * – достовірність різниці між показниками розробленого гелю та контролю $p < 0,05$.

Варто зауважити, що розроблена нами гелева композиція виявляла високу антимікробну активність щодо стрептококів та бактерій родини *Actinomycetaceae* – мікроорганізмів, питома вага яких у сформованих вибірках умовно-патогенних мікроорганізмів була найбільшою. Діаметри зон затримки росту становили для них 21-26 та 19-23 мм відповідно.

Встановлено, що досліджувана гелева композиція проявляла скеровану та більш розширену дію за спектром антимікробної та бактерицидної активності щодо ізолятів, виділених з порожнини рота, а саме *Rothia sp*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Pseudomonas aeruginosa*, порівняно з препаратом порівняння.

Важливим моментом є наявність вираженої антифунгальної дії розробленої гелевої композиції, що є вагомою перевагою перед препаратом порівняння. Визначали також антимікробну ефективності консерванту ГКГНД, що є необхідним на стадії розробки лікарських препаратів, оскільки визначає захист самого препарату від потенційного мікробного забруднення в процесі виробництва, зберігання та застосування. Дослідження проведено згідно методики, регламентованої ДФУ 2.0 (п. 5.1.3) з консервантом, що був уведений у

розроблену нами гелеву композицію – калію сорбат, який володіє антибактеріальними і протигрибковими властивостями. Відповідно до вимог ДФУ в оромукозних лікарських засобах логарифм зменшення числа життєздатних бактерій через 14 діб повинен складати не менше 3 Log, а через 28 діб – немає спостерігатися збільшення числа мікроорганізмів. Логарифм зменшення числа життєздатних дріжджеподібних та плісневих грибів через 14 діб має складати не менше 1 Log, а через 28 діб – немає спостерігатися збільшення числа життєздатних грибів. Відтак, отримані результати наведені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів досліджуваного гелю (ГКГНД) (P = 95%)

Тест-мікроорганізм	Мікробне навантаження зразка, log ₁₀ КУО в мл	Log ₁₀ редукції вихідного мікробного навантаження, log ₁₀ КУО в мл							
		2 доби		7 діб		14 діб		28 діб	
		А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	5,66	2	3,11	3	НВ	НЗ	НВ	НЗ	НВ
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	5,58	2	3,05	3	НВ	НЗ	НВ	НЗ	НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 885 -653	5,57	-	1,14	-	1,90	1	НВ	НЗ	НВ
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	5,61	-	1,11	-	1,72	2	1	НЗ	НВ

Примітка: А – вимога ДФУ; Б – зразок; НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

Дані, наведені в таблиці 5.5 демонструють, що через зазначені інтервали часу життєздатність аеробних мікроорганізмів *S. aureus*, *P. aeruginosa*

зменшувалась порівняно з первинним мікробним навантаженням досліджуваного зразка. Через 14 днів збільшення числа життєздатних дріжджеподібних грибів *C. albicans* не виявляли. Логарифм зменшення плісневих грибів *A. brasiliensis* склав не більше 1 Log, що відповідало вимогам ДФУ. Через 28 днів не виявляли життєздатності аеробних мікроорганізмів *S. aureus*, *P. aeruginosa*, дріжджеподібних та плісневих грибів *C. albicans*, *A. brasiliensis* та не спостерігали збільшення їхнього числа.

За результатами спостережень можна стверджувати, що антимікробна ефективність консерванта, який входить у склад розпрацьованої нами гелевої композиції (ГКГНД) повною мірою відповідала вимогам ДФУ, які передбачені щодо оромукозних лікарських препаратів.

Таким чином, на підставі проведених експериментальних досліджень з різними зразками гелевих композицій та враховуючи патогенетично обґрунтовані механізми перебігу ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, була розроблена екстемпоральна пародонтальна гідрогелева композиція на основі гіалуронату натрію та декамтоксину, яка була включена у лікувально-профілактичний комплекс для пацієнтів основної групи.

5.3 Результати дослідження фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії ГКГНД в умовах клітинних культур *in vitro*

Дані, що репрезентовані на Рис. 5.3, отримані у результаті визначення оптимальної концентрації розпрацьованої ГКГНД для *in vitro* досліджень. До клітинної наважки мигдаликів додавали гель у концентраціях 25, 50 і 100 мкг на пробу, культивували 18 годин в умовах термостату (37⁰С), центрифугували при 110g 10 хв, збирали надосадкову рідину, розливали у пробірки типу Еппендорф по 0,5 мл та зберігали при мінус 20⁰С впродовж 3-х місяців. У результаті оптимальну концентрацію гелевої композиції (ГКГНД) визначали за впливом на продукування антистрептолізину-О (АСЛ-О), яку визначали в реакції нейтралізації. У подальших дослідженнях дотримувались концентрації 50 мкг на пробу [272].

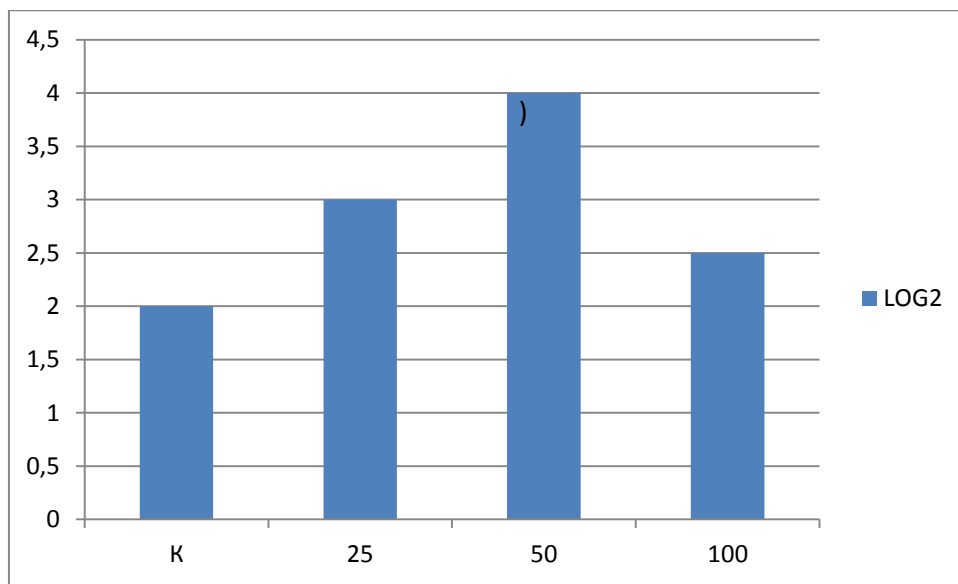


Рисунок 5.3 – Вміст АСЛ-О у культуральній рідині після контакту клітин мигдаликів із різними концентраціями гелевої композиції (ГКГНД)

Результати дослідження впливу гелю на продукцію клітинами мигдаликів прозапального цитокіну – інтерлейкіну-1 β репрезентовані в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Вміст інтерлейкіну 1 β в культуральній рідині при дії розробленої гелевої композиції (ГКГНД) та препарату порівняння (гліцерин)

Показники	Вміст цитокіну , пг/мл	
	Вплив ГКГНД	Вплив препарату порівняння
M \pm m	7,62 \pm 1,15**	13,73 \pm 1,24

Примітки: ** – достовірність різниці між показниками розпрацьованого гелю та препарату порівняння $p < 0,01$.

Дані таблиці 5.6 вказують, що вплив розпрацьованого гелю у порівнянні з препаратом порівняння (медичний гліцерин у тій самій концентрації, що і базовий препарат гелевої композиції) на продукцію прозапального цитокіну був

позитивним ($7,62 \pm 1,15$ пг/мл проти $13,73 \pm 1,24$ пг/мл, $p < 0,01$). Дія розпрацьованої гелевої композиції виразно сприяла зменшенню запалення в тканинах.

При визначенні впливу гелю на вміст імунних комплексів встановлено, що додавання гелю в культуральну рідину суттєво зменшувало у ній рівні імунних комплексів ($5,9 \pm 1,6$ проти $12,3 \pm 1,5$ у контролі). Дані представлено в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Визначення впливу гелю (ГКГНД) та препарату порівняння (гліцерин)
на вміст ІК у супернатантах

Показники	Вміст ІК (один. оптич. щільності)	
	Вплив гелю (ГКГНД)	Вплив препарату порівняння
$M \pm m$	$5,93 \pm 1,60$	$12,30 \pm 1,54$

Примітки: ** – достовірність різниці між показниками розпрацьованого гелю та препарату порівняння $p < 0,05$.

Результати дослідження вмісту антистрептолізіну-О (АСЛ-О) в супернатантах після культивування розробленого гелю (ГКГНД) з клітинами мигдаликів наведено у таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Визначення впливу гелю (ГКГНД) та препарату порівняння
на вміст в культуральній рідині антистрептолізіну-О

Показники	Вміст АСЛ-О (\log_2 титру антитіл)	
	Вплив гелю (ГКГНД)	Вплив препарату порівняння
$M \pm m$	$3,56 \pm 0,81$	$1,23 \pm 0,22$
Min-max (титри)	1:2-1:256	0-1:4

Примітки: ** – достовірність різниці між показниками розпрацьованого гелю та препарату порівняння $p < 0,01$.

Встановлено, що додавання розпрацьованої гелевої композиції до клітин піднебінних мигдаликів супроводжувалося підсиленням продукції ними антитіл проти гемолітичного стрептококу майже у три рази ($3,5 \pm 0,8 \log_2$ проти $1,2 \pm 0,2 \log_2$ у контролі).

Дані, що наведені в таблицях 5.9 і 5.10, свідчать про відсутність суттєвих змін у продукуванні інтерферонів α і γ в культурах клітин піднебінних мигдаликів *in vitro* при дії гелевої композиції (ГКГНД).

Таблиця 5.9

Вміст α -інтерферону в культуральній рідині при дії розробленої гелевої композиції (ГКГНД) та препарату порівняння (гліцерин)

Показники	Вміст цитокіну, пг/мл	
	Вплив гелю (ГКГНД)	Вплив препарату порівняння
$M \pm m$	$85,9 \pm 26,1$	$55,0 \pm 7,4$

Примітки: достовірність різниці між показниками розробленого гелю та контролю $p > 0,05$.

Таблиця 5.10

Вміст γ -інтерферону в культуральній рідині при дії розробленої гелевої композиції (ГКГНД) та препарату порівняння (гліцерин)

Показники	Вміст цитокіну, пг/мл	
	Вплив гелю (ГКГНД)	Вплив препарату порівняння
$M \pm m$	$62,64 \pm 9,85$	$53,22 \pm 5,07$

Примітки: достовірність різниці між показниками розробленого гелю та препарату контролю $p > 0,05$.

Таким чином, аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що додавання розпрацьованої ГКГНД до клітин мигдаликів, отриманих після проведеної тонзилектомії у пацієнтів на рекурентний тонзиліт на тлі хронічного катарального гінгівіту, призводить до ряду позитивних ефектів, які можуть мати патогенетичну значимість у лікуванні зазначених патологічних станів. Найбільш важливим чинником, що вказує на зниження запального процесу, є зниження рівня продукування прозапального цитокіну – інтерлейкіну-1 β , якому поряд з іншими складовими цього сімейства цитокінів притаманна здатність пригнічувати та усувати запалення в тканинах.

Другим показником є підвищення рівня антитіл класу G до стрептолізіну-O гемолітичного стрептококу, що може вказувати на активацію протимікробного гуморального захисту клітинами піднебінних мигдаликів, навіть в умовах короткочасного контакту компонентів розпрацьованого гелю з клітинами. Ці дані підтримують експериментальні дослідження про стимуляцію антистрептококового імунітету в культурах *in vitro* [20].

Зниження вмісту ІК у культуральній рідині після культивування з гелевою композицією також можна віднести до її позитивних властивостей, оскільки це зниження може свідчити про зменшення кількості мікробних антигенів у тканині мигдаликів, які ймовірно є складовою частиною ІК. З іншого боку, ІК є чинником імунопатологічної спрямованості і за певних умов є деструктивним фактором, що, у свою чергу, сприяє пролонгації запального процесу.

Відсутність змін у продукції інтерферонів можна розглядати з позицій низького рівня рецепторів на клітинах мигдаликів до складників гелевої композиції (ГКГНД), які б могли активувати інтерферонопродукцію у культурі клітин.

Висновки до розділу 5.

1. Розроблено склад і технологію ЛЗ у формі гідрогелю для місцевого лікування хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту – екстемпоральна

пародонтальна гелева композиція на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД). Враховуючи властивості АФІ, передбачається, що ГКГНД в клінічних умовах буде чинити протимікробну, протизапальну дію, репаративну та незначну знеболювальну дію.

2. До складу гелевої композиції входить декаметоксин (як головний протимікробний засіб), натрію гіалуронат (як репаративний, протизапальний, знеболювальний та протимікробний засіб), гідроксипропілцелюлоза (як гелеутворювач), калію сорбат (як консервант з антибактеріальними і протигрибковими властивостями). Гліцерин у композицію був доданий з метою підвищення в'язкості гелю та запобігання його висиханню. Відповідно ксиліт (як підсолоджувач) та харчові ароматизатори – для покращення органолептичних властивостей гелевої композиції.

3. Антимікробна активність гелю щодо бактерій та грибів, виділених з задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту показав широкий спектр та достатній рівень антимікробної активності. Антимікробна ефективність консерванта розпрацьованої гелевої композиції повною мірою відповідала вимогам ДФУ, які передбачені щодо оромукозних лікарських препаратів.

4. При дії основних складників розпрацьованої гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД) на *in vitro* клітини піднебінних мигдаликів, що були хірургічним шляхом отримані від пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту, суттєвих змін у концентрації α і γ -інтерферонів не було виявлено.

5. Під впливом гелевої композиції (ГКГНД) знижувався вміст прозапальних чинників: інтерлейкіну- 1β та імунних комплексів. Разом з тим гелева композиція стимулювала продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізіну-О, стимулюючи таким чином продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу.

Результати досліджень розділу 5 представлено в наступних публікаціях [271, 272]:

1. Бежук ЮА, Ващенко ОО. Обґрунтування доцільності поєднання гіалуронової кислоти та декамтоксину для розробки нового комбінованого засобу для застосування в стоматології. Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»; 2020 верес.23-24; м. Тернопіль, Україна; ст. 267-268.
2. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Вплив комбінації субстанцій у вигляді гелевої композиції на показники імунітету і запалення тканин піднебінних мигдаликів у хворих на катаральний гінгівіт на тлі хронічного тонзиліту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24; 1(85): 78-83. DOI 10.31718/2077–1096.24.1.78

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ

6.1 Клінічні результати застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту

Комплексне лікування ХКГ було проведене 77 пацієнтам з рекурентним тонзилітом. Дані пацієнти були розподілені на дві групи. Пацієнтам основної групи (n=39) застосували розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс з включеною у нього гелевою композицією на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД). Пацієнтам групи порівняння (n=38) застосували традиційну лікувальну схему.

Після курсу лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів обох груп було проведено клініко-лабораторну оцінку отриманих даних. Результати оцінювались через 10 днів після лікування, а також у віддалені терміни – через 1 та 6 місяців після закінчення курсу.

Безпосередньо після лікування ХКГ у пацієнтів із рекурентним тонзилітом, стан «клінічного благополуччя» тканин пародонта простежувалося у $97,44 \pm 2,56$ % осіб основної групи. У групі порівняння також зауважували високий відсоток пацієнтів із задовільним клінічним станом пародонта відразу після лікування ($65,79 \pm 7,80$ %), проте він був у 1,5 рази меншим, ніж у основній групі, $p < 0,01$, (рис. 6.1).

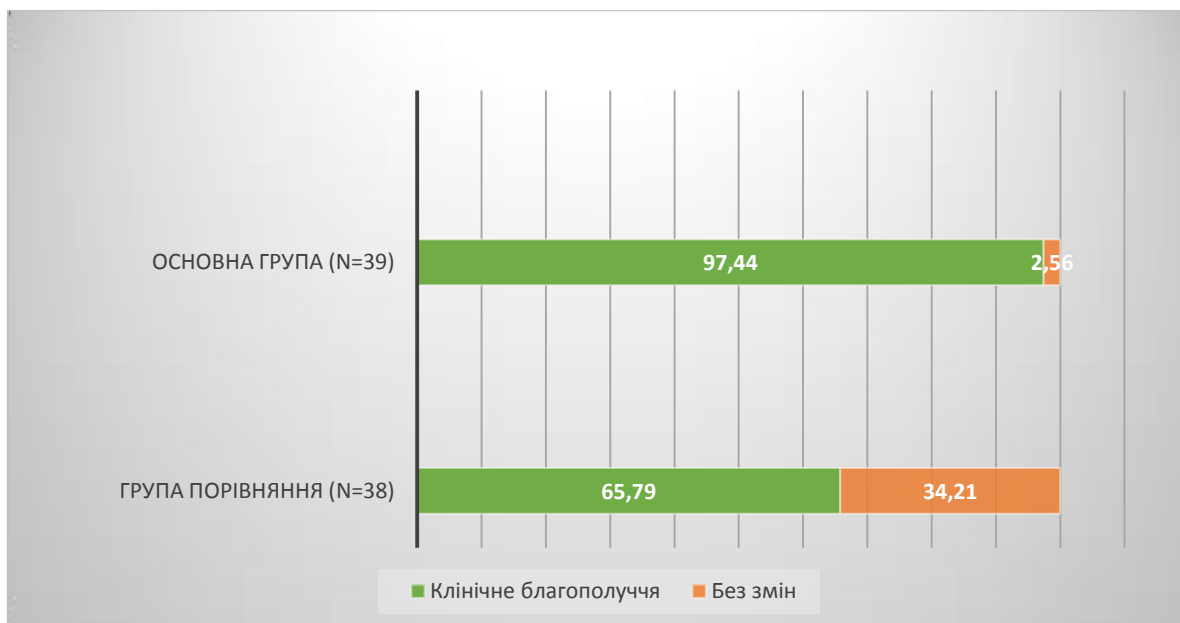


Рисунок 6.1 – Аналіз ефективності лікування ХКГ у пацієнтів із рекурентним тонзилітом безпосередньо після лікування (%)

Малоефективним виявилось проведене лікування лише у $2,56 \pm 0,55$ % пацієнтів основної групи, у той час як у групі порівняння кількість осіб із станом тканин пародонта «без змін» виявилась суттєво вищою ($34,21 \pm 7,69$ %), $p < 0,01$.

У термін спостереження через 1 місяць після лікування «стабілізацію» у пародонті спостерігали у $84,62 \pm 5,85$ % осіб основної групи, а в групі порівняння таких пацієнтів було у 1,5 рази менше ($57,89 \pm 8,12$ %, $p < 0,01$). Наростання запальних явищ у пародонті було зафіксовано у $2,56 \pm 0,55$ % пацієнтів основної групи, а в пацієнтів групи порівняння у даний термін – у 6,2 рази більше ($15,79 \pm 5,99$ %, $p < 0,01$) (рис. 6.2).

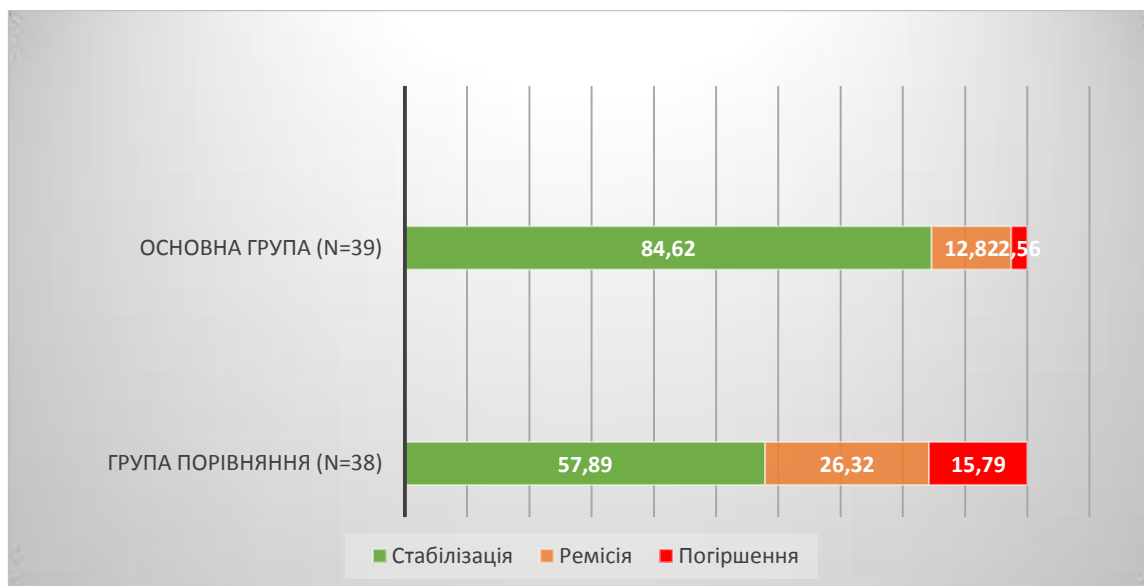


Рисунок 6.2 – Аналіз ефективності лікування ХКГ у пацієнтів із рекурентним тонзилітом через 1 місяць спостереження (%)

У найдовший термін спостереження, через 6 місяців після лікування ХКГ, асоційованого з рекурентним тонзилітом, «стабілізацію» стану тканин пародонта об'єктивізували у $76,92 \pm 6,83$ % пацієнтів основної групи, у групі ж порівняння відсоток був достовірно меншим ($50,00 \pm 8,22$ %, $p < 0,01$) (рис. 6.3).

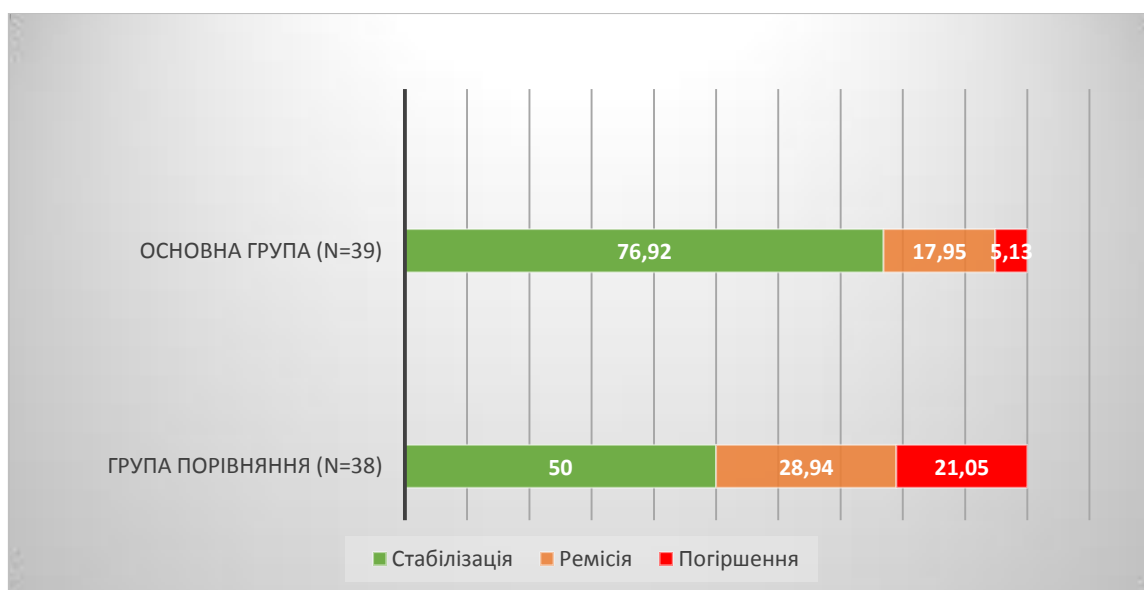


Рисунок 6.3 – Аналіз ефективності лікування ХКГ у пацієнтів із рекурентного тонзиліту через 6 місяців спостереження (%)

Короткочасне покращення, або «ремісію», спостережено у $17,95 \pm 5,22\%$ пацієнтів основної групи і у $28,94 \pm 7,45\%$ осіб групи порівняння, $p < 0,05$. У $5,13 \pm 1,17\%$ пацієнтів основної та у $21,05 \pm 5,70\%$ – порівняльної груп виявлено «погіршення» стану тканин пародонта у даний термін спостереження, $p < 0,05$.

До лікування показники застосованих індексів у обох групах статистично не відрізнялися: значення індексу РМА знаходилось на нижній межі «тяжкого» ступеня запалення у пародонті ($51,77 \pm 6,80\%$); середнє значення індексу кровоточивості ясенних сосочків РВІ становило $0,86 \pm 0,07$ бали; рівень гігієни ротової порожнини відповідав оцінці «задовільно» ($1,47 \pm 0,11$ бали) (таблиця 6.1, рис. 6.4).

Таблиця 6.1

Динаміка індексних оцінок у хворих із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту,
у різні терміни спостереження після лікування

Терміни спостереження	Основна група (n=39)			Група порівняння (n=38)		
	РМА, %	РВІ, бали	ОНІ-S, бали	РМА, %	РВІ, бали	ОНІ-S, бали
До лікування	$51,77 \pm 6,80$	$0,86 \pm 0,07$	$1,47 \pm 0,11$	$51,79 \pm 6,80$	$0,85 \pm 0,07$	$1,46 \pm 0,11$
Відразу після лікування	$0,61 \pm 0,07$ ‡‡	$0,08 \pm 0,01$ ‡‡	$0,61 \pm 0,06$ ‡‡	$4,09 \pm 0,32$ ***‡‡	$0,27 \pm 0,03$ ***‡‡	$1,08 \pm 0,09$ ***‡‡
Через 1 місяць після лікування	$0,64 \pm 0,07$ ‡‡	$0,07 \pm 0,01$ ‡‡	$0,63 \pm 0,06$ ‡‡	$7,25 \pm 0,33$ ***‡	$0,31 \pm 0,04$ ***‡	$1,15 \pm 0,10$ ***‡‡
Через 6 місяців після лікування	$0,80 \pm 0,08$ ‡‡	$0,09 \pm 0,01$ ‡‡	$0,72 \pm 0,09$ ‡‡	$8,52 \pm 0,36$ ***‡	$0,44 \pm 0,05$ ***‡	$1,28 \pm 0,12$ ***‡‡

Примітки: ** – достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння $p < 0,05$;

‡ – достовірність різниці між показниками до лікування та у відповідні терміни після лікування $p < 0,05$;

‡‡ – достовірність різниці між показниками до лікування та у відповідні терміни після лікування $p < 0,01$.

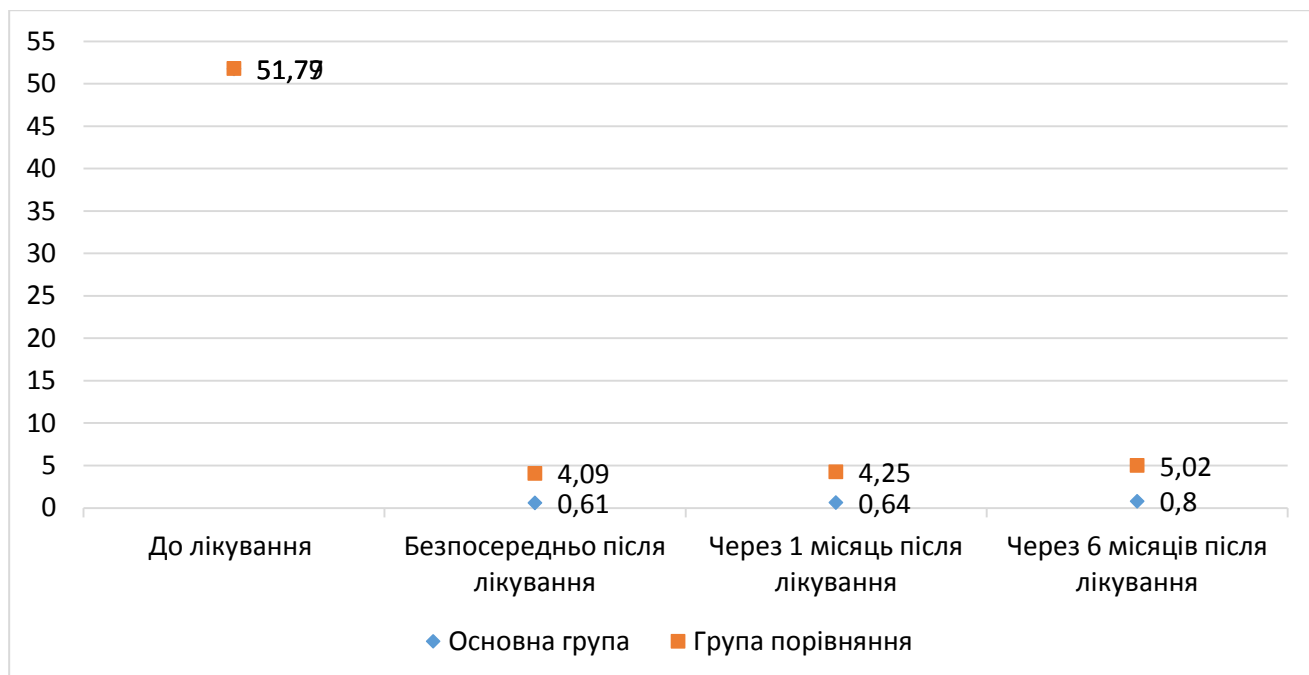


Рисунок 6.4 – Динаміка індексу РМА у основній та порівняльній групах у різні терміни спостереження після лікування

Відразу після лікування ХКГ згідно розпрацьованої нами схеми у хворих основної групи спостерігали суттєве покращення стану тканин пародонта: значення папілярно-маргінально-альвеолярного індексу засвідчувало ліквідацію запального процесу у яснах ($0,61 \pm 0,07\%$). У пацієнтів порівняльної групи, у яких лікування ХКГ проводили згідно загальноприйнятих методів, також спостерігали позитивну динаміку індексу РМА, проте його значення у найближчий термін спостереження відповідало нижньому маргінесу легкого ступеня запалення у пародонті ($4,09 \pm 0,32\%$, $p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи після комплексного лікування ХКГ, у безпосередні терміни, не спостерігали кровоточивості ясен, а значення індексу РВІ зменшилось у 10,75 рази до $0,08 \pm 0,01$ бала ніж до лікування, $p < 0,01$ (Рис. 6.5). У групі порівняння також відзначали тенденцію до зниження значень індексу РВІ, проте вона була стриманішою, ніж у основній групі ($0,27 \pm 0,03$ бали, $p < 0,05$).

Розроблений алгоритм лікувально-профілактичних заходів ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту позитивно відобразився на гігієнічному стані ротової

порожнини пацієнтів основної групи: рівень відповідав «добрій» гігієні (ОHI-S – $0,61 \pm 0,06$ бали) відразу після лікування. Застосування традиційних методів лікування ЖКГ хоч і призвело до покращення гігієни ротової порожнини у найближчі терміни спостереження, проте у всіх лікувальних періодах рівень гігієни порожнини рота характеризувався як «задовільний» (Таблиця 6.1, Рис. 6.6).

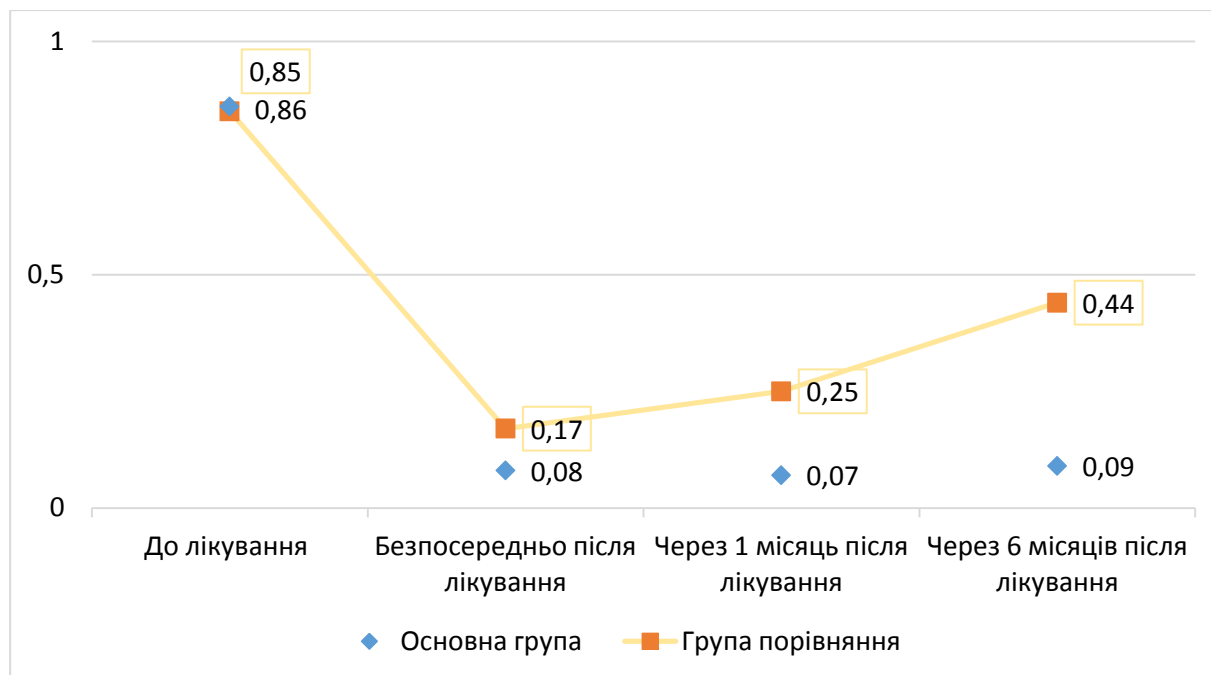


Рисунок 6.5 – Динаміка індексу РВІ у основній та порівняльній групах у різні терміни спостереження після лікування

Через 1 та 6 місяців після лікування ЖКГ у хворих основної групи значення індексу РМА засвідчувало відсутність запального процесу у яснах ($0,64 \pm 0,07$ %, та $0,80 \pm 0,08$ %, $p < 0,01$). Показник індексу кровоточивості РВІ через місяць та півроку залишався на тому ж рівні, що і безпосередньо після лікування ($0,07 \pm 0,01$ бали, $p < 0,01$), через 6 місяців його значення дорівнювало $0,09 \pm 0,01$ бали та було меншим у 9,5 рази меншим, ніж до лікування, $p < 0,01$.

У групі порівняння, спостерігали дещо іншу динаміку пародонтальних індексів у віддалені терміни спостереження. Так, через 1 місяць після

традиційного лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту показник індексу РМА підвищився до $7,25 \pm 0,33$ %, що відповідало легкому ступеню запалення ясен. Через 6 місяців спостерігали зростання запального процесу у пародонті ($8,52 \pm 0,36$ %, $p > 0,05$). Значення індексу РВІ було достовірно вищим, ніж у групі порівняння у всіх термінах спостереження (Таблиця 6.1, рис. 6.5).

У пацієнтів основної групи через 1 місяць після лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту згідно розпрацьованої схеми рівень індексу ОНІ-S оцінювали як «низький» та відзначали «добру» гігієну порожнини рота ($0,63 \pm 0,06$ бали), через 6 місяців об'єктивізували «задовільну» гігієну ($0,72 \pm 0,09$ бали), що було достовірно нижче від даних до лікування, $p < 0,01$ (рис. 6.6).

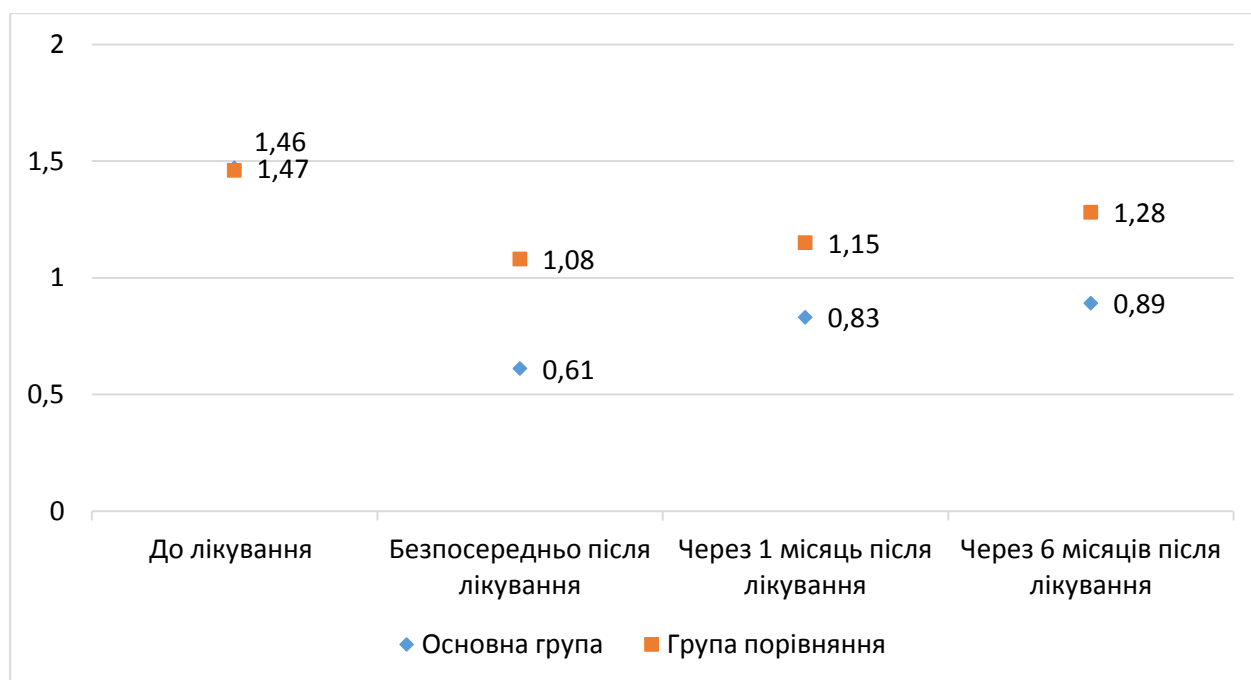


Рисунок 6.6 – Динаміка індексу ОНІ-S в основній та контрольній групах у різні терміни спостереження після лікування

У пацієнтів порівняльної групи рівень гігієни порожнини рота за даними індексу ОНІ-S характеризувався як «задовільний» через 1 місяць після лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту загальноприйнятими методами ($1,15 \pm 0,10$ бали). Проте у віддалений термін спостереження значення індексу зросли до

1,28±0,12 бала, хоч і далі знаходились у межах «задовільної» гігієни порожнини рота.

Після лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту розпрацьованим лікувально-профілактичним комплексом у пацієнтів основної групи зникали болючість в яснах, неприємний запах з порожнини рота; простежувалась нормалізація кольору, консистенції та конфігурації міжзубних сосочків; зникало відчуття дискомфорту. Ясна набували блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки – правильної конфігурації, зменшувалась їх напруженість та пастозність (рис. 6.7, 6.8).



Рисунок 6.7 – Фотографічне зображення ротової порожнини рота і мигдаликів пацієнта У, 36 років, (основна група). Амбулаторна карта №1/43246. Діагноз: Хронічний катаральний гінгівіт (МКХ – 10 К.03.0). Рекурентний тонзиліт (МКХ– 10 (J - 35.0)). Стан до лікування: гіперемія та набряк ясенного краю



Рисунок 6.8 – Фотографічне зображення ротової порожнини пацієнта У, 36 років, (основна група). Амбулаторна карта №1/43246. Стан через 1 місяць після лікування: відсутність набряку, гіперемії та кровоточивості ясен

Отже, аналіз динаміки клінічних індексів та об'єктивних показників у пацієнтів із ХКГ, асоційованим з рекурентним тонзилітом, продемонстрував, що у осіб основної групи, при застосуванні розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу, спостерігалось значне покращення індексних оцінок у всі терміни спостереження, яке підтверджувалося позитивними змінами клінічного стану тканин ясен.

6.2 Результати мікробіологічного дослідження слизової оболонки задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів і ясенної боріздки після застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту

Оптимізація лікування хронічного катарального гінгівіту на основі ідентифікації мікробного фактора у лікувальних групах представлена у таблиці. 6.2. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів із ХКГ, асоційованим з рекурентним

тонзилітом, основної групи, результатом застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у всі терміни спостереження стали позитивні зміни біотопів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів і ясенної борізки, що були викликані ерадикацією патогенної мікрофлори.

Комплексне лікування ХКГ розпрацьованою схемою у пацієнтів основної групи призвело до пригнічення домінантної групи мікроорганізмів – бета-гемолітичних стрептококів, зокрема, стрептококів групи А, у біотопі ясенної борізки, відразу після лікування та через місяць після нього. У групі порівняння результатом традиційних методів терапії ХКГ у осіб з рекурентним тонзилітом стало різке зменшення даних бактерій до носійства (10^3 КУО/мл) у біотопі ясенної борізки, безпосередньо після лікування. У мікробному пейзажі зіву та мигдаликів осіб основної групи відразу після лікування та через місяць після нього, кількість бета-гемолітичних стрептококів знизилась до 10^4 КУО/мл, що розглядали як носійство. У групі порівняння даний показник дорівнював 10^5 КУО/мл безпосередньо після лікування. Через 1 місяць спостерігали зростання бета-гемолітичних стрептококів у мазках з зіву та мигдаликів осіб порівняльної групи до $21,05 \pm 6,70\%$, $p < 0,05$.

Позитивним ефектом лікування пацієнтів основної групи стало пригнічення у мікробіоценозах задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борізки одного із найбільш патогенних стрептококів - *Str. pyogenes* відразу після лікування та 1 місяць після нього та збудника інфекцій ЛОР-органів – *S. pneumoniae*, впродовж усіх термінів спостереження. Також простежувалося зменшення частоти виділення у значимих кількостях або відсутність золотистого стафілококу, представників факультативно-анаеробної мікрофлори *Rothia sp*, *A. haemolyticum*, бактерій родини *Actinomycetaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, та грибів роду *Candida* з мікробного пейзажу як зіву і мигдаликів, так і з ясенної борізки.

Зауважували збільшення симбіотної мікрофлори у пацієнтів основної та порівняльної груп після лікування ХКГ. До лікування вміст представника нормоценозу *S. salivarius* у біотопах задньої стінки глотки та піднебінних

мигдаликів пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту складав $19,48 \pm 4,54\%$. Безпосередньо після лікування у основній групі частота його висівання склала $69,23 \pm 7,49\%$, у групі порівняння відсоток був у 1,5 рази нижчим ($47,37 \pm 8,21\%$, $p < 0,01$).

Таблиця 6.2

Динаміка частоти виділення умовно-патогенних мікроорганізмів, отриманих з задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борізки пацієнтів груп спостереження у різні терміни після лікування

Частота виділення мікроорганізмів, %										
Групи спостереження	<i>Бета-гемолітичні стрептококи</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Rothia sp</i>	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Бактерії родини <i>Actinomycetaceae</i>	<i>Candida spp</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
До лікування										
	63,83 $\pm 5,31$	62,34 $\pm 5,56$	59,74 $\pm 5,62$	19,48 $\pm 4,54$	59,74 $\pm 5,62$	16,88 $\pm 4,29$	22,08 $\pm 4,76$	37,66 $\pm 5,56$	49,35 $\pm 5,73$	18,18 $\pm 4,42$
Безпосередньо після лікування										
Основна група (n=39)	-	-	-	69,23 $\pm 7,49$ ***	-	-	-	-	-	-
Група порівняння (n=38)	***	***	***	47,37 $\pm 8,21$ **	***	***	***	***	***	***
Через 1 місяць після лікування										
Основна група (n=39)	****	-	-	66,67 $\pm 7,65$ ***	-	-	-	-	-	-
Група порівняння (n=38)	***	***	***	42,10 $\pm 8,12$ **	2,56 $\pm 0,32$ **	***	***	2,56 $\pm 0,32$ **	10,53 $\pm 1,06$ **	***

Частота виділення мікроорганізмів, %										
Групи спостереження	<i>Бета-гемолітичні стрептококи</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Rothia sp</i>	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Бактерії родини <i>Actinomycetaceae</i>	<i>Candida spp</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Через 6 місяців після лікування										
Основна група (n=39)	****	****	-	58,96 ±7,98 •••	***	-	-	-	7,69± 0,62 •••	-
Група порівняння (n=38)	5,13± 0,54 •	10,53 ±1,06 ••	-	36,84 ±7,93 ••	7,89 ±0,99 ••	-	-	2,56 ±0,32 ••	18,42 ±3,37 ••	-

Примітки:

1. Достовірність різниці між показниками основної та групи порівняння: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

2. Достовірність різниці між показниками до лікування та у відповідні терміни після лікування: • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,01$.

3. ***– виділені в невеликій кількості у біотопі зіву, мигдаликів та ясенної борідки, розглядали як носійство.

4. ****– виділені в невеликій кількості у біотопі зіву та мигдаликів, розглядали як носійство.

У групі порівняння відразу після лікування традиційною схемою у біотопах зіву та піднебінних мигдаликів також спостерігали зменшення кількості ряду умовно-патогенних мікроорганізмів: *Str. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Rothia sp* та синьогнійної палички. В слідових концентраціях, порівняно з первинним мікробним навантаженням досліджуваних зразків, зустрічались золотистий стафілокок, бактерії родини *Actinomycetaceae* та дріжджеподібні гриби.

Через місяць після лікування ХКГ розпрацьованим комплексом у мікробному пейзажі задньої стінки глотки та мигдаликів основної групи відсоток виділення *S. salivarius* складав $66,67 \pm 7,65\%$, $p < 0,01$. У групі порівняння даний вид зустрічали у $42,10 \pm 8,12\%$, що було у 1,6 рази менше, $p < 0,01$. Проте зауважували зростання кількості *S. aureus*, бактерій родини *Actinomycetaceae* ($2,56 \pm 0,32\%$, $p < 0,01$) та грибів роду *Candida* ($10,53 \pm 1,06\%$, $p < 0,01$) у мікробіоценозах задньої стінки глотки та мигдаликів.

У 6-ти місячний термін спостереження у біотопах зіву та мигдаликів пацієнтів основної групи відмічали наявність представника резидентної мікрофлори *S. salivarius* ($58,96 \pm 7,98\%$, $p < 0,01$), у $10,25 \pm 1,05\%$ виявляли бета-гемолітичні стрептококи та $7,69 \pm 0,72\%$ *Candida albicans*, $p < 0,01$. Золотистий стафілокок та *Str. pyogenes* виділені в невеликій кількості у біотопі зіву та мигдаликів, розглядали як носійство.

У мікробіоценозах осіб групи порівняння у даний термін спостерігали зростання бета-гемолітичних стрептококів, бактерій родини *Actinomycetaceae*, грибів роду *Candida* та зниження *S. salivarius*. У біотопі ясенної боріздки бета-гемолітичні стрептококи зустрічали у $5,13 \pm 0,54\%$ групи порівняння, у основній групі у даному біотопі їх виділяли в невеликій кількості, розглядали як носійство.

Таким чином, позитивна динаміка мікробіоценозів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, яка ініційована ерадикацією патогенної та зростанням симбіотної мікрофлори, засвідчує ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що об'єктивізувалось як динамікою параклінічних індексів, так і позитивними якісними змінами у тканинах пародонта.

6.3 Результати імунологічних досліджень пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту після застосування лікувально-профілактичного комплексу

Корекція біотопів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борізки пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту позитивно відобразилась на динаміці імунологічних показників (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка вмісту імуноглобулінів у РГС та сироватці крові пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, у різні терміни спостереження після лікування

Групи	Показники імунітету				
	sIgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	IgA (г/л)	IgE (г/л)
До лікування					
Основна	4,33±0,21	3,92±0,71	21,83±4,32	2,95±0,39	153,20±25,50
Порівняння	4,32±0,21	3,94±0,71	21,81±4,32	2,94±0,39	153,20±25,50
Безпосередньо після лікування					
Основна	1,54±0,09**	1,23±0,08**	9,22±1,17**	1,33±0,08**	48,35±6,51**
Порівняння	2,14±0,13**	2,07±0,10**	13,18±2,11* **	1,89±0,11**	79,44±8,25**
Через 1 місяць після лікування					
Основна	1,49±0,09**	1,14±0,07**	9,18±1,15**	1,32±0,08**	46,66±6,63**
Порівняння	2,48±0,15**	2,31±0,13**	15,21±2,23 **	2,04±0,12**	87,12±9,11**

Групи	Показники імунітету				
	sIgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	IgA (г/л)	IgE (г/л)
Через 6 місяців після лікування					
Основна	1,58±0,10**	1,20±0,08**	9,89±1,24**	1,42±0,09**	51,34±6,70**
Порівняння	3,26±0,17**	3,05±0,64 **	17,21±2,65 **	2,54±0,26** .	99,54±12,32* **

Примітки:

1. Достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння ** – $p < 0,01$.

2. Достовірність різниці між показниками до лікування та у відповідні терміни після лікування ** – $p < 0,01$.

До лікування значення вмісту імуноглобулінів у РГС і сироватці крові основної та порівняльної груп статистично не відрізнялись. Згідно результатів досліджень, безпосередньо після застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів основної групи спостерігали зниження sIgA у РГС у 2,8 рази (з $4,33 \pm 0,21$ г/л до $1,54 \pm 0,09$ г/л, $p < 0,01$), у групі порівняння – у 2 рази ($2,14 \pm 0,13$ г/л, $p < 0,01$). У сироватці крові вміст імуноглобулінів класів М, G, А та Е достовірно зменшився у обох групах, проте у основній групі значення були нижчими, ніж у групі порівняння.

Через 1 місяць після проведеного ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту у пацієнтів основної групи рівні імуноглобулінів у РГС і сироватці крові продовжували помірно знижуватись, проте у групі порівняння спостерігали протилежну тенденцію до поступового їх зростання.

Після 6-ти місячного спостереження вміст sIgA у РГС осіб основної групи був у 2,7 рази меншим, ніж до лікування ($1,58 \pm 0,09$ г/л, $p < 0,01$), у групі порівняння – у 1,3 рази нижчим ($3,26 \pm 0,17$ г/л, $p < 0,01$). Рівні IgM, IgG, IgA та IgE були нижчими за дані до лікування у 3,3; 2,2; 2,08; 2,9 рази відповідно, $p < 0,01$. У

групі порівняння спостерігали тенденцію до наближення цифрових показників вмісту імуноглобулінів у біологічних рідинах до вихідних даних.

Динаміка вмісту цитокінів у РГС та сироватці крові пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, у різні терміни спостереження після лікування представлена у таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Динаміка вмісту цитокінів у РГС та сироватці крові пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, у різні терміни спостереження після лікування

Терміни спостереження	Основна група (n= 39)			Група порівняння (n= 38)		
	ІЛ-1 β , пг/мл (кров)	Інтер- ферон- γ , пг/мл (кров)	Інтер- ферон- α , пг/мл (РГС)	ІЛ-1 β , пг/мл, (кров)	Інтер- ферон- γ , пг/мл	Інтер- ферон- α , пг/мл (РГС)
До лікування	53,34 $\pm 7,87$	45,52 $\pm 6,12$	201,00 $\pm 23,45$	53,36 $\pm 7,87$	45,52 $\pm 6,12$	201,02 $\pm 23,45$
Безпосередньо після лікування	26,13 $\pm 3,56^{**}$	24,23 $\pm 3,15^{**}$	54,65 $\pm 6,25^{**}$	37,34 $\pm 5,04^{**}$	32,15 $\pm 4,33^{**}$	76,21 $\pm 8,11^{**}$
Через 1 місяць після лікування	27,29 $\pm 3,58^{**}$	23,28 $\pm 3,12^{**}$	56,22 $\pm 6,27^{**}$	39,14 $\pm 5,10^{**}$	34,21 $\pm 4,40^{**}$	81,12 $\pm 8,24^{**}$
Через 6 місяців після лікування	30,32 $\pm 4,06^{**}$	27,03 $\pm 3,22^{**}$	59,03 $\pm 6,34^{**}$	42,57 $\pm 5,75^{**}$	38,63 $\pm 5,07^{**}$	92,03 $\pm 9,13^{**}$

Примітки:

1. Достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння ** – $p < 0,01$;
2. Достовірність різниці між показниками до лікування та у відповідні терміни після лікування ** – $p < 0,01$.

До лікування рівні цитокінів у основній та порівняльній групах статистично не відрізнялись. Відразу після лікування у основній групі спостерігали суттєве зниження всіх імунологічних показників у сироватці крові та РГС: ІЛ-1 β - у 2,04 рази, інтерферон- γ - у 1,9 рази, інтерферон- α – у 3,7 рази, $p < 0,01$. У групі порівняння зниження рівнів цитокінів у біологічних рідинах мало поміркованіший характер у даний термін спостереження: ІЛ-1 β та інтерферон- γ - у 1,4 рази, інтерферон- α – у 2,6 рази, $p < 0,01$.

Через 1 місяць після лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту за допомогою лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів основної групи вміст ІЛ-1 β та інтерферонів у сироватці крові та РГС залишався на тому ж рівні. Натомість, у групі порівняння спостерігали поступове зростання показників. Після піврічного терміну спостереження спостерігали несуттєве зростання рівня цитокінів у біологічних рідинах осіб основної групи, проте у групі порівняння досліджували достовірне їх підвищення (Таблиця 6.4).

Динаміка імунних комплексів у РГС та сироватці крові пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, у різні терміни спостереження після лікування репрезентована у таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Динаміка імунних комплексів у РГС та сироватці крові пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, у різні терміни спостереження після лікування

Терміни спостереження	Основна група (n= 39)		Група порівняння (n= 38)	
	ЦІК од.опт.щ. (кров)	ІК од.опт.щ. (РГС)	ЦІК од.опт.щ. (кров)	ІК од.опт.щ. (РГС)
До лікування	132,00 \pm 21,50	24,90 \pm 2,53	132,03 \pm 21,50	24,91 \pm 2,53
Безпосередньо після лікування	48,24 \pm 5,04 ***	16,13 \pm 1,45 ***	74,19 \pm 7,21**	19,45 \pm 1,85**

Терміни спостереження				
	ЦІК од.опт.щ. (кров)	ІК од.опт.щ. (РГС)	ЦІК од.опт.щ. (кров)	ІК од.опт.щ. (РГС)
Через 1 місяць після лікування	49,03±5,46**	17,24±1,52**	81,07±7,65**	21,12±1,91**
Через 6 місяців після лікування	52,12±5,87**	18,01±1,60*	90,36±8,83**	22,34±2,04*

Примітки:

1. Достовірність різниці між показниками основної групи та групи порівняння * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$;
2. Достовірність різниці між показниками до лікування та у відповідні терміни після лікування ° - $p < 0,05$, °° - $p < 0,01$.

У найближчий термін спостереження, безпосередньо після лікування у основній групі спостерігали суттєве зниження рівнів ЦІК загального виду (великі+ середні+ малі) у сироватці крові у 2,7 рази (з $132,00 \pm 21,50$ од.опт.щ. до $48,24 \pm 5,04$ од.опт.щ., $p < 0,01$) та ІК у РГС у 1,5 рази (з $24,90 \pm 2,53$ од.опт.щ. до $16,13 \pm 1,45$, $p < 0,01$). У групі порівняння також зафіксовано зменшення рівнів імунних комплексів у сироватці крові та РГС, проте діапазон коливань був меншим: ЦІК – у 1,7 рази, ІК – у 1,3 рази, $p < 0,01$.

Через 1 та 6 місяців рівні ІК у сироватці крові та РГС пацієнтів основної групи суттєво не змінювались, тоді як у осіб групи порівняння вже через 1 місяць після традиційного лікування ХКГ спостерігали зростання ЦІК та ІК.

Таким чином, можна припустити, що 0,02 % розчин Декасану для полоскання порожнини рота та горла, а також субстанція декаметоксину, що була включена у склад розпрацьованої пародонтальної гелевої композиції є ефективними засобами у місцевому лікуванні ХКГ та рекурентного тонзиліту в

пацієнтів основної групи. Застосування Декасану завдяки його властивостям, дозволяє уникнути призначення антибіотиків та протизапальних нестероїдних препаратів при загостреному перебігу запального процесу в тканинах пародонту [273]. Разом з тим роль гіалуронату натрію полягала у забезпеченні репаративних процесів, протизапальної, антимікробної та знеболюючої дії.

Висновки до розділу 6.

1. При застосуванні розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів основної групи, простежували значне покращення індексних оцінок у всі терміни спостереження, що підтверджувалося позитивними змінами клінічного стану тканин ясен.
2. Результати спостережень дозволяють зробити припущення, що застосування розпрацьованого комплексу для лікування ХКГ у пацієнтів з рекурентним тонзилітом призвело до зменшення напруження ланок місцевого та системного гуморального імунітету.
3. Відзначали суттєве зменшення рівня імуноглобуліну класу sIgA у РГС в пацієнтів основної групи, показник, якого був у межах $4,33 \pm 0,21$ г/л до лікування та $1,58 \pm 0,10$ г/л у віддалені терміни, відповідно $p < 0,01$ проти $4,32 \pm 0,21$ г/л та $3,26 \pm 0,17$ г/л у групі порівняння, $p < 0,01$. Вміст імуноглобулінів класів M, G, A та E у сироватці крові, включаючи реакіновий вид достовірно зменшився у обох групах, проте в основній групі значення були нижчими, ніж у групі порівняння, що вказувало на зниження сенсibiliзації даної категорії пацієнтів.
4. Зниження концентрації прозапального інтерлейкіну- 1β у пацієнтів основної групи відбувалось відразу після лікування – $26,13 \pm 3,56$ пг\мл, через 1 міс. після лікування – $27,29 \pm 3,58$ пг\мл та через 6 міс. після лікування – $30,32 \pm 4,06$ пг\мл, $p < 0,01$. Відбувалось також зниження регуляторного противірусного – γ -інтерферону відразу після лікування – $24,23 \pm 3,15$ пг\мл, через 1 міс. після лікування – $23,28 \pm 3,12$ пг\мл та через 6 міс. після лікування – $27,03 \pm 3,22$ пг\мл,

$p < 0,01$. Ці результати засвідчували зниження мікробно-вірусного навантаження на слизову оболонку тканин ясен та лімфоїдну тканину піднебінних мигдаликів.

5. Разом з тим зниження ЦК у сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування у 2,7 рази (з $132,00 \pm 21,50$ од.опт.щ. до $48,24 \pm 5,04$ од.опт.щ., $p < 0,01$) та ІК у РГС у 1,5 рази (з $24,90 \pm 2,53$ од.опт.щ. до $16,13 \pm 1,45$, $p < 0,01$) як одних з важливих патогенетичних чинників розвитку хронічного катарального гінгівіту, вказувало на згасання запального процесу та ефективність проведених терапевтичних заходів. У групі порівняння також зафіксовано зменшення рівнів імунних комплексів у сироватці крові та РГС, проте діапазон коливань був меншим: ЦК – у 1,7 рази, ІК – у 1,3 рази, $p < 0,01$.

6. У осіб групи порівняння, яких лікували за допомогою загальноприйнятої схеми, динаміка імунологічних показників була менш вираженою та короткотривалою, що свідчило про недостатню ефективність лікування.

Результати досліджень розділу 6 представлено в наступних публікаціях [273]:

1. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121. <https://doi.org/10.25040/ntsh>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання пародонта є актуальною міждисциплінарною медичною проблемою з огляду на їх високу розповсюдженість серед населення [1, 2]. Широка поширеність запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта, розмаїття їх клінічних форм залежать від вірулентності бактерій, їх кількості та складу, їх спроможності проникати у тканини та індивідуальної імунної відповіді, а також екзо- і ендогенних чинників (навколишнього середовища, шкідливих звичок (тютюнопаління), загальносоматичної патології) [3].

Згідно даних фахової літератури відомо, що наявність соматичної патології в організмі людини суттєво впливає на причину, механізм виникнення та перебіг захворювань тканин пародонта [4-10]. У структурі ЛОР-патології рекурентний тонзиліт посідає одне з перших місць (від 23,7-35% до 54-79%) та поширений в усіх вікових групах [11-13]. Хронічні запальні процеси лімфаденоїдного глоткового кільця Пирогова–Вальдесера, як багатофакторний імунопатологічний процес, сприяють розвитку тонзиліт-асоційованої патології, яка впливає на перебіг, причину та механізм виникнення різних захворювань. Для коморбідної патології характерним є взаємообтяжуючий перебіг за рахунок наявності багатоланкового зв'язку між пошкодженими органами [14-19].

Наявний рівень теоретичних та практичних досягнень сучасної науки дозволяє по-новому підійти до вирішення проблеми підвищення ефективності комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту. Теоретичним підґрунтям таких розробок є доведений факт участі у патогенезі захворювань пародонта мікробних асоціацій. Виникнення захворювань тканин пародонта зумовлене взаємодією бактерій та захисних реакцій організму. Літературні дані свідчать про те, що наявність хронічного запалення в піднебінних мигдаликах не тільки впливає на мікробіоценоз навколорубних тканин, але й спричиняє адаптаційно-приспосувальну перебудову біологічних особливостей сапрофітної мікрофлори, суттєво впливаючи на реактивність макроорганізму. Низка

досліджень стверджує той факт, що патологія тканин пародонта достовірно частіше зустрічається за наявності імунологічної недостатності глотки, особливо обумовленої зниженням рівня місцевого імунітету [20-22].

Лікування хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту потребує покращення та наукового обґрунтування як комбінації лікарських речовин, так і нових раціональних лікарських форм комбінованих препаратів. Тому доцільним є поглиблене вивчення особливостей мікробіоти ротоглотки і тканин ясен, імунних механізмів у перебігу рекурентного тонзиліту та захворювань тканин пародонта, зокрема хронічного катарального гінгівіту (ХГК). З огляду на це, обґрунтованою є гостра потреба у розпрацюванні ефективних лікувально-профілактичних засобів та схем консервативної терапії запальних процесів та імунних порушень при захворюваннях ротоглотки на тлі хвороб пародонтального комплексу.

Для з'ясування особливостей клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту в пацієнтів з рекурентним тонзилітом було обстежено 90 пацієнтів віком від 19 до 40 років на базі ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня». З числа обстежених пацієнтів із рекурентним тонзилітом у 77 осіб (85,5 %) виявлено хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ). З решти 13-ти осіб – у 4-х виявлено хронічний генералізований пародонтит початкового ступеня тяжкості, у 6-х – генералізований пародонтит I ступеня тяжкості, у 3-х – генералізований пародонтит II ступеня тяжкості. Подальше стоматологічне обстеження, інексна діагностика та лікувально-профілактичні заходи проводилися на кафедрі терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для формування групи порівняння серед пацієнтів, які звернулися за стоматологічною допомогою з різних причин на кафедру терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, було відібрано 51 пацієнта з ХКГ без ознак тонзилогенних захворювань. Таким чином, у дослідженні взяло участь 128 осіб, з яких було сформовано дві групи: основну, до якої увійшли 77 хворих із ХКГ на тлі

рекурентного тонзиліту, та порівняльну, яку склала 51 особа із ХКГ, не обтяжена тонзиллярною інфекцією.

Додатково у 77 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту проводили імунологічні дослідження сироватки крові і ротоглоткового секрету в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Мікробіологічні дослідження вмісту ясенної борозни, задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у цієї ж кількості пацієнтів проводили в НДІ Епідеміології і гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького.

За схемою лікування 77 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту були розподілені на дві групи (основну та групу порівняння). Включення пацієнтів в групи відбувалося методом рандомізації. У пацієнтів основної групи (39 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту) лікування проводилося згідно розпрацьованого нами лікувально-профілактичного комплексу, що включав застосування розробленої гелевої композиції (ГКГНД) на основі гіалуронової кислоти та декаметоксину. У групі порівняння (38 пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту) лікування було проведено згідно загальноприйнятих протоколів надання медичної допомоги МОЗ України за спеціальністю «Терапевтична стоматологія».

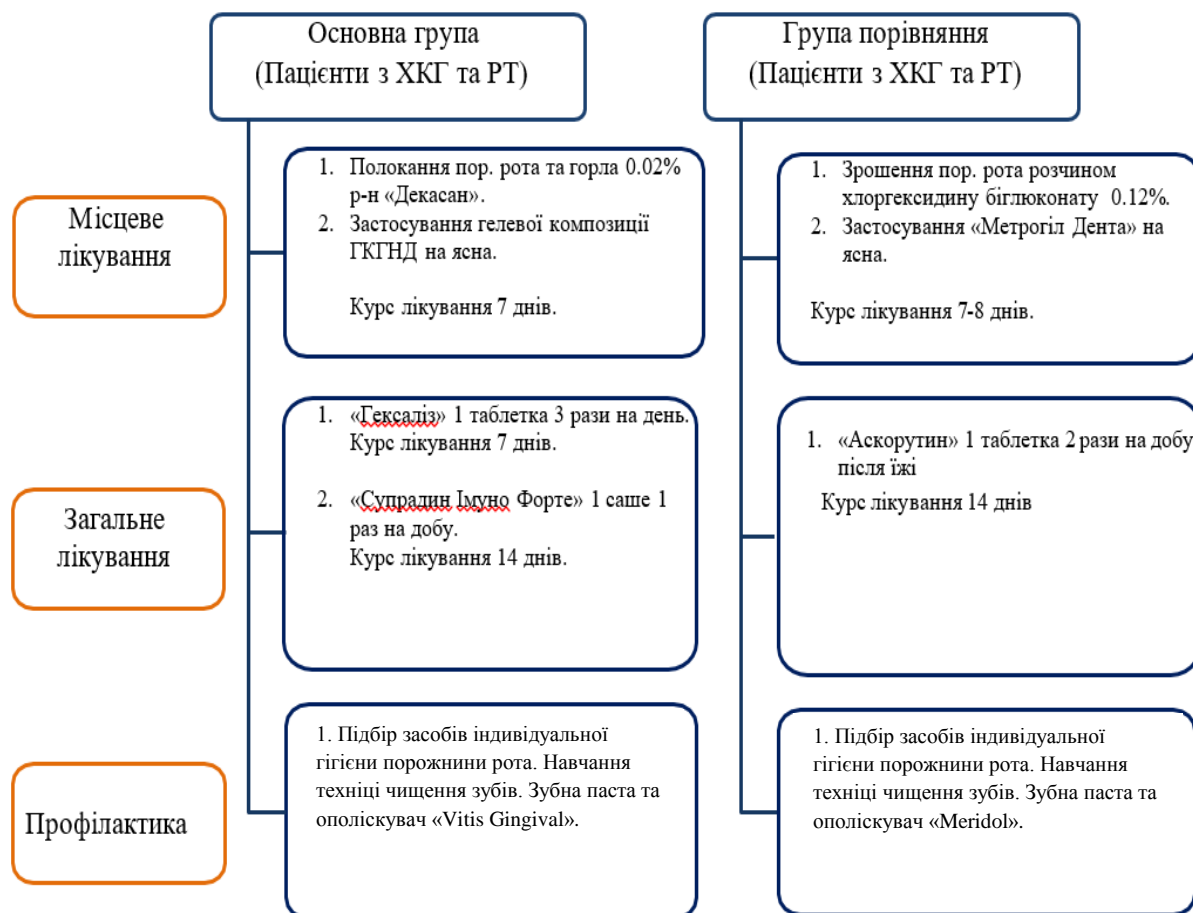


Рисунок 1 – Алгоритм комплексного лікування та профілактики ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту

Згідно результатів вивчення особливостей клінічного перебігу, зокрема основних симптомів хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів основної групи, явища виразної гіперемії та набряк ясенних сосочків на тлі збільшених мигдаликів з такою ж застійною гіперемією, спостерігали у 68,83±5,31% випадків, що у 1,8 рази перевищувало показники групи порівняння (39,22±6,90 %, $p<0,01$). У 71,43±5,18 % пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту діагностували виражену кровоточивість ясенних сосочків, у групі порівняння відсоток осіб із значною кровоточивістю був у 1,7 рази меншим (43,14±7,00 % $p<0,01$). Пацієнти основної групи (63,64±5,51 %) скаржились на свербіння та больові відчуття у яснах, особливо при натисканні на них (66,23±5,42 %). Однією з основних скарг в обох досліджуваних групах була наявність галітозу, проте в основній групі

відчутний неприємний запах з порожнини рота зауважували $72,73 \pm 5,11$ % пацієнтів.

При клінічному дослідженні ЛОР-статусу пацієнтів основної групи сумісно з лікарями-отолярингологами ЛОКЛ, було встановлено, що у $23,38 \pm 4,85$ % осіб перебіг рекурентного тонзиліту відбувався на тлі гіпертрофії піднебінних мигдаликів I ступеня. Гіпертрофію II ступеня спостерігали у найбільшій кількості пацієнтів – $44,15 \pm 5,70$ %. У той час, як у $32,47 \pm 5,37$ % пацієнтів виявляли III ступінь гіпертрофії піднебінних мигдаликів, що могло свідчити про недостатню функціональну активність місцевих захисних механізмів лімфоглоткового кільця.

Характерними ознаками рекурентного тонзиліту з усіма ступенями гіпертрофії мигдаликів, асоційованого з ХКГ, були скарги на періодичні болі в горлі, загальну слабкість та субфебрилітет. Наявність неприємного запаху з порожнини рота була спільною ознакою цих двох патологій, яка є результатом життєдіяльності патогенної мікрофлори мигдаликів та тканин пародонта.

Клінічними проявами хронічного запального процесу були казеозно-гнійні пробки у лакунах мигдаликів ($68,83 \pm 5,31$ % пацієнтів основної групи). Відповідно, у пацієнтів групи порівняння при огляді піднебінних мигдаликів такої картини не спостерігалось.

Індексна оцінка стану тканин пародонта продемонструвала, що у пацієнтів основної групи вже у віці 19-24 роки показник РМА складав $36,16 \pm 5,12$ % і відповідав середньому ступеню запального процесу в пародонті. У вікових інтервалах 25-29 та 30-40 років у пацієнтів на рекурентний тонзиліт спостерігали тяжкий ступінь запалення у тканинах ясен, тоді як в осіб такого ж віку, не обтяжених тонзиллярною інфекцією, об'єктивізували середній ступінь запального процесу. Показник індексу кровоточивості ясенних сосочків у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту віком 19-24 роки склав $0,68 \pm 0,06$ балів, та був у 2 рази вищим, ніж у осіб із ХКГ такого ж віку, не обтяжених тонзиллярною інфекцією ($0,34 \pm 0,04$ бали, $p < 0,01$). Із зростанням віку до 25-29 років у обох групах спостерігали підвищення кровоточивості ясен, проте у групі порівняння значення індексу РВІ було у 1,7 рази меншим, ніж у пацієнтів основної групи

($0,51 \pm 0,05$ бали та $0,89 \pm 0,07$ бали, відповідно, $p < 0,05$). У віковому проміжку 30-40 років простежували найвище значення індексу в пацієнтів із ЛОР-патологією ($1,02 \pm 0,09$ бали), у осіб групи порівняння аналогічного віку означений показник виявився у 1,5 рази нижчим ($0,70 \pm 0,06$ бали, $p < 0,01$). Референтне значення індексу РМА у пацієнтів основної групи ($51,77 \pm 6,80$ %) знаходилось на нижній межі тяжкого ступеня запалення у пародонті. Середнє значення індексу кровоточивості ясенних сосочків у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту ($0,86 \pm 0,07$ бали) у 1,6 разів перевищувало значення групи порівняння ($0,52 \pm 0,05$ бали) із достовірністю $p < 0,01$.

Згідно результатів опитування, регулярний догляд за ротовою порожниною засвідчили $41,56 \pm 5,65$ % респондентів основної групи, що було несуттєво меншим, ніж у групі порівняння ($43,14 \pm 7,00$ %, $p < 0,05$). Нерегулярно доглядали за ротовою порожниною $48,05 \pm 5,73$ % пацієнтів основної групи, у групі порівняння відсоток таких осіб складав $52,94 \pm 7,06$ %, $p < 0,05$. Серед пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, не доглядали за порожниною рота $10,39 \pm 3,50$ % опитуваних, тоді як у осіб, не обтяжених ЛОР-патологією, відсоток був меншим у 2,6 рази ($3,92 \pm 0,75$ %, $p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту виявили більш інтенсивний запальний процес у тканинах ясен та нижчий рівень гігієни ротової порожнини, ніж у осіб, не обтяжених ЛОР-патологією, що підтверджувалось даними індексної оцінки наукового дослідження Georgalas С. та співавт. [12]. Автори даного дослідження також простежували взаємозв'язок між патологією пародонта та паратонзиллярним абсцесом/рекурентним тонзилітом шляхом вивчення даних пародонтального індексу. У дослідженні приймали участь 158 пацієнтів з паратонзиллярним абсцесом основної групи та 112 осіб з рекурентним тонзилітом групи порівняння. Згідно даних пародонтального індексу, 107 пацієнтів з 158 осіб основної групи мали виражену пародонтальну патологію, у той час як в осіб з групи порівняння також спостерігали високий рівень запального процесу в тканинах пародонта, проте менш інтенсивний, ніж в основній групі [12].

Запальні захворювання пародонта, зокрема, хронічний катаральний гінгівіт, зумовлені впливом місцевих і загальних чинників, серед яких важлива роль належить мікробному фактору. Метою даного фрагменту нашої наукової роботи було визначення поширеності умовно-патогенних мікроорганізмів (їх видового складу), асоційованих з рекурентним тонзилітом, у групі пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом та порівняння частоти виділення окремих представників аеробних, факультативно-анаеробних та мікроаерофільних умовно-патогенних мікроорганізмів із різних локусів.

Для дослідження біотопу задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки за наявності діагностованих рекурентного тонзиліту та патології тканин пародонта з 128 пацієнтів обох статей віком 19-40 років було сформовано 2 групи: групу А склали 77 хворих на хронічний катаральний гінгівіт на тлі рекурентного тонзиліту; групу Б – 51 хворий на хронічний катаральний гінгівіт без ЛОР-патології. Група В слугувала контролем та включала 10 стоматологічно та соматично здорових пацієнтів.

Проведені дослідження дозволили доповнити існуючі літературні дані про етіологічну значущість стрептококової інфекції, та меншою мірою – стафілококової інфекції у розвитку захворювань тканин пародонта в осіб із рекурентним тонзилітом [12, 50, 56, 63]. Встановлено суттєві порушення мікробіому ротової порожнини та мигдаликів із формуванням дисбіозу при асоціації ЛОР-патології та патології тканин пародонта. У мікробному пейзажі ясенної боріздки ($68,83 \pm 5,31\%$) та задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів ($97,40 \pm 1,82\%$) пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, асоційованим з рекурентним тонзилітом, превалювали бета-гемолітичні стрептококи. Кількість золотистого стафілококу у мікробіоценозах пацієнтів з поєднаною патологією складала $59,74 \pm 5,62\%$. Представники нормоценозу *Str. mutans* та *Str. salivarius* були виявлені у біотопах задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у найменшій кількості ($19,48 \pm 4,54\%$ та $16,88 \pm 4,29\%$). Особливістю біотопів задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту була наявність у $15,58 \pm 4,16\%$ обстежених

синьогнійної палички. У $20,77 \pm 4,65$ % пацієнтів було виділено *A. haemolyticum* – збудник тонзилітів, фарингітів, синуситів та паратонзиллярних абсцесів.

Враховуючи літературні дані щодо кореляції між порушенням мікробіому та станом неспецифічної резистентності [36, 39, 71, 118], у пацієнтів з ХКГ, асоційованим з рекурентним тонзилітом, було проведено імунологічні дослідження. Виявлено порушення імунних механізмів та встановлено суттєву місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету. Рівень секреторного імуноглобуліну класу А у РГС обстежених пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, на тлі рекурентного тонзиліту суттєво перевищував аналогічні показники у групах пацієнтів без ЛОР-патології та здорових осіб (за середніми значеннями – $4,3 \pm 0,21$ г/л, $0,55 \pm 0,06$ г/л та $2,15 \pm 0,13$ г/л відповідно, $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). У РГС даних пацієнтів простежено найвищий рівень α - та γ -інтерферону: $201 \pm 23,45$ пг/мл та $180 \pm 16,73$ пг/мл. Концентрація імунних комплексів у РГС склала $24,90 \pm 2,53$ одиниць оптичної щільності, вміст ЦІК у сироватці крові дорівнював $132,0 \pm 21,50$ од. опт. щ. У пацієнтів з ХКГ у поєднанні з рекурентним тонзилітом відзначали значне підвищення ($p < 0,01$) рівнів імуноглобулінів усіх класів і, навіть, реагінового виду. У результаті проведених досліджень отримано дані про негативні зміни цитокінової регуляції при поєднанні оторинолярингологічної та пародонтологічної патології. Цитокінові реакції у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту були істотно підвищеними (вміст ІЛ- 1β та інтерферону- γ у сироватці крові складав $53,34 \pm 7,87$ пг/мл та $45,52 \pm 6,12$ пг/мл, $p < 0,01$). Аналіз отриманих даних дозволив встановити суттєву місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету, що співпадає з результатами інших дослідників про стимуляцію реакцій імунітету при запальних процесах піднебінних мигдаликів та тканин пародонта (концентрація класів IgA, IgM, IgG, ЦІК у сироватці крові та вмісту sIgA в РГС хворих на запальні захворювання пародонта, асоційовані з ЛОР-патологією була достовірно вищою, ніж у здорових пацієнтів) [20, 61].

Отримані нами результати клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень стали підґрунтям для розробки ефективного лікувально-профілактичного комплексу, що включав заходи консервативної терапії (зокрема застосування гелевої композиції на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти) запальних процесів у пародонті на тлі рекурентного тонзиліту.

Згідно даних фахової літератури відомо, що усунення запального процесу в тканинах ясен на ранніх стадіях може обмежуватись проведенням лише якісної індивідуальної гігієни ротової порожнини, проте на більш пізніх стадіях потрібно вдаватись до лікувальних підходів [204]. Найчастіше застосовуючи ініціальну пародонтальну терапію, перевага надається засобам місцевого застосування, завдяки яким досягаються високі концентрації лікарських речовин в ділянках ушкодження, запобігаючи, або зводячи до мінімуму побічні ефекти, які можливі при системній терапії [204, 205]. Разом з тим, топічні лікарські засоби (ЛЗ) можна застосовувати і на тлі різних супутніх патологій. Такі препарати прості у застосуванні, тому користуються прихильністю серед клініцистів і пацієнтів. Важливо також відзначити можливість застосування топічних ЛЗ у комбінованих схемах лікування [146].

При розробці нового ЛЗ для лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом нами було враховано основні етіопатогенетичні аспекти та симптоми захворювання. Лікування гінгівіту, у першу чергу, було спрямоване на зменшення впливу етіологічних чинників – бактерій зубної бляшки, а також зменшення чи усунення запалення ясен, що супроводжується почервонінням, набряком, болем та кровоточивістю [210]. Враховуючи усе вищезазначене, ЛЗ для місцевого лікування ЖКГ у пацієнтів з рекурентним тонзилітом має чинити комплексну дію, що можливо досягти комбінацією активних речовин. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) було обрано декаметоксин (як головний протимікробний засіб), натрію гіалуронат (як репаративний, протизапальний, незначно знеболювальний та протимікробний засіб), гідроксипропілцелюлоза (як гелеутворювач), калію сорбат (як консервант з

антибактеріальними і протигрибковими властивостями). Гліцерин у композицію був доданий з метою підвищення в'язкості гелю та запобігання його висихання. Відповідно ксиліт (як підсолоджувач) та харчові ароматизатори – для покращення органолептичних властивостей гелевої композиції.

Для досліджень було виготовлено 6 зразків гелю, які були стабільними однорідними гелеподібними масами із своєрідним м'ятно-апельсиновим запахом і кислим значенням рН, які відрізнялися прозорістю та консистенцією: зразки з НаКМЦ були прозорими, а з ГПЦ – дещо мутнуватимим; зразок №1 мав гелеподібну консистенцію, але дещо рідкувату, зразки №2 і №4, №5 – густу гелеподібну, зразки №3 і №6 – дуже густу гелеподібну консистенцію. Слід вказати, що свіжовиготовлені зразки практично були безбарвними, але при зберіганні зразки набували дещо жовтуватого забарвлення. З огляду на отримані результати, як оптимальний склад ГКГНД було обрано склад зразка №4. Таким чином, було розроблено склад і технологію ЛЗ у формі гелю для місцевого лікування хронічного катарального гінгівіту.

Аналіз результатів визначення антимікробної активності ГКГНД проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, зокрема й діаметра лунок. В якості препарату порівняння в дослідження був включений гель Метрогіл Дента. Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів характеризував антимікробну активність досліджуваних гелів: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зону затримки діаметром до 10 мм оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку зразків гелевих композицій.

Для того, щоб засіб вважався таким, що володіє антимікробною дією, діаметр зони затримки росту навколо "колодязя" з тестованим гелем має бути не менше як 15 мм. Зони затримки росту для всіх мікроорганізмів при тестуванні розробленої нами гелевої композиції (ГКГНД) коливались у межах від 17 до 26 мм, що перевищує задане ДФУ значення показника.

Вплив гелевої композиції (ГКГНД) на бактерії та гриби, виділені з задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів з ХКГ на

тлі рекурентного тонзиліту, показав широкий спектр та достатній рівень антимікробної та антифунгальної активності. Антимікробна ефективність консерванта розпрацьованої гелевої композиції повною мірою відповідала вимогам ДФУ, які передбачені щодо оромукозних лікарських препаратів. Результати нашого дослідження є співзвучними із результатами науковців щодо визначення антимікробної активності складників гелевої композиції [203, 270].

При дії основних складників розпрацьованої гелевої композиції (ГКГНД) на *in vitro* клітини піднебінних мигдаликів, що були хірургічним шляхом отримані від пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту, знижувався вміст прозапальних чинників: інтерлейкіну-1 β та імунних комплексів. Разом з тим, гелева композиція стимулювала продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізіну-О, потенціюючи таким чином продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу.

Після курсу комплексної терапії ХКГ у пацієнтів із рекурентним тонзилітом було проведено клінічну оцінку результатів лікування. Результати оцінювались відразу після лікування, а також у віддалені терміни – через 1 та 6 місяців після закінчення лікування.

Схема з лікувально-профілактичного комплексу застосовувалась у пацієнтів у термін через 6 місяців (2 рази на рік) при загостреному перебігу запального процесу в тканинах пародонта і ротоглотки, забезпечуючи їх ремісію у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Безпосередньо після лікування ХКГ у пацієнтів із рекурентним тонзилітом, стан «клінічного благополуччя» тканин пародонта простежувався у 97,44 \pm 2,56 % осіб основної групи. Малоефективним виявилось проведене лікування лише у 2,56 \pm 0,55 % пацієнтів основної групи. У термін спостереження через 1 місяць після лікування «стабілізацію» у пародонті спостерігали у 84,62 \pm 5,85 % осіб основної групи, у групі порівняння таких пацієнтів було у 1,5 рази менше (57,89 \pm 8,12 %, $p < 0,01$). Наростання запальних явищ у пародонті було зафіксовано у 2,56 \pm 0,55 % пацієнтів основної групи, а в пацієнтів групи порівняння – у 6,2 рази більше (15,79 \pm 5,99 %, $p < 0,01$) у даний термін спостереження.

У найдовший термін спостереження, через 6 місяців після лікування ХКГ, асоційованого з рекурентним тонзилітом, «стабілізацію» стану тканин пародонта об'єктивізували у $76,92 \pm 6,83$ % пацієнтів основної групи, у той час як в групі порівняння відсоток був достовірно меншим ($50,00 \pm 8,22$ %, $p < 0,01$). У $5,13 \pm 1,17$ % основної та у $21,05 \pm 5,70$ % порівняльної груп виявлено «погіршення» стану тканин пародонта у даний термін спостереження, $p < 0,05$.

Відразу після лікування ХКГ згідно розпрацьованої нами схеми у пацієнтів основної групи спостерігали суттєве покращення стану тканин пародонта: значення папілярно-маргінально-альвеолярного індексу засвідчувало усунення запального процесу в тканинах ясен ($0,61 \pm 0,07$ %). В основній групі після проведеного комплексного лікування ХКГ, асоційованого з рекурентним тонзилітом, не спостерігали кровоточивості ясен, значення індексу зменшилось у 10,75 рази до $0,08 \pm 0,01$ бала, $p < 0,01$. Розроблений алгоритм заходів для лікування ХКГ позитивно відобразився на гігієнічному стані ротової порожнини пацієнтів основної групи: рівень відповідав «добрій» гігієні ($0,61 \pm 0,06$ бали) відразу після лікування.

Через 1 та 6 місяців після лікування ХКГ у хворих основної групи значення індексу РМА засвідчувало відсутність запального процесу у яснах ($0,64 \pm 0,07$ %, та $0,80 \pm 0,08$ %, $p < 0,01$). Показник індексу кровоточивості РВІ через місяць та півроку залишався на тому ж рівні, що і безпосередньо після лікування ($0,07 \pm 0,01$ бали, $p < 0,01$); через 6 місяців значення цього індексу дорівнювало $0,09 \pm 0,01$ бали та було меншим у 9,5 рази меншим, ніж до лікування, $p < 0,01$. У основній групі через 1 місяць після лікування ХКГ згідно розпрацьованої схеми рівень індексу ОНІ-S оцінювали як «низький» та відзначали «добру» гігієну порожнини рота ($0,63 \pm 0,06$ бали), а через 6 місяців об'єктивізували «задовільну» гігієну ($0,72 \pm 0,09$ бали), що було достовірно нижче від даних до лікування, $p < 0,01$.

Отже, аналіз динаміки клінічних індексів у пацієнтів із ХКГ, асоційованим з рекурентним тонзилітом, продемонстрував, що у осіб основної групи, при застосуванні розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу, спостерігалось значне покращення індексних оцінок у всі терміни спостереження,

яке підтверджувалось позитивними змінами клінічного стану тканин пародонта. Після лікування у пацієнтів зникали болючість, неприємні відчуття в яснах, спостерігалась нормалізація кольору, консистенції, конфігурації міжзубних сосочків, відсутність відчуття дискомфорту. Ясна набували блідо-рожевого кольору, ясенні сосочки – правильної конфігурації, зменшувалась їх напруженість та пастозність.

Результати мікробіологічних досліджень засвідчують, що у пацієнтів із ХКГ, асоційованим з рекурентним тонзилітом, основної групи, результатом застосування розробленого лікувально-профілактичної схеми у всі терміни спостереження стали позитивні зміни біотопів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів і ясенної боріздки, що були викликані ерадикацією патогенної мікрофлори. Комплексне лікування ХКГ у пацієнтів основної групи призвело до пригнічення домінантної групи мікроорганізмів – бета-гемолітичних стрептококів, зокрема, стрептококів групи А, у біотопі ясенної боріздки, безпосередньо після лікування та 1 місяць після нього. У мікробному пейзажі зіву та мигдаликів осіб основної групи відразу після лікування та через місяць після нього кількість бета-гемолітичних стрептококів знизилась до 10^4 КУО/мл, що розглядали як носійство.

Позитивним ефектом лікування пацієнтів основної групи стало пригнічення у мікробіоценозах задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки одного із найбільш патогенних стрептококів – *Str. pyogenes* відразу після лікування та 1 місяць після нього та збудника інфекцій ЛОР-органів – *S. pneumoniae*, впродовж усіх термінів спостереження. Також простежувалося зникнення представників факультативно-анаеробної мікрофлори *Rothia sp*, *A. haemolyticum*, бактерій родини *Actinomycetaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, та грибів роду *Candida* з мікробного пейзажу як зіву і мигдаликів, так і з ясенної боріздки. Зауважували збільшення симбіотної мікрофлори у пацієнтів основної та порівняльної груп після лікування ХКГ.

До лікування вміст представника нормоценозу *S. salivarius* у біотопах задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів пацієнтів з ХКГ на тлі

рекурентного тонзиліту складав $19,48 \pm 4,54\%$. Безпосередньо після лікування у основній групі частота його висівання склала $69,23 \pm 7,49\%$, у групі порівняння відсоток був у 1,5 рази нижчим ($47,37 \pm 8,21\%$, $p < 0,01$). Через місяць після лікування ХКГ розпрацьованим комплексом у мікробному пейзажі задньої стінки глотки та мигдаликів основної групи відсоток виділення *S. salivarius* складав $66,67 \pm 7,65\%$, $p < 0,01$. У 6-ти місячний термін спостереження у біотопах зіву та мигдаликів пацієнтів основної групи простежувався представник резидентної мікрофлори *S. salivarius* ($58,96 \pm 7,98\%$, $p < 0,01$), у $10,25 \pm 1,05\%$ виявляли бета-гемолітичні стрептококи та $7,69 \pm 0,72\%$ *Candida albicans*, $p < 0,01$.

Позитивна динаміка мікробіоценозів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, яка ініційована ерадикацією патогенної та зростанням симбіотної мікрофлори, засвідчує ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що об'єктивізувалось як динамікою параклінічних індексів, так і позитивними якісними змінами у тканинах пародонта. Таким чином, можна припустити, що $0,02\%$ розчин Декасану для полоскання порожнини рота та горла, а також субстанція декаметоксину, що була включена у склад розпрацьованої пародонтальної гелевої композиції, є ефективними засобами у місцевому лікуванні ХКГ та рекурентного тонзиліту в пацієнтів основної групи. Застосування Декасану завдяки його властивостям (а саме протимікробної, віруліцидної та фунгіцидної дії та його біодоступності) дозволяє уникнути системного призначення антибіотиків та протизапальних нестероїдних препаратів при загостреному перебігу запального процесу в тканинах пародонта [215, 216, 273]. Разом з тим, роль гіалуронату натрію полягала у забезпеченні репаративних процесів, протизапальної, антимікробної та знеболюючої дії [159, 160].

Корекція біотопів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту позитивно відобразилась на динаміці імунологічних показників. Згідно результатів досліджень, безпосередньо після застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів основної групи спостерігали зниження sIgA у РГС у 2,8 рази ($4,33 \pm 0,21$

г/л до $1,54 \pm 0,09$ г/л, $p < 0,01$). У сироватці крові вміст імуноглобулінів класів М, G, А та Е достовірно зменшився у обох групах, проте в основній групі значення були нижчими, ніж у групі порівняння. Після 6-ти місячного спостереження вміст sIgA у РГС осіб основної групи групи був у 2,7 рази меншим, ніж до лікування ($1,58 \pm 0,09$ г/л, $p < 0,01$), у групі порівняння – у 1,3 рази нижчим ($3,26 \pm 0,17$ г/л, $p < 0,01$). Рівні IgM, IgG, IgA та IgE були нижчими за дані до лікування у 3,3; 2,2; 2,08; 2,9 рази відповідно, $p < 0,01$.

Відразу після лікування у пацієнтів основної групи спостерігали суттєве зниження всіх імунологічних показників у сироватці крові та РГС: IL-1 β – у 2,04 рази, інтерферон- γ – у 1,9 разів, інтерферон- α – у 3,7 рази, $p < 0,01$. Через 1 місяць після лікування ХКГ за допомогою лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів основної групи вміст IL-1 β та інтерферонів у сироватці крові та РГС залишався на тому ж рівні. Натомість, у групі порівняння спостерігали поступове зростання показників. Після піврічного терміну спостереження у основній групі спостерігали несуттєве зростання рівня цитокінів у біологічних рідинах, проте у групі порівняння досліджували достовірне їх підвищення.

У найближчий термін спостереження, безпосередньо після лікування у основній групі спостерігали суттєве зниження рівнів ЦК загального виду (великі+ середні+ малі) у сироватці крові у 2,7 рази (з $132,00 \pm 21,50$ од.опт.щ. до $48,24 \pm 5,04$ од.опт.щ., $p < 0,01$) та ІК у РГС у 1,5 рази (з $24,90 \pm 2,53$ од.опт.щ. до $16,13 \pm 1,45$, $p < 0,01$). У групі порівняння також зафіксовано зменшення рівнів імунних комплексів у сироватці крові та РГС, проте діапазон коливань був меншим: ЦК – у 1,7 рази, ІК – у 1,3 рази, $p < 0,01$.

Через 1 та 6 місяців рівні імунних комплексів у сироватці крові та РГС пацієнтів основної групи суттєво не змінювались, тоді як у осіб групи порівняння вже через 1 місяць після традиційного лікування ХКГ спостерігали зростання ЦК та ІК.

Отже, результати спостережень дозволяють зробити висновок, що застосування розпрацьованого комплексу для лікування та профілактики ХКГ у пацієнтів з рекурентним тонзилітом призвело до зменшення напруження ланок

місцевого та системного гуморального імунітету. Досліджували суттєве зменшення рівнів імуноглобулінів усіх класів, включаючи реактивний вид, що вказувало на зниження сенсibiliзації даної категорії пацієнтів; зниження концентрації прозапального інтерлейкіну-1 β і регуляторного противірусного – γ -інтерферону свідчило про зниження мікробно-вірусного навантаження на слизову оболонку тканин ясен та лімфоїдну тканину піднебінних мигдаликів; зниження ЦІК та ІК, як одних з важливих патогенетичних чинників розвитку хронічного катарального гінгівіту, вказувало на згасання запального процесу та успіх терапії. У пацієнтів групи порівняння, яких лікували за допомогою загальноприйнятих методик, динаміка імунологічних показників була менш вираженою та короткотривалою, що свідчило про недостатню ефективність застосованого лікування.

Таким чином, проведене нами дослідження підтверджує високу терапевтичну результативність лікувально-профілактичного комплексу, що включав розпрацьовану гелеву композицію на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД), яка може бути рекомендована як місцевий екстемпоральний медикаментозний засіб для лікування та профілактики у пацієнтів з ХКГ, асоційованим рекурентним тонзилітом.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, асоційованим з рекурентним тонзилітом, і запропоновано вирішення актуального завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування ХКГ у даної категорії пацієнтів.

1. Клінічний перебіг хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом характеризувався наявністю явищ виразної гіперемії та набряком ясенних сосочків на тлі збільшених мигдаликів з такою ж застійною гіперемією у 68,83±5,31% випадків. Основними скаргами були відчуття свербіння у яснах (63,64±5,51 %), болісність ясен (66,23±5,42 %), галітоз (72,73±5,11 %). Референтне значення індексу РМА у пацієнтів основної групи знаходилось на нижній межі тяжкого ступеня запалення у пародонті (51,77±6,80%); середній показник індексу кровоточивості ясенних сосочків складав 0,86 ± 0,07 бали; усереднене значення гігієнічного індексу ОНІ-S відповідало «задовільній» гігієні порожнини рота.

2. Встановлено суттєві порушення мікробіому ротової порожнини та мигдаликів із формуванням дисбіозу при асоціації ЛОР-патології та патології тканин пародонта: превалювання бета-гемолітичних стрептококів у ясенній борідці (68,83±5,31%), зіві та мигдаликах (97,40±1,82%), наявність золотистого стафілокока у 59,74±5,62%, найменша кількість представників нормоценозу *Str. mutans* та *Str. salivarius* (19,48±4,54 % та 16,88±4,29 %), присутність у 15,58±4,16% обстежених синьогнійної палички, у 20,77±4,65% – *A. haemolyticum*.

3. Простежено розлади імунних механізмів, що супроводжувалися суттєвою місцевою стимуляцією майже усіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету в осіб з ХКГ на тлі РТ. Досліджено високі рівні sIgA (4,3±0,21 г/л), α- та γ-інтерферону: 201±23,45 пг\мл та 180±16,73 пг\мл імунних комплексів (24,90±2,53 од.опт.щ.) у РГС, ЦІК у сироватці крові (132,0±21,50 од. опт. щ.), прозапальних цитокінів ІЛ-1β та інтерферону-γ у сироватці крові (53,34±7,87 пг/мл та 45,52±6,12 пг/мл, p<0,01).

4. Досліджено високу антимікробну активність розпрацьованої гелевої композиції на *in vitro* клітини піднебінних мигдаликів пацієнтів з ХКГ на тлі РТ: зони затримки росту для всіх мікроорганізмів при тестуванні коливались в межах від 17 до 26 мм, що перевищувало задане ДФУ значення показника. Простежено зниження вмісту прозапальних чинників: ІЛ-1 β (7,62 \pm 1,15 пг/мл) та імунних комплексів (5,93 \pm 1,60 од.опт.щ.) і збільшення продукування протимікробного чинника – АСЛ-О (3,56 \pm 0,81 log₂ титру антитіл) під дією основних складників ГКГНД.

5. Встановлено клінічну ефективність розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу, який включав ГКГНД, що підтверджувалось у пацієнтів з ХКГ та РТ основної групи покращенням індексних оцінок як безпосередньо після лікування (РМА – 0,61 \pm 0,07%, РВІ – 0,08 \pm 0,01 бали, ОНІ-S – 0,61 \pm 0,06 бали, $p < 0,01$) так і у віддалені терміни спостереження, яке об'єктивізувалось позитивними змінами клінічного стану тканин пародонта. У віддалені терміни (через 1 та 6 місяців після лікування) значення індексу РМА в основній групі засвідчували відсутність запального процесу в тканинах ясен (0,64 \pm 0,07 %, та 0,80 \pm 0,08 %, відповідно, $p < 0,01$ проти 7,25 \pm 0,33 %, та 8,52 \pm 0,36 % – у групі порівняння, $p > 0,05$). Показник індексу кровоточивості РВІ у пацієнтів основної групи залишався на тому ж рівні, що і безпосередньо після лікування (0,07 \pm 0,01 бали, та 0,09 \pm 0,01 бали, відповідно, $p < 0,01$). Значення індексу РВІ було достовірно вищим у групі порівняння на усіх термінах спостереження. Рівень індексу ОНІ-S становив 0,63 \pm 0,06 бали, та 0,72 \pm 0,09 бали, відповідно, $p < 0,01$ проти 1,15 \pm 0,10 бала та 1,28 \pm 0,12 бала у групі порівняння, $p > 0,05$.

6. Мікробіологічними дослідженнями досягнуто пригнічення у значимих кількостях одного із найбільш патогенних стрептококів – *Str. pyogenes* відразу після лікування та через 1 місяць після нього, а також збудника інфекцій ЛОР-органів – *S. pneumoniae*, впродовж усіх термінів спостереження з мікробіоценозів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки. Також простежувалося зникнення представників факультативно-анаеробної мікрофлори *Rothia sp*, *A. haemolyticum*, бактерій родини *Actinomycetaceae*, *Pseudomonas*

aeruginosa, та грибів роду *Candida* з мікробного пейзажу як зіву і мигдаликів, так і з ясенної борізки. У віддалені терміни лікування в основній групі спостерігали симбіотну мікрофлору: відсоток виділення *S. salivarius* з ясенної борізки складав $60,25 \pm 7,94\%$, $p < 0,01$. У групі порівняння даний вид простежувався у $42,24 \pm 8,12\%$, що було у 1,4 рази менше ніж в основній групі, $p < 0,01$. Проте зауважували незначне зростання в біотопі ясенної борізки кількості бета-гемолітичних стрептококів в основній групі (розглядали як носійство) та в групі порівняння ($5,22 \pm 0,65\%$, $p < 0,01$). А також незначне зростання *S. aureus* ($0,27 \pm 0,04\%$, $p < 0,01$), бактерій родини *Actinomycetaceae* ($1,15 \pm 0,07\%$, $p < 0,01$) та грибів роду *Candida* ($0,96 \pm 0,05\%$, $p < 0,01$) у мікробіоценозах задньої стінки глотки та мигдаликів.

7. Імунологічними дослідженнями доведено суттєве зменшення рівня імуноглобуліну класу sIgA у РГС пацієнтів основної групи, показник, якого був у межах $4,33 \pm 0,21$ г/л до лікування та $1,58 \pm 0,10$ г/л у віддалені терміни, відповідно $p < 0,01$ проти $4,32 \pm 0,21$ г/л та $3,26 \pm 0,17$ г/л у групі порівняння, $p < 0,01$. Вміст імуноглобулінів класів М, G, А та Е у сироватці крові, включаючи реакіновий вид достовірно зменшився у обох групах, проте у основній групі значення були нижчими, ніж у групі порівняння, що вказувало на зниження сенсibiliзації даної категорії пацієнтів. Зниження концентрації прозапального інтерлейкіну-1 β в різні терміни лікування в пацієнтів основної групи ($26,13 \pm 3,56$) відразу після лікування, $27,29 \pm 3,58$ пг/мл – 1 міс. після лікування, $30,32 \pm 4,06$ пг/мл – 6 міс. після лікування, $p < 0,01$) і регуляторного противірусного γ -інтерферону ($24,23 \pm 3,15$ пг/мл відразу після лікування, $23,28 \pm 3,12$ пг/мл - 1 міс. після лікування, $27,03 \pm 3,22$ пг/мл - 6 міс. після лікування, $p < 0,01$), свідчило про зниження мікробно-вірусного навантаження на слизову оболонку тканин ясен та лімфоїдну тканину піднебінних мигдаликів та вказувало на згасання запального процесу під дією розпрацьованого нами лікувально-профілактичного комплексу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коленко ЮГ, Воловик ІА, М'ялківський КО. Вплив захворювань тканин пародонта на якість життя пацієнтів. Сучасна стоматологія. 2021;2:36-42. doi: 10.33295/1992-576X-2021-2-36.
2. Зюзін ВО, Черно ВС, Черно СВ, Зюзін ДВ, Мунтян ЛЯ. Захворюваність населення України запальними захворюваннями пародонта та профілактика патологій в сучасних умовах. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;2 (30):125-132
3. Diener VN, Gay A, Soyka MB, Attin T, Schmidlin PR, Sahrman P. What is the influence of tonsillectomy on the level of periodontal pathogens on the tongue dorsum and in periodontal pockets. BMC Oral Health. 2018;18:62. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0521-7>
4. Потапчук АМ, Мельник ВС, Горзов ЛФ, Рівіс ОЮ. Проблеми загальносоматичної патології на стоматологічному прийомі. Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини". 2018;18;2(62):211 – 214
5. Păunică I, Giurgiu M, Dumitriu AS, Păunică S, Pantea Stoian AM, Martu M-A, Serafinceanu C. The Bidirectional Relationship between Periodontal Disease and Diabetes Mellitus — A Review. Diagnostics. 2023;13(4):681 <https://doi.org/10.3390/diagnostics1304061>
6. Пупін ТІ, Немеш ОМ, Гонта ЗМ, Шилівський ІВ, Мороз КА, Бумбар ОІ. Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту в осіб із соматичною патологією. Запоріжський медичний журнал. 2020;22;1(18):122-128 DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194649
7. Ram D, Wilensky A, Zur D, Almozino G. The Triangle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Dysfunction, and Periodontitis: Analysis of the Dental, Oral, Medical and Epidemiological (DOME) Records-Based Nationwide Research. Metabolites. 2022;2;12(12):1212 doi: 10.3390/metabo12121212.

8. Копчак ОВ, Білоклицька ГФ, Ашаренкова ОВ, Янішевський КА. Оптимізація протоколів лікування хворих на генералізований пародонтит при кардіоваскулярній патології. *Oral and General Health*. 2021;2(2):8-15 DOI: <https://doi.org/10.22141/ogh.2.2.2021.237652>
9. Furdychko A, Buchkovska A, Petryshyn O, Hrynovets V, Chaban T, Hrynovets I, Harkov S, Chaban I. Combination of general and local action drugs in treatment of patients with generalized periodontitis on the basis of the pathology of the hepatobiliary system. *Pharmacia*. 2020;67(1):13–16 DOI 10.3897/pharmacia.67.e35147
10. Кононова ОВ. Особливості лікування хворих на генералізований пародонтит із проявами психоемоційного стресу. *Сучасна стоматологія*. 2019;2:32-35 DOI: 10.33295/1992-576X-2019-2-32
11. Попович ВІ. Хронічний тонзиліт та тонзилогенні захворювання. *Мед. газета*. Київ: Здоров'я України. 2014;(3):44-45.
12. Georgalas C, Kanagalingam J, Zainal A, Ahmed H, Singh A, Patel KS. The Association between Periodontal Disease and Peritonsillar Infection: A Prospective Study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2016;126(1):91–94 doi: 10.1067/mhn.2002.121318.
13. Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, Ronen O, Bradley PJ, Rinaldo A, Takes RP, Ferlito A. Treatment of recurrent acute tonsillitis—a systematic review and clinical practice recommendations. *Front Surg*. 2023;10:1221932 doi: 10.3389/fsurg.2023.1221932
14. Seitz MW, Listl S, Bartols A, et al. Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:132. doi:10.5888/pcd16.180641.
15. Тинітовська ОІ. Оцінка клінічного стану пацієнтів хворих на хронічний тонзиліт після проведення імунотерапії у вигляді вакцинації бактеріальними антигенами. *Львівський медичний часопис*. 2018;24(4):4-8.
16. Петрушанко ТО, Попович ІЮ, Мошель ТМ. Оцінка дії хвороботворних факторів у пацієнтів із генералізованим пародонтитом. *Клінічна стоматологія*. 2020;2:24–32.

17. Auerbacher M, Gebetsberger L, Kaisarly D, Schmidmaier R, Hickel R, Drey M. Oral health in patients with neurodegenerative and cerebrovascular disease: A retrospective study. *Disabil.Rehabil.* 2023;45(14):2316-2324 doi: 10.1080/09638288.2022.2088866.
18. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.*2019;42(1):27-35 doi:10.1016/j.bj.2018.12.001
19. Wang J, Geng X, Sun J, et al. The risk of periodontitis for peripheral vascular disease: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med.* 2019;20(2):81-89 doi:10.31083/j.rcm.2019.02.52
20. Мельников ОФ, Заболотний ДІ, Кіщук ВВ, Бредун ОЮ, Рильська ОГ. Імунологія хронічного тонзиліту. Київ: Логос. 2017:192.
21. Кіщук ВВ, Дмитренко ІВ, Барціховський АІ, Бондарчук ОД, Лобко КА, Грицун ЯП. Сучасний підхід до консервативного лікування рекуретного (хронічного) тонзиліту на засадах доказової медицини. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2016;5:62-65.
22. Косаковський АЛ, Левицька СА. Тонзиліт (хронічний, рекурентний, рецидивуючий): просто про складне. Монографія. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля»; 2021:188.
23. Мельников ОВ, Заболотний ДІ, Бредун ОЮ. Новий спосіб оцінки імунофункціонального стану піднебінних мигдаликів у хворих на хронічний тонзиліт. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2018;1: 57-63.
24. Allen NB, Jadeja S, Allawh RM, Goyal K. Psoriasis, chronic tonsillitis, and biofilms: Tonsillar pathologic findings supporting a microbial hypothesis. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(3):79-82 doi: 10.1177/014556131809700322
25. Мельников ОФ, Заболотний ДІ, Рильська ОГ, Тинітовська ОІ, Бредун АЮ, Тимченко МД, Грицевич МЮ, Вахнина АП. Особливості локального імунологічного статусу у практично здорових донорів, хворих хронічним тонзилітом та після тонзилектомії. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2016;3:3-37.

26. Denefil O, Chorniy S, Boitsaniuk S, Manashchuk N, Chornij N, Levkiv M, et al. Analysis of microbiocenosis of a gingival sulcus and periodontal pockets of patients with periodontal diseases associated with systemic pathology. *Explor Med.* 2023;4:942–55 <https://doi.org/10.37349/emed.2023.00186>
27. Visentin D, Gobin I, Maglica Ž. Periodontal Pathogens and Their Links to Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Microorganisms.* 2023;11(7):1832 <https://doi.org/10.3390/microorganisms1107182>
28. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 511 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00511>
29. Abusleme L, Hoare A, Hong B.-Y, Diaz PI. Microbial Signatures of Health, Gingivitis, and Periodontitis. *Periodontology* 2000. 2021; 86:57–78 DOI: 10.1111/prd.12362
30. Antonio Di S, Giovanni S, Carlo MR, Giacomo B, Marco VL. Role of mucosal immunity and epithelial–vascular barrier in modulating gut homeostasis. *Internal and Emergency Medicine.* 2023;18:1635–1646 <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03329-1>
31. Rocca JP, Fornaini C, Wang Z, Tan L, Merigo E. Focal infection and periodontitis: a narrative report and new possible approaches. *Int J Microbiol.* 2020:8875612 <https://doi.org/10.1155/2020/8875612>
32. Carpenter GH. Salivary Factors that Maintain the Normal Oral Commensal Microflora. *Journal of Dental Research.* 2020;99(6):644–649 <https://doi.org/10.1177/0022034520915486>
33. Okamura H, Hirota K, Yoshida K, Weng Y, He Y, Shiotsu N, Ikegame M, Uchida-Fukuhara Y, Tanai A, Guo J. Outer Membrane Vesicles of *Porphyromonas Gingivalis*: Novel Communication Tool and Strategy. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2021;57:138–146 doi: 10.1016/j.jdsr.2021.07.003.
34. Kokubu E, Kikuchi Y, Okamoto-Shibayama K, Nakamura S, Ishihara K. Crawling Motility of *Treponema Denticola* Modulated by Outer Sheath Protein. *Microbiol. Immunol.* 2021;65:551–558 doi: 10.1111/1348-0421.12940.

35. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol.* 2021;12:709438 doi: 10.3389/fphys.2021.709438
36. Почуєва ТВ, Мельников ОФ, Ямпольська КЄ. Особливості місцевого імунітету ротової частини глотки у дітей з хронічним тонзилітом при супутньому карієсі зубів (повідомлення 1). *Журнал вушних, носових та горлових хвороб.* 2016;4:23-31.
37. Kin LX, Butler CA, Slakeski N, Hoffmann B, Dashper SG, Reynolds EC. Metabolic Cooperativity between *Porphyromonas Gingivalis* and *Treponema Denticola*. *J. Oral Microbiol.* 2020;12:1808750 doi: 10.1080/20002297.2020.1808750
38. Akazawa H. Periodontitis and Diabetes Mellitus: Be true to your teeth. *Int Heart J.* 2018;59(4):680-682 doi:10.1536/ihj.18-410
39. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F. The association between periodontitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2021:6692420. doi: 10.1155/2021/6692420.
40. Hwan Byun S, Min Ch, Jin Hong S, Geun Choi H, Hee Koh D. Analysis of the Relation between Periodontitis and Chronic Gastritis/Peptic Ulcer: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(12): 4387 doi: 10.3390/ijerph17124387
41. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):50 doi:10.1186/s12872-017-0480-y
42. Johnston J, Hoggard M, Biswas K, Astudillo-García C, Radcliff FJ, Mahadevan M, Douglas RG. Paired analysis of the microbiota between surface tissue swabs and biopsies from pediatric patients undergoing adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 113:51–57 doi: 10.1016/j.ijporl.2018.07.024.
43. Cho D-H, Song In-S, Choi J, Gwon JG. Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis: A nationwide, population-based, matched cohort study. *Research Article.* 2020;297:96-101. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.012>

44. Alhassani AA, Hu FB, Li Y, Rosner BA, Willett WC, Joshipura KJ. The associations between major dietary patterns and risk of periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2021;48:2–14. doi: 10.1111/jcpe.13380.
45. Годована ОІ, Бижук ЮА. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;2(151):24-29. DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29
46. Oda M, Yoshii Sh, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda Sh, Nishida I, Nishimura Sh, Nishina S and al. Correlation between the presence of tonsilloliths and the bone defects by periodontitis on imaging analysis: a pilot study. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):6 doi: 10.1186/s12903-023-03769-3.
47. Abu Bakar M, McKimm J, Haque SZ, Majumder MAA, Haque M. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities. *J Inflamm Res.* 2018;11:329-337 doi: 10.2147/JIR.S162486
48. Yamashita K, Oda M, Tanaka T, Nishida I, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Habu M, Sago T, Takahashi O, Tsurushima H, Tabe S, Otani T, Yoshiga D, Sasaguri M, Joujima T, Miyamura Y, Morimoto Y. Changes in tonsillolith characteristics detected in a follow-up CT study. *BMC Oral Health.* 2021;21:72. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01426-1>.
49. Arvisais-Anhalt S, Quinn A, Bishop JA, Wang CS, Mitchell RB, Johnson RF, Schultz B, Day AT. Palatine Tonsilloliths and Actinomyces: a multi-institutional study of adult patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:743–9. <https://doi.org/10.1177/0194599820921392>.
50. Tilahun A, Haddis S, Teshale A, Hadush T. Review on biofilm and microbial adhesion. *Int J Microbiol Res.* 2016;7(3):63–73. DOI: 10.5829/idosi.ijmr.2016.63.73
51. Achinas S, Charalampogiannis N, Euverink GJW. A Brief Recap of Microbial Adhesion and Biofilms. *Appl. Sci.* 2019;9(14):2801. <https://doi.org/10.3390/app914280>
52. Sharma A, Singh P, Sarmah BKr, Nandi ShP. Quorum sensing: its role in microbial social networking. *Research in Microbiology.* 2020;171:159-164. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2020.06.003>

53. Spacapan M, Bez C, Venturi V. Quorum sensing going wild. *iScience*. 2023;26(10): 108000. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108000>
54. Sun Zh, Xi J, Yang Ch, Cong W. Quorum sensing regulation methods and their effects on biofilm in biological waste treatment systems: A review. *Front. Environ. Sci. Eng.* 2022;16(7): 87. <https://doi.org/10.1007/s11783-021-1495-2>
55. Hammarstedt-Nordenvall L, Jangard M, Cheng L, Radu SA. et al. Tonsillar microbiota: a cross-sectional study of patients with chronic tonsillitis or tonsillar hypertrophy. *mSystems*. 2021;6(2):e01302–e01320. doi: 10.1128/mSystems.01302-20.
56. Jassim MN, Ihsan EA, Assam MA. Pathogenicity of *Streptococcus pyogenes* associated among tonsillitis patients and Tonsillectomy. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series* 1294. 2019:062002. doi:10.1088/1742-6596/1294/6/062002
57. Андрейчин ЮМ, Копча ЮВ, Лойко П. Термосемиотика хронічного тонзиліту. *Інфекційні хвороби*. 2019;1(95); 50-56. doi:10.11603/1681-2727.2019.1.9943
58. American Academy of Otolaryngology. Tonsillitis [Internet]. 2018. [Accessed January 6, 2018]. Available from: <http://www.entnet.org/content/tonsillitis>.
59. Inquimbert C, Bourgeois D, Bravo M, Viennot S, Tramini P, Llodra JC, Molinari N. The Oral Bacterial Microbiome of Interdental Surfaces in Adolescents According to Carious Risk. *Microorganisms*. 2019; 7(9): 319. doi: 10.3390/microorganisms7090319
60. Khadilkar MN, Ankle N, Harakuni Sh. Aerobic and Anaerobic Bacterial Isolates on the Surface and Core of Tonsils from Patients with Chronic Tonsillitis. *Bengal Journal of Otolaryngology and Head Neck Surgery*. 2017;25(2):90-93
61. Коваль ЮМ, Новікова ЖА. Вивчення імунологічного статусу при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті в дітей на тлі хронічного тонзиліту. *Вісник стоматології*. 2017;4(101):55-58
62. Cavalcanti VP, Azevedo de Camargo L, Moura FS, Júnior de Melo Fernandes E, Lamaro-Cardoso J, Afonso da Silva Bitencourt Braga C, Porfirio André MC. *Staphylococcus aureus* in tonsils of patients with recurrent tonsillitis: prevalence, susceptibility profile, and genotypic characterization. *Braz J Infect Dis*. 2019; 23(1): 8–14 doi: 10.1016/j.bjid.2018.12.003

63. Klagisa R, Racenis K, Broks R, Kise L, Kroiča J. Evaluation of *Staphylococcus aureus* Colonization in Adult Patients Undergoing Tonsillectomy for Recurrent Tonsillitis. *Pathogens*. 2022;11(4): 427. <https://doi.org/10.3390/pathogens11040427>
64. Valm AM. The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease. *J. Mol. Biol.* 2019;431:2957–2969. doi: 10.1016/j.jmb.2019.05.016.
65. Mosaddad SA, Tahmasebi E, Yazdanian A, Rezvani MB, Seifalian A, Yazdanian M, Tebyanian H. Oral microbial biofilms: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(11):2005-2019. doi: 10.1007/s10096-019-03641-9.
66. Yeoh YK, Chan MH, Chen Z, Lam EW, Wong PY, Ngai CM, Chan PKS, Hui M. The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health.* 2019;19:275. doi: 10.1186/s12903-019-0956-5.
67. Elgreu T, Lee S, Wen S, Elghadafi R, Tangkham T, Ma Y, et al. The pathogenic mechanism of oral bacteria and treatment with inhibitors. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8(1):439-448. doi: 10.1002/cre2.499.
68. Klagisa R, Racenis K, Broks R, Kise L, Kroiča J. Analysis of Microorganism Colonization, Biofilm Production, and Antibacterial Susceptibility in Recurrent Tonsillitis and Peritonsillar Abscess Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18): 10273 doi: 10.3390/ijms231810273
69. Khadilkar MN, Ankle NR. Anaerobic bacteriological microbiota in surface and core of tonsils in chronic tonsillitis. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:MC01–MC03. doi: 10.7860/JCDR/2016/22124.8819
70. Nath S, Pulikkotil SJ, Weyrich L, Zilm P, Kapellas K, Jamieson L. Effect of Periodontal Interventions on Characteristics of the Periodontal Microbial Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms.* 2022;10(8):1582. doi: 10.3390/microorganisms10081582
71. Nagasawa Y, Nomura R, Misaki T, Ito S, Naka S, Wato K, et al. Relationship between IgA Nephropathy and *Porphyromonas gingivalis*; Red Complex of

Periodontopathic Bacterial Species. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(23):13022. doi: 10.3390/ijms222313022.

72. Ursu RG, Iancu LS, Porumb-Andrese E, Damian C, Cobzaru RG, Nichitean G, et al. Host mRNA Analysis of Periodontal Disease Patients Positive for *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Tannerella forsythia*. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9915. doi: 10.3390/ijms23179915.

73. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host & Microbe*. 2019;25(1):13-26. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.006>

74. Cassone A. The Case for an Expanded Concept of Trained Immunity. *MBio*. 2018;9(3):10.1128. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00570-18>

75. Bezega M, Zachepylo S, Polianska V, Podovzhnii O. Current views on the functional status of the palatine tonsils in chronic tonsillitis and alternatives in treatment strategies (literature review). *Pol Otorhino Rev*. 2023; 12 (1): 26-34. DOI: 10.5604/01.3001.0016.3166

76. Kuper ChF, Wijnands MVW, Zander S. Mucosa-Associated Lymphoid Tissues. 2017; 4:81-121. DOI:10.1007/978-3-319-47385-7_4.

77. Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, Mackiewicz A, Schmidt M. Secretory IgA in Intestinal Mucosal Secretions as an Adaptive Barrier against Microbial Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(23):9254. <https://doi.org/10.3390/ijms21239254>.

78. Tezuka H, Ohteki T. Regulation of IgA production by intestinal dendritic cells and related cells. *Front. Immunol*. 2019;10:1891 DOI: 10.3389/fimmu.2019.01891

79. Huang JY, Lyons-Cohen MR, Gerner MY. Information flow in the spatiotemporal organization of immune responses. *Immunol. Rev*. 2022;306:93–107. DOI: 10.1111/imr.13046

80. Acton SE, Onder L, Novkovic M, Martinez VG, Ludewig B. Communication, construction, and fluid control: lymphoid organ fibroblastic reticular cell and conduit networks. *Trends Immunol*. 2021;42:782–794. doi: 10.1016/j.it.2021.07.003.

81. Novkovic M, Onder L, Bocharov G, Burkhard L. Topological structure and robustness of the lymph node conduit system. *Cell Rep.* 2020;**30**:893–904. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.070>
82. Andreas N, Geißler K, Priese J, Guntinas-Lichius O, Thomas Kamradt T. Age-related changes of the innate immune system of the palatine tonsil in a healthy cohort. *Front Immunol.* 2023; 14: 1183212. doi: 10.3389/fimmu.2023.1183212
83. Espinoza DA, Le Coz C, Cruz Cabrera E, Romberg N, Bar-Or A, Li R. Distinct stage-specific transcriptional states of b cells derived from human tonsillar tissue. *JCI Insight.* 2023;8(7):e155199. doi: 10.1172/jci.insight.155199
84. Wagar LE, Salahudeen A, Constantz ChM, Wendel BS, Lyons MM, et al. Modeling human adaptive immune responses with tonsil organoids. *Nat Med.* 2021;27(1):125–135. doi: 10.1038/s41591-020-01145-0.
85. Sisi L, Subhajit M, Juanjuan Li, Weiliang Hou, Chao Pan. Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches. *Science Advances.* 2021;7(20):eabf0677. DOI: 10.1126/sciadv.abf0677
86. Yue Li, Liang Jin, Tongxin Chen. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *Biomed Res Int.* 2020; 2032057. doi: 10.1155/2020/2032057
87. Kaetzel CS, Mestecky J, Johansen F-E. Two cells, one antibody: the discovery of the cellular origins and transport of secretory IgA. *The Journal of Immunology.* 2017;198(5):1765–1767. doi: 10.4049/jimmunol.1700025.
88. Fadlallah J, Sterlin D, Fieschi C, et al. Synergistic convergence of microbiota-specific systemic IgG and secretory IgA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;143(4):1575.e4–1585.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.036.
89. Соколова ІІ, Герман СІ, Томіліна ТВ, Савельєва НМ, Слинько ЮО та ін. Імунологія в сучасній стоматології. Харків.2018:115
90. Lira-Junior R, Öztürk VÖ, Emingil G, Bostanci N. Mint: Salivary and Serum Markers Related to Innate Immunity in Generalized Aggressive Periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2017;28:1-13. DOI: 10.4103/jisp.jisp_136_17
91. Nakiboneka R, Mugaba S, Auma BO, Kintu C, Lindan C, Nanteza MB, Kaleebu P, Serwanga J. Interferon gamma (IFN- γ) negative CD4+ and CD8+ T-cells can produce

immune mediators in response to viral antigens. *Vaccine*. 2019;37(1):113-122
DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.11.024

92. Lissoni P, Messina G, Pelizzoni F, Rovelli F, Brivio F, Monzon A, Crivelli N, Lissoni A, Tassoni S, Sassola A, Pensato S, Di Fede G. The Fascination of Cytokine Immunological Science. *J Infectiology*. 2020; 3(1): 18-28. DOI:10.29245/2689-9981/2020/1.1155

93. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155-160. doi: 10.1016/j.wjorl.2021.04.003.

94. Behm C, Blufstein A, Abhari SY, et al. Response of human mesenchymal stromal cells from periodontal tissue to LPS depends on the purity but not on the LPS source. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 8704896. doi: 10.1155/2020/8704896

95. Souza PPC, Lundberg P, Lundgren I, et al. Activation of toll-like receptor 2 induces B1 and B2 kinin receptors in human gingival fibroblasts and in mouse gingiva. *Sci Rep*. 2019; 9: 2973.

96. Shang L, Deng D, Buskermolen JK, et al. Commensal and pathogenic biofilms alter toll-like receptor signaling in reconstructed human gingiva. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 282. doi: 10.3389/fcimb.2019.00282

97. Гринь ВГ. Морфофункціональна характеристика лімфоепітеліальних утворів слизової оболонки травної системи. *Morphologia*. 2021;15(4):40-47. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.40-47>

98. Bant P, Jurkiewicz D, Cierniak Sz. Selected Immunohistochemical Assessment and Clinical Examinations in the Diagnosis of Palatine Tonsil Diseases. *J Clin Med*. 2023;6;12(13):4522. doi: 10.3390/jcm12134522.

99. Попович ВІ. Гострий тонзиліт: стратегія раціональної антибіотикотерапії з тактикою відкладеного призначення. *Мед. газета «Здоров'я України»*. Тематичний номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія». Київ. 2019;3 (48):16-18.

100. Wildfur J, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Derner R. Clinical practice : Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):973-87. doi: 10.1007/s00405-015-3872-6.
101. Bulut F, Cumbul A, Ballica B. Clinical Importance of Family History in Recurrent Chronic Tonsillitis Pediatric Patients: Review. *J Pediatrics & Pediatr Med.* 2020; 4(3): 1-5.
102. Hayes K. Chronic and recurrent tonsillitis: What Causes Chronic Tonsillitis? [Internet]. Available from: <https://www.verywell.com/chronic-and-recurrent-tonsillitis-1191984> Accessed March 10, 2023
103. Скрипников ПМ, Силенко ГМ, Силенко БЮ, Хребор МВ. Фактори гомеостазу ротової порожнини в нормі та при дефіциті секреторного IGA. *Український стоматологічний альманах.* 2014; (2):100-104.
104. Ptasiewicz M, Grywalska E, Mertowska P, Korona-Głowniak I, Poniewierska-Baran A, Niedźwiedzka-Rystwej P, Chałas R. Armed to the Teeth-The Oral Mucosa Immunity System and Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2): 882. doi: 10.3390/ijms23020882
105. Sharma A, Subramaniam P, Moiden Sh. Analysis of Salivary IgA, Amylase, Lactoferrin, and Lysozyme Before and After Comprehensive Dental Treatment in Children: A Prospective Study. *Contemp Clin Dent.* 2017;8(4):526–530. doi: 10.4103/ccd.ccd_103_17
106. Mekhemar MK, Adam-Klages S, Kabelitz D, Dörfer CE, Fawzy El-Sayed K. M. TLR-induced immunomodulatory cytokine expression by human gingival stem/progenitor cells. *Cellular Immunology.* 2018;326:60–67. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.01.007.
107. McKendrick JG, Emmerson E. Chapter One - The role of salivary gland macrophages in infection, disease and repair. *International Review of Cell and Molecular Biology.* 2022;368:1-34. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2022.02.001>
108. Bijnen M, Bajénoff M. Gland macrophages: reciprocal control and function within their niche. *Trends Immunol.* 2021;42(2):120-136. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.12.006>

109. Годована ОІ, Бежук ЮА. Стан захисних факторів локального імунітету на тлі тонзилогенної інфекції та захворювань пародонту. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020»); 2020 груд. 3-4; м.Дніпро, Україна; ст. 304.
110. Демкович АЄ, Бондаренко ЮІ, Якимчук ММ. Зміни клітинного імунного захисту організму в процесі хронізації експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. Український стоматологічний альманах. 2018;1:5-8.
111. Enciso J, Pelayo R, Villarreal C. From Discrete to Continuous Modeling of Lymphocyte Development and Plasticity in Chronic Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:1927. doi:10.3389/fimmu.2019.01927
112. Stark JM, Tibbitt CA, Coquet JM. The Metabolic Requirements of Th2 Cell Differentiation. *Front Immunol.*2019;10:2318. doi: 10.3389/fimmu.2019.02318
113. Glatzová D, Cebecauer M. Dual Role of CD4 in Peripheral T Lymphocytes *Front. Immunol.* 2019;10:1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00618>
114. Martínez-Méndez D, Mendoza L, Villarreal C, Huerta L. Continuous Modeling of T CD4 Lymphocyte Activation and Function. *Front Immunol.* 2021; 12: 743559. doi: 10.3389/fimmu.2021.743559
115. Martínez-Méndez D, Villarreal C, Mendoza L, Huerta L. An Integrative Network Modeling Approach to T CD4 Cell Activation. *Front Physiol.*2020;11:380. doi: 10.3389/fphys.2020.00380
116. Kempkes RW, Joosten I, Koenen HJ, He X. Metabolic Pathways Involved in Regulatory T Cell Functionality. *Front Immunol.*2019;10:2839. doi: 10.3389/fimmu.2019.02839
117. Calvo V, Izquierdo M. Imaging Polarized Secretory Traffic at the Immune Synapse in Living T Lymphocytes. *Front Immunol.* 2018;9:684. doi: 10.3389/fimmu.2018.00684
118. Fadlallah J, Sterlin D, Fieschi C, et al. Synergistic convergence of microbiota-specific systemic IgG and secretory IgA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019;143(4):1575.e4–1585.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.036.

119. Ptasiewicz M, Bębnowska D, Małkowska P, Sierawska O, Poniewierska-Baran A, et al. Immunoglobulin Disorders and the Oral Cavity: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022; 11(16): 4873. doi: 10.3390/jcm11164873
120. Nijakowski K, Rutkowski R, Eder P, Korybalska K, Witowski J, Surdacka A. Changes in Salivary Parameters of Oral Immunity after Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Life*. 2021;11:1409. doi: 10.3390/life11121409.
121. Ebersole JL, Al-Sabbagh M, Gonzalez OA, Dawson DR. Ageing Effects on Humoral Immune Responses in Chronic Periodontitis. *J. Clin. Periodontol*. 2018;45:680–692. doi: 10.1111/jcpe.12881.
122. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE Syndromes: Clinical and Molecular Characteristics. *Immunol. Cell Biol*. 2019;97:368–379. doi: 10.1111/imcb.12209
123. Millet N, Solis NV, Swidergall M. Mucosal IgA Prevents Commensal *Candida Albicans* Dysbiosis in the Oral Cavity. *Front. Immunol*. 2020;11:555363. doi: 10.3389/fimmu.2020.555363.
124. Xu D, Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:764. doi: 10.3389/fimmu.2020.00764
125. Jin G, Weinberg A. Human antimicrobial peptides and cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;88:156–62. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.04.006
126. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020; 30:492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7
127. Gulati NM, Miyagi M, Wiens ME, Smith JG, Stewart PL. Alpha-defensin HD5 stabilizes human papillomavirus 16 capsid/core interactions. *Pathog Immun*. 2019;4:196–234. doi: 10.20411/pai.v4i2.314
128. McDonald DR, Levy O. 3 - Innate Immunity. *Clinical Immunology*. 2019;(5):39–53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00003-X>
129. Wang, J, Dou X, Song J, Lyu Y, Zhu X, et al. Antimicrobial peptides: promising alternatives in the post feeding antibiotic era. *Med. Res. Rev*. 2019;39:831–859. DOI: 10.1002/med.21542

130. Wang Y, Wang M, Shan A, Feng X. Avian host defense cathelicidins: structure, expression, biological functions, and potential therapeutic applications. *Poult. Sci.* 2020;99:6434–6445. doi: 10.1016/j.psj.2020.09.030
131. Li X, Yuan Ch, Shi J, Kang H, Chen Yu, et al. β -Defensin 19/119 mediates sperm chemotaxis and is associated with idiopathic infertility. *Cell Rep. Med.* 2022;3:100825. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100825
132. Ehmman D, Wendler J, Koeninger L, et al. Paneth cell α -defensins HD-5 and HD-6 display differential degradation into active antimicrobial fragments. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2019;116:3746–3751. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817376116>
133. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ, Горбань ІІ, Цимар АВ. Роль дефензинів у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки (Огляд літератури). *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2022;7; 3(37):7-13. DOI:10.26693/JMBS07.03.007
134. Борисенко АВ, Коленко ЮГ, Ліновицька ЛВ, Несін ОФ, Тімохіна ТО, Печковський КЄ. Особливості місцевого імунітету порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит і супутні загальні захворювання. *Сучасна стоматологія.* 2019;5:34-39
135. Мазур ІІ, Левченко А.-ОЮ, Слободяник МВ, Мазур ПВ. Сучасні підходи до лікування захворювань пародонта з використанням препарату місцевої дії з протизапальними та антибактеріальними властивостями. *Original Researches.* 2022;3:47-51. DOI: <https://doi.org/10.22141/ogh.3.3.2022.124>
136. Nasiri K, Masoumi SM, Amini S, Goudarzi M, Tafreshi SM, Bagheri A, Yasamineh S, et al. Recent advances in metal nanoparticles to treat periodontitis. *J Nanobiotechnology.* 2023; 21: 283. doi: 10.1186/s12951-023-02042-7
137. Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Pradeep AR, Garg S, Kumar A. Clinical efficacy of subgingivally-delivered 0.75% boric acid gel as an adjunct to mechanotherapy in chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2018;9(1). doi: 10.1111/jicd.12271

138. Amato M, Santonocito S, Polizzi A, Tartaglia GM, Ronsivalle V, et al. Local delivery and controlled release drugs systems: a new approach for the clinical treatment of periodontitis therapy. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1312. doi: 10.3390/pharmaceutics15041312.
139. Zhao H, Hu J, Zhao L. Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020; 20:34. doi: 10.1186/s12903-020-1021-0
140. Rosa CDDRD, Gomes JML, Moraes SLD, Lemos CAA, da Fonte TP, Limirio JPJO, Pellizzer EP et al. Use of chlorhexidine chip after scaling and root planning on periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *The Saudi Dental Journal*. 2021;33(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2020.11.002>
141. Steckiewicz KP, Cieciorński P, Barcińska E, Jaśkiewicz M, Narajczyk M, et al. Silver nanoparticles as chlorhexidine and metronidazole drug delivery platforms: their potential use in treating periodontitis. *Int J Nanomedicine*. 2022;17:495–517 doi: 10.2147/IJN.S339046
142. Ramanauskaite E, Machiulskiene V. Antiseptics as adjuncts to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic literature review. *BMC Oral Health*. 2020; 20: 143. doi: 10.1186/s12903-020-01127-1
143. Sholapurkar A, Sharma D, Glass B, Miller C, Nimmo A, Jennings E. Professionally Delivered Local Antimicrobials in the Treatment of Patients with Periodontitis—A Narrative Review. *Dent J (Basel)*. 2021 Jan; 9(1):2. doi: 10.3390/dj9010002
144. Rajeshwari HR, Dhamecha D, Jagwani S, Rao M, Jadhav K, Shaikh S, Puzhankara L, Jalalpure S. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: A scientific review. *J. Control. Release*. 2019;307:393–409. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.06.038.
145. Vitt A, Gustafsson A, Ramberg P, Slizen V, Kazeko LA, Buhlin K. Polyhexamethylene guanidine phosphate irrigation as an adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol. Scand*. 2019;77:290–295. doi: 10.1080/00016357.2018.1541099.

146. Shams Sh, Veena KM. Local drug delivery in oral mucosa. Dodo Books Indian Ocean Ltd and OmniScriptum S.R.L publishing group. 2023:76
147. Batra P, Dawar A, Miglani S. Microneedles and nanopatches-based delivery devices in dentistry. Discoveries. 2020;8(3):e116. doi: 10.15190/d.2020.13
148. Poppolo DF, Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. Int Dent J. 2022;72(3):269-277. doi: 10.1016/j.identj.2022.01.005.
149. Ahanthem N, Basavaraju S, Pachipulusu B, Gazge N. Orodonal Local Drug Delivery 1. Journal of Health Sciences & Research.2017;6(2). DOI:10.5005/jp-journals-10042-1019
150. Banakar M, Moayedi S, Shamsoddin E, Vahedi Z, Banakar MH, Mousavi SM, Rokaya D, Bagheri Lankarani K. Chewing gums as a drug delivery approach for oral health. International Journal of Dentistry. 2022; 2022:9430988. doi: 10.1155/2022/9430988
151. John A, Kumar KK, Dinesh KB. Medicated chewing gum: modern drug delivery system. Universal Journal of Pharmaceutical Sciences and Research . 2019;5:29–39. doi: 10.1155/2022/9430988
152. Khatiwara D, Ranabhat P, Paul M, Bagchi A. An emerging technique of medicated chewing gum in drug delivery system: a review. Journal of Applied Pharmaceutical Research . 2021;9:1–8. doi: 10.18231/j.joapr.2021.1.8.
153. Ващенко ОО, Бежук ЮА, Мартовлос О.І. Основні вимоги до розробки лікарського засобу для місцевого лікування гінгівіту. Матеріали ІХ міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології».Харків, Україна2021:27.
154. Біль БН, Кушнір АС, Назаренко АМ. Місцеве лікування у хворих на запальні захворювання глотки. Мед. газета «Здоров'я України».Тематичний номер «Отоларингологія».2019;8(453):20-21.
- 155.Компендіум [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
156. Годована ОІ, Бежук ЮА. Особливості фармакотерапії захворювань тканин пародонта на тлі патології ротоглотки. Матеріали V міжнародної дистанційної

- науково-практичної конференції „Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів”. Харків, Україна. 2021:312-314.
157. Miglani A, Vishnani R, Reche A, et al. Hyaluronic Acid: Exploring Its Versatile Applications in Dentistry. *Cureus*. 2023; 15(10):e46349. doi:10.7759/cureus.46349
158. Lambe S, Ghogare P, Sonawane S, Shinde L, Prashant D: Isolation, purification and characterization of hyaluronic acid: a concise review. *J Pharmacogn Phytochem*. 2021;10(3):500-6.
159. Vishal S , Neeta B, Nilam B. An Evaluation of 0.2% Hyaluronic Acid Gel (Gengigel®) in the Treatment of Gingivitis: A Clinical & Microbiological Study. *OHDM*. 2014;13(3):779-785.
160. Gupta S, Kediege SD, Gupta A, Jain K. Evaluation of Gengigel® Application in the Management of Furcation with Coronally Advanced Flap through Surgical Re-Entry- A Split Mouth Clinical Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):27–32. doi: 10.7860/JCDR/2017/21938.9169
161. Добрянський ДВ, Гуменюк ГЛ, Дудка ПФ, Ільницький РІ, Тарченко ПІ, Кузьменко ІІ. Небулайзерна терапія: практичні аспекти. *Астма та Алергія*. 2018;3:54-62. doi: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62
162. Гуменюк МІ, Денисова ОВ, Гуменюк ГЛ, Опімах СГ, Ігнат'єва ВІ. Декаметоксин: небулайзерна терапія інфекційного загострення хронічного бронхіту. *Астма та Алергія*. 2019;3:17–28. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-3-17-28.
163. Дзюблик ОЯ, Дзюблик ІВ, Трохименко ОП, Боророва ОЛ. Віруліцидна дія декаметоксину *in vitro* по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту. *Укр. пульмонологічний журнал*. 2020;2:27-30. DOI: 10.31215/23
164. Ничитайло МЕ, Білик П. Превентивна антибіотикотерапія і місцева санація вогнищ в лікуванні інфекційного панкреонекрозу і його ускладнень. *Клінічна хірургія*. 2018;85(6):21-23. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.06.21
165. Рудь ВО, Конков ДГ, Таран ОА, Булашенко ОВ. Терапія цервікальної неоплазії на тлі бактеріального вагінозу. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;4(60):116-120.

166. Біль БН, Кушнір АС. Застосування декасану в місцевому лікуванні при хронічних запальних хворобах мигдаликів. *Perioperative Medicine*, 2021;4(2): 17–22. DOI: 0.31636/prmd.v4i2.3.
167. Nazarchuk OA, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD. Clinical, microbiological research of the effectiveness of inhalation use of quaternary ammonium antiseptic in the prevention and treatment of infectious respiratory complications in critically ill patients. *Biomedical research and therapy*. 2018;5(12):2850-2862.
168. Khan FY, Jan SM, Mushtaq M. Clinical utility of locally-delivered collagen-based biodegradable tetracycline fibers in periodontal therapy: An in vivo study. *J. Investig. Clin. Dent*. 2014;6:307–312. doi: 10.1111/jicd.12111.
169. Alshabib A, Althaqafi KA, AlMoharib HS, Mirah M, AlFawaz YF, Algamaiah H. Dental Fiber-Post Systems: An In-Depth Review of Their Evolution, Current Practice and Future Directions. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(5): 551. doi: 10.3390/bioengineering10050551
170. Ma L, Diao X. Effect of chlorhexidine chip as an adjunct in non-surgical management of periodontal pockets: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;20:262. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01247-8>
171. Sahu B, Gathe B, Chandrakar J, Zade R, Khade A, Kamble RL. Efficacy of chlorhexidine chips as local drug delivery in non-surgical management of chronic periodontitis. *Int Dent Med J Adv Res*. 2019;5:1–4.
172. Ghavami-Lahiji M, Shafiei F, Najafi F, Erfan M. Drug-loaded polymeric films as a promising tool for the treatment of periodontitis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;52:122-129. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.034>
173. Madhumathi K, Jeevana Rekha L, Sampath Kumar TS. Tailoring antibiotic release for the treatment of periodontal infrabony defects using bioactive gelatin-alginate/apatite nanocomposite films. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018;43:57-64. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.09.015>
174. Calasans-Maia MD, Barboza CAB, Soriano-Souza CA, Novellino Alves AT, de Pinheiro Uzeda MJ, Martinez-Zelaya VR, Mavropoulos E, Rocha Leão MH, de Santana RB, Granjeiro JM, et al. Microspheres of alginate encapsulated minocycline-

- loaded nanocrystalline carbonated hydroxyapatite: Therapeutic potential and effects on bone regeneration. *Int. J. Nanomedicine*. 2019;14: 4559-4571. 10.2147/IJN.S201631
175. Martin V , Francisca Bettencourt A, Santos C , Sousa Gomes P. Reviewing particulate delivery systems loaded with repurposed tetracyclines – From micro to nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;649:38-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123642>
176. Gegout P-Y, Stutz C, Huck O. Gels as adjuvant to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* . 2023;9:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17789>
177. Lee JH. Injectable hydrogels delivering therapeutic agents for disease treatment and tissue engineering. *Biomater. Res*. 2018;22(1):27. doi: 10.1186/s40824-018-0138-6.
178. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Br Med J*. 2021;372:71. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
179. Kruger K, Topfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH, Guideline Group. Clinical practice guideline: sore throat. *Dt Arztebl Int*.2021;118(11):188–94. 10.3238/arztebl.m2021.0121
180. Awad OGAN. Prevalence of humoral immunodeficiency in adult patients with recurrent tonsillitis. *American journal of otolaryngology*. 2019;40(6): 102275. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.08.006>
181. Abd ALaziz AW, Abbas SKH, Alabedin SSZ. Detection the role of some inflammatory markers in patient with acute and chronic tonsillitis. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2019;8(1):289-296. DOI: 10.20959/wjpps20191-12983
182. Gunnarsson RK, Ebell M, Centor R, Little P, Verheij T, Lindbaek M, et al. Best management of patients with an acute sore throat—a critical analysis of current evidence and a consensus of experts from different countries and traditions. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55(6):384–95. 10.1080/23744235.2023.2191714
183. Dan JM, Havenar-Daughton C, Kendric K, Al-Kolla R, Kaushik K, Rosales SL, et al. Recurrent group A Streptococcus tonsillitis is an immunosusceptibility disease

involving antibody deficiency and aberrant T(FH) cells. *Sci Transl Med*. 2019;11(478):eaau3776. [10.1126/scitranslmed.aau3776](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau3776)

184. McGuire E, Li A, Collin SM, Decraene V, Cook M, Padfield S, et al. Time to negative throat culture following initiation of antibiotics for pharyngeal group A *Streptococcus*: a systematic review and meta-analysis up to October 2021 to inform public health control measures. *Euro Surveill*. 2023;28(15):2200573. [10.2807/1560-7917.ES.2023.28.15.2200573](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.15.2200573)

185. Wilson JA, O'Hara J, Fouweather T, Stocken DD, Luke V, Houghton C, et al. Conservative management versus tonsillectomy in adults with recurrent acute tonsillitis in the UK (NATTINA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10393):2051–9. [10.1016/S0140-6736\(23\)00519-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00519-6)

186. Radman M, Ferdousi A, Khorramdelazad H, Jalali P. Long-term impacts of tonsillectomy on children's immune functions. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(3):1483–7. doi: [10.4103/jfmprc.jfmprc_935_19](https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_935_19)

187. Tzelnick S, Hilly O, Vinker S, Bachar G, Mizrachi A. Long-term outcomes of tonsillectomy for recurrent tonsillitis in adults. *Laryngoscope*. 2020;130(2):328–331. doi: [10.1002/lary.27928](https://doi.org/10.1002/lary.27928).

188. Bredun O, Tymchenko M, Faraon I, Melnikov O. Cytokine and immunoglobulin spectra of tissues extracts from tonsils of children with hypertrophy and chronic tonsillitis. *Wiadomości Lekarskie* 2020; tom LXXIII, nr 1: 156-160. DOI: [10.36740/WLek202001130](https://doi.org/10.36740/WLek202001130)

189. González LAG, Díez FA. Mucosal bacterial immunotherapy with MV130 highly reduces the need of tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(9):2150-2153. doi: [10.1080/21645515.2019.1581537](https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1581537).

190. Голубовська ОА. Мукозальні вакцини для профілактики та попередження ускладнень гострих респіраторних інфекцій. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2023;1-2:537-538

191. Вринчану НО, Дудікова ДМ, Гринчук Ні, Недашківська ВВ. Біоплівки. Сучасний стан та перспективи антимікробної терапії. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019;13(5):311-321. <https://doi.org/10.33250.13.05.311>

192. Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics, Psychobiotics, and Metabiotics: Problems and Prospects. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*.2020;2(3):233–243. doi: <https://doi.org/10.36425/rehab25811>.
193. El Hennawi DED, Geneid A, Zaher S, Ahmed MR.. Management of recurrent tonsillitis in children. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(4):371–74. doi:10.1016/j.amjoto.2017.03.001
194. Цимар АВ, Бежук ЮА. Лікувальна тактика при хронічному (рекурентному) тонзиліті та запальних процесах тканин пародонта. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології»; 2023 жовтня 1-3 ; м. Львів, Україна; ст.136-137
195. Заболотний ТД, Борисенко АВ, Пупін ТІ. Запальні захворювання пародонта. Львів: ГалДент. 2013:233
196. Данилейченко ВВ, Климнюк СІ, Корнійчук ОП, та ін. Мікробіологія, вірусологія, імунологія: підручник для студ. Стомат. ф-тів вищих мед. навч. закл. III-IV р.а. Вінниця: Нова Книга; 2017:376
197. Bergey DH. & Holt JG. Bergey's manual of determinative bacteriology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2000.
198. Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Тимченко СВ, Заболотна ДД. Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів: метод. рекомендації АМНУ, МОЗ України, УЦ НМІ та ПЛР. Київ.2008:34
199. Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Тимченко СВ, Заболотна ДД. Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів : метод. рекомендації ДУ "Ін-т отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України" Київ.2008:28.
200. Гриневич ЮА, Алфьоров АН. Визначення імунних комплексів у крові онкологічних хворих. Лаб.Справа. 1981:493-496
201. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04 2007 «Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Київ, МОЗ України. 2007:63.

202. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015;1:1128.
203. Павлюк БВ, Лукашів ОЯ, Покришко ОВ, Чубка МБ, Грошовий ТА. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки складу комбінованого гелю для місцевого лікування опіків. *Pharmaceutical review*. 2019;(3):35-42. DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10409>
204. Кайдашев ІП. Гіперчутливість до лікарських препаратів: керівництво для лікарів. Київ: Медкнига. 2016:288.
205. Олексюк ОО. Рекомендації щодо статистичної обробки даних медичних та біологічних досліджень: методичні рекомендації. Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького. 2016:12.
206. Бежук ЮА. Стан локального та системного гуморального імунітету в пацієнтів із катаральним гінгівітом на тлі хронічного перебігу тонзилітогенної інфекції. *Інновації в стоматології*. 2023;3:28-34. DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.3.4>
207. Бежук ЮА, Горбань ІІ, Пасічник МА. Особливість гуморального системного імунітету у хворих з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного тонзиліту. *Матеріали науково-практичної конференції «Нове в медицині»*; 2023 листопада 16-17; м. Острого, Україна; ст. 65
208. Годована ОІ, Бежук ЮА. Status of protective factors of local immunity in the setting of tonsillogenic infection and periodontal diseases. *Матеріали VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką*; 2021 травня 28; м. Люблін, Польща; ст.91
209. Годована ОІ, Бежук ЮА. Особливості імунологічних механізмів у розвитку хронічного тонзиліту та захворювань тканин пародонта. *Матеріали VIII міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2021*; 2021 квітня 6-9; м. Чернівці, Україна; ст.233.

210. Alwan, et al. Evaluation of GingeGel Gel for the Treatment of Gingivitis: A randomized clinical trial. *Journal of Emergency Medicine Trauma and Acute Care*. 2023;3:9. DOI:10.5339/jemtac.2023.midc.9
211. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, Lopez MA, Carinci F, Salvinelli F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016;29: 572-582. DOI: 10.1177/0394632016652906
212. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, et al. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42: 236–246. doi: 10.1111/jcpe.12371.
213. Bousquet C. The potential of hyaluronic acid in the treatment of periodontal inflammation. *Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde Porto*. 2017:27
214. Bandiera G, Talamonti R, Piccolino G, Micaloni A, Raffa S. Evaluation of in vivo adhesiveness of hyaluronic acid combined with xanthan gum and carbomer [Karos® throat lozenges] to the oral cavity mucosa in human healthy subjects: a pilot study. *Research Square*. 2019;10. DOI:10.21203/rs.2.19263/v1
215. Береза БМ. Мікробіологічне обґрунтування використання антисептиків для лікування гінгівіту та пародонтиту [дисертація]. Вінниця. Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. 2016: 161. Доступно на: https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/aref_Bereza_20160701-115711.pdf
216. Палій ВГ, Назарчук ОА, Яковець КІ. Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин. *Буковинський медичний вісник*. 2017;1(81):100-105.
217. Ващенко ОО, Годована ОІ, Бежук ЮА. Аналіз асортименту лікарських засобів з декаметоксином, зареєстрованих в Україні. *Матеріали міжнародної наукової конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»*; 2020 листопада 26; м.Харків, Україна; ст. 100-101.

218. Березна ТГ. Персоніфікований підхід до лікування гострих бронхітів у дітей: міфи чи практика, що заснована на доказах? Мед. газета. «Здоров'я України»: Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія. Київ.2022;1-2(58-59):15-17.
219. Міщенко Н. Місцеві антисептики в отоларингології: не варто нехтувати можливостями. Мед. газета. «Здоров'я України». Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія. Київ: 2015;3(31):48.
220. Задерей НВ. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних лікарських засобів з декаметоксином при гнійно-запальних захворюваннях стафілококової етіології. [дисертація]. Вінниця.Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. 2019:172. Доступно на: https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/dis_Zaderej.pdf
221. Назарчук ОА, Нагайчук ВІ, Назарчук ГГ, Чернопищук ПМ. Мікробіологічне та гістологічне дослідження ефективності застосування антисептичних засобів пролонгованої дії в лікуванні ран пацієнтів з опіками. Art of medicine 2018;4:129-135
222. Деркач НМ, Штриголь СЮ, Ларяновська ЮБ, Кошова ОЮ, Ковалова ЕО. Специфічна токсичність препарату «Декасан». Клінічна та експериментальна патологія. 2016;Том XV;2(56):59-66.
223. Casale M, Moffa A, Sabatino L, Pace A, Oliveto G, Vitali M, Baptista P, Salvinelli F. Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review. PLoS One. 2015; 29;10(6):e0130637. doi: 10.1371/journal.pone.0130637.
224. Fallacara A, Baldini E, Stefano S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. 2018;25;10(7):701. doi: 10.3390/polym10070701.
225. El Kechai N, Geiger S, Fallacara A, Cañero Infante I, Nicolas V, Ferrary E, Huang N, Bochot A, Agnely F. Mixtures of hyaluronic acid and liposomes for drug delivery: Phase behavior, microstructure and mobility of liposomes. Int. J. Pharm. 2017;523:246–259. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.029.
226. Knopf-Marques H, Pravda M, Wolfova L, Velebny V, Schaaf P, Vrana NE, Lavalle P. Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems:

- Applications in Tissue Engineering, Regenerative Medicine and Immunomodulation. *Adv. Healthc. Mater.* 2016;5:2841–2855. doi: 10.1002/adhm.201600316.
227. Heldin P, Lin CY, Kolliopoulos K, Chen YH, Skandalis SS. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019; 78-79:100-117. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.017.
228. Shimojo AA, Pires AM, Lichy R, Rodrigues AA, Santana MH. The crosslinking degree controls the mechanical, rheological, and swelling properties of hyaluronic acid microparticles. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2015;103:730–737. doi: 10.1002/jbm.a.35225.
229. Kale AM, Sethi KS, Mahale SA, Karde PA, Kale LM, Choudhary SH. Comparative analysis of platelet-rich fibrin membrane and 0.2% hyaluronic acid gel on healing following gingival depigmentation procedure. *J Indian Soc Periodontol.* 2023;27(6):636-641. doi: 10.4103/jisp.jisp_291_22.
230. Çankaya ZT, Gürbüz S, Bakırarar B, Kurtiş B. Evaluation of the Effect of Hyaluronic Acid Application on the Vascularization of Free Gingival Graft for Both Donor and Recipient Sites with Laser Doppler Flowmetry: A Randomized, Examiner-Blinded, Controlled Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2020;40(2):233-243. doi: 10.11607/prd.4494.
231. Oliveira JA, da Silveira MI, Roberta de Oliveira RA, Bezerra FJB, et al. Effect of a gel containing green tea extract and hyaluronic acid on palate pain scores and wound healing after free gingival graft: a quasi-randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2023;27(11):6735-6746. doi: 10.1007/s00784-023-05282-x.
232. Hassan A, Ahmed E, Ghalwash D, Elarab AE. Clinical comparison of MEBO and hyaluronic acid gel in the management of pain after free gingival graft harvesting: a randomized clinical trial. *Int J Dent.* 2021:2548665. DOI: 10.1155/2021/2548665
233. Sousa F, Machado V, Botelho J, Proença L, Mendes JJ, Alves R. Effect of A-PRF application on palatal wound healing after free gingival graft harvesting: a prospective randomized study. *European Journal of Dermatology.* 2020;14(1):63–69. doi: 10.1055/s-0040-1702259.

234. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player. *Wound Repair Regen.* 2014;22:579–593. doi: 10.1111/wrr.12214.
235. Lim DG, Prim RE, Kang E, Jeong SH. One-pot synthesis of dopamine-conjugated hyaluronic acid/polydopamine nanocomplexes to control protein drug release. *Int. J. Pharm.* 2018;542:288–296. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.03.007
236. Khalil S, Habashneh RA, Alomari S, Alzoubi M. Local application of hyaluronic acid in conjunction with free gingival graft: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2022;26(2):2165–2174. doi: 10.1007/s00784-021-04197-9
237. Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2019;23:1133–1141. doi: 10.1007/s00784-018-2537-4.
238. Zhu X, von Werdt L, Zappalà G, Sculean A, Eick S, Stähli A. In vitro activity of hyaluronic acid and human serum on periodontal biofilm and periodontal ligament fibroblasts. *Clin Oral Investig.* 2023;27(9):5021-5029. doi: 10.1007/s00784-023-05121-z.
239. Lopez MA, Manzulli N, D'Angelo A, Lauritano D, Casale M, Candotto V. The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of periodontitis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2017;31(4 Suppl 2):119-122.
240. Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: a review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *Int J Biol Macromol.* 2020;151:1012–1029. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066.
241. Zorrilla SR, Carrión AB, García AG, Moreno PG, Mendía XM, Prado RS, et al. Effect of antiseptic gels in the microbiologic colonization of the suture threads after oral surgery. *Scientific Reports.* 2020; 10(1):1-10. doi: 10.1038/s41598-020-65007-y.
242. Pilloni A, Rojas MA, Marini L, Russo P, Shirakata Y, et al. Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: a 24-month randomized

- controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021;25(8):5095–5107. doi: 10.1007/s00784-021-03822-x.
243. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(9):3423–3435. doi: 10.1007/s00784-019-03012-w.
244. Asparuhova MB, Chappuis V, Stähli A, Buser D, Sculean A. Role of hyaluronan in regulating self-renewal and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and pre-osteoblasts. *Clin Oral Investig.* 2020;24(11):3923–3937. doi: 10.1007/s00784-020-03259-8.
245. Годована ОІ. Сучасні аспекти ролі глікозаміногліканів екстрацелюлярного матриксу у розвитку генералізованого пародонтиту та перебігу процесів репарації. *Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки.* 2017;Т.50(2):34-47.
246. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic acid: redefining its role. *Cells.* 2020; 9(7):1743. doi: 10.3390/cells9071743.
247. Vigetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: Biosynthesis and signaling. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1840:2452–2459. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.001
248. Heldin P, Lin CY, Kolliopoulos C, Chen YH, Skandalis SS, Kolliopoulos K. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;79:100–117. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.017.
249. Cyphert JM, Trempus CS, Garantziotis S. Size matters: Molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *Int. J. Cell Biol.* 2015;2015:1–8. doi: 10.1155/2015/563818.
250. Бежук ЮА, Ващенко ОО, Годована ОІ. Аналіз асортименту лікарських засобів з гіалуроновою кислотою, зареєстрованих в Україні. *Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»; 2021 листопада 11-12; м. Харків, Україна; С. 232.*

251. Barman A, Das M. Cellulose-based hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. In *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels*, 1st ed.; Mondal, M.I.H., Ed.; Springer International Publishing AG: Basel, Switzerland. 2018;36:1–28.
252. Kayra N, Aytakin AÖ. Synthesis of cellulose-based hydrogels: Preparation, formation, mixture, and modification. In *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels*, 1st ed.; Mondal, M.I.H., Ed.; Springer International Publishing: Basel, Switzerland. 2018;14:1–28.
253. Rusu D, Ciolacu D, Simionescu BC. Cellulose-Based hydrogels in tissue engineering applications. *Cellul. Chem. Technol.* 2019;53:907–923.
254. Komorowska P, Róžańska S, Róžański J. Effect of the degree of substitution on the rheology of sodium carboxymethylcellulose solutions in propylene glycol/water mixtures. *Cellulose*.2017;24(10):4151-4162.
255. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
256. del Cerro DR, Koso TV, Kakko T, King AWT, Kilpeläinen I. Crystallinity reduction and enhancement in the chemical reactivity of cellulose by non-dissolving pre-treatment with tetrabutylphosphonium acetate. *Cellulose*. 2020;27: 5545. DOI: 10.1007/s10570-020-03044-6.
257. Huang K, Wang Y. Recent Applications of Regenerated Cellulose Films and Hydrogels in Food Packaging. *Curr. Opin. Food Sci.* 2022;43:7–17. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.09.003>
258. Chan ChLC, Lei IM, van de Kerkhof GT, Parker RM, et al. 3D Printing of Liquid Crystalline Hydroxypropyl Cellulose—toward Tunable and Sustainable Volumetric Photonic Structures, *Advanced Functional Materials*.2022;32:15. DOI:10.1002/adfm.202108566
259. Talib HJ, Mousa HA, Mahmood AA. Assessment of the Plaque-Induced Gingivitis Patient With and Without Hyaluronic acid and Xylitol Toothpaste. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021;11(2):138–143. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_371_20
260. Saheer PA, Parmar P, Majid SA, Bashyam M, Kousalya PS, Marriette TM. Effect of sugar-free chewing gum on plaque and gingivitis among 14–15-year-old school

- children: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Res.* 2019;30:61–6. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_247_17.
261. Salli K, Lehtinen MJ, Tiihonen K, Ouwehand AC. Xylitol's Health Benefits beyond Dental Health: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2019;11(8):1813. doi: 10.3390/nu11081813
262. Janakiram C, Kumar CVD, Joseph J. Xylitol in preventing dental caries: A systematic review and meta-analyses. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017;8:16–21. doi: 10.4103/0976-9668.198344.
263. Umino Y, Ipponjima S, Denda M. Modulation of lipid fluidity likely contributes to the fructose/xylitol-induced acceleration of epidermal permeability barrier recovery. *Arch. Dermatol. Res.* 2019;311:317–324. doi: 10.1007/s00403-019-01905-0.
264. Uebanso T, Kano S, Yoshimoto A, Naito C, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Effects of Consuming Xylitol on Gut Microbiota and Lipid Metabolism in Mice. *Nutrients.* 2017;9:756. doi: 10.3390/nu9070756.
265. Salli KM, Gürsoy UK, Söderling EM, Ouwehand AC. Effects of Xylitol and Sucrose Mint Products on *Streptococcus mutans* Colonization in a Dental Simulator Model. *Curr. Microbiol.* 2017;74:1153–1159. doi: 10.1007/s00284-017-1299-6.
266. ALHumaid J, Bamashmous M. Meta-analysis on the Effectiveness of Xylitol in Caries Prevention. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry.* 2022; 12(2):133-138. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_164_21
267. Newton JT, Awojobi O, Nasseripour M, Warburton F, Di Giorgio S, Gallagher JE, et al. A systematic review and meta-analysis of the role of sugar-free chewing gum in dental caries *JDR Clin Trans Res.* 2020;5:214–23 doi: 10.1177/2380084419887178.
268. Duncan PG. Should dentists recommend sugar-free chewing gum to help prevent decay? *Evid Based Dent.* 2020;21(3):88. doi: 10.1038/s41432-020-0110-x.
269. Cai L, Nian L, Cao A, Wu W, Wang J, Wang Y, Li J. Effects of xylitol and stevioside on the physical and rheological properties of gelatin from cod skin. *Sage journals.* 2018;24(8):639-650. <https://doi.org/10.1177/1082013218784389>

270. Горлачова ВІ, Вишнеvsька ЛІ. Дослідження ефективності антимікробних консервантів з метою удосконалення складу лікарського косметичного засобу протизапальної дії. Біофармацевтичний журнал. 2016;1 (42):16 – 20.
271. Бежук ЮА, Ващенко ОО. Обґрунтування доцільності поєднання гіалуронової кислоти та декаметоксину для розробки нового комбінованого засобу для застосування в стоматології. Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»; 2020 верес.23-24; м. Тернопіль, Україна; ст. 267-268.
272. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Вплив комбінації субстанцій у вигляді гелевої композиції на показники імунітету і запалення тканин піднебінних мигдаликів у хворих на катаральний гінгівіт на тлі хронічного тонзиліту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24; 1(85): 78-83. DOI 10.31718/2077–1096.24.1.78
273. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121. <https://doi.org/10.25040/ntsh>

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А1

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Годована ОІ, Бежук ЮА. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини”. 2019;2(151):24-29. DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29 *(Особистий внесок: ідея написання статті, провела збір та аналіз науково-фахової літератури, написання статті; Годована ОІ: провела аналіз отриманих даних, редагування та затвердження остаточного варіанту статті).*
2. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ, Горбань ІІ, Цимар АВ. Роль дефензинів у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки (Огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7; 3(37):7-13. DOI:10.26693/JMBS07.03.007 *(Особистий внесок: робоча концепція і дизайн, збір та аналіз даних, написання статті; Мартовлос (Годована) ОІ: збір та аналіз даних, написання статті, затвердження остаточного варіанту; Горбань ІІ: статистичний аналіз отриманих результатів; Цимар АВ: написання висновків).*
3. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;1(71):104-121. <https://doi.org/10.25040/ntsh> *(Особистий внесок: ідея написання статті, провела збір та аналіз науково-фахової літератури, написання статті; Мартовлос (Годована) ОІ: провела аналіз отриманих даних, редагування та затвердження остаточного варіанту статті).*
4. Бежук ЮА. Стан локального та системного гуморального імунітету в пацієнтів із катаральним гінгівітом на тлі хронічного перебігу тонзилогенної інфекції. Інновації в стоматології. 2023;3:28-34. DOI <https://doi.org/10.35220/2523->

420X/2023.3.4 (*Особистий внесок: самостійно збрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку*).

5. Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Вплив комбінації субстанцій у вигляді гелевої композиції на показники імунітету і запалення тканин піднебінних мигдаликів у хворих на катаральний гінгівіт на тлі хронічного тонзиліту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24; 1(85): 78-83. DOI 10.31718/2077–1096.24.1.78 (*Особистий внесок: концепція та дизайн; надання матеріалів для дослідження, збір та аналіз даних, написання статті; Мартовлос (Годована) ОІ: адміністративна підтримка, написання статті, редагування та остаточне затвердження статті*).

6. Ващенко ОО, Годована ОІ, Бежук ЮА. Аналіз асортименту лікарських засобів з декаметоксином, зареєстрованих в Україні. Матеріали міжнародної наукової конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»; 2020 листопада 26; м. Харків, Україна; ст. 100-101. (*Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів; Ващенко ОО: аналіз даних; Годована ОІ: інтерпретація отриманих результатів*).

7. Годована ОІ, Бежук ЮА. Стан захисних факторів локального імунітету на тлі тонзилогенної інфекції та захворювань пародонту. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020»); 2020 груд. 3-4; м.Дніпро, Україна; ст. 304. (*Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, збрала клінічний матеріал; Годована ОІ: провела оцінку результатів дослідження*).

8. Бежук ЮА, Ващенко ОО. Обґрунтування доцільності поєднання гіалуронової кислоти та декаметоксину для розробки нового комбінованого засобу для застосування в стоматології. Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»; 2020 верес. 23-24; м. Тернопіль,

Україна; ст. 267-268. *(Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Годована ОІ: провела оцінку результатів дослідження).*

9. Годована ОІ, Бежук ЮА. Особливості фармакотерапії захворювань тканин пародонта на тлі патології ротоглотки. Матеріали V міжнародної дистанційної науково-практичної конференції „Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів”; 2021 березня 11-12; м.Харків, Україна; ст. 312-314. *(Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Годована ОІ: провела оцінку отриманих результатів дослідження).*

10. Годована ОІ, Бежук ЮА. Особливості імунологічних механізмів у розвитку хронічного тонзиліту та захворювань тканин пародонта. Матеріали VIII міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2021; 2021 квітня 6-9; м. Чернівці, Україна; ст.233. *(Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Годована ОІ: провела оцінку отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*

11. Годована ОІ, Бежук ЮА. Status of protective factors of local immunity in the setting of tonsillogenic infection and periodontal diseases. Матеріали VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką; 2021 травня 28; м. Люблін, Польща; ст.91. *(Особистий внесок: самостійно збрала матеріал для дослідження, провела статистичну обробку результатів; Годована ОІ: провела аналіз результатів дослідження).*

12. Бежук ЮА, Ващенко ОО, Годована ОІ. Аналіз асортименту лікарських засобів з гіалуроновою кислотою, зареєстрованих в Україні. Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»; 2021 листопада 11-12; м. Харків, Україна; С. 232. *(Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів; Ващенко ОО: аналіз даних; Годована ОІ: інтерпретація результатів дослідження).*

13. Ващенко ОО, Бежук ЮА, Мартовлос О.І. Основні вимоги до розробки лікарського засобу для місцевого лікування гінгівіту. Матеріали ІХ міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної

технології»; 2021 листопада 5; м. Харків, Україна; С.27. (*Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів; Ващенко ОО: аналіз даних; Мартовлос ОІ: інтерпретація результатів дослідження*).

14. Цимар АВ, Бежук ЮА. Лікувальна тактика при хронічному (рекурентному) тонзиліті та запальних процесах тканин пародонта. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології»; 2023 жовтня 1-3 ; м. Львів, Україна; ст.136-137. (*Особистий внесок: провела збір та аналіз літературних джерел; Цимар АВ: провів оцінку результатів дослідження*).

15. Бежук ЮА, Горбань ІІ, Пасічник МА. Особливість гуморального системного імунітету у хворих з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного тонзиліту. Матеріали науково-практичної конференції «Нове в медицині»; 2023 листопада 16-17; м. Острог, Україна; ст. 65 (*Особистий внесок: проаналізувала літературні джерела, провела оцінку результатів дослідження; Горбань ІІ: аналіз даних; Пасічник МА: написання висновків*).

Основні положення дисертації викладені на:

1. Міжнародній науково-практичній конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», 2020, м. Харків – публікація тез.
2. Міжнародній науково-практичній конференції «Розвиток освіти, науки та бізнесу: результати 2020», м. Дніпро – публікація тез.
3. V науково-практичній конференції з міжнародною участю. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 2020, м. Тернопіль – публікація тез.
4. V міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів», 2021, м. Харків – публікація тез.
5. VIII міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2021, 2021, м. Чернівці – публікація тез
6. VI Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką; 2021, м. Люблін – публікація тез.
7. VI міжнародній науково-практичній конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», 2021, м. Харків – публікація тез.
8. IX міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», 2021, м. Харків – публікація тез.
9. Науково-практичній конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», 2023, м. Львів – публікація тез.
10. Науково-практичній конференції «Нове в медицині», 2023, м. Острогож. – публікація тез.

ДОДАТОК Б

Акти впровадження

ДОДАТОК Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Генеральний директор КНП ЛОР
 Львівська обласна клінічна лікарня
 Гичка М.М.
 « 25 березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: *«Клінічна ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології»*
2. Установа-розробник: *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69 а, м. Львів.*
3. Автори: *Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ.*
4. Джерело інформації: *Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121*
5. Впроваджено в отоларингологічне відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня».
6. Терміни впровадження: *2023 р.- 2024 р.*
7. Ефективність впровадження: *результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес отоларингологічного відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня».*
8. Зауваження, пропозиції: *зауважень немає, рекомендовано для застосування.*

Відповідальний за впровадження:

Завідувач отоларингологічного
 відділення

"25" березня 2024 р.

Гаєвський А.Ю.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор
Стоматологічного медичного центру
ЛНМУ імені Данила Галицького
Шибінський В.Я.
“27” березня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Клінічна ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології»
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69 а, м. Львів.
3. Автори: Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ.
4. Джерело інформації: Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121
5. Впроваджено по РПВ р.п. Стоматологічний медичний центр ЛНМУ імені Данила Галицького
6. Терміни впровадження: 2023 р.- 2024 р.
7. Ефективність впровадження: результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес відділення терапевтичної стоматології № 1.
8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для застосування в стоматологічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення
терапевтичної стоматології № 1

 СВИЩ
Мірослав Павлович
лікар-стоматолог
Свищ М. П.

"27" березня 2024 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

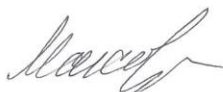
Директор
Стоматологічного медичного центру
ЛНМУ імені Данила Галицького
Шибінський В.Я.
МІСЬКИЙ ЦЕНТР ЛЬВІВ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Клінічна ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології»
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69 а, м. Львів.
3. Автори: Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ.
4. Джерело інформації: Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121
5. Впроваджено по РПВ р.п. Стоматологічний медичний центр ЛНМУ імені Данила Галицького
6. Терміни впровадження: 2023 р.- 2024 р.
7. Ефективність впровадження: результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес відділення терапевтичної стоматології № 2.
8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для застосування в стоматологічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення
терапевтичної стоматології № 2



Маковей Н. В.

"27" березня 2024 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи,
ЛНМУ імені Данила Галицького

д-р мед. наук, професор
Вікторія СЕРГІЄНКО



"15" квітня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Клінічна ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології»
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69 а, м. Львів.
3. Автори: Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ.
4. Джерело інформації: Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121.
5. Найменування закладу в навчальний процес якого впроваджено: кафедра оториноларингології ЛНМУ імені Данила Галицького.
6. Терміни впровадження: 2023 р.-2024 р.
7. Ефективність впровадження: лікувальна робота та навчальний процес (матеріали лекцій та практичних занять).
8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає, рекомендовано для застосування.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
оториноларингології

"29" березня 2024 р.



к.мед.н., доцент Москалик О.Є

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи,
ЛНМУ імені Данила Галицькогод-р мед. наук, професор
Вікторія СЕРГІЄНКО

"15" квітня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи «Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту» аспірантки Бежук Юлії Андріївни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії: завідувач кафедри к.мед.н., доцент Пупін Т.І., д.мед.н., професор Риберт Ю.О., к.мед.н., доцент Мороз К.А. склали даний акт про те, що на кафедрі терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 2023- 2024 років впроваджено в навчальний процес результати дисертаційної роботи аспірантки Бежук Юлії Андріївни.

У курс лекцій та практичних занять лікарів-інтернів та лікарів-слухачів було впроваджено наступне: дані, щодо клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту; особливості біотопу задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту; особливості місцевого і загального статусу пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту.

На практичних заняттях впроваджено схему комплексного лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту, асоційованим рекурентним тонзилітом із місцевим застосуванням пародонтальної гідрогелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину.

Голова комісії:

к.мед.н., доцент Пупін Т.І.

Члени комісії:

д.мед.н., професор Риберт Ю.О.

к.мед.н., доцент Мороз К.А.

"01" квітня 2024 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

**Проректор з наукової роботи,
ЛНМУ імені Данила Галицького**

**д-р мед. наук, професор
Вікторія СЕРГІЄНКО**



15 " *квітня* 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: *«Клінічна ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології»*
2. Установа-розробник: *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69 а, м. Львів.*
3. Автори: *Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ.*
4. Джерело інформації: *Бежук ЮА, Мартовлос (Годована) ОІ. Ефективність застосування вітчизняного четвертинно-амонієвого антисептика у загальній медицині та стоматології (сучасний погляд і клінічний випадок). Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;71(1):104-121.*
5. Найменування закладу в навчальний процес якого впроваджено: *кафедра терапевтичної стоматології ЛНМУ імені Данила Галицького.*
6. Терміни впровадження: *2023 р.- 2024 р.*
7. Ефективність впровадження: *лікувальна робота та навчальний процес (матеріали лекцій та практичних занять).*
8. Зауваження, пропозиції: *зауважень немає, рекомендовано для застосування.*

Голова комісії:

д.мед.н., професор Зубачик В.М.

Члени комісії:

к.мед.н., доцент Бучковська А.Ю.

"01" квітня 2024 р

к.мед.н., доцент Синиця В.В.