

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

Кваліфікована наукова праця  
на правах рукопису

**ЛАБУШ ЮЛІЯ ЗАХАРІВНА**

УДК: 616.153:577.152:616.633:612.31

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ТА  
ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТИТІВ НА ФОНІ ХРОНІЧНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

221 – Стоматологія

22 Охорона здоров'я

Подання на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

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

\_\_\_\_\_Лабуш Ю.З.

Науковий керівник: Пупін Тарас Ілліч, канд.мед.наук, доцент

Львів – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Лабуш Ю.З.* Клініко-експериментальне обґрунтування лікування та профілактики стоматитів на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 221 – «Стоматологія» – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності профілактики та комплексного лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота у хворих із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та з надмірним рівнем споживання термопероксидних жирів шляхом застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

Захворювання слизової оболонки є одною з важливих проблем стоматології. Досить часто вони виникають на фоні різних загальносистемних захворювань організму (уражень шлунково-кишкового тракту, сполучної тканини, ендокринних уражень тощо), що потребує певного раціонального підходу до їх діагностики та лікування.

В етіологію розвитку хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (гастритів, панкреатитів, виразки шлунку) покладено вживання твердої, гострої, гарячої їжі, вживання алкоголю, а також жирної та смаженої їжі з використанням термопероксидних харчових жирів за умов термічної обробки, в яких відбувається утворення вільних радикалів, пероксидів, альдегідів, кетонів та інших речовин, які мають токсичні властивості. Низкою досліджень показаний вплив порушень споживання жирів на виникнення захворювань шлунково-кишкового тракту і на ураження слизової оболонки порожнини рота і пародонта.

Причиною нераціонального жирового харчування є споживання термічно оброблених жирів і жиромісних продуктів. Під час термічної обробки в їх складі утворюються токсичні речовини, так звані продукти термопероксидації. Головним джерелом цих продуктів є ненасичені жирні кислоти, які за умов високих температур (більше 150 °С) утворюють шкідливі транс-жирні кислоти, токсичні альдегіди, кетони, епоксиди і перекиси.

Встановлено, що джерелом цих токсичних продуктів є ненасичені жирні кислоти, особливо лінолева кислота (C<sub>18:2</sub>), яка в значній кількості (до 65 %) знаходиться в більшості рослинних олій, зокрема, в звичайній соняшниковій олії, споживання якої дуже поширено в Україні.

Проведені до цього часу експериментальні дослідження показали патогенну роль термопероксидних жирів в розвитку гепатиту, неспецифічного коліту і низки інших захворювань. В експериментальній стоматології за допомогою термопероксидної соняшnikової олії відтворювали стоматит.

Однак, до цього часу залишається мало дослідженою токсична дія термопероксидних жирів, різних за жирнокислотним складом, не досліджено патогенетичні механізми розвитку термопероксидних уражень не тільки слизової оболонки порожнини рота, але й інших тканин і органів. Відсутність чітких уявлень про патогенез термопероксидних уражень стримує розробку ефективних засобів для їх профілактики та лікування.

В зв'язку з тим, що споживання термопероксидних жирів населенням України збільшується з кожним роком і враховуючі існуючі дані про шкідливість продуктів термопероксидації, можна вважати актуальним проведення наукових досліджень по розробці способів профілактики та лікування стоматиту з урахуванням патогенетичних механізмів.

Враховуючи дану проблему, нами визначені мета та завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети і завдань дослідження нами відібрано 276 пацієнтів віком від 20 до 44 років, у яких після ретельного обстеження лікарями гастроентерологами виявлені хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, зокрема хронічні гастрити у 112 обстежених (40,58%, ДІ = 34,87-46,43),

гастродуоденіти – у 54-х (19,57%, ДІ = 15,11-24,45), виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки – у 63-х (22,83%, ДІ = 18,07-27,96), коліти та ентероколіти – у 47-ми (17,03%, ДІ = 12,83-21,68).

Практично у всіх хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту були виявлені генералізований пародонтит і низький рівень гігієни порожнини рота. З них у 141 пацієнта, що склало 51,09%, (ДІ = 45,2-56,96), виявлені певні прояви захворювань слизової оболонки порожнини рота. За допомогою анкетно-опитувального методу, за розробленою нами анкетною, було оцінено особливості структури харчування обстежених осіб з ураженнями слизової оболонки порожнини рота. Таким чином, це дозволило оцінити особливості та спрямованість харчування даної категорії хворих, зокрема підвищений рівень споживання смаженої (термопероксидної) соняшникової олії, припустити можливий вплив термопероксидних рослинних олій на виникнення уражень слизової оболонки порожнини рота та обґрунтувати проведення низки експериментальних та клінічних досліджень.

У подальшому в цих пацієнтів було більш ретельно обстежено порожнину рота і виявлені певні хронічні захворювання слизової оболонки порожнини рота: у 41 особи (36,61%, ДІ = 27,97-45,71) з 112 із хронічними гастритами, у 29 (53,70%, ДІ = 40,43-66,72) з 54 із гастродуоденітами, у 24 (38,10%, ДІ = 26,59-50,33) з 63 із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки та у всіх 47 (100%, ДІ = 97,97-97,97) хворих з колітами та ентероколітами. Діагностику захворювань слизової оболонки порожнини рота проводили відповідно із загально прийнятою в Україні «Систематикою захворювань слизової оболонки порожнини рота» М.Ф. Данилевського та співавторів.

При діагностиці захворювань слизової оболонки порожнини рота нами виявлені однотипні ураження слизової оболонки порожнини рота та язика. Це дозволило їх об'єднати за основним клінічним стоматологічним діагнозом при обстеженні та комплексному лікуванні. При стоматологічному обстеженні кожної групи пацієнтів молодого віку із хронічними захворюваннями травного тракту частіше діагностували хронічний рецидивний афтозний стоматит (від 31,0 до

48,8% випадків) та хронічний катаральний стоматит (від 20,8 до 31,0%), рідше – гіперпластичний та десквамативний глосит (відповідно від 12,6 до 27,7% та від 9,8 до 20,8%). У об'єктивній симптоматиці переважали: катаральне запалення та виражений набряк слизової оболонки порожнини рота, особливо язика; характерний наліт на язичці (білуватого, жовтого іноді темного кольору, рясний, «обкладений» язик); гіпертрофія ниткоподібних сосочків, що оточують ділянки їх атрофії та десквамації; гіперплазія грибоподібних сосочків, які підвищуються над рівнем слизової спинки язика. Найбільш частим проявом уражень слизової оболонки порожнини рота при хронічних захворюваннях травного тракту був хронічний рецидивний афтозний стоматит. Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних уражень травного тракту оцінений як незадовільний (в межах від  $1,9 \pm 0,02$  до  $2,33 \pm 0,15$  балів), що свідчило про його недостатній рівень.

Для підтвердження отриманих клінічних результатів було проведено визначення певних біохімічних та імунологічних показників у ротовій рідині обстежених пацієнтів. Встановлено, що при надмірному споживанні термопероксидних олій, яке сприяло розвитку хронічних уражень травного тракту та захворювань слизової оболонки порожнини рота, спостерігається стійка тенденція до підвищення активності еластази (до  $1,68 \pm 0,13$  мк-кат/л) та вмісту малонового діальдегіду (до  $0,74 \pm 0,6$  ммоль/л) при одночасному зниженні активності каталази (до  $0,25 \pm 0,03$  мкат/л) та підвищенні антиоксидантно-прооксидантний індексу (до  $2,93 \pm 0,17$ ), що свідчило про зростання запальних і прооксидантних процесів у порожнині рота. Вірогідне зниження рівня лізоциму (до  $117 \pm 12$  ОД/л) при аналогічному збільшенні уреазі (до  $0,31 \pm 0,03$  мк-кат/л) сприяло підвищенню ступеня дисбіозу (до  $0,18 \pm 0,02$ ), що вказувало на значне порушення мікробіоми порожнини рота.

Також встановлено, що розвиток захворювань слизової оболонки порожнини рота в осіб із хворобами травного тракту супроводжується значним пригніченням місцевого гуморального імунітету, що підтверджувалось статистично вірогідним зниженням концентрації sIgA (до  $0,87 \pm 0,04$  г/л) та

аналогічним підвищенням mIgA і IgG (відповідно до  $0,55 \pm 0,037$  та  $3,07 \pm 0,02$  г/л) відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та було обумовлено виснаженням його специфічної ланки при тривалому перебігу хронічних захворювань та зниженні загальної реактивності організму. Отже, за співвідношенням sIgA / mIgA у обстежених пацієнтів встановлено пригнічення «першої лінії гуморального захисту» на поверхні епітелію. Його порушення сприяло активації синтезу IgG («друга лінія гуморального захисту») на рівні власно слизового шару.

З метою вивчення впливу термопероксидних жирів на стан слизової оболонки порожнини рота та інших органів травної системи (слизових оболонок тонкої і товстої кишок, печінки і сироватки крові щурів) проведено експериментальне дослідження впливу термопероксидної соняшникової олії на організм експериментальних тварин, які отримували термопероксидну соняшкову олію протягом 2,5 місяців. Встановлено, що у щурів після споживання термопероксидної соняшникової олії протягом одного місяця активність еластази зростає на 67,5%, а вміст малонового діальдегіду – на 38,2%, що свідчило про розвиток запально-дистрофічного процесу у слизовій оболонці рота, а саме токсичного стоматиту. Достовірне зниження активності фермента каталази і антиоксидантно-прооксидантного індексу вказувало на порушення балансу антиоксидантних систем в слизовій оболонці порожнини рота. Активність уреазы мала тенденцію до збільшення при одночасному достовірному зниженні активності лізоциму на 47,2%, що свідчило про суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету і зростання ступеню дисбіозу. Тривале споживання термопероксидної соняшникової олії (2,5 місяців) викликало загальну інтоксикацію організму щурів та призводило до розвитку запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів не тільки в слизовій оболонці порожнини рота, але й в усіх органах травної системи експериментальних тварин.

Отримані дані дають підстави для використання з метою профілактики цих ускладнень антиоксидантних і антидисбіотичних засобів. Запобігти розвитку пероксидного стоматиту можна за допомогою оральних аплікацій мукозо-адгезивних гелів з вмістом фенольних сполук.

На наступному етапі дослідження застосування таблетованих поліфункціональних антидисбіотичних засобів для профілактики уражень слизової оболонки порожнини рота при тривалому споживанні термопероксидної соняшникової олії сприяло достовірному зниженню активності еластази та вмісту малонового діальдегіду, а також тенденцію до зниження активності уреаз (на 6-13 %). Найбільш ефективним засобом виявився препарат «Квертулін», до складу якого входять пребіотик інулін, біофлавоноїд кверцетин і цитрат кальцію.

Попереднє застосування препарату «Квертулін» знижувало активність еластази на 31,6%, уреаз – на 31%, а вміст малонового діальдегіду на 43,7%, в той самий час збільшувало активність лізоциму на 31,3 %, каталази – на 26,9%. Це підтверджувало лікувально-профілактичний ефект поліфункціонального антидисбіотичного препарату «Квертулін».

На основі проведених експериментальних досліджень був розроблений поліфункціональний антидисбіотичний засіб – фітогель, який містить пребіотик інулін і біофлавоноїд кверцетин (Патент України на корисну модель №202102280 “Спосіб використання термопероксидних жирів в харчуванні”). Спосіб передбачає аплікацію на слизову оболонку порожнини рота за 20-40 хв до прийому їжі фітогелю в дозі 0,5-1,0 г. Для посилення дії аплікацій фітогелю пацієнтам за 30 хвилин до її здійснення призначали одну таблетку препарату «Квертулін» виробництва НВА «Одеська біотехнологія» (Україна) в дозі 600 мг під язик, другу таблетку – через 6 годин і третю – через 12 годин, протягом 10 днів. У подальші терміни диспансерного нагляду пацієнтам рекомендували подібний курс аплікацій фітогелю та прийом таблеток «Квертулін» кожні 3 місяці.

Для оцінки ефективності запропонованого способу лікування пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних уражень травного тракту внаслідок дії термопероксидних жирів усі хворі були поділені на 2 підгрупи: основну та порівнювальну. В обох групах пацієнтам було проведено комплексне етіопатогенетичне лікування загальносоматичного

захворювання, що було призначене лікарем гастроентерологом відповідно до стандартних протоколів клінічного ведення хвороби. Місцеве лікування у пацієнтів обох груп було однаковим і було проведено згідно протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Терапевтична стоматологія» – наказ МОЗ України – К.: від 28.12.2002 № 507. Пацієнтам основної групи додатково застосовували запропонований нами спосіб лікування.

Ефективність лікування оцінювали на основі клінічного обстеження і результатів біохімічного та імунологічного дослідження ротової рідини. Аналіз безпосередніх результатів виявив високу ефективність розробленого методу лікування і профілактики рецидиву захворювань: сприяло усуненню явищ хронічного запалення слизової оболонки порожнини рота, нормалізації процесів десквамації епітелію, зникненню атрофічних і гіпертрофічних змін сосочків язика, значному скороченні термінів епітелізації афт слизової оболонки порожнини рота до 5-6 днів та зменшенню ризику рецидиву захворювань. Проведення запропонованих місцевих лікувальних заходів зменшувало больові відчуття пацієнтів, що дозволяло їм покращити гігієнічні заходи та гігієнічний стан порожнини рота (його середньостатистичні значення знаходились у межах від  $0,9 \pm 0,07$  до  $1,3 \pm 0,09$  балів, що відповідало задовільному рівню). Покращання гігієнічного стану порожнини рота полегшувало салівацію і підвищувало місцевий імунітет порожнини рота.

Після лікування основної підгрупи хворих встановлено вірогідне збільшення sIgA та аналогічне зменшення його мономерної форми (mIgA) та IgG. Отримані результати свідчили про нормалізацію гуморальної ланки специфічного місцевого імунітету, що пов'язано із позитивним впливом запропонованих лікарських засобів. У хворих підгрупи порівняння встановлено лише несуттєву тенденцію до покращення результатів імунологічного дослідження, що свідчило про невисоку ефективність і можливий рецидив захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Отримані клінічні дані ефективності лікування підтверджували відповідні зміни біохімічних показників. Зокрема відмічена нормалізація біохімічних



показників запалення слизової: рівня білка у ротовій рідині та активності еластази; перекисного окиснення ліпідів – зниження кількості малонового діальдегіду. Зменшення рівня активності уреаз при одночасному зростанні активності антимікробного ферменту лізоциму сприяло зниженню ступеня дисбіозу, а зростання активності каталази та антиоксидантно-прооксидантного індексу – підвищенню антиоксидантного захисту в порожнині рота. У пацієнтів другої підгрупи (порівняння) значення біохімічних показників мали тенденцію до нормалізації, яка проте виражена менше, ніж у пацієнтів основної підгрупи.

При диспансерному спостереженні у терміни 3, 6 та 12 місяців після лікування всі пацієнти основної підгрупи не відмічали появи нових елементів ураження слизової оболонки порожнини рота, висипання афт, тоді як у 2-х (14,29%, ДІ = 1,57-36,58) з 14 пацієнтів групи порівняння була відмічена поява афт на слизовій оболонці рота, що підтверджувало ефективність пропонованого медикаментозного лікування.

**Ключові слова:** захворювання слизової оболонки порожнини рота, захворювання шлунково-кишкового тракту, лікування, профілактика, термопероксидні жири, поліфункціональні антидисбіотичні засоби.

## SUMMARY

*Labush Y.Z.* Clinical and experimental substantiation of treatment and prevention of stomatitis on the background of the gastrointestinal tract chronic diseases. – 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, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the current scientific problem of modern dentistry – increasing the effectiveness of the prevention and comprehensive treatment of diseases of the oral mucosa in patients with chronic diseases of the digestive tract and with an excessive level of consumption of thermoperoxide fats by using of the proposed treatment and prevention complex.

Data from the literature show that many lesions of the oral mucosa occur against the background of various systemic diseases. There is practically no systemic lesion that is not accompanied by diseases of the oral mucosa.

Diseases of the oral mucosa are one of the important problems of dentistry. Quite often, they arise against the background of various systemic diseases of the body (digestive tract, connective tissue lesions, endocrine lesions, etc.), which requires a certain rational approach to their diagnosis and treatment.

The pathogenic role of inadequate fat nutrition is substantiated for a significant number of non-infectious human diseases, in particular, cardiovascular, obesity, type 2 diabetes, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome. Dental diseases, in particular, diseases of the mucous membrane of the oral cavity are no exception.

The reason for inadequate fat nutrition is the consumption of thermally processed fats and fat-containing products. During heat treatment, toxic substances, so-called thermal peroxidation products, are formed in their composition. The main

source of these products are unsaturated fatty acids, which under conditions of high temperatures (more than 150 °C) form harmful trans-fatty acids, toxic aldehydes, ketones, epoxides and peroxides.

It has been established that the source of these toxic products is unsaturated fatty acids, especially linoleic acid (C<sub>18:2</sub>), which is found in a significant amount (up to 65%) in most vegetable oils, in particular, in ordinary sunflower oil, the consumption of which is very widespread in Ukraine.

The experimental studies conducted so far have shown the pathogenic role of thermoperoxide fats in the development of hepatitis, non-specific colitis and a number of other diseases. In experimental dentistry, stomatitis was reproduced with the help of thermoperoxide sunflower oil.

However, until now, the toxic effect of thermoperoxide fats, which differ in fatty acid composition, remains poorly researched, the pathogenetic mechanisms of the development of thermoperoxide lesions not only of the oral mucosal diseases, but also of other tissues and organs have not been investigated. The lack of clear ideas about the pathogenesis of thermoperoxide lesions hinders the development of effective means for their prevention and treatment.

Due to the fact that the consumption of thermoperoxidized fats by the population of Ukraine increases every year and taking into account the existing data on the harmfulness of thermoperoxidation products, it can be considered relevant to conduct scientific research on the development of methods of prevention and treatment of stomatitis taking into account pathogenetic mechanisms.

Taking into account this problem, we defined the purpose and tasks of the research. In order to achieve the set goal and objectives of the study, we selected 276 patients aged 20 to 44 years, in whom, after a thorough examination by gastroenterologists, chronic diseases of the digestive tract were detected, in particular, chronic gastritis in 112 examined (40,58%, CI = 34,87-46,43), gastroduodenitis in 54 (19,57%, CI = 15,11-24,45), gastric and duodenal ulcers – in 63 (22,83%, CI = 18,07-27,96), colitis and enterocolitis – in 47 (17,03%, CI = 12,83-21,68).

Practically all patients with diseases of the gastrointestinal tract were found to

have generalized periodontitis and a low level of oral hygiene. 141 patients, of them, which made up 51,09% (CI = 45,2-56,96), were found to have oral mucosal diseases. With the help of the questionnaire method, according to the questionnaire developed by us, the peculiarities of the nutrition structure of the examined persons with oral mucosal diseases were evaluated. Thus, this made it possible to assess the specifics and orientation of the nutrition of this category of patients, in particular, the increased level of consumption of fried (thermoperoxide) sunflower oil, to assume the possible influence of thermoperoxide vegetable oils on the occurrence of oral mucosal diseases, and to substantiate the conduct of a number of experimental and clinical studies.

Subsequently, the oral cavity of these patients was more thoroughly examined and certain chronic diseases of the mucous membrane of the oral cavity were detected: in 41 persons (36,61%, CI = 27,97-45,71) out of 112 with chronic gastritis, in 29 (53,70%, CI = 40,43-66,72) out of 54 with gastroduodenitis, in 24 (38,10%, CI = 26,59-50,33) out of 63 with peptic ulcer disease of the stomach and duodenum and in all 47 (100%, CI = 97,97-97,97) patients with colitis and enterocolitis. Diagnosis of diseases of the mucous membrane of the oral cavity was carried out in accordance with the "Systematics of diseases of the mucous membrane of the oral cavity" generally accepted in Ukraine by M.F. Danylevsky and co-authors.

When diagnosing oral mucosal diseases, we found the same type of lesions of the mucous membrane of the oral cavity and tongue. This allowed them to be united by the main clinical dental diagnosis during examination and complex treatment. During the dental examination of each group of young patients with chronic diseases of the digestive tract, chronic recurrent aphthous stomatitis (from 31,0 to 48,8% of cases) and chronic catarrhal stomatitis (from 20,8 to 31,0%) were more often diagnosed, less often - hyperplastic and desquamative glossitis (from 12,6 to 27,7% and from 9,8 to 20,8%, respectively). The objective symptoms were dominated by: catarrhal inflammation and severe swelling of the mucous membrane of the oral cavity, especially the tongue; characteristic plaque on the tongue (whitish, yellow, sometimes dark in color, abundant, "coated" tongue); hypertrophy of filiform papillae surrounding areas of their atrophy and desquamation; hyperplasia of mushroom-

shaped papillae, which rise above the level of the mucous back of the tongue. The most frequent manifestation of lesions of the mucous membrane of the oral cavity in chronic diseases of the digestive tract was chronic recurrent aphthous stomatitis. The state of oral hygiene in patients with diseases of the mucous membrane of the oral cavity against the background of chronic lesions of the digestive tract was assessed as unsatisfactory (in the range from  $1,9 \pm 0,02$  to  $2,33 \pm 0,15$  points), which indicated its insufficient level.

Certain biochemical and immunological indicators were determined in the oral fluid of the examined patients to confirm the obtained clinical results. It was established that with excessive consumption of thermoperoxide oils, which contributed to the development of chronic lesions of the digestive tract and diseases of the mucous membrane of the oral cavity, there is a persistent tendency to increase the activity of elastase (up to  $1,68 \pm 0,13$   $\mu$ -cat/l) and the content of malondialdehyde (to  $0,74 \pm 0,6$  mmol/l) with a simultaneous decrease in catalase activity (to  $0,25 \pm 0,03$   $\mu$ cat/l) and an increase of the antioxidant-prooxidant index (to  $2,93 \pm 0,17$ ), which indicated an increase in inflammatory and pro-oxidant processes in the oral cavity. A probable decrease in the level of lysozyme (to  $117 \pm 12$  units/l) with a similar increase in urease (to  $0,31 \pm 0,03$   $\mu$ -cat/l) contributed to an increase in the degree of dysbiosis (to  $0,18 \pm 0,02$ ), which indicated significant disruption of the microbiome of the oral cavity.

It was also established that the development of diseases of the mucous membrane of the oral cavity in people with diseases of the digestive tract is accompanied by a significant suppression of local humoral immunity, which was confirmed by a statistically significant decrease in the concentration of sIgA (to  $0,87 \pm 0,04$  g/l) and a similar increase in mIgA and IgG ( respectively  $0,55 \pm 0,037$  and  $3,07 \pm 0,02$  g/l) relative to healthy individuals ( $p < 0,05$ ) and was caused by the exhaustion of its specific link during the long course of chronic diseases and a decrease in the general reactivity of the body. Therefore, according to the ratio of sIgA / mIgA in the examined patients, inhibition of the "first line of humoral defense" on the surface of the epithelium was established. Its violation contributed to the activation of IgG synthesis ("the second line of humoral defense") at the level of the

mucous layer itself.

In order to study the effect of thermoperoxide fats on the condition of the mucous membrane of the oral cavity and other organs of the digestive system (mucous membranes of the small and large intestines, liver and blood serum of rats), an experimental study of the effect of thermoperoxide sunflower oil on the body of experimental animals, which received thermoperoxide sunflower oil for 2,5 months. It was established that in rats, after consuming thermoperoxide sunflower oil for one month, the activity of elastase increased by 67,5%, and the content of malondialdehyde by 38,2%, which indicated the development of an inflammatory-dystrophic process in the mucous membrane of the mouth, namely toxic stomatitis. A significant decrease in the activity of the catalase enzyme and the antioxidant-prooxidant index indicated a violation of the balance of antioxidant systems in the mucous membrane of the oral cavity. The activity of urease tended to increase with a simultaneous significant decrease in the activity of lysozyme by 47,2%, which indicated a significant decrease in the level of nonspecific immunity and an increase in the degree of dysbiosis. Long-term consumption of thermoperoxide sunflower oil (2,5 months) caused general intoxication of the body of rats and led to the development of inflammatory-dystrophic and dysbiotic processes not only in the mucous membrane of the oral cavity, but also in all organs of the digestive system of experimental animals.

The obtained data provide grounds for the use of antioxidant and antidysbiotic agents for the prevention of these complications. It is possible to prevent the development of peroxide stomatitis with the help of oral applications of mucosa-adhesive gels containing phenolic compounds.

At the next stage of the study, the use of tableted multifunctional anti-dysbiotic agents for the prevention of lesions of the mucous membrane of the oral cavity during long-term consumption of thermoperoxide sunflower oil contributed to a significant decrease in elastase activity and malondialdehyde content, as well as a tendency to decrease urease activity (by 6-13%). The drug "Quertulin", which includes the

prebiotic inulin, bioflavonoid quercetin and calcium citrate, turned out to be the most effective remedy.

Previous use of the drug "Quertulin" decreased the activity of elastase by 31,6%, urease by 31%, and the content of malondialdehyde by 43,7%, while increasing the activity of lysozyme by 31,3%, catalase by 26,9 %. This confirmed the therapeutic and preventive effect of the multifunctional anti-dysbiotic drug "Quertulin".

On the basis of experimental studies, a multifunctional anti-dysbiotic agent was developed – phytogel, which contains the prebiotic inulin and the bioflavonoid quercetin (Ukrainian utility model patent No. 202102280 "Method of using thermoperoxide fats in food"). The method involves application of phytogel in a dose of 0,5-1,0 g. for 20-40 minutes to the mucous membrane of the oral cavity before meals. before eating food containing thermoperoxide fats. To enhance the action of phytogel applications, patients were prescribed one tablet of the drug "Quertulin" manufactured by NVA "Odeska Biotechnology" (Ukraine) in a dose of 600 mg. under the tongue 30 minutes before its implementation, the second tablet – after 6 hours and the third – after 12 hours, for 10 days In the subsequent periods of dispensary supervision, patients were recommended a similar course of phytogel applications and taking "Quertulin" tablets at 3, 6, and 12 months after treatment.

To evaluate the effectiveness of the proposed method of treatment of patients with diseases of the mucous membrane of the oral cavity against the background of chronic lesions of the digestive tract due to the action of thermoperoxide fats, all patients were divided into 2 subgroups: the main and comparative. In both groups of patients, complex etiopathogenetic treatment of a general somatic disease was performed, which was prescribed by a gastroenterologist in accordance with standard protocols of clinical management of the disease. The local treatment of the patients of both groups was the same and was carried out according to the protocols of providing medical care in the specialty "Therapeutic stomatology" – order of the Ministry of Health of Ukraine – K.: dated 12.28.2002 No. 507. Patients of the main group were additionally applied the method of treatment proposed by us.

The effectiveness of treatment was evaluated on the basis of clinical examination and the results of biochemical and immunological research of oral fluid. The analysis of the immediate results revealed the high efficiency of the developed method of treatment and prevention of disease recurrence: it contributed to the elimination of the phenomena of chronic inflammation of the oral mucosa, the normalization of processes of epithelial desquamation, the disappearance of atrophic and hypertrophic changes in the papillae of the tongue, and a significant reduction in the term of epithelization of aphthous mucosa of the oral cavity to 5-6 days and reducing the risk of disease recurrence. The implementation of local treatment measures (both in the main subgroup and in the comparison subgroup) reduced the patients' pain, which allowed them to improve hygienic measures and the hygienic condition of the oral cavity (its average statistical values ranged from  $0,9 \pm 0,07$  to  $1,3 \pm 0,09$  points, which corresponded to a satisfactory level). Improving the hygienic condition of the oral cavity facilitated salivation and increased the local immunity of the oral cavity.

After treatment of the main subgroup of patients, a probable increase in sIgA and a similar decrease in its monomeric form (mIgA) and IgG were found. The obtained results indicated the normalization of the humoral link of specific local immunity, which is associated with the positive effect of the proposed drugs. In the patients of the comparison subgroup, only an insignificant tendency to improve the results of immunological research was established, which indicated low efficiency and possible recurrence of diseases of the mucous membrane of the oral cavity.

The obtained clinical data on the effectiveness of the treatment confirmed the corresponding changes in biochemical parameters. In particular, the normalization of biochemical indicators of mucosal inflammation was noted: the level of protein in the oral fluid and the activity of elastase; of lipid peroxidation – a decrease in the amount of malondialdehyde. A decrease in the level of urease activity with a simultaneous increase in the activity of the antimicrobial enzyme lysozyme contributed to a decrease in the degree of dysbiosis, and an increase in the activity of catalase and the antioxidant-prooxidant index – to an increase in antioxidant protection in the oral



cavity. In the patients of the second subgroup (comparison), the values of biochemical indicators had a tendency towards normalization, which, however, was less pronounced than in the patients of the main subgroup.

During dispensary observation at 3, 6, and 12 months after treatment, all patients of the main subgroup did not notice the appearance of new lesions of the mucous membrane of the oral cavity, aphthous rashes, while 2 (14,29%, CI = 1,57-36,58) of 14 patients of the comparison group had the appearance of aphthae on the mucous membrane of the mouth, which confirmed the effectiveness of the proposed medical treatment.

**Key words:** oral mucosal diseases, lesions of the gastrointestinal tract, treatment, prevention, thermoperoxide fats, multifunctional anti-dysbiotic agents.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Labush Iu. Z. Therapeutic and preventive effect of the antidiabetic agent kvertulin on the condition of the oral cavity of patients who received oral applications of fried sunflower oil. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2022;12(5):167-173. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.05.011>
2. Лабуш Ю.З., Марков А.В. Взаємозв'язок між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та патологією шлунково-кишкового тракту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2):140-144. DOI: <http://10.31718/2077-1096.23.2.2.140> *(Особистий внесок: провела збір та аналіз науково-фахової літератури, підготувала матеріал до друку).*
3. Лабуш Ю.З., Марков А.В., Зубачик В.М., Левицький А.П. Мукозопротекторна дія лізоцима-форте у щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. Вісник морської медицини. 2018;(2):75-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.528/zenodo.1307442> *(Особистий внесок: брала участь у плануванні дослідження та написанні статті, провела збір результатів лабораторних досліджень та їх статистичну обробку, підготувала матеріал до друку).*
4. Лабуш Ю.З. Розвиток стоматита у щурів, які вживали переокиснену соняшникову олію. Вісник стоматології. 2018;28(2):17-20. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
5. Лабуш Ю.З., Марков А.В., Зубачик В.М., Левицький А.П. Лікувально-профілактична дія лізоцима-форте на слизову оболонку щоки щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. Вісник стоматології. 2018;29(3):2-5. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
6. Марков А.В., Лабуш Ю.З., Двудіт І.П., Левицький А.П. Вплив оральних аплікацій пероксидної соняшникової олії на стан тканин ротової порожнини

щурів. Вісник стоматології. 2019;31(1):14-18. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

7. Марков А.В., Лабуш Ю.З., Зубачик В.М., Селіванська І.О. Лікувально-профілактична дія флаванвмісних антидисбіотичних засобів на слизову оболонку порожнини рота щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. Фітотерапія. Часопис. 2018;(2):33-35.

*(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

8. Levitsky A.P., Markov A.V., Pupin T.I., Labush Iu.Z., Selivanskaya I.A., Lapinskaya A.P. Therapeutic and preventive effectiveness of oral application of phytogels «Kvertulin», «Biotrit», and «Dubovy» in inflammatory complications in the digestive system of rats treated with thermoperoxide sunflower oil. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2021;11(2):81-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.2.009> *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

9. Markov A.V., Labush Iu.Z., Khodakov I.V., Levitsky A.P., Varava G.N. Influence of oral fatty applications on biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the tissues of the rat mouth . Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2018;8(10):392-404. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889334> *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

10. Levitsky A.P., Zubachyk V.M., Markov A.V., Sloboda M.T., Labush Iu.Z., Selivanskaya I.A., Badiuk N.S.. Influence of oral phytogels on biochemical indicators of blood serum of rats treated with oral applications of thermoperoxide sunflower oil. Pharmacologyonline. 2021;3:197-204. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

11. Levitsky A.P., Velichko V.V., Lapinska A.P., Labush Iu.Z., Badiuk N.S., Markov A.V. Pathological changes in the digestive system of rats received oral applications of thermoperoxide sunflower oil. Pharmacologyonline. 2021;3:244-251. *(Особистий*

*внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

12. Лабуш Ю.З. Профілактика антидисбіотичними мукозо-адгезивними гелями стоматиту у щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії. Вісник стоматології. 2019;10; 10-13. (спецвипуск). Матеріали VII наукового симпозиуму «Рослинні поліфеноли і неспецифічна резистентність» (Одеса).

13. Левицький А.П., Зубачик В.М., Марков А.В., Пупін Т.І., Лабуш Ю.З. Патогенез і патогенетична профілактика стоматологічних ускладнень при споживанні смаженої олії. Бюлетень XXI читань імені В.В.Підвисоцького. 2022; 58-60. Матеріали наукової конференції XXI читань ім. В. В. Підвисоцького (Одеса). *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

14. Марков А.В., Пупін Т.І., Лабуш Ю.З., Селіванська І.О. Профілактика за допомогою фітогелів патологічних ускладнень в організмі щурів при споживанні термопероксидної соняшникової олії. Фітотерапія. Часопис. 2021;1; 93-94. Матеріали наукової конференції «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини» (Київ). *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

15. Левицький АП, Селіванська Ю, Лапінська АП, Марков АВ, Пупін ТІ, Лабуш ЮЗ, Двуліт ІІІ, винахідники; Одеська національна академія харчових технологій, патентовласник. Спосіб використання термопероксидних жирів в харчуванні. Патент 151565 Україна, МПК А61К 36/00, А61J 3/00, А61Р 1/00. № u202102280; заявл. 29.04.2021; опубл.17.08.2022, Бюл. № 33, 2022. *(Дисертант брала участь у плануванні та проведенні досліджень).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЗАХВОРЮВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА ПРИ СПОЖИВАННІ ТЕРМОПЕРОКСИДНИХ ХАРЧОВИХ ЖИРІВ.....	32
1.1. Взаємозв'язок між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та ураженнями шлунково-кишкового тракту.....	32
1.2. Термопероксидація жирів та їх роль у виникненні різних захворювань.....	42
1.3. Вплив антиоксидантів на процеси термопероксидації.....	45
1.4. Патологічні ускладнення при споживанні термопероксидних жирів та їх профілактика.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1. Характеристика груп дослідження та клінічне обстеження хворих.....	51
2.2. Біохімічні методи дослідження.....	54
2.3. Імунологічні методи дослідження.....	55
2.4. Експериментальні методи дослідження .....	57
2.5. Методика профілактики та комплексного лікування пацієнтів із захворюванням слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних хвороб травного тракту .....	61
2.6. Статистичні методи дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА НА ФОНІ УРАЖЕННЯ ШЛУКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	65
3.1. Клінічна та індексна оцінка стану слизової оболонки порожнини рота у осіб груп дослідження.....	65
3.2. Стан антимікробного і антиоксидантного захисту та місцевого гуморального імунітету порожнини рота в осіб із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.....	79

РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	87
4.1. Вплив термопероксидної олії на стан організму щурів.....	87
4.1.1. Біохімічні показники стану органів і тканин щурів, які тривалий час отримували термопероксидну соняшникову олію.....	87
4.1.2. Порівняння стоматиту, індукованого термопероксидною соняшnikовою олією, з іншими експериментальними стоматитами.....	91
4.1.3. Дослідження впливу температури пероксидації харчових жирів на їх патогенні властивості.....	96
4.2. Застосування таблетованих форм поліфункціональних антидисбіотичних засобів для профілактики уражень слизової оболонки порожнини рота при тривалому споживанні термопероксидної соняшnikової олії.....	109
4.2.1. Визначення лікувально-профілактичної дії поліфункціональних антидисбіотичних засобів: «Квертулін», Леквін, Лекасил і Лізоцим-форте ...	112
4.2.2. Визначення лікувально-профілактичної дії препарату «Квертулін» на стан порожнини рота пацієнтів, які споживали термопероксидну соняшnikову олію.....	118
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ НА ФОНІ ВЖИВАННЯ ТЕРМОПЕРОКСИДНИХ ОЛІЙ.....	127
5.1. Результати лікування хронічного катарального стоматиту.....	127
5.2. Результати лікування гіперпластичного глоситу.....	131
5.3. Результати лікування десквамативного глоситу.....	135
5.4. Результати лікування хронічного рецидивного афтозного стоматиту слизової оболонки порожнини рота.....	139
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ.....	150
ВИСНОВКИ.....	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	162
ДОДАТКИ.....	194

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
ВМ	– вершкове масло
ВОСО	– високоолеїнова соняшникова олія
ГІ	– гігієнічний індекс
ДІ	– довірчий інтервал
ЛНМУ	– Львівський національний медичний університет
МДА	– малоновий діальдегід
ПФАДЗ	– поліфункціональні антидисбіотичні засоби
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
ТПВМ	– термопероксидне вершкове масло
ТПСО	– термопероксидна соняшникова олія
ТПВОСО	– термопероксидна високоолеїнова соняшникова олія
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ОНІ-S	– спрощений індекс гігієни Green-Vermilion

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Захворювання слизової оболонки є одною з важливих проблем стоматології. Значна кількість наукових досліджень присвячена даній проблемі, що пов'язано зі складністю їх діагностики, високою різноманітністю і розповсюдженістю, труднощами лікування [3, 12, 243]. Ураження слизової оболонки рота нерідко виникають на тлі загальносоматичних захворювань, мають значну поширеність серед осіб молодого віку, можуть передувати розвитку передракових захворювань з подальшим злякисним переродженням, що становить певну медико-соціальну проблему [14, 17, 19, 285]. Тому, внаслідок особливостей етіології, патогенезу, специфічності перебігу, схильності до малігнізації захворювання слизової оболонки рота займають особливе місце в стоматології. Важливим моментом вивчення патогенезу захворювань слизової рота є те, що вони часто мають тісний взаємозв'язок із ураженнями інших органів і систем організму людини [37, 159, 206, 229].

Досить часто захворювання слизової оболонки порожнини рота мають подібну клінічну картину, що зумовлює певні труднощі їх діагностики. Проте вони відрізняються за своєю етіологією та патогенезом, правильне розуміння яких необхідне для раціонального ефективного лікування [162,173].

Практично немає жодного системного ураження, яке не супроводжувалось би захворюваннями слизової рота [33, 34, 43, 149]. Дані літератури свідчать, що багато уражень слизової оболонки рота виникають на фоні різних загальносистемних захворювань організму (уражень шлунково-кишкового тракту, сполучної тканини, ендокринних уражень тощо), що потребує певного раціонального підходу до їх діагностики та лікування [174, 208, 315, 316]. Широке застосування антибіотиків при лікуванні різних інфекційних захворювань, в тому числі і стоматологічних, зумовило зростання числа хворих з кандидозними ураженнями слизової оболонки рота [59, 64, 152]. Серед вірусних чинників захворювань слизової оболонки рота значне місце займають віруси герпесу [153, 166]. Слід звернути увагу, що внаслідок значної



розповсюдженості серед населення України ВІЛ-інфекції, зростає кількість уражень слизової оболонки рота [63].

Взаємозв'язок уражень слизової оболонки порожнини рота і організму в цілому багато в чому залежить від спільності будови їх судинної системи. Тому визначення стану мікроциркуляції слизової рота має велике значення для визначення їх патогенезу у разі поєднання захворювань серцево-судинної системи та слизової оболонки рота [33, 63]. Важливим чинником розвитку уражень слизової оболонки є її взаємозв'язок зі станом ротової рідини, зокрема її кислотно-лужної рівноваги [10, 56], імунного стану тощо [142, 143]. Таке різноманіття взаємозв'язків слизової оболонки порожнини рота і організму в цілому зумовлює особливості їх клінічної картини та розвитку захворювання.

Численними дослідженнями клініцистів і власними спостереженнями встановлено, що при таких хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, як хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічному коліті та ентероколіті виникають різноманітні ураження слизової оболонки порожнини рота, ступінь вираженості яких залежить від форми тяжкості та тривалості перебігу основного захворювання [55, 65, 229, 251]. В етіологію розвитку хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (особливо гастритів, панкреатитів, виразки шлунку) покладено вживання твердої, гострої, гарячої їжі, вживання алкоголю, а також жирної та смаженої їжі [7, 10, 78, 178]. В останні десятиріччя знайшли широке поширення способи термічної обробки їжі в кулінарії [80, 150]. В процесі тривалого зберігання і особливо за умов термічної обробки в харчових жирах відбувається утворення вільних радикалів, пероксидів, альдегідів, кетонів та інших речовин, які мають токсичні властивості [292, 303]. При споживанні жирів з наявністю продуктів пероксидації в організмі спостерігаються патологічні зміни в шлунково-кишковому тракті і в печінці [220]. Патогенна роль нераціонального жирового харчування обґрунтована для значної кількості неінфекційних хвороб людини, зокрема, серцево-судинних, ожиріння, цукрового діабету 2 типу, неалкогольного стеатогепатиту, метаболічного синдрому [3, 229, 237, 248]. Не є виключенням і

стоматологічні захворювання, зокрема, захворювання слизової оболонки порожнини рота [8, 24, 172, 173, 215].

У низці експериментальних робіт показано, що в результаті згодовування щурам таких жирів, розвиваються запально-дистрофічні процеси в печінці, слизовій оболонці товстої кишки, в пародонті [220, 272]. У доступній нам науковій літературі ми не знайшли публікацій, де досліджувалося питання впливу захворювань шлунково-кишкового тракту, які виникають внаслідок нераціонального харчування, а саме впливу високожирового раціону та харчових пероксидних жирів на стан слизової оболонки порожнини рота.

У зв'язку з тим, що споживання термопероксидних жирів населенням України збільшується з кожним роком, і враховуючі існуючі дані про шкідливість продуктів термопероксидації, можна вважати актуальним проведення наукових досліджень по розробці способів профілактики та лікування стоматиту з урахуванням патогенетичних механізмів.

**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 дослідження:** підвищити ефективність профілактики та комплексного лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота у осіб з хронічними ураженнями шлунково-кишкового тракту та надмірним рівнем споживання продуктів харчування з термопероксидними жирами шляхом застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

**Для досягнення поставленої мети визначено наступні завдання:**

1. Вивчити особливості клінічного перебігу захворювань слизової оболонки порожнини рота в осіб з хронічними хворобами травного

тракту та надмірним рівнем споживання продуктів харчування з термопероксидними жирами.

2. Встановити значення антимікробного і антиоксидантного захисту порожнини рота у розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних уражень шлунково-кишкового тракту та надмірним рівнем споживання продуктів харчування з термопероксидними жирами.
3. Дослідити стан місцевого специфічного гуморального імунітету в порожнині рота у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних хвороб травного тракту.
4. Визначити етіологічні чинники розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних пошкоджень травного тракту у зв'язку із підвищеним вживанням термопероксидних жирів та обґрунтувати ефективність застосування поліфункціональних антиоксидантних і антидисбіотичних засобів для профілактики та лікування уражень слизової оболонки порожнини рота в умовах експерименту.
5. Оцінити ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних уражень травного тракту та надмірним рівнем споживання продуктів харчування з термопероксидними оліями на підставі клінічних, біохімічних та імунологічних досліджень.

*Об'єкт дослідження:* тканини слизової оболонки порожнини рота, ротова рідина соматично здорових осіб та пацієнтів з хронічними ураженнями шлунково-кишкового тракту, які споживали продукти харчування з термопероксидними оліями, харчові жири, лабораторні тварини (щури).

*Предмет дослідження:* структура та особливості перебігу стоматитів у хворих з хронічними ураженнями шлунково-кишкового тракту, які споживали продукти харчування з термопероксидними оліями; показники антимікробного

і антиоксидантного захисту та місцевого специфічного гуморального імунітету порожнини рота, ефективність застосування поліфункціональних антиоксидантних і антидисбіотичних засобів

*Методи дослідження:* для досягнення поставленої мети використано наступні методи: клінічні – для оцінки особливостей клінічного перебігу захворювань слизової оболонки порожнини рота та ефективності лікування ураження слизової оболонки порожнини рота; анкетування та аналіз медичної документації стаціонарних хворих для встановлення взаємозв'язку захворювань шлунково-кишкового тракту та захворювань слизової оболонки порожнини рота; біохімічні та імунологічні – для аналізу показників антимікробного і антиоксидантного захисту та місцевого специфічного гуморального імунітету порожнини рота визначення активності ферментів та вмісту деяких речовин у складі тканин, сироватки крові і слини; експериментальні патофізіологічні – для моделювання різних за етіологією стоматитів; біохімічні та газо-хроматографічні – для визначення вмісту жирних кислот; статистичні – для оцінки вірогідності результатів дослідження.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше проведено вивчення структури та особливостей клінічного перебігу захворювань слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку з хронічними хворобами травного тракту спричиненими надмірним вживанням термопероксидних олій. Показано, що частіше трапляються хронічний рецидивний афтозний стоматит (від 31,0 до 48,8%), хронічний катаральний стоматит (від 20,8 до 31,0%), гіперпластичний та десквамативний глосит (відповідно від 12,6 до 27,7% та від 9,8 до 20,8%) з характерними суб'єктивними відчуттями болю, печіння, парестезії, порушення салівації та смаку.

Вперше встановлено, що надмірне споживання термопероксидних олій, сприяє зростанню запальних і прооксидантних процесів у порожнині рота (підвищення активності еластази до  $1,68 \pm 0,13$  мк-кат/л та вмісту малонового діальдегіду до  $0,74 \pm 0,6$  ммоль/л і зниженні активності каталази до  $0,25 \pm 0,03$  мкат/л та підвищенні антиоксидантно-прооксидантного індексу до  $2,93 \pm 0,17$ , а

також порушенню неспецифічного захисту (зниження рівня лізоциму до  $117 \pm 12$  ОД/л та збільшення уреазу до  $0,31 \pm 0,03$  мк-кат/л і ступеня дисбіозу до  $0,18 \pm 0,02$ ).

Доповнено наукові дані щодо стану місцевого гуморального імунітету в порожнині рота у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних хвороб травного тракту. Вперше встановлено значне пригнічення місцевого імунітету: вірогідне зниження концентрації sIgA (до  $0,87 \pm 0,04$  г/л) та аналогічне підвищення mIgA і IgG (відповідно до  $0,55 \pm 0,037$  та  $3,07 \pm 0,02$  г/л) відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ), що обумовлено виснаженням його специфічної ланки при тривалому споживанні термопероксидних жирів.

Вперше в експериментальних умовах встановлена здатність термопероксидних жирів індукувати активацію прозапальних процесів та пригнічувати системи захисту. Обґрунтована доцільність використання для профілактики та лікування уражень слизової оболонки порожнини рота після споживання смажених термопероксидних жирів поліфункціональних антидисбіотичних засобів: фітогель та таблетована форма «Квертулін».

Розроблена методика оптимізації комплексного лікування хворих молодого віку, які мають різні форми стоматиту на фоні уражень травного тракту спричинених надмірним вживанням смажених термопероксидних жирів та доведена його висока ефективність.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

На основі проведених експериментальних досліджень був розроблений поліфункціональний антидисбіотичний засіб – фітогель, який містить пребіотик інουλін і біофлаваноїд кверцетин (Патент 151565 Україна “Спосіб використання термопероксидних жирів в харчуванні”).

Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрі терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та на кафедрі терапевтичної стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, в клінічну практику терапевтичних відділень Стоматологічного медичного центру

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, КП «Волинської обласної стоматологічної поліклініки» та КП «Луцької міської клінічної стоматологічної поліклініки», Рівенської обласної та міської стоматологічної поліклініки.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, яка провела патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації. Вибір теми, формування мети і завдання дослідження, вибір обсягу і методів дослідження здійснено разом із науковим керівником, завідувачем кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти, кандидатом медичних наук, доцентом Пупіном Т.І.

Автор особисто провела доклінічні, клінічні та статистичні дослідження, аналіз та узагальнення отриманих результатів.

Загальносоматичне обстеження хворих дисертант проводила на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб №2 та у терапевтичному відділенні клінічної лікарні Львівської залізниці. Автор самостійно проводила збір матеріалу для лабораторних досліджень, які виконала спільно із співробітниками кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальні дослідження були проведені у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» місто Одеса.

За консультативної допомоги наукового керівника сформульовано основні висновки роботи та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові статті та тези, оформлено дисертацію.

У друкованих працях разом із співавторами, участь дисертанта є визначальною, матеріали і висновки належать здобувачеві.

### **Апробація матеріалів дисертації.**

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися:

- на XXI читанні ім. В. В. Підвисоцького (2019-2022 р.), м. Одеса;
- на VII науково-практичному симпозиумі «Рослинні поліфеноли і неспецифічна резистентність» (2019 р.), м. Одеса;
- на науково-практичній конференції з міжнародною участю, залученням молодих вчених, студентів «Актуальні питання комплементарної (альтернативної) медицини і оздоровчих практик» (2020 р.), м. Київ.

Апробація дисертації проведена на засіданні кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Протокол №13 від 13.10 2023 року).

### **Публікації.**

За матеріалами експериментальних і клінічних досліджень за темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них – 6 у наукових фахових журналах України та 5 – у закордонних виданнях, з яких 2 – у іноземних періодичних виданнях, які включені у міжнародну наукометричну базу Scopus , 3 – у збірниках матеріалів наукових конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена на 210 сторінках, з яких 161 сторінка основного тексту, який складається із вступу, огляду літератури, опису об'єктів та методів дослідження, трьох розділів експериментальних і клінічних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 327 джерел, з яких 199 кирилицею та 128 латиницею, і додатки. Дисертація налічує 35 таблиць та 33 рисунки.

# РОЗДІЛ 1

## ЗАХВОРЮВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА ПРИ СПОЖИВАННІ ТЕРМОПЕРОКСИДНИХ ХАРЧОВИХ ЖИРІВ

### 1.1. Взаємозв'язок між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та ураженнями шлунково-кишкового тракту

Захворюванням слизової оболонки порожнини рота присвячена значна кількість наукових досліджень. Це пов'язано з їх значною різноманітністю, розповсюдженістю, труднощами лікування, медико-соціальною значущістю (як можливих передракових захворювань з подальшим злякисним переродженням). Ураження слизової оболонки рота нерідко виникають на тлі загальносоматичних захворювань, мають значну поширеність серед осіб молодого віку, що становить певну медико-соціальну проблему [3, 12, 14, 17, 19, 243, 285]. Таким чином внаслідок особливостей етіології, патогенезу, специфічності перебігу, схильності до малігнізації захворювання слизової оболонки рота займають особливе місце в стоматології. Важливим моментом вивчення захворювань слизової рота є те, що вони часто мають тісний взаємозв'язок із ураженнями інших органів і систем організму людини [37, 159, 206, 229]. Подібний взаємозв'язок необхідно враховувати при лікуванні цих патологічних станів.

На слизовій оболонці порожнини рота може виникнути значна кількість різноманітних захворювань [33, 34, 43, 149]. Широке застосування антибіотиків при лікуванні різних інфекційних захворювань, в тому числі і стоматологічних, зумовило зростання числа хворих з кандидозними ураженнями слизової оболонки рота [59, 64, 152]. Серед вірусних чинників захворювань слизової оболонки рота значне місце займають віруси герпесу [153, 166]. Слід звернути увагу, що внаслідок значної розповсюдженості серед населення України ВІЛ-інфекції, зростає кількість уражень слизової оболонки рота [63].



Досить часто захворювання слизової оболонки порожнини рота мають подібну клінічну картину, що зумовлює певні труднощі їх діагностики. Проте вони відрізняються за своєю етіологією та патогенезом, правильне розуміння яких необхідне для раціонального ефективного лікування. Взаємозв'язок уражень слизової оболонки рота і загальносистемних захворювань обумовлений подібністю їх судинних систем, особливістю їх мікроциркуляції, нервової інервації тощо. При лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота важливе місце займає етіотропна терапія, у разі неможливості її визначення використовують патогенетичне чи симптоматичне лікування [162,173].

Захворювання слизової оболонки є одною з важливих проблем стоматології. Досить часто вони виникають на тлі різних загальносистемних захворювань організму (уражень шлунково-кишкового тракту, сполучної тканини, ендокринних уражень тощо), що потребує певного раціонального підходу до їх діагностики та лікування [174, 208, 315, 316]. Взаємозв'язок уражень слизової оболонки порожнини рота і організму в цілому багато в чому залежить від спільності будови їх судинної системи. Тому визначення стану мікроциркуляції слизової рота має велике значення для визначення їх патогенезу у разі поєднання захворювань серцево-судинної системи та слизової оболонки рота [33, 63]. Важливим чинником розвитку уражень слизової оболонки є її взаємозв'язок зі станом ротової рідини, зокрема її кислотно-лужної рівноваги [10, 56], імунного стану тощо [142, 143]. Таке різноманіття взаємозв'язків слизової оболонки порожнини рота і організму в цілому зумовлює особливості їх клінічної картини та розвитку захворювання. На жаль доволі часто практичні лікарі не враховують цих обставин, що приводить до малоефективного лікування подібних уражень слизової оболонки порожнини рота.

Інколи ураження слизової оболонки ротової порожнини досить умовно можна розділити на дві групи. До однієї належать захворювання, що розвиваються безпосередньо внаслідок дії патогенних факторів на слизову оболонку (так звані, самостійні ураження). До іншої відносять ураження слизової оболонки, які є симптомами захворювань внутрішніх органів і систем

організму. Слід пам'ятати про важливу роль стоматолога, оскільки подібні зміни в порожнині рота можуть бути першими проявами загальносоматичних захворювань: інфекційних, захворювань крові, ВІЛ-інфекції тощо [14, 23, 37, 184, 310]. Тому при виборі методу лікування слід враховувати усі перелічені фактори.

В порожнині рота існує велика кількість різноманітної мікрофлори, яка в певних умовах може викликати розвиток патологічних станів слизової оболонки порожнини рота і пародонта [19, 43, 45, 66, 129]. Такі патогенні ситуації отримали назву «дисбіоз» [91, 112]. Враховуючи те, що ротова порожнина за вмістом ендогенних бактерій поступається лише товстій кишці, то вірогідність виникнення орального дисбіозу є надзвичайно високою [119, 154, 185].

Однією з головних причин розвитку орального дисбіозу є наявність імунодефіциту, який виникає в організмі після антибіотикотерапії [119, 186], різних інтоксикацій [131] і навіть стресу [36, 143]. Розвиток орального дисбіозу може відбуватись при порушенні обміну речовин в організмі, що спостерігається у хворих з цукровим діабетом [130, 170] або внаслідок нераціонального харчування [91].

В патогенезі метаболічних порушень значну роль відіграє порушення функціональної діяльності печінки, цієї «центральної біохімічної лабораторії» організму. А. П. Левицький і С. О. Дем'яненко обґрунтували концепцію «гепатоорального синдрому» [99], за якого виникнення стоматиту зумовлене, перш за все, порушенням антимікробної функції печінки [100]. Це приводить до значного зростання бактеріального обсіменіння слизової оболонки рота і суттєвого зростання рівня біохімічних маркерів запалення.

Причиною неспецифічних стоматитів може бути і наявність алергії, в патогенезі якої вирішальну роль відіграють імунні порушення і наявність дисбіотичного синдрому [91, 153, 154].

У фахових працях доведено роль дисбіозу у виникненні та розвитку різних уражень слизової оболонки порожнини рота. Зокрема, показано, що у хворих на

персистуючу вірусну інфекцію [28], онкологічних хворих [6, 181, 182, 322], з різними ураженнями слизової оболонки рота [4, 165, 166, 170], обов'язковим елементом патогенезу є розвиток дисбіотичних процесів в ротовій порожнині і, зокрема, на слизовій оболонці порожнини рота. В зв'язку з цим виникає об'єктивна доцільність застосування антидисбіотичних засобів, до числа яких належать пре- і пробіотики, синбіотики, імуномодулятори і адаптогени [103, 117, 119, 155]. Застосування комплексних (поліфункціональних) антидисбіотичних засобів у вигляді таблетованих, гелевих форм, еліксирів і зубних паст дозволяє в певній мірі запобігати розвитку уражень слизової оболонки рота і покращити результати їх лікування [121].

Дані літератури свідчать, що низка уражень слизової оболонки порожнини рота виникає на тлі коморбідної патології. Практично немає жодного системного ураження, яке б не супроводжувалось захворюваннями слизової оболонки ротової порожнини. Іноді ці ураження вперше з'являються у порожнині рота і такі пацієнти спочатку звертаються до стоматолога. Такі ураження найчастіше виникають при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи, ендокринних, ревматологічних патологіях тощо [27, 30, 34, 37, 38]. При цьому в слизовій оболонці виникають відповідні морфологічні зміни [20, 33, 183, 302]. Найчастіше при таких поєднаних ураженнях на слизовій рота виникають хронічний рецидивний афтозний стоматит, червоний плоский лишай, лейкоплакія, хейліти тощо [24, 71, 139, 140, 141, 189]. Поєднання уражень слизової оболонки порожнини рота і захворювання ШКТ найчастіше виникають при наявності *Helicobacter pylori* [147, 210, 221, 227, 228]. В клінічній практиці стоматологи враховують хелікобактерну інфекцію як фактор, що впливає на розвиток та клінічний перебіг стоматологічних захворювань. Цікавими є дані, що порожнина рота є резервуаром (джерелом) інфікування *Helicobacter pylori* травного тракту, а подекуди, і макроорганізму. Без ерадикації *Helicobacter pylori* важко розраховувати на ефективність лікування захворювань слизової оболонки ротової порожнини [126, 202, 206, 230, 298].

Характерні ураження слизової оболонки порожнини рота виникають у разі наявності виразкової хвороби шлунка [55, 251]. У разі патології товстого кишківника (коліт, ентероколіт) часто спостерігається хронічний афтозний рецидивний стоматит [65, 229]. Специфічні ураження слизової рота спостережені і при гастрорефлюксійній хворобі [258, 280]. Тісний взаємозв'язок простежено між ураженнями слизової оболонки порожнини рота і станом серцево-судинної системи. Патологічні зміни слизової оболонки спостережено у 40-80% хворих на серцево-судинні захворювання [226, 258]. Вираженість патологічних змін слизової рота залежить від ступеня ураження серцево-судинної системи хворого. Значні зміни слизової відмічені при гіпертонічній хворобі, яка є початковим патологічним станом при ураженні серцево-судинної системи [197, 315].

Серед змін ендокринної системи значна кількість робіт присвячена цукровому діабету. Ураження слизової оболонки виявлені практично у всіх хворих на цукровий діабет [170, 179, 291, 314]. Найчастіше відмічені катаральні ураження слизової рота, грибкові ураження, парестезії тощо [250, 263, 282, 307, 326].

У разі захворювань крові доволі часто перші прояви виявляють на слизовій оболонці порожнини рота [219, 310]. Це пов'язано з органічним морфо-функціональним зв'язком слизової оболонки порожнини рота і системою кровотворення. Ураження слизової рота відмічаються при анеміях. Вони проявляються у вигляді глоситів, утворенні виразок [59, 184, 189, 226, 232].

Більш виразні зміни слизової рота зауважені при лейкозах, які спостерігаються у вигляді виразок, лейкемічних інфільтратів, гіпертрофії слизової, кандидозу тощо. Можливе виникнення ерозій слизової язика. Тяжким випадком ураження крові є агранулоцитоз, при якому виникають досить тяжкі ураження слизової рота [226].

На слизовій оболонці рота знаходять своє відображення різноманітні захворювання внутрішніх органів. Зокрема, при захворюваннях нирок відмічаються зміни забарвлення слизової рота, зміни сосочків язика, геморагічні

пухирці, кандидоз, порушення смаку, печіння в роті тощо. Характерні зміни слизової спостережено у 96 % хворих з ураженнями нирок [237].

Значні метаболічні зміни відмічені у разі наявності у пацієнтів таких захворювань, як колагенози. Дана патологія характеризується запальними змінами сполучної тканини, яка фактично може розвинути у будь-якій системі організму. Згідно з даними різних авторів, зміни слизової оболонки рота при колагенозах виявлені у 18-42% обстежених. Вони проявляються застійною гіперемією, тріщинами, кров'янистими лусочками на поверхні губ і кутів рота. Відмічається біль, печіння, сухість, гіперестезія, можливе утворення болючих виразок [279, 280, 281]. Внаслідок системного ураження сполучної тканини у таких пацієнтів виникають патологічні зміни слинних залоз, що проявляється гіпосалівацією та, навіть, розвитком ксеростомії чи хвороби Шегрена [242, 260, 299]. На слизівці рота можуть виникати крововиливи, петехії тощо [255, 286].

Діагностика захворювань слизової оболонки ротової порожнини вимагає обізнаності у різноманітті елементів ураження, характерних місць локалізації, а також застосування методів дослідження, їх інтерпретації для диференціальної діагностики. Для встановлення правильного діагнозу необхідні знання проявів на слизовій порожнині рота різних патологічних уражень органів та організму пацієнта. Тому стоматолог повинен своєчасно діагностувати різні загальносоматичні захворювання та патологічні стани та вчасно скерувати пацієнта до відповідного фахівця. Вирішальним у постановці діагнозу захворювання слизової оболонки є комплексне обстеження пацієнта з визначенням стану різних органів і систем організму хворого [152, 154, 243].

У разі вибору раціонального лікування захворювання слизової оболонки порожнини рота слід враховувати також паралельне лікування загальносистемного ураження організму. Зокрема, при наявності захворювань ШКТ застосовують відповідне загальне лікування, а також патогенетичну терапію: гіпосенсибілізуючу, стимулюючу, вітамінотерапію, ерадикаційну терапію тощо [7, 20, 59, 79, 139, 147, 190]. При наявності виразкової хвороби

шлунку застосовують цілу низку відповідних препаратів [55, 64, 65]. Для лікування уражень слизової оболонки рота у хворих на діабет розроблені відповідні схеми комплексного лікування. Ефективним є застосування з цією метою препаратів Ербісолу, Софліпіну [2, 24, 51, 157, 173].

Досить обережно слід ставитись до лікування уражень слизової оболонки порожнини рота у хворих із серцево-судинними захворюваннями внаслідок їх можливого обтяженого перебігу. Тяжкі виразкові ураження слизової рота виникають при лейкозах, що потребує певного специфічного обережного їх лікування із використанням спеціальних медикаментозних схем.. Слід враховувати, що ураження слизової рота можуть виникнути навіть після проведеного протипухлинного (антилейкозного) лікування [317, 322]. Цитостатичні препарати, які використовують для лікування лейкозу можуть викликати ураження слизової оболонки рота [169, 173].

Проведений аналіз даних літератури свідчить про значне розмаїття захворювань слизової оболонки порожнини рота. Значна їх кількість виникає на тлі різноманітних загальносистемних уражень організму. Проблема їх лікування є дуже актуальною, зважаючи на значну кількість ускладнень цих захворювань та їх значення для організму пацієнта в цілому. При виборі раціонального лікування слід враховувати всі наявні патологічні зміни наявні у організмі хворого. З цією метою важливим є визначення наявних змін метаболізму організму хворого. Тому обстеження таких хворих повинне бути комплексним та мультидисциплінарним, із залученням всіх необхідних лікарів-спеціалістів та лабораторних методів обстеження.

Харчування відіграє важливу роль у формуванні та підтриманні основних функцій організму людини. Численна низка захворювань (у тому числі і стоматологічних) виникають внаслідок порушень раціонального харчування [80, 150]. Найбільш відомими таким захворюваннями є цукровий діабет і карієс. У фаховій літературі присутні роботи, присвячені ролі порушень раціонального харчування у формуванні та перебігу захворювань пародонта [145, 161, 176, 177]. Одним з важливих факторів їх розвитку є захворювання ШКТ [78, 178].

Виникнення уражень в порожнині рота внаслідок порушення харчування пояснюють тим, що органи рота є органами-мішенями, які першими уражаються у разі порушень раціонального харчування. Враховуючи значну роль порушень раціонального харчування у виникненні низки захворювань зрозуміло, що його корекція є важливою складовою здорового образу життя і потужним фактором первинної профілактики стоматологічних захворювань [37, 159].

Проведеними дослідженнями стосовно стану харчування населення України та деяких інших країн була виявлена наявність значної кількості жирів у раціоні харчування, нерідко з незначною поживною цінністю. У них відмічений надлишок певного виду жирних кислот, які негативно впливають на організм внаслідок утворення токсичних перекисів і ейкозаноїдів [118, 120]. Це пояснюють особливостями будови цих жирних кислот. Зокрема вважають, що олеїнова кислота має більшу поживну цінність, ніж лінолева кислота, яка утворює токсичні перекиси. Навпаки, олеїнова кислота виконує, головним чином, енергетичну функцію, окислюючись в мітохондріях до CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O з утворенням аденозинтрифосфору [92, 93, 95].

Надмірне вживання жирів та вуглеводів приводить до виникнення стоматологічних захворювань (у першу чергу, карієсу) та надмірної маси тіла [74, 178, 211, 261, 269]. Такий стан також може слугувати передумовою до розвитку і захворювань пародонта [196]. Розвитку екзогенно-конституційного ожиріння сприяють наявні у пацієнтів ендокринні захворювання [241].

Захворювання порожнини рота (зубів, пародонта, слизової оболонки) доволі тісно пов'язані із загальносоматичними ураженнями організму людини: ШКТ, ендокринними порушеннями, захворюваннями внутрішніх органів, серцево-судинної системи тощо [22, 159, 160, 161, 170, 192].

Порушення режиму харчування призводить до значного поширення ожиріння, що сприяє більшому поширенню у цих осіб уражень пародонта. Цій проблемі присвячена низка робіт [67, 70, 74]. Вважають, що внаслідок такого порушення метаболізму в організмі розвивається зниження загальної

реактивності організму і це сприяє виникненню та розвитку захворювань пародонта [3, 81, 82].

Численними дослідженнями доведений зв'язок між ураженнями травного тракту і захворюваннями порожнини рота: твердих тканин зубів, пародонта, слизової оболонки порожнини рота [14, 38, 54, 55, 128]. Про це свідчать різноманітні біохімічні показники ротової рідини порожнини рота [35, 37, 56, 67]. Вважають, що під впливом уражень ШКТ в ротовій рідині підвищується кількість умовнопатогенної мікрофлори, що також сприяє розвитку різних стоматологічних захворювань [10, 11, 66, 161, 162]. Внаслідок захворювань ШКТ в організмі цих пацієнтів розвиваються різні порушення імунної резистентності. Це приводить до розвитку різних імунних реакцій на тканини ясен, слизової оболонки рота. Вони активують умовнопатогенну мікрофлору порожнини рота, що сприяє розвитку у ній різних патологічних процесів на тлі захворювань травного тракту. Згідно даних фахової літератури, захворювання пародонта найчастіше зустрічаються у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки [7, 51, 55], панкреатит, коліт тощо. Захворювання пародонта, що виникають на фоні ураження кишківника, часто супроводжуються значним зниженням імунної резистентності організму [2, 17, 57].

Ураження ШКТ часто виникають внаслідок порушень харчування. Зокрема, низкою досліджень показаний вплив порушень споживання жирів на виникнення захворювань ШКТ і у подальшому на ураження слизової оболонки порожнини рота і пародонта [132, 259, 289]. Жири забезпечують організм необхідною енергією: оптимальний вміст жирів у раціоні харчування досягає до 30% його енергетичної цінності. Особливо важливим є вживання рослинних жирів (олій) – джерел незамінних ненасичених жирних кислот [253, 287, 292].

Епідеміологічними дослідженнями показано, що населення України вживає значну кількість неповноцінних (або навіть шкідливих) жирів [92, 122, 125]. Часто це є наслідком застосування у вітчизняній промисловості так званих трансжирів (трансгенних жирів), які містять молекули, що появляються в



процесі повторної високотемпературної обробки. Такі жирні кислоти не тільки мають шкідливу дію на організм людини, а й можуть справляти канцерогенну дію. Також в раціоні харчування населення України відмічається суттєве збільшення використання модифікованих маргаринів, що містять значну кількість транс-ізомерів жирних кислот [42, 176, 177]. Згідно до вимог раціонального харчування, такі трансжири необхідно виключити зі здорового раціону [295, 301].

Аналіз даних літератури демонструє, що механізми виникнення та перебігу поєднаних уражень порожнини рота та ШКТ залишаються не до кінця вивченими. Дані наукових досліджень із цього питання нечисленні і часто суперечливі. Тому вивчення процесів, що відбуваються в порожнині рота та травному тракті, є актуальними для стоматології та гастроентерології. Як наслідок, важливою є проблема подальшого вдосконалення методів діагностики та лікування поєднаних уражень слизової оболонки порожнини рота і захворювань ШКТ. З цією метою необхідне дослідження специфічних проявів захворювань слизової оболонки порожнини рота на тлі захворювань травного тракту, виявлення особливостей їх клінічного перебігу, своєчасної діагностики та підвищення ефективності лікування уражень слизової оболонки порожнини рота.

Проведений огляд літератури демонструє, що між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота і патологією травного тракту існує кореляційний зв'язок. Таке поєднання патологічних процесів призводить до обтяженого перебігу захворювань слизової оболонки порожнини рота. Це викликає певні труднощі їх діагностики та лікування. Дану специфічність цих уражень необхідно враховувати, визначаючи раціональне лікування слизової оболонки рота. Тому розробка раціональних методик лікування уражень слизової оболонки порожнини рота на тлі захворювань травного тракту є актуальною міждисциплінарною проблемою.

## **1.2. Термопероксидація жирів та їх роль у виникненні різних захворювань**

За останні десятиріччя значно зросло споживання жирів, обумовлене їх високими харчовими властивостями, перш за все, найбільшою калорійністю серед усіх інших харчових продуктів. У раціоні сучасної людини жири дають більше 30 % необхідної енергії для організму і нерідко їх частка становить майже 50 % енергетичної потреби людини [177, 245].

Жири, за рахунок наявності в їх складі есенціальних (незамінних) жирних кислот, до числа яких належать поліненасичені жирні кислоти, є унікальним джерелом цих кислот. Вони використовуються для біосинтезу в організмі мембранних ліпідів (фосфоліпідів, ефірів холестерину, сфінгомієлінів), а також великої кількості регуляторних речовин (ейкозаноїдів, докозаноїдів). Жири використовують в домашній кулінарії, громадському харчуванні і в харчовій промисловості в якості основи для теплової обробки харчової сировини і виробництва смажених продуктів [92, 93, 203, 257].

На жаль, споживання жирів і жировмісних продуктів дуже часто не буває адекватним, тобто не відповідає фізіологічним потребам організму. Таке нераціональне жирове харчування виникає при надмірному споживанні жирів, зокрема, жирів зі значним вмістом таких жирних кислот, як пальмітинова, або при недостатньому споживанні жирів, які містять есенціальні поліненасичені жирні кислоти, що зумовлює розвиток авітамінозу [13, 312, 318].

Третьою причиною нераціонального жирового харчування є споживання термічно оброблених жирів і жировмісних продуктів. Під час термічної обробки в їх складі утворюються токсичні речовини, так звані продукти термопероксидації. Головним джерелом цих продуктів є ненасичені жирні кислоти, які за умов високих температур (більше 150°C) утворюють шкідливі транс-жирні кислоти, токсичні альдегіди, кетони, епоксиди і перекиси [305, 311].

Перелік токсичних продуктів термопероксидації жирів представлено в роботі Vaskova H. та співавт. Першим продуктом, який утворюється в процесі

термічної обробки жирів, є пероксидні сполуки, зокрема, гідропероксиди (R-ООН) [320]. В експериментах *in vivo* показана висока токсичність гідропероксидів ненасичених жирних кислот, а саме їх ембріотоксичність [266].

В експерименті на мишах було показано, що великі дози пероксиду-метиллінолеату викликають розвиток некрозу лімфоцитів в тимусі та збільшення рівня малонового діальдегіду (МДА) в тимусі, печінці і в крові. Однак, токсична дія пероксидів ненасичених жирних кислот при їх пероральному введенні виявляється лише при застосуванні великих доз, можливо, за рахунок їх дуже швидкого відновлення [218].

За умов термопероксидації при дії високих температур ліпідні пероксиди дуже швидко перетворюються у вторинні продукти розпаду окислених ненасичених жирних кислот, а саме в альдегіди, кетони і транс-ізомери. Зокрема, у науковій праці Abraham K. та співавторами представлена токсикологічна характеристика основних альдегідів, які утворюються при термопероксидації жирів. Акролеїн (акриловий альдегід), який утворюється при дегідратації гліцерину, володіє доволі високою репродуктивною токсичністю. Однак, акролеїн не накопичується в термопероксидних жирах, тому що кипить при температурі +52,7°C. Крім акролеїну, при термопероксидації жирів утворюються і інші летючі продукти, які чинять мутагенний і канцерогенний вплив на організм [201].

За допомогою методів протонного ядерного магнітного резонансу та інфрачервоної спектроскопії з перетворювачем Фур'є, дослідникам Goicoechea E. та співавт. вдалось визначити наявність в термопероксидних жирах значної кількості вторинних продуктів термічного окиснення ненасичених жирних кислот [244].

Особливо токсичними з них є оксигеновані похідні лінолевої кислоти, а саме 9,10-епокси-12-октадецепоат, 12,13-епокси-9-октадецепоат і 9,10-догідрокси-12-октадецепоат, які володіють сильною лейкотоксичною активністю [204, 212, 246, 247].

Токсичними є також усі альдегіди, які утворюються при розпаді пероксидів ненасичених жирних кислот [248,260].

Негативну дію на організм спричиняють і транс-ізомери ненасичених жирних кислот, які утворюються при нагріванні жирів і жировмісних продуктів. Однак, серед 28 відповідних транс-ізомерів кон'югованої лінолевої кислоти (КЛК) лише 2, а саме цис-9,транс-11 і транс-10,цис-12 позитивно впливають на організм тварин [278,303].

Утворюються транс-ізомери кон'югованої лінолевої кислоти (КЛК) в ШКТ жуйних тварин і потрапляють в організм людини з молоком і м'ясом цих тварин. Штучне введення в організм КЛК в дозах 1,7-6,8 г/день протягом 12 тижнів викликало у пацієнтів з надмірною масою тіла зниження вмісту жиру, починаючи з дози 3,4 г/день [304]. Найбільша кількість КЛК знаходиться в молочних продуктах (6-16 г/кг), в м'ясі вміст КЛК є меншим. З двох ізомерів КЛК найбільший вміст встановлено для цис-9,транс-11-форми (88-95 %). Саме цей ізомер володіє протираковою активністю [305].

При нагріванні молока до температур нижче 100°C вміст КЛК збільшується на 19-31 %, тоді як при нагріванні більше 100 °C (при стерилізації) вміст КЛК знижується. Вершкове масло, збагачене КЛК, запобігає розвитку гіперінсулінемії і справляє антидіабетичну дію [231, 252].

G. Ambreen et al. провели на кролях дослідження впливу на стан печінки термопероксидної суміші рослинних олій (соняшникової, рапсової і оливкової), яку вводили з кормом у дозі 1 і 2 мл/кг протягом 16 тижнів. Термопероксидацію здійснювали шляхом 9-разового нагрівання суміші олій по 45 хвилин при температурі 166-180°C. Встановлено, що у кролів, які отримували термопероксидну олію, збільшується маса печінки за рахунок накопичення жиру (стеатоз) і в сироватці крові суттєво зростає рівень печінкових маркерів (трансамінази, лужна фосфатаза), що свідчить про розвиток гепатиту. Тобто розвивається неалкогольний стеатогепатит. Автори довели, що у патогенезі цього неалкогольний стеатогепатит лежить зниження рівня в печінці активності антиоксидантних ферментів (каталази,

супероксиддисмутази і глютатіонпероксидази) і як результат – активація процесів перекисного окислення ліпідів [205].

Останнім часом значно поширилось споживання продуктів швидкого харчування, смажених у фритюрі, так званого «фаст-фуду». Tajner-Czorek A. та співавт. дослідили утворення продуктів термопероксидації в процесі виробництва картоплі фрі при температурі 180 °С. Оцінювали наступні показники фрітюрного жиру: перекисне число, вміст дієнових кон'югатів, епоксидів і продуктів окислення, нерозчинних у петролейному ефірі, через кожні 4 години. З отриманих даних відомо, що в процесі термопероксидації послідовно зростає кислотне число, яке свідчить про гідроліз жиру, значно зростає вміст дієнових кон'югатів (майже в 9 разів), вміст епоксидів (в 5,5 разів) і кількість продуктів, нерозчинних у петролейному ефірі (в десятки разів). Однак, пероксидне число не збільшується, а навіть знижується в декілька разів, що свідчить про дуже швидке руйнування пероксидів за високих температур [316].

На даний час у харчовій промисловості і у домашній кулінарії широко використовують для нагрівання мікрохвильові установки (СВЧ-пічки). При дослідженні впливу на стан оливкової олії термообробки в мікрохвильовій печі (1000 Вт протягом 1-15 хвилин) встановлено зниження рівня вітаміну Е, каротиноїдів і хлорофілу. Вивчення впливу мікрохвильового нагрівання на стан харчових жирів, свідчить про розвиток процесів термопероксидації (збільшення вмісту дієнових кон'югатів, гідропероксидів, транс-ізомерів) залежно від дози опромінення [224, 284].

### **1.3. Вплив антиоксидантів на процеси термопероксидації**

Інгібіторами вільнорадикальних процесів, які відбуваються під час термопероксидації, є антиоксиданти. Дуже часто з цією метою використовують синтетичні антиоксиданти, такі як бутилгідроксианізол (ВНА), бутилгідрокситолуол (ВНТ), третбутилгідрохінон (ТВНҚ), пропілгалат (РG). На

жаль, синтетичні антиоксиданти дуже швидко руйнуються при високій температурі і до того ж, вони ще й токсичні. Більш ефективні і нетоксичні рослинні поліфеноли, які використовують у складі екстрактів з листя оливи, виноградних вичавок, листя лаванди, чаю, прянощів [240, 313].

При додаванні ліофілізованого водного екстракту з листя оливи до соєвої олії в кількості 100 мг/100 г і при нагріванні в мікрохвильовій печі (1000 Вт, 15 хвилин) спостерігали інгібування утворення пероксидів, сповільнення окиснення лінолевої і  $\alpha$ -ліноленової кислот, однак відмічене деяке зниження вмісту  $\gamma$ -токоферолу [284]. Додавання до соняшnikової олії екстрактів різних прянощів (100 мг/100 мл) зберігало вміст вітаміну Е та інгібувало термопероксидацію ненасичених жирних кислот [213]. Більш перспективними для інгібіції термопероксидації ненасичених жирних кислот у жировмісних продуктах виявились препарати біофлавоноїдів. Деякі дослідники вказують на високу захисну дію на ненасичені жирні кислоти при їх нагріванні препаратів каротиноїдів, зокрема  $\beta$ -каротину [204, 293].

#### **1.4. Патологічні ускладнення при споживанні термопероксидних жирів та їх профілактика**

Споживання термопероксидних жирів і жировмісних продуктів (м'яса, риби, молока і молочних продуктів) викликає в організмі розвиток патологічних процесів у різних органах і тканинах [274, 277, 295].

Термопероксидна соняшnikова олія знайшла застосування для моделювання гінгівіту [102], стоматиту [105, 114], коліту, токсичного гепатиту [104], нефриту [275]. Термопероксидна соняшnikова олія при тривалому введенні в організм щурів викликала розвиток в пародонті дистрофічно-запальних процесів, які оцінювали за рівнем зростання активності фермента еластази і вмісту малонового діальдегіду (МДА) [113]. Навіть короточасні (всього 5 днів) аплікації на ясна термопероксидної соняшnikової олії

викликають в яснах розвиток запалення, дисбіозу та зниження рівня неспецифічного імунітету [287].

В експерименті на кролях було показано, що суміш соняшникової, оливкової і ріпакової олій, яку протягом 9 днів по 45 хвилин нагрівали при температурі 160-180 °С, після тривалого (16 тижнів) введення з кормом 1 мл або 2 мл на кг живої маси викликала розвиток токсичного гепатиту. Точніше, виникав стеатогепатит, про що свідчить накопичення в печінці жиру, зростання вмісту МДА, зниження рівня антиоксидантних ферментів (каталази, глутатіонпероксидази, СОД). У сироватці крові цих кролів зростала активність печінкових маркерів трансаміназ і лужної фосфатази при суттєвому зниженні вмісту альбуміну [205].

Пероксидація ліпідів відбувається постійно в органах і тканинах живих організмів як неферментативним, так і ферментативним шляхом, що необхідно для виконання низки фізіологічних функцій [249]. З іншого боку продукти пероксидації шкідливо впливають на стан організму. Цей факт і зумовлює наявність поряд з прооксидантними системами і систем антиоксидантного захисту. До числа останніх належать такі ферменти як супероксиддисмутаза (СОД), яка перетворює дуже реактивний супероксиданіон радикал  $O_2^-$  в менш реактивний перекис водню ( $H_2O_2$ ), і каталаза, яка знешкоджує перекис водню, утворюючи воду і молекулу кисню ( $O_2$ ) [268].

До антиоксидантних відносяться ферменти глутатіонової системи, а саме: глутатіонпероксидаза (Гл-оксидаза), глутатіонредуктаза (Гл-редуктаза) і НАДФ-дегідрогеназа. Перший з цих ферментів відновлює гідроксипероксиду, при цьому глутатіон-S перетворюється в Гл-S-S-Гл. Другий фермент відновлює окиснений глутатіон за допомогою НАДФ· $H_2$ , а третій фермент за рахунок окиснення різних субстратів відновлює окиснений НАДФ у НАДФ· $H_2$  [72].

Крім даних антиоксидантних ферментів існують також небілкові антиоксиданти, наприклад, аскорбінова кислота (вітамін С),  $\alpha$ -токоферол (вітамін Е), біофлавоноїди (вітамін Р) і багато інших сполук як низько- так і високомолекулярних [262, 327].

Одним із проявів патогенної дії на організм продуктів термопероксидації жирів є розвиток локального і системного дисбіозу (дисбіотичного синдрому) [91]. Він розвивається за рахунок зниження рівня антимікробного фермента лізоциму та збільшення проникності гісто-гематичних бар'єрів. Це суттєво збільшує транслокацію бактерій із біотопів (кишківник, ротова порожнина, піхва) в загальний кровообіг (бактеріємія) [94,119]. У крові значно зростає рівень кишкового ендотоксину (ліпополісахариду), який володіє надзвичайно сильною прозапальною активністю [96,323].

На цій підставі А. П. Левицьким було запропоновано використовувати для профілактики патологічних ускладнень від споживання термопероксидних жирів поліфункціональні антидисбіотичні засоби, наприклад, «Квертулін». До складу цих препаратів додатково входять мембранопротектор лецитин, антимікробний фермент лізоцим, соєві ізофлавіони і флаволігнани розторопші (препарат, Лекасил) [107, 108].

В експерименті на щурах було показано, що тривале (2,5 місяці) споживання термопероксидної соняшникової олії у дозі 4 мл/кг викликає розвиток ураження печінки та виникнення гінгівіту. Уведення з кормом поліфункціональних антидисбіотичних засобів достовірно знижує рівень біохімічних маркерів запалення [125, 220].

#### Висновки до розділу 1:

Здійснений аналіз фахової літератури наявно демонструє, що низка уражень слизової оболонки порожнини рота виникає на тлі коморбідної патології. Досить часто захворювання слизової оболонки порожнини рота мають подібну клінічну картину, що зумовлює певні труднощі їх діагностики. Проте вони відрізняються за своєю етіологією та патогенезом, правильне розуміння яких необхідне для раціонального ефективного лікування. Взаємозв'язок уражень слизової оболонки рота і загальносистемних захворювань обумовлений подібністю їх судинних систем, особливістю їх



мікроциркуляції, нервової інервації тощо. Не викликає сумнівів той факт, що між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота і патологією травного тракту існує тісний взаємозв'язок. Таке поєднання патологічних процесів приводить до обтяження перебігу захворювань слизової оболонки порожнини рота. Це викликає певні труднощі їх діагностики та лікування. Подібну специфічність цих уражень необхідно враховувати визначаючи раціональне лікування подібних уражень слизової оболонки рота.

Дані вітчизняних та зарубіжних досліджень свідчать про те, що механізми виникнення та перебігу поєднаних уражень порожнини рота та ШКТ залишаються до кінця не вивченими. Інформація із цього питання хоча і численна, проте часто суперечлива. Тому вивчення процесів, що відбуваються в порожнині рота та травному тракті, є актуальними для стоматології та гастроентерології.

Діагностика захворювань слизової оболонки ротової порожнини вимагає обізнаності у різноманітті елементів ураження, характерних місць локалізації, а також застосування методів дослідження, їх інтерпретації для диференціальної діагностики. Для встановлення правильного діагнозу необхідні знання проявів на слизовій порожнині рота різних патологічних уражень органів та організму пацієнта. Тому стоматолог повинен дотримуватись мультидисциплінарного підходу: своєчасно діагностувати коморбідні стани та скерувувати пацієнта до відповідного фахівця. Вирішальним у постановці діагнозу захворювання слизової оболонки є комплексне обстеження пацієнта з визначенням стану різних систем організму хворого.

У разі вибору раціонального лікування захворювання слизової оболонки порожнини рота слід враховувати також лікування загальносистемного ураження організму. Зокрема, при наявності захворювань ШКТ застосовують відповідне загальне лікування, а також патогенетичну терапію: гіпосенсибілізуючу, стимулюючу, вітамінотерапію, ерадикаційну терапію тощо.

Згідно даних фахової літератури, останнім часом як в Україні, так і у світі, значно поширилось споживання продуктів швидкого харчування, смажених у фритюрі, так званого «фаст-фуду». Вживання жирів і жировмісних продуктів

часто буває нераціональним, тобто не відповідає фізіологічним потребам організму. Таке нераціональне жирове харчування виникає при надмірному споживанні жирів, зокрема, жирів зі значним вмістом таких жирних кислот, як пальмітинова, або при недостатньому споживанні жирів, які містять есенціальні поліненасичені жирні кислоти, що зумовлює розвиток авітамінозу. Проаналізовані результати численних експериментальних досліджень свідчать про патогенний вплив термопероксидної олій (оливкової, соєвої, соняшникової олії) на стан організму, зокрема на ясна, слизову оболонку товстої кишки і печінки, викликаючи розвиток дистрофічно-запальних процесів.

Попередити розвиток патологічних процесів в значній мірі можна шляхом використання різних поліфункціональних антидисбіотичних засобів (як у таблетованих, так і у гелевих формах).

Результати досліджень розділу представлено в наступних публікаціях:

1. Лабуш ЮЗ, Марков АВ. Взаємозв'язок між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та патологією шлунково-кишкового тракту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2):140-144. [86]
2. Левицький А.П., Зубачик В.М., Марков А.В., Пупін Т.І., Лабуш Ю.З. Патогенез і патогенетична профілактика стоматологічних ускладнень при споживанні смаженої олії. Бюлетень XXI читань імені В.В.Підвисоцького. 2022; 58-60. Наукова конференція XXI читань ім. В. В. Підвисоцького (Одеса). [118]

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика груп дослідження та клінічне обстеження хворих

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 форму-згоду на обстеження та проведення досліджень згідно протоколу № 1 від 20 січня 2020 року, який був обговорений та схвалений комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Дослідження проводилися на кафедрі терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти у стоматологічному медичному центрі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на кафедрі клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти та на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у терапевтичному відділенні клінічної лікарні Львівської залізниці. Експериментальні дослідження були проведені у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» місто Одеса.

Проведене лікарями-гастроентерологами ретельне обстеження 276 пацієнтів віком від 20 до 44 років виявило певні захворювання ШКТ (рис. 2.1), зокрема хронічні гастрити у 112 обстежених (40,58%, ДІ = 34,87-46,43), гастродуоденіти – у 54-х (19,57%, ДІ = 15,11-24,45), виразкову хворобу шлунка

та дванадцятипалої кишки – у 63-х (22,83%, ДІ = 18,07-27,96), коліти та ентероколіти – у 47-ми (17,03%, ДІ = 12,83-21,68).

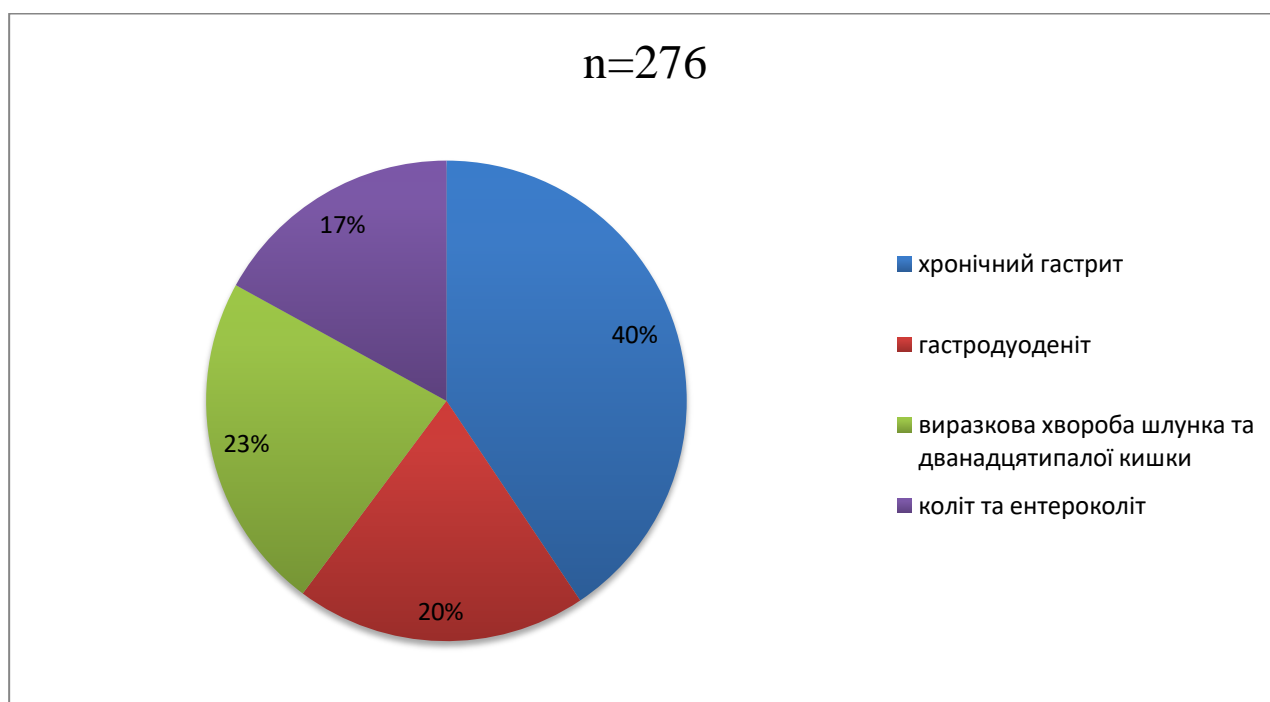


Рисунок 2.1 – Розподіл обстежених за нозологічною формою захворювань шлунково-кишкового тракту (%)

Під час опитування було визначено, що ці пацієнти вживають значну кількість продуктів з термопероксидними оліями, смажену їжу, віддають перевагу харчуванню в ресторанах, фаст-фудах.

У частини пацієнтів (141 особа, що склало 51,09%, ДІ = 45,2-56,96 від загального числа обстежених) було відмічено в анамнезі та скаргах певні прояви захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР).

Для з'ясування впливу термопероксидних олій на організм пацієнтів, в тому числі на СОПР, проведено опитування за розробленою нами анкетною на основі згрупування та виділення провідних факторів, що сприяють виникненню захворювань ШКТ під впливом нераціонального харчування (Додаток Б).

За допомогою анкетно-опитувального методу було оцінено особливості структури харчування обстежених осіб з проявами стоматиту. Даний метод дозволяв оцінити кількість спожитої їжі та тижневий моніторинг добового

раціону пацієнтів. В подальшому розраховували хімічний склад та енергоцінність раціону за спеціалізованими довідковими таблицями [77]. Це дозволило виявити особливості спрямованості харчування даної категорії хворих, зокрема, підвищений рівень споживання смаженої (термопероксидної) соняшникової олії.

В подальшому у цих пацієнтів було більш ретельно обстежено порожнину рота і виявлені певні хронічні захворювання СОПР. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вікова група молодого віку – від 20 до 44 років включно; пацієнти, які мали різні захворювання ШКТ, підтверджену обстеженням у лікаря гастроентеролога, клінічні прояви СОПР, добровільної поінформованої згоди пацієнта із планом лікувально-профілактичних заходів.

Критеріями виключення з дослідження були: наявність поєднаних загальносоматичних захворювань; вагітність; проведення імунокорегувальної терапії за 2 місяці до початку дослідження, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Клінічне обстеження включало опитування хворого (визначення скарг, з'ясування анамнезу хвороби і життя), проведення пальпації, за показами перкусії і зондування та ретельний огляд СОПР при штучному освітленні. Виявляли скарги на відчуття болю в ділянці язика та СОПР (при прийомі їжі, розмові), печіння, поколювання, стягування, оніміння, сверблячки, порушення смаку. З'ясовували характер болю, причину його виникнення, час виникнення та його тривалість, локалізацію, розповсюдженість. Уточнювали чи були наявні раніше подібні ураження СОПР, їх лікування та ефективність. Особливу увагу приділяли зв'язку уражень слизової оболонки порожнини рота з основним захворюванням та його рецидивами. Враховували рівень гігієни порожнини рота та володіння навичками по її догляду. Виявляли наявність шкідливих звичок.

Об'єктивний візуальний огляд СОПР проводили за топографічними зонами згідно рекомендацій ВООЗ [137]. Враховували рельєф слизової оболонки, її колір, ступінь вологості, цілісність анатомічних утворень,

наявність патологічних елементів ураження на губах, СОПР, язика, піднебінні тощо. Проводили пальпацію елементів ураження та лімфатичних вузлів. Діагностику захворювань СОПР проводили за загальноприйнятою в Україні «Систематикою захворювань слизової оболонки порожнини рота», запропонованою М.Ф.Данилевським і співавторами [43].

Для оцінки ступеня тяжкості хронічного рецидивного стоматиту застосовували наступні клінічні критерії:

*Легка форма:*

- рецидиви афт виникають один раз на кілька років.

*Середньотяжка форма:*

- рецидиви афт виникають 1-3 рази на рік.

*Тяжка форма:*

- рецидиви афт виникають 4 і більше разів на рік;

- афта переходить у виразку.

- гіперпластичний глосит. Наліт на язиці при виразковій хворобі шлунку.

Для об'єктивної оцінки стану порожнини рота також визначали рівень інтенсивності карієсу зубів (індекс КПВ), рівень гігієни порожнини рота, стан пародонта, наявність можливих аномалій зубощелепної системи.

Оцінку гігієнічного стану ротової порожнини проводили за допомогою спрощеного індексу Green-Vermilion – ОНІ-S (1964), який визначає наявність зубного нальоту і зубного каменю у фронтальних та бокових ділянках щелеп. Обстежували вестибулярну поверхню 11, 16, 26, 31 зубів та язикову поверхню 36, 46 зубів після фарбування їх розчином Шиллера-Писарева. Гігієнічний індекс оцінювали за 3-бальною системою [44].

## **2.2. Біохімічні методи дослідження**

З метою вивчення функціонального стану органів і систем організму в ротовій рідині хворих та в гомогенатах тканин і сироватці крові експериментальних тварин визначали наступні біохімічні показники наявності

патологічного процесу, а саме: активність еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, уреазі, лізоциму, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), ступінь дисбіозу.

Стан запально-дистрофічних процесів в організмі хворих та тварин визначали за характером змін рівня біохімічних маркерів, а саме за активністю протеолітичного фермента еластази та вмістом МДА. Стан антиоксидантних систем визначали за активністю фермента каталази, а стан прооксидантних (вільнорадикальних) систем за вмістом МДА [101, 113]. Рівень бактеріального обміненія визначали за активністю бактеріального фермента уреазі, а стан неспецифічного імунітету за рівнем активності лізоциму, використовуючи бактеріолітичний метод. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [124]. За співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [109].

В сироватці крові експериментальних тварин, крім вищеназваних показників, визначали вміст глюкози, тригліцеридів, загального холестерину, активність печінкових маркерів: аланінамінотрансферази (АЛТ) [89] і лужної фосфатази (ЛФ) [100].

### **2.3. Імунологічні методи дослідження**

З метою визначення стану місцевого гуморального імунітету порожнини рота проводили дослідження вмісту імуноглобулінів sIgA, mIgA, IgG, IgM в ротовій рідині. Забір нестимульованої ротової рідини здійснювали у фіксований час, вранці, натще. Пацієнтам пропонували прополоскати порожнину рота охолодженою кип'яченою водою. Потім через 30 хвилин проводили забір ротової рідини шляхом спльовування по 4 мл у пластикові стерильні пробірки, що герметично закриваються. Зібрану ротову рідину доставляли в лабораторію, центрифугували при 1500 об/хв. протягом 10 хв. Рідку фазу відбирали за допомогою піпетки. Імуноглобуліни визначали методом радіальної імунодифузії

в агарі за Mancini у модифікації Simmons [45] з використанням діагностикумів фірми НПО «Мікроген» (антисироваток проти sIgA, mIgA, IgG, IgM і мікропланшетів фірми Hyland (США). Облік реакції проводили безграфічним методом розрахунку концентрації імуноглобулінів. Визначення sIgA, mIgA, IgG, IgM методом радіальної імунодифузії за Mancini et al, оснований на тому, що зразки ротової рідини поміщують у лунки агару, який містить антитіла до Ig одного з класів sIgA, mIgA, IgG, IgM у відомій концентрації. Імуноглобуліни, дифундуючи з лунок в агар, при взаємодії з відповідними антитілами утворюють кільця преципітації, розмір яких знаходиться в тісній залежності від вмісту в сироватці обстежуваного Ig того чи іншого класу. Рівень Ig відображує функціональний стан В-клітинної ланки імунної системи у відповідь на стимуляцію організму антигенними подразниками [89].

#### **2.4. Експериментальні методи дослідження**

Експериментальні дослідження впливу термопероксидних жирів на стан організму і окремих органів здійснювали на білих щурах лінії Вістар, які утримувались у віварії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН» з урахуванням існуючих рекомендацій [68].

Всього було проведено 7 експериментальних серій дослідів на 203 щурах.

**I-а серія.** 41 щур (7 місяців, жива маса 238-253 г), яких було поділено на 6 груп: 1-а – контроль, 2-а, 3-я, 4-а, 5-а і 6-а групи отримували з кормом термопероксидну соняшникову олію (ТПСО) в дозі 1 мл на щура щоденно протягом 75 днів. Щурі 3-ої групи, починаючи з 31 дня досліду, отримували з кормом препарат «Квертулін» в дозі 300 мг/кг протягом 45 днів. Щурі 4-ої групи отримували препарат Леквін, 5-ої групи – препарат Лекасил і щурі 6-ої групи – отримували препарат Лізоцим-форте. Всі препарати щурі отримували в таких же дозах, як і «Квертулін».

Евтаназію щурів здійснювали на 76-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Виділяли СОПР, а



саме щоки, ясна; шлунок, слизові оболонки тонкої і товстої кишок. В гомогенатах цих тканин визначали активність еластази, уреаз, лізоцима, каталази, вміст МДА, розраховували індекс АПІ і ступінь дисбіозу.

В *1-й серії* експериментів використовували ТПСО, яку отримували нагріванням при температурі 110-115 °С в присутності іонів міді протягом 2-х годин.

**II серія** (35 щурів, 13 місяців, середня жива маса 252±15 г). Всього було 7 груп: 1-а – контроль, 2-а отримувала оральні аплікації звичайної соняшникової олії (СО) в дозі 0,5 мл на щура протягом 5 днів, 3-я група отримувала оральні аплікації 0,5 мл ТПСО, 4-а – 0,5 мл високоолеїнової соняшникової олії (ВОСО), 5-а – 0,5 мл термопероксидної високоолеїнової соняшникової олії (ТПВОСО), 6-а – 0,5 мл вершкового масла (ВМ) і 7-а – 0,5 мл термопероксидного вершкового масла (ТПВМ).

Термопероксидацію жирів в серії № 2 робили при температурі +125 °С в присутності 1,5 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %-ного) протягом 60 хвилин.

Визначали жирнокислотний склад жирів [Левицкий А. П., 2015], а в гомогенаті СОПР визначали біохімічні маркери запалення і дисбіозу.

**III серія** дослідів (25 щурів, 12 місяців, середня жива маса 220±15 г). 5 груп: 1-а – контроль, 2-а – отримувала аплікації соняшникової олії (СО) в дозі 0,5 мл на щура протягом 3 днів, 3-я – 0,5 мл термопероксидної соняшникової олії (ТПСО), 3 дні, 4-а – 0,5 мл соняшникової олії, 5 днів, 5-а – 0,5 мл ТПСО, 5 днів.

Термопероксидацію соняшникової олії робили при 150 °С в присутності 1,5 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %-ного) протягом 60 хвилин.

В гомогенаті слизової оболонки порожнини рота (СОПР) визначали біохімічні маркери запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів.

**IV серія** (30 щурів, 5 місяців, середня жива маса 210±13 г). 5 груп: 1-а – контроль, 2-а – ТПСО, 0,5 мл, аплікації на СОПР, 5 днів, 3-я – ТПСО + фітогель «Квертулін», 4-а – ТПСО + фітогель «Біотрит», 5-а – ТПСО + фітогель «Дубовий».

Оральні аплікації фітогелів робили щоденно в дозі 0,5 мл на щура (за 30 хвилин до аплікації ТПСО) протягом 5 днів.

Термопероксидацію соняшnikової олії здійснювали при +180 °С в присутності 1,5 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %-ного) протягом 60 хвилин.

В сироватці крові визначали вміст глюкози, тригліцеридів (ТГ), холестерину, МДА, активність АЛТ, ЛФ, еластази, каталази, уреаз, лізоцима. В СОПР визначали рівень еластази, МДА, уреаз, лізоцима, каталази.

**V серія** (40 щурів, 15 місяців, середня жива маса 280±12 г). Бджолина отрута і гель на карбоксиметилцелюлози Na-солі (КМЦ) 5 мг/мл по 0,5 мл на щура одноразово (9 мг/кг).

Евтаназію робили на 1-й, 3-й, 7-й і 12-й день. В гомогенаті СОПР визначали активність еластази, уреаз, лізоцима, каталази і вміст МДА.

**VI серія** (14 щурів, 13 місяців, середня жива маса 310±15 г). Індометацин інтрагастрально в дозі 10 мг/кг одноразово.

Евтаназію робили на 3-й день. В гомогенаті СОПР визначали активність еластази, уреаз, лізоцима, каталази і вміст МДА.

**VII серія** (18 щурів, 330±16 г).

Застосовували ліпополісахарид (ЛПС) з E. coli O1H:B4, 500 тисяч ендотоксिनних одиниць в 1 мг (виробник «Sigma», США) в складі гелю КМЦ (33 мкг/мл), доза ЛПС 0,5 мл гелю на щура (50 мкг/кг).

Евтаназію здійснювали через 24 години. В гомогенаті СОПР визначали активність еластази, уреаз, лізоцима, каталази і вміст МДА.

**Використані в роботі матеріали, лікувально-профілактичні засоби і реактиви:**

Процеси термопероксидації досліджували, використовуючі наступні жирові продукти:

– **соняшникова олія** (СО) нерафінована «Смак сонця», виробник ФОП «Марченко В. В.», Україна;

– *високоолеїнова соняшникова олія* (ВОСО) нерафінована «Оливка», виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна, за ТУ У 15.4-13903788-36-2002, гігієнічний висновок № 05.03.02-06/10635 від 26.02.2013 р.;

– *вершкове масло* (ВМ) 82 %, виробник ВКФ «Агромарін», Україна.

В якості лікувально-профілактичних засобів було використано:

– *Квертулін* (кверцетин + інулін + цитрат кальцію), таблетована форма, таблетка 600 мг, містить 5 мг кверцетину, ТУ У 10.8-13903778-040:2012, гігієнічний висновок № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012 р., виробник НВА «Одеська біотехнологія» [107];

– *Леквін* (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію), таблетована форма, таблетка 600 мг, містить 5 мг кверцетину і 100 мг лецитину, ТУ У 10.8-37420386-003:2016, гігієнічний висновок № 05.03.02-08/8400 від 21.03.2016 р., виробник ТОВ «Біохімтех» [122];

– *Лекасил* (лецитин + вичавки насіння розторопші + інулін + цитрат кальцію), таблетована форма, таблетка 600 мг, ТУ У 10.8-37420386-005:2017, гігієнічний висновок № 602-123-20-2/12102 від 25.04.2017 р., виробник ТОВ «Біохімтех» [90];

– *Лізоцим-форте* (лізоцим + кверцетин + інулін + желатин + цитрат кальцію), таблетована форма, таблетка 600 мг, містить 10 мг лізоциму і 5 мг кверцетину, ТУ У 10.8-37420386-004:2016, гігієнічний висновок № 602-123-20-2/5734 від 12.12.2016 р., виробник ТОВ «Біохімтех» [126, 134];

– *мукозо-адгезивний фітогель «Квертулін»*, в 1 г гелю міститься 10 мг кверцетину, ТУ У 20.4-13903778-032:2012, гігієнічний висновок № 05.03.02-07/5025 від 05.02.2013 р., виробник ТОВ «Біохімтех» [107];

– *мукозо-адгезивний фітогель «Біотрит»*, містить сік з паростків пшениці, ТУ У 20.4-13903778-032:2012, гігієнічний висновок № 05.03.02-07/43417 від 03.07.2014 р., виробник ТОВ «Біохімтех» [116];

– *мукозо-адгезивний фітогель «Дубовий»*, містить екстракт деревини дуба, ТУ У 20.4-13903778-32:2012, гігієнічний висновок № 602-123-20-2/11705 від 20.04.2017 р., виробник ТОВ «Біохімтех» [123].

Для виготовлення вищеназваних засобів використовували:

- кверцетин виробництва «Merck» (ФРН);
- лізоцим яєчного білка «Afilact» виробництва «Chr. Hansen» (Данія);
- інулін з коріння цикорію виробництва «Consucra Groupe Warcoing S.» (Бельгія);
- лецитин соняшниковий виробництва НВА «Одеська біотехнологія» (Україна);
- карбоксиметилцелюлоза Na-сіль (КМЦ) харчова, виробник РФ.

Усі таблетовані форми лікувально-профілактичних засобів випускаються НВА «Одеська біотехнологія» і ТОВ «Біохімтех» у флаконах по 60 штук.

Усі мукозо-адгезивні фітогелі випускаються ТОВ «Біохімтех» по 50 мл у флаконах з дозатором.

Перелік лабораторного обладнання:

- хроматомаспектрометр фірми «Shimadzu» (Японія);
- спектрофотометр UV-2140 фірми «Shimadzu» (Японія);
- ультратермостат
- рефрижераторна центрифуга
- інше лабораторне обладнання (ваги, рН-метр, дистильатор, сушильна шафа, холодильник).

Для проведення біохімічних аналізів використовували спеціальні набори, а також необхідні реактиви вітчизняного і закордонного виробництва.

### **Методика проведення термопероксидації харчових жирів**

Пристрій для проведення термопероксидації жирів складався з електроплитки, ємності з гліцерином, штативу для великих пробірок, терморегулятора і термометра зі шкалою до 250 °С (рис. 2.1).

Процес термопероксидації проводили при температурі +115 °С, +125 °С, +150 °С і +180 °С. Тривалість процесу становила 60 хвилин.

## **2.5. Методика профілактики та комплексного лікування пацієнтів із захворюванням слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних хвороб травного тракту**

Ефективність запропонованого нами методу лікування пацієнтів із захворюваннями СОПР на фоні хронічних захворювань ШКТ, обумовлених надмірним споживанням термопероксидної соняшникової олії, оцінювали за показниками клінічних, біохімічних та імунологічних досліджень безпосередньо після лікування у порівнянні з аналогічними підгрупами хворих, яким проводили терапію традиційним методом та через 3, 6 і 12 місяців спостереження.

Для проведення порівняльного дослідження ефективності проведених методів лікування усі пацієнти з ураженнями СОПР були рівноцінно поділені на дві підгрупи: основну та порівняльну. Контрольну групу склали 65 практично здорових осіб (відповідно 30 і 35 пацієнтів), яким попередньо проведено лікування поодиноких каріозних уражень зубів) аналогічного вікового періоду (від 20 до 44 років) із санованою порожниною рота та відсутністю захворювань СОПР і пародонта.

У обох підгрупах (основній та порівнювальній) пацієнтам було проведено комплексне етіопатогенетичне лікування захворювань ШКТ. Його призначали лікарі-гастроентерологи відповідно до стандартних протоколів клінічного ведення хвороби. У разі необхідності були проведені консультації суміжних фахівців (лікаря-терапевта, ендокринолога, невролога, алерголога тощо) з призначенням препаратів системної дії (імунокоригувальних препаратів, антигістамінних, седативних, вітамінних комплексів) за індивідуальними показаннями. У разі необхідності лікарем-гастроентерологом було призначене необхідне загальне лікування. Дуже важливим елементом лікування було виключення з дієти широкого вживання термопероксидних олій.

Пацієнтам обох підгруп дослідження було проведене ретельне обстеження порожнини рота з оцінкою стану зубів, пародонта і слизової оболонки рота загалом. Була визначена раціональна гігієна порожнини рота та

проведено професійне контрольоване чищення зубів. Проведено навчання пацієнтів особливостям індивідуальної гігієни порожнини рота (чищення зубів та очищення поверхні язика) рекомендованими предметами і засобами з наступним контролюванням цих дій. Після проведення професійної гігієни порожнини рота хворим призначали індивідуальні засоби догляду за порожниною рота. Індивідуальну гігієну порожнини рота рекомендували проводити за допомогою зубної пасти, зубної щітки, ополіскувача і флосів.

Місцеве лікування у пацієнтів обох підгруп було однаковим і проведено нами відповідно до протоколів лікування затверджених МОЗ України [179]. Воно включало в себе застосування антисептичних, знеболювальних, протизапальних та стимулюючих регенерацію та епітелізацію афт препаратів.

Відповідно до дизайну клінічного дослідження пацієнтам основної підгрупи додатково застосовували аплікацію запропонованого автором фітогелю – поліфункціонального антидисбіотичного засобу, який містить пребіотик інулін і біофлаваноїд кверцетин, в дозі 0,5-1,0 г за 20-40 хв. до прийому їжі (Патент 151565 Україна, “Спосіб використання термопероксидних жирів в харчуванні”).

Для посилення дії аплікацій запропонованого фітогелю пацієнтам за 30 хвилин до її здійснення призначали одну таблетку препарату «Квертулін» (600 мг, під язик), другу таблетку – через 6 годин і третю – через 12 годин. Тривалість лікування становила 10 днів. Використовували препарат «Квертулін» виробництва НВА «Одеська біотехнологія» (Україна). З метою профілактики, у подальші терміни диспансерного нагляду пацієнтам основної підгрупи рекомендували курсовий прийом «Квертуліну» кожні 3 місяці після лікування.

Враховуючи алергічну природу хронічного рецидивного афтозного стоматиту пацієнтам призначали гіпосенсибілізуювальну терапію протягом 3-4 тижнів зі зміною антигістамінних препаратів відповідно до стандартної схеми їх застосування [23].

Для усунення м'якого зубного нальоту, слизу, продуктів розпаду та покращення мікроциркуляції слизової оболонки порожнини рота хворим рекомендували проводити зрошення порожнини рота ополіскувачем «Біотрит-3»

(температура  $+38^{\circ}\text{C}$  під мінімальним тиском від 206 до 210 кПа протягом 10 хвилин, курсом 8-10 процедур щоденно) за допомогою портативного іригатора MEDICA + PROWATER CLEAN 7.0 (Японія) або LD-A3 "Little Doctor" (Японія).

З метою здійснення гігієни порожнини рота хворим основної підгрупи рекомендували застосування зубної пасти і ополіскувача DENTAID XEROS фірми DENTAID (Іспанія) з активними речовинами: яблучна кислота, ксиліт і фторид натрію. Їхніми властивості є наступні: яблучна кислота (1%) сприяє підвищенню природної секреції слини; ксиліт підвищує слиновиділення, утворює комплекси з кальцієм, які покращують процеси мінералізації емалі та подавляє життєздатність *Streptococcus mutans* внаслідок відсутності у цих бактерій ферментів, що розщеплюють ксиліт; фторид натрію сприяє процесам ремінералізації емалі та пригнічує ріст патогенної мікрофлори. Для глибокого та обережного чищення зубів рекомендували застосування м'якої зубної щітки «Colgate». Для очищення язика від нальоту рекомендували застосування спеціальних язикочисток.

## 2.6. Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз [146] отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми RStudio v. 1.4.1106. Отримані результати були представлені у вигляді:

- середніх величин та їх середньоквадратичних похибок ( $M \pm m$ ) – оскільки критерій Шапіро-Уїлка засвідчив наявність гаусівського розподілу,
- відсотків з 95 % довірчим інтервалом (ДІ), який розраховувався методом Фішера.

При проведенні оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах використано:

- t - критерій Стюдента – для двох груп з гаусівським розподілом;
- критерій  $\chi^2$  (ксі-квадрат) – при порівнянні часток.

Результати досліджень розділу представлено в наступних публікаціях:

1. Лабуш Ю.З. Розвиток стоматита у щурів, які вживали переокиснену соняшникову олію. Вісник стоматології. 2018;28(2):17-20. [85]
2. Левицький А.П., Зубачик В.М., Марков А.В., Пупін Т.І., Лабуш Ю.З. Патогенез і патогенетична профілактика стоматологічних ускладнень при споживанні смаженої олії. Бюлетень XXI читань імені В.В.Підвисоцького.2022; 58-60. Матеріали наукової конференції XXI читань ім. В. В. Підвисоцького (Одеса). [118]



**РОЗДІЛ 3**  
**РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ**  
**ДОСЛІДЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**  
**СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**  
**НА ФОНІ УРАЖЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

**3.1. Клінічна та індексна оцінка стану слизової оболонки порожнини рота у осіб груп дослідження**

З метою аналізу поширеності та структури захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) у хворих з патологією травного тракту було обстежено 276 хворих: 112 обстежених з гастритом, 54 – з гастродуоденітом, 63 – з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, 47 – з колітом та ентероколітом.

У результаті обстеження цих хворих було встановлено різні ураження СОПР у 141 хворого, що становило 51,09%, ДІ = 45,2-56,96.

Розподіл захворювань СОПР у обстежених пацієнтів з хронічними захворюваннями ШКТ представлений в таблиці 3.1.

Так, у 41 особи з 112 із хронічними гастритами діагностовано ураження СОПР, що склало 36,61%, ДІ = 27,97-45,71 . Різні ураження СОПР встановлені у 29 з 54 із гастродуоденітами (53,70%, ДІ = 40,43-66,72), у 24 з 63 із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки (38,10%, ДІ = 26,59-50,33) та у всіх 100% (ДІ = 97,97-97,97) хворих з колітами та ентероколітами. Таким чином, одночасно з розвитком коліту та ентероколіту відбуваються патологічні зміни в СОПР хронічного характеру.

Привертає увагу те, що у структурі захворювань СОПР при хронічних ураженнях ШКТ переважає хронічний рецидивний афтозний стоматит (від 31,0 до 48,8% випадків).

Таблиця 3.1 – Розподіл захворювань СОПР у обстежених пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (%)

Нозологічна форма	Хронічний гастрит (n = 112)		Гастроудоденіт (n = 54)		Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (n = 63)		Коліт та ентероколіт (n = 47)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральний стоматит (n=37)	11	26,8	9	31,0	5	20,8	12	25,5
Гіперпластичний глосит (n=27)	6	14,6	5	17,2	3	12,6	13	27,7
Десквамативний глосит (n=22)	4	9,8	6	20,8	5	20,8	7	14,9
Хронічний рецидивний афтозний стоматит (n=55)	20	48,8	9	31,0	11	45,8	15	31,9
Всього	41	36,6	29	53,7	24	38,1	47	100

При обстеженні 141 пацієнта з проявами хронічних уражень ШКТ на СОПР встановлені наступні захворювання: хронічний катаральний стоматит (у 37 обстежених, що склало 26,24%, ДІ = 19,34-33,79), гіперпластичний глосит (у 27 хворих – 19,15%, ДІ = 13,1-26,03), десквамативний глосит (у 22 хворих – 15,60%, ДІ = 10,11-22,03) і хронічний рецидивний афтозний стоматит (у 55 хворих – 39,01%, ДІ = 31,14-47,17).

Для проведення порівняльного дослідження ефективності проведених методів лікування усі пацієнти з ураженнями СОПР були рівноцінно поділені на дві підгрупи: основну та порівняльну.

Розподіл пацієнтів за підгрупами та статтю наведений в таблицях 3.2, 3.3, 3.4, 3.5.

Таблиця 3.2 – Розподіл хворих на хронічний катаральний стоматит за клінічними підгрупами та статтю (%)

Групи обстежених	Хронічний катаральний стоматит				Середній вік хворих (років)	Загальна кількість пацієнтів	
	Жінки		Чоловіки			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
Основна підгрупа	11	29,73	9	24,32	32,87	20	54,05
Підгрупа порівняння	9	24,32	8	21,62	35,31	17	45,95
Всього	20	54,05	17	45,95	34,09	37	100,0

Таблиця 3.3 – Розподіл хворих на гіперпластичний глосит за клінічними підгрупами та статтю (%)

Групи обстежених	Гіперпластичний глосит				Середній вік хворих (років)	Загальна кількість пацієнтів	
	Жінки		Чоловіки				
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Основна підгрупа	6	22,22	9	33,33	37,43	15	55,56
Підгрупа порівняння	4	14,81	8	29,63	34,59	12	44,44
Всього	10	37,04	17	62,96	36,01	27	100,0

Таблиця 3.4 – Розподіл хворих на десквамативний глосит за клінічними підгрупами та статтю (%)

Групи обстежених	Десквамативний глосит				Середній вік хворих (років)	Загальна кількість пацієнтів	
	Жінки		Чоловіки				
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Основна підгрупа	7	31,82	5	22,73	30,77	12	54,55
Підгрупа порівняння	5	22,73	5	22,73	33,54	10	45,45
Всього	12	54,55	10	45,45	32,16	22	100,0

Таблиця 3.5 – Розподіл хворих з хронічним рецидивним афтозним стоматитом за клінічними підгрупами та статтю (%)

Групи обстежених	Хронічний рецидивний афтозний стоматит				Середній вік хворих (років)	Загальна кількість пацієнтів	
	Жінки		Чоловіки			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
Основна підгрупа	29	72,5	11	27,5	32,25	40	72,73
Підгрупа порівняння	10	66,67	5	33,33	35,67	15	27,27
Всього	39	70,9	16	29,1	33,96	55	100,0

Під час проведення даного клінічного дослідження під спостереженням знаходились 55 хворих з проявами хронічного рецидивного афтозного стоматиту на фоні уражень травного тракту.

Відповідно до даної оцінки ступеня тяжкості у 49 (89,09%, ДІ = 79,59-95,88) з 55 обстежених пацієнтів був діагностований легкий ступінь тяжкості хронічного рецидивного афтозного стоматиту. Лише у 6 (10,91%, ДІ = 4,12-20,41) була діагностована його середньотяжка форма.

При стоматологічному обстеженні 41 хворого на хронічний гастрит пацієнти скаржилися на зміни смакової чутливості язика, печіння, сухість у роті, рясний наліт язика, відчуття «ошпареності» і болю у язиці, наявність ерозій. При огляді у 4 пацієнтів (9,76%, ДІ = 2,69-20,57) на спинці язика були виявлені ділянки атрофії ниткоподібних сосочків, їх десквамації, що чергувались з такими гіпертрофії ниткоподібних сосочків. Вони були позбавлені нальоту, більш насиченого червоного кольору і безболісні при пальпації. Ниткоподібні сосочки відсутні, а грибоподібні – дещо збільшені у розмірах, що відповідало клінічній картині

десквамативного глоситу. У частини хворих подібні ділянки десквамації були також виявлені на слизовій оболонці задніх ділянок щік.

У окремих хворих (5 осіб, що склало 12,20% з 41, ДІ = 4,09-23,81) виявлені скарги на відчуття сухості порожнини рота, печіння кінчика язика. Слід відмітити, що ці прояви мали суб'єктивний характер, оскільки проба при відкриванні рота виявляла задовільну кількість слини, яка виділялася в рот. Ці прояви можна віднести до симптомів глосодинії, що підтверджувалося зниження піднебінного та глоткового рефлексів, зміною смакової чутливості язика, тремором язика, змінами чутливості шкіри на підборідді. Виразних змін слизової оболонки язика у них не виявлено.

У 6 пацієнтів (14,63%, ДІ = 5,63-26,93) спинки язика були вкриті нальотом біло-сірим, іноді – темним нальотом. («обкладений язик»), після видалення якого виявлені гіперемовані ділянки слизової оболонки спинки язика. Наліт у разі погіршення стану гастриту був більш темного кольору. Виражений набряк язика, відбитки зубів на кінчику та бокових поверхнях язика. Виявлена гіпертрофія грибоподібних сосочків язика у вигляді яскраво-червоних точок. Клінічно був діагностований гіперпластичний глосит (рис 3.1).



Рисунок 3.1 – Фотографічне зображення язика хворого К., 37 років. Амбулаторна картка №25 (діагноз: хронічний гастрит; гіперпластичний глосит. набряк язика, наліт)

У 11 (26,83%, ДІ = 14,55-41,26) пацієнтів виявлений хронічний катаральний стоматит. Хворі скаржились на незначний біль і неприємні відчуття в ділянці ураження слизової оболонки порожнини рота. Іноді хворі відмічали утруднення при прийманні їжі та розмові. Звертало на себе увагу несанований стан порожнини рота з наявними каріозними порожнинами, неякісними реставраціями та значними відкладенням зубного каменю. Ділянки гіперемії з синюшним відтінком виявлені на слизовій оболонці щік, губ, язика, піднебіння, малоболісні при пальпації. Виражений набряк майже усієї слизової оболонки порожнини рота, відбитки зубів, наліт білуватого кольору на спинці язика. Регіонарні лімфатичні вузли збільшені і болячі при пальпації.

У 20 (48,78%, ДІ = 33,77-63,9) пацієнтів виявлені прояви хронічного рецидивного стоматиту. Пацієнти відмічали появу болючих афт на різних ділянках слизової оболонки порожнини рота, які загоювались після застосування полоскань антисептиками та застосування анестетиків протягом 2-3 тижнів.

Обстеження 112 хворих на хронічний гастрит показало, що у більшості з них – у 107 (95,54 %, ДІ = 90,95-98,56) пацієнтів були виявлені захворювання пародонта, а саме генералізований пародонт. Таку високу частоту захворювання пародонта можна пояснити впливом захворювання шлунка, а саме гастритом.

Наявність захворювання пародонта впливало на стан гігієни порожнини рота, вона була значно погіршена: індекс гігієни становив у середньому 2.14, що відповідало поганому стану гігієни порожнини рота. Такий стан гігієни міг також впливати на появу інших уражень слизової оболонки.

У 27 пацієнтів був діагностований гастродуоденіт. На цьому фоні у пацієнтів виникали різні ураження слизової оболонки порожнини рота. Зокрема у 9 осіб (33,33%, ДІ = 17,14-51,87) були виявлені прояви катарального стоматиту. Ділянки гіперемії слизової оболонки порожнини рота локалізувалися на слизовій оболонці щік та язика. Вони були малоболісними при пальпації та подразненні. У 5 (18,52%, ДІ = 6,42-35,04) пацієнтів на слизовій оболонці язика було виявлено гіпертрофію ниткоподібних сосочків з рясним нальотом та гіпертрофію грибоподібних сосочків, які підвищуються над рівнем слизової оболонки язика у вигляді яскраво-червоних

точок – гіперпластичний глосит (рис. 3.2). У 6 пацієнтів (22,22 %, ДІ = 8,86-39,49) на слизовій оболонці язика виявлені різні форми ділянок десквамації та гіпертрофії ниткоподібних сосочків навколо них. На ділянках, позбавлених ниткоподібних сосочків, виділялись гіпертрофовані грибоподібні сосочки які мали більш насичений червоний колір – десквамативний глосит. У 9 пацієнтів (33,33 %, ДІ = 17,14-51,87) були виявлені афти на слизовій оболонці щік та нижньої губи. Пацієнти відмічали виникнення подібних афт раніше, які самостійно загоювалися після полоскання антисептиками та настоями лікарських трав. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені і болісні.



Рисунок 3.2 – Фотографічне зображення язика хворої Б., 35 років. Амбулаторна картка №27 (діагноз: хронічний гастродуоденіт; гіперпластична форма десквамативного глоситу).

Наявність захворювань пародонта впливала на стан гігієни порожнини рота, вона була значно погіршена: індекс гігієни становив у середньому 2,14 бали, що відповідало поганому стану гігієни порожнини рота та могло також впливати на появу інших уражень слизової оболонки.



У 24 пацієнтів була діагностована виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки. Найчастіше у 11 (45,83%, ДІ = 26,76-65,57) з них був виявлений хронічний рецидивний афтозний стоматит. Афти локалізувалися на слизовій оболонці щік та губ і мали класичний вигляд: ерозії, покриті фібринозним нальотом та оточені вінчиком гіперемії слизової. Пацієнти відмічали виникнення афт в період загострення виразкової хвороби. Спеціального лікування вони не застосовували. У 5 (20,83%, ДІ = 7,32-38,95) пацієнтів були виявлені ділянки гіперемії із синюшним відтінком на слизовій оболонці щік та піднебіння, при пальпації мало болісні. Також у 5 (20,83%, ДІ = 7,32-38,95) пацієнтів був виявлений десквамативний глосит (рис. 3.3). У 3 (12,50%, ДІ = 2,58-28,34) пацієнтів був виявлений рясний наліт біло-сірого іноді темного кольору, кількість якого зростала у разі загострення захворювання травного тракту. Також у 6 (25%, ДІ = 10,11-43,84) пацієнтів відмічені відчуття поколювання кінчика язика, зміни смакової та больової чутливості (рис. 3.4).



Рисунок 3.3 – Фотографічне зображення язика хворої С., 42 роки. Амбулаторна картка №131 (діагноз: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки; гіперпластичний глосит).



Рисунок 3.4 – Фотографічне зображення язика хворої Л., 38 років. Амбулаторна картка №96 (діагноз: виразкова хвороба шлунку; гіперпластичний глосит. Наліт на язиці).

Обстеження порожнини рота 63 хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки показало наявність у 100,0% з них ураження тканин пародонта – генералізований пародонтит. Відмічена значна кількість у них зубних відкладень. Все це значно впливало на наявний у них незадовільний рівень гігієни порожнини рота – індекс гігієни становив 2,36.

У 47 пацієнтів був діагностований коліт та ентероколіт. Доволі часто у 13 (27,66%, ДІ = 15,95-41,18) з них був виявлений гіперпластичний глосит (рис. 3.5).



Рисунок 3.5 – Фотографічне зображення язика хворого Т., 43 роки. Амбулаторна картка №77 (діагноз: хронічний ентероколіт; десквамативний глосит, гіперплазія грибоподібних сосочків. Наліт на дорсальній поверхні язика)

У 15 (31,91%, ДІ = 19,5-45,8) пацієнтів були виявлені афти на слизовій оболонці губ. Афти самостійно загоювалися протягом трьох тижнів, але виникали знову через 5-6 місяців. Афтозні елементи ураження були різного розміру і локалізувалися на різних ділянках, частіше в місцях наявності подразників (гострі краї каріозних порожнин та реставрацій) (рис. 3.6). Афти були вкриті фібринозним нальотом і оточені вінчиком гіперемії, болісні при пальпації. Загальний стан всіх пацієнтів був задовільний. У 12 (25,53%, ДІ = 14,23-38,82) пацієнтів були виявлені ділянки гіперемії на слизовій щік та губ, також в місцях наявності подразників слизової оболонки рота. У 3 пацієнтів виявлено зіяння вивідних протоків малих слинних залоз. У 7 (14,89%, ДІ = 6,28-26,36) хворих діагностовано десквамативний глосит.



Рисунок 3.6 – Фотографічне зображення ротової порожнини хворого А., 39 років. Амбулаторна картка №12 (діагноз: хронічний ентероколіт. Афти в ділянці штучних коронок зубів 3.4-3.7)

При детальному обстеженні 47 хворих на коліт та ентероколіт у 7 (14,89%, ДІ = 6,28-26,36) виявлені скарги на сухість в роті, зміни смакової чутливості, больової чутливості та зниження піднебінних та глоткових рефлексів. Язик практично весь вкритий біло-сірим нальотом. Це свідчило про наявність у них проявів глосодинії.

Обстеження хворих на коліт та ентероколіт показали, що у 46 (97,87%, ДІ = 91,86-100) з 47 з них виявлені захворювання пародонта – генералізований пародонтит. Гігієна порожнини рота незадовільна: індекс гігієни становив 2,49.

Оскільки найчастіше було виявлене ураження слизової оболонки спинки язика, то їх згрупувати наступним чином: таблиця 3.6.

Таблиця 3.6 – Основні прояви уражень язика при даних захворюваннях шлунково-кишкового тракту

Захворювання	Зміни язика
Хронічний гастрит та гістродуоденіт	Майже завжди язик частково обкладений біло-сірим, іноді – темним нальотом. У разі зниження кислототвірної функції шлунка на слизовій оболонці язика спостерігаються десквамовані ділянки яскраво-червоного кольору позбавлені ниткоподібних сосочків. Грибоподібні – дещо збільшені у розмірах червоного кольору. У разі загострення процесу можливий набряк язика
Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки	На язичі наліт сіро-білого кольору, найбільш виражений у дистальних відділах, щільно прикріплений до підлеглої слизової. Відмічається десквамація епітелію, гіпертрофія ниткоподібних та грибоподібних сосочків.
Коліт та ентероколіт	Відмічається набряк язика, можливі ділянки десквамації червоного кольору. Може мати місце гіперплазія ниткоподібних сосочків та їх забарвлення у коричневий чи навіть чорний колір

Враховуючи взаємозв'язок різних відділів ШКТ, можна припустити єдині механізми розвитку патологічних уражень слизової оболонки порожнини рота, незалежно від ураження того чи іншого відділу ШКТ. Це дозволяє об'єднати однотипні ураження слизової оболонки порожнини рота при їх обстеженні та комплексному лікуванні.

Гігієнічний стан порожнини рота є одним з основних факторів, що визначає властивості біологічного середовища ротової порожнини. При оцінці гігієни порожнини рота за індексом Green-Vermilion (OHI-S) у балах (табл. 3.7 і 3.8) з'ясовано, що її стан у обстежених практично здорових осіб можна охарактеризувати як задовільний, а у хворих з хронічним катаральним стоматитом,

гіперпластичним та десквамативним глоситом і хронічним рецидивним афтозним стоматитом на фоні уражень травного тракту – незадовільний.

Таблиця 3.7 – Індексна оцінка стану гігієни порожнини рота у хворих з хронічним катаральним стоматитом і гіперпластичним глоситом за Green-Vermilion (ОНІ-S) ( $M \pm m$ )

Показник гігієни порожнини рота	Практично здорові особи групи контролю (n = 30)	Хронічний катаральний стоматит (n = 37)	Гіперпластичний глосит (n = 27)
Індекс ОНІ-S	1,01±0,08	2,1±0,11 p<0,05	2,23±0,15 p<0,05

Примітка: p – порівняно з групою практично здорових осіб.

Таблиця 3.8 – Індексна оцінка стану гігієни порожнини рота у хворих з десквамативним глоситом і хронічним рецидивним афтозним стоматитом за Green-Vermilion (ОНІ-S) ( $M \pm m$ )

Показник гігієни порожнини рота	Практично здорові особи групи контролю (n = 35)	Десквамативний глосит (n = 22)	Хронічний рецидивний афтозний стоматит (n = 55)
Індекс ОНІ-S	1,6±0,06	1,9±0,02 p<0,05	2,33±0,09 p<0,05

Примітка: p – порівняно з групою практично здорових осіб.

Таким чином, незадовільний стан гігієни порожнини рота, встановлений за спрощеним індексом Гріна-Вермільона – ОНІ-S, вказує на недостатній рівень виконання гігієнічних заходів обстежених пацієнтів. Це свідчило про наявність місцевих подразнюючих факторів ризику виникнення і розвитку захворювань СОПР, тканин пародонта та підтримки патологічного процесу.

При обстеженні пацієнтів із хронічними захворюваннями травного тракту виявлено 1 хворого з хронічним виразково-некротичним стоматитом і 1 – з глосодинією. Вважати таку малу вибірку репрезентативною було неможливо, тому результати обстеження і лікування цих хворих не відображені в нашому дослідженні.

### **3.2. Стан антимікробного і антиоксидантного захисту та місцевого гуморального імунітету порожнини рота в осіб із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту**

Для підтвердження отриманих клінічних результатів були проведено визначення певних біохімічних показників у ротовій рідині обстежених пацієнтів (табл. 3.9).

Отримані дані були згруповані за нозологічними ураженнями слизової оболонки порожнини рота для оцінки впливу саме уражень слизової оболонки. Відмічене збільшення кількості білка у ротовій рідині, як у хворих на катаральний стоматит, так і на гіперпластичний глосит. Цей показник свідчив про зростання запальних процесів у порожнині рота. Про рівень процесів запалення також свідчило збільшення активності ферментів еластази та зменшення активності каталази. Одночасно зі зростанням процесу запалення відмічене зниження рівня антимікробного захисту про що свідчило зниження рівня лізоциму та зростання активності уреаз. Значну роль у виникненні уражень слизової оболонки рота відіграє мікрофлора. Про її вплив на слизову рота може вказати рівень дисбіозу, який розраховують на основі отриманих значень уреаз та лізоциму [109]. При цих захворюваннях рівень дисбіозу зростає.

Таблиця 3.9 – Біохімічні показники ротової рідини у хворих з хронічним катаральним стоматитом і гіперпластичним глоситом ( $M \pm m$ )

Біохімічні показники	Практично здорові особи групи контролю (n = 30)	Хронічний катаральний стоматит (n = 37)	Гіперпластичний глосит (n = 27)
Білок, г/л	1,86±0,19	2,15±0,15 p<0,05	2,24±0,115 p>0,05
Еластаза, мк-кат/л	0,85±0,12	1,46±0,13 p<0,05	1,41±0,12 p>0,05
МДА, ммоль/л	0,30±0,04	0,53±0,05 p<0,05	0,54±0,05 p<0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,14±0,05	0,28±0,03 p<0,05	0,29±0,04 p>0,05
Лізоцим, од/л	216±13	171±12 p<0,05	174±12 p>0,05
Ступінь дисбіозу	0,06±0,01	0,16±0,02	0,17±0,01 p>0,3
Каталаза, мкат/л	0,31±0,02	0,25±0,03 p>0,05	0,23±0,02 p>0,05
АПІ	1,98±0,17	2,84±0,17 p>0,05	2,68±0,17 p>0,05

Примітки: p – порівняно з групою практично здорових осіб.

При даних захворюваннях відмічається порушення процесів перекисного окиснення ліпідів. У ротовій рідині зростає рівень малонового діальдегіду та



активність каталази. Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, який зростає при наявності уражень слизової оболонки рота.

Отримані дані біохімічних індексів підтверджували наявність запального процесу у слизовій оболонці рота та його рівень.

Відомо, що захист СОПР від місцевих пошкоджуючих факторів пов'язаний зі станом імунної системи порожнини рота. В цьому зв'язку проведено вивчення показників місцевого гуморального імунітету порожнини рота у хворих з ураженнями СОПР на фоні захворювань травного тракту. У ротовій рідині даної групи пацієнтів були виявлені певні зміни у концентрації імуноглобулінів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Вміст імуноглобулінів у ротовій рідині хворих з хронічним катаральним стоматитом і гіперпластичним глоситом ( $M \pm m$ )

Імуноглобуліни	Практично здорові особи групи контролю (n = 30)	Хронічний катаральний стоматит (n = 37)	Гіперпластичний глосит (n = 27)
sIg A, г/л	1,22±0,07	1,08±0,014 p<0,05	1,02±0,04 p<0,05
mIg A, г/л	0,13±0,002	0,22±0,01 p<0,05	0,31±0,03 p<0,05
Ig M, г/л	0,42±0,01	0,36±0,01 p<0,05	0,34±0,01 p<0,05
Ig G, г/л	2,01±0,03	2,33±0,08 p<0,05	2,29±0,06 p<0,05

Примітки: p – порівняно з групою практично здорових осіб.

Отримані дані достовірно відрізнялися від аналогічних значень груп контролю (групи без уражень слизової оболонки та захворювань ШКТ), проте особливих відмінностей між ураженнями слизової оболонки не виявлено.

Отримані зміни місцевого гуморального імунітету порожнини рота, зокрема зниження вмісту sIgA, свідчать про його недостатність, яка обумовлена тривалим перебігом хронічного захворювання і можливим розщепленням димерної молекули sIgA ферментами мікроорганізмів, активність яких доведена при визначенні неспецифічного імунітету. Підтвердженням цієї думки є встановлене збільшення мономерної форми IgA (mIgA) в ротовій рідині хворих.

Свідченням напруження місцевого гуморального імунітету в хворих з хронічним катаральним стоматитом і гіперпластичним глоситом була вірогідна різниця вмісту IgG в досліджуваній рідині відносно здорових донорів групи контролю. Підвищення цього показника у хворих вказувало на активацію клону імунних клітин, що продукують IgG, при порушенні епітелію СОПР.

При суттєвому зниженні резистентності організму хворих, що супроводжувалось вираженими процесами деструкції СОПР та порушеннями процесів зроговіння епітелію і дистрофічними змінами сосочків язика виявляли значні розлади у біохімічному складі ротової рідини обстежених. Проведені дослідження виявили зміни в динаміці рівноваги компонентів екологічної системи порожнини рота „мікробне співтовариство – локальна антимікробна система” і розвиток дисбіозу. Більш виражене бактеріальне обсіменіння порожнини рота хворих за показником абсолютної та відносної активності уреаз та зниження аналогічної активності антимікробного ферменту лізоциму спостерігали при хронічному рецидивному афтозному стоматиті.

Отримані результати визначення певних біохімічних показників підтверджували наявність запального процесу у слизовій оболонці рота та його рівень у пацієнтів з десквамативним глоситом і хронічним рецидивним афтозним стоматитом (табл. 3.11). На це вказувало збільшення активності ферментів еластази (в 1,7 разів у хворих з десквамативним глоситом і майже

удвічі – з хронічним рецидивним афтозним стоматитом) та зменшення такої – каталази (відповідно: в 1,5 і 1,3 разів).

Таблиця 3.11 – Біохімічні показники ротової рідини у хворих з десквамативним глоситом і хронічним рецидивним афтозним стоматитом (M±m)

Біохімічні показники	Практично здорові особи групи контролю (n = 35)	Десквамативний глосит (n = 22)	Хронічний рецидивний афтозний стоматит (n = 55)
Білок, г/л	1,86±0,19	2,91±0,15 p<0,05	2,87±0,17 p>0,05
Еластаза, мк-кат/л	0,85±0,12	1,46±0,13 p<0,05	1,68±0,13 p>0,05
МДА, ммоль/л	0,30±0,04	0,74±0,06 p<0,05	0,61±0,05 p<0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,14±0,05	0,24±0,03 p<0,05	0,31±0,03 p>0,05
Лізоцим, од/л	216±13	151±12 p<0,05	163±12 p>0,05
Ступінь дисбіозу	0,06±0,01	0,15±0,02	0,18±0,02 p>0,05
Каталаза, мкат/л	0,31±0,02	0,21±0,03 p>0,05	0,24±0,03 p>0,05
АПІ	1,98±0,17	2,93±0,17 p>0,05	2,08±0,17 p>0,05

Примітки: p – порівняно з групою практично здорових осіб

Перебіг десквамативного глоситу і хронічного рецидивного афтозного стоматиту супроводжувались істотними змінами у системі місцевого гуморального імунітету (табл.3.12). На це вказувало вірогідна різниця його показників у порівнянні зі здоровими особами групи контролю (ступінь достовірності 95%).

Таблиця 3.12 – Вміст імуноглобулінів у ротовій рідині хворих з десквамативним глоситом і хронічним рецидивним афтозним стоматитом (M±m)

Імуноглобуліни	Практично здорові особи групи контролю (n = 35)	Десквамативний глосит (n = 22)	Хронічний рецидивний афтозний стоматит (n = 55)
sIg A, г/л	1,22±0,07	0,87±0,04 p<0,05	0,96±0,04 p<0,05
mIg A, г/л	0,15±0,001	0,28±0,008 p<0,05	0,55±0,037 p<0,05
Ig M, г/л	0,42±0,01	0,29±0,01 p<0,05	0,32±0,01; p<0,05
Ig G, г/л	1,96±0,03	3,07±0,02 p<0,05	2,8±0,08; p<0,05

Примітки: p – порівняно з групою практично здорових осіб

Привертає увагу те, що отримані числові значення вмісту IgG в ротовій рідині хворих з десквамативним глоситом перевищувало показник групи контролю в 1,6 разів. Можна припустити, що значне порушення процесів диференціювання та злущування епітелію СОПР при даному захворюванні пов'язано з розладами імунологічної регуляції зазначених процесів, які

сприяють посиленню напруженості цієї ланки місцевого гуморального імунітету та супроводжуються підвищеною продукцією даного антитіла. Отримані результати дозволяють констатувати про наявність порушень В-ланки імунної системи у обстежених пацієнтів.

Проведені дослідження показали наявність досить значних змін слизової оболонки порожнини рота, що виникають у пацієнтів з різними захворюваннями травного тракту. Можливим поясненням такої ситуації може бути тісний зв'язок між захворюваннями ШКТ та ураженнями слизової оболонки порожнини рота.

Також одним з важливих факторів впливу захворювань травного тракту на слизову рота можуть бути порушення у характері харчування пацієнтів. Враховуючи ці обставини, ми звернули увагу на певну низку наукових публікацій в яких був обґрунтований патогенний вплив термопероксидної олій (оливкової, соєвої, соняшникової олії) на стан організму, зокрема на ясна, слизову оболонку товстої кишки і печінки, викликаючи розвиток дистрофічно-запальних процесів.

Це дозволило нам припустити можливий вплив термопероксидних рослинних олій на виникнення уражень слизової оболонки порожнини рота та обґрунтувати проведення низки клінічних та експериментальних досліджень.

Висновки до розділу 3:

1. Підвищене вживання смаженої (термопероксидної) соняшникової олії може привести до виникнення різних захворювань шлунково-кишкового тракту: гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, коліти тощо. На цьому фоні у пацієнтів виникають різні ураження слизової оболонки порожнини рота.
2. Проведене клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів із різними захворюваннями шлунково-кишкового тракту виявило у них розповсюдженість різноманітних уражень слизової оболонки порожнини рота: хронічний катаральний стоматит (від 20,8% до

31,0%), гіперпластичний глосит (від 12,6% до 27,7%), десквамативний глосит (від 9,8% до 20,8%), хронічний рецидивний афтозний стоматит (від 31,0% до 48,8%).

3. Зміни слизової оболонки порожнини рота при захворюваннях травного тракту характеризуються наявністю застійного хронічного запального процесу слизової оболонки, вираженим нальотом та набряком язика, вогнищевою та дифузною десквамацією поверхневих шарів епітелію окремих ділянок дорсальної поверхні язика, що оточені обідком зроговілих ниткоподібних сосочків. Частим симптомом є хронічний рецидивний афтозний стоматит.
4. Визначення біохімічних показників ротової рідини підтверджували наявність запального процесу у слизовій оболонці рота та його рівень.
5. У ротовій рідині даної групи пацієнтів встановлені певні зміни у концентрації імуноглобулінів: достовірне зниження вмісту sIgA та підвищення mIgA і IgG, що, вочевидь, обумовлені виснаженням гуморальної ланки місцевого імунітету у зв'язку з тривалим хронічним перебігом захворювань та зниженням реактивності організму.

Результати досліджень розділу представлено в наступних публікаціях:

1. Левицький А.П., Зубачик В.М., Марков А.В., Пупін Т.І., Лабуш Ю.З. Патогенез і патогенетична профілактика стоматологічних ускладнень при споживанні смаженої олії. Бюлетень ХХІ читань імені В.В.Підвисоцького.2022; 58-60. [112]

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 4.1. Вплив термопероксидної олії на стан організму щурів

##### 4.1.1. Біохімічні показники стану органів і тканин щурів, які тривалий час отримували термопероксидну соняшникову олію

В даному підрозділі представлено результати дослідження впливу термопероксидної соняшnikової олії на організм експериментальних тварин. Досліджували стан слизової оболонки порожнини рота (СОПР), ясен, слизових оболонок тонкої і товстої кишок, печінки і сироватки крові щурів, які отримували термопероксидну соняшникову олію (ТПСО) протягом 2,5 місяців.

Термопероксидацію соняшникової олії здійснювали за методом [71]. Для цього олію нагрівали при 113-115 °С в присутності каталізатора іонів міді протягом 2 годин.

Дослідження було проведено на 13 білих щурах лінії Вістар (самиці, 7 місяців, початкова жива маса 238-253 г), яких було поділено на 2 групи:

1-а група (5 щурів) – контроль,

2-а група (8 щурів) – дослідна. Тварини цієї групи отримували щоденно по 1 мл ТПСО з кормом протягом 30 днів.

Після евтаназії тварин на 76-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця виділяли слизову оболонку щоки, ясна, слизову оболонку тонкої і товстої кишок, печінку і отримували сироватку крові.

В гомогенатах тканин і в сироватці крові визначали наступні біохімічні показники наявності патологічного процесу, а саме: активність еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, уреазу, лізоциму за методами, вказаними в розділі 2. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), за

співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за [109]. Отримані значення біохімічних показників у СОПР представлені в таблиці 4.1. З отриманих даних видно, що у щурів після споживання ТПСО протягом одного місяця активність еластази зростає на 67,5%, а вміст МДА – на 38,2%. Це свідчить про розвиток запально-дистрофічного процесу у слизовій оболонці рота, а саме токсичного стоматиту.

Таблиця 4.1 – Рівень біохімічних маркерів стану СОПР щурів, які отримували ТПСО (температура пероксидації 115 °С, тривалість 1 місяць) (M±m)

Показники	Контроль	ТПСО
Еластаза, мк-кат/кг	53,4±2,4	61,9±3,1 p<0,05
МДА, ммоль/кг	22,7±2,2	37,3±1,6 p<0,01
Каталаза, мкат/кг	9,2±0,2	7,4±0,1 p<0,01
Уреаза, мк-кат/кг	0,87±0,02	0,92±0,05 p>0,05
Лізоцим, од/кг	209±±10	121±14 p<0,01
АПІ	4,05±0,26	1,98±0,08 p<0,01
Ступінь дисбіозу	1,00±0,16	1,83±0,22 p<0,05

У щурів, які отримували ТПСО, також достовірно знижується активність антиоксидантного фермента каталази і в 2 рази зменшується антиоксидантно-



прооксидантний індекс АПІ. Це свідчить про порушення в СОПР балансу антиоксидантних і прооксидантних систем на користь останніх.

У щурів, які отримували ТПСО, активність уреазы проявляє тенденцію до збільшення. В той же час активність лізоциму достовірно знижується на 47,2%. Це свідчить про суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету, внаслідок чого в 1,83 разів зростає ступінь дисбіозу.

Тривале споживання ТПСО (75 днів) викликає у щурів розвиток патологічних процесів практично в усіх органах і тканинах. Відповідні дані представлено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Вплив ТПСО на стан травної системи щурів ( $M \pm m$ )

Орган	Еластаза, мк-кат/кг		МДА, ммоль/кг		Лізоцим, од/кг	
	Конт- роль	Дослід	Конт- роль	Дослід	Конт- роль	Дослід
СОПР	47,2±2,0	60,0±2,0 p<0,05	35,2±0,7	48,0±2,0 p<0,01	172±12	125±10 p<0,05
Ясна	37,3±3,5	57,9±1,6 p<0,01	18,4±1,5	21,8±1,5 p<0,01	141±12	102±8 p<0,05
Тонка кишка	1401±91	1897±12 1 p<0,05	7,5±0,2	10,4±0,3 p<0,01	417±16	166±11 p<0,001
Товста кишка	44,8±2,8	81,7±2,9 p<0,01	4,3±0,2	6,6±0,3 p<0,01	93±5	57±4 p<0,05
Печінка	360±10	445±21 p<0,01	25,0±2,1	52,1±1,3 p<0,001	86±4	52±4 p<0,001
Сироватка крові	120±1,4	155±2,7 p<0,01	0,96±0,0 7	1,43±0,05 p<0,01	79±4	56±3 p<0,01

З отриманих даних видно достовірне зростання активності еластази, що свідчить про розвиток запально-дистрофічних процесів в усіх досліджуваних тканинах, особливо в слизовій оболонці товстої кишки. Вміст ще одного маркера запалення, МДА, також достовірно зростає в усіх тканинах, але більше всього в печінці. Це свідчить про здатність ТПСО значно посилювати перекисне окислення ліпідів в цьому органі.

На рисунку 4.1 представлено результати порівняння відносного зростання обох біохімічних маркерів запалення в органах щурів, які тривалий час отримували з кормом ТПСО.

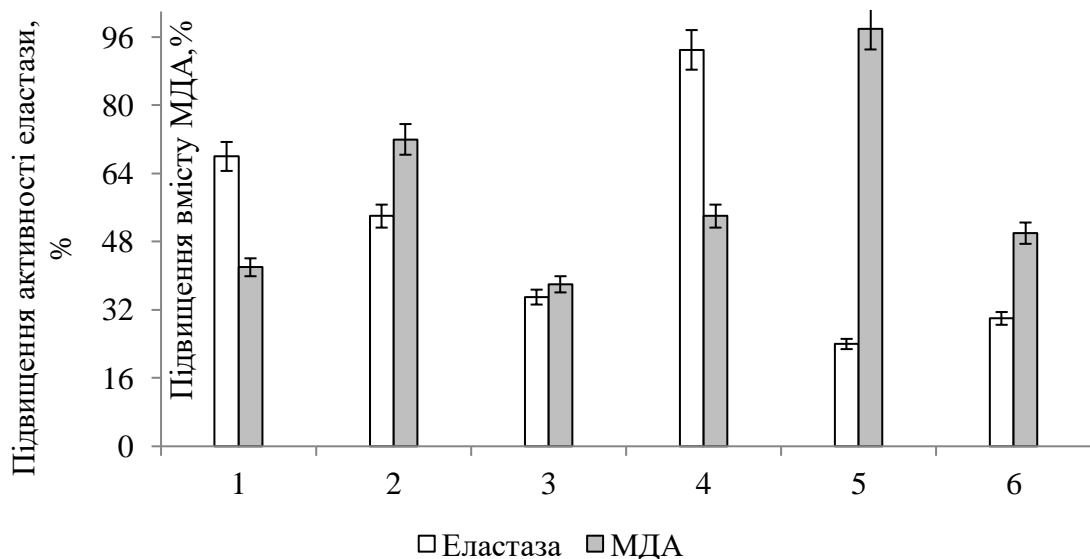


Рисунок 4.1 – Зростання рівня маркерів запалення в органах щурів, які з кормом отримували ТПСО протягом 2,5 місяців: 1 – СОПР, 2 – ясна, 3 – тонка кишка, 4 – товста кишка, 5 – печінка, 6 – сироватка крові

На відміну від маркерів запалення, активність лізоциму достовірно знижується в усіх досліджуваних тканинах щурів, які споживали ТПСО (табл. 4.2 і рис. 4.2). Слід відмітити, що більше всього активність лізоциму знижувалась у слизовій оболонці тонкої кишки (в 2,5 разів).

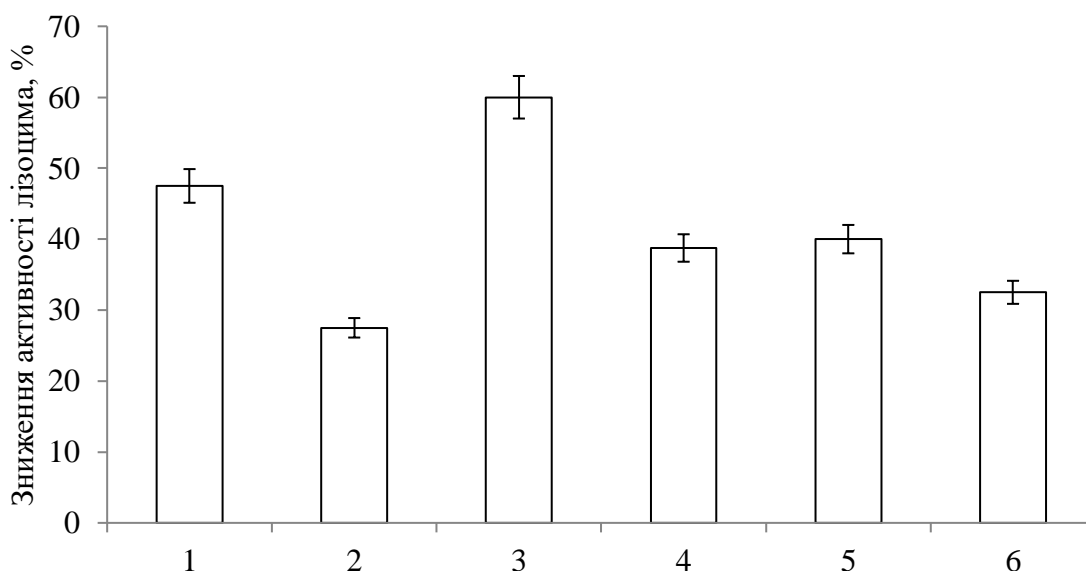


Рисунок 4.2 – Антилізоцимна активність в різних тканинах щурів, які отримували з кормом ТПСО протягом 2,5 місяців: 1 – СОПР, 2 – ясна, 3 – тонка кишка, 4 – товста кишка, 5 – печінка, 6 – сироватка крові).

Таким чином, тривале (протягом 2,5 місяців) експериментальне дослідження показало, що споживання термопероксидної соняшникової олії викликає загальну інтоксикацію організму. Це призводить до розвитку запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів не тільки в СОПР, але й в усіх органах травної системи експериментальних тварин (щурів).

#### **4.1.2. Порівняння стоматиту, індукованого термопероксидною соняшниковою олією, з іншими експериментальними стоматитами**

Існує велика кількість експериментальних моделей стоматиту [114], з яких ми вибрали три для порівняння з пероксидною моделлю: а саме: індометацинову, з бджолою отрутою і ендотоксинову з використанням ліпополісахариду (ЛПС).

Результати визначення біохімічних показників стану СОПР щурів, які отримували інтрагастрально індометацин в дозі 10 мг/кг, одноразово, представлено в таблиці 4.3. Як видно з цих даних, вже через 3 дні після

введення індометацину в СОПР достовірно зростають рівні еластази, МДА, ступеня дисбіозу. Одночасно достовірно знижується активність каталази і, особливо, індекс АПІ (майже в 2,3 рази).

Активність лізоциму знижується більше ніж в 2 рази, що призводить до зростання ступеня дисбіозу в 3,74 разів.

Таблиця 4.3 – Рівень біохімічних маркерів стану СОПР щурів, які отримували індометацин (10 мг/кг інтрагастрально одноразово 3 дні) ( $M \pm m$ )

Показники	Контроль	Дослід
Еластаза, мк-кат/кг	26±3	36±2 p<0,05
МДА, ммоль/кг	14,6±1,2	28,6±2,0 p<0,01
Каталаза, мкат/кг	6,2±0,3	5,3±0,2 p<0,05
Уреаза, мк-кат/кг	1,09±0,29	1,52±0,30 p>0,05
Лізоцим, од/кг	299±44	140±29 p<0,01
АПІ	4,25±0,27	1,85±0,19 p<0,001
Ступінь дисбіозу	1,00±0,18	3,74±0,96 p<0,05

В таблиці 4.4 представлено результати визначення стану СОПР щурів, яким робили оральні аплікації гелю з бджолою отрутою в дозі 9 мг/кг живої маси (в перерахунку на бджолою отруту). Як видно з цих даних, розвиток стоматиту розпочинається вже через 1 добу і досягає максимуму через 7 діб, коли достовірно підвищується рівень еластази, МДА, уреазу і

ступінь дисбіозу. Навпаки, активність лізоциму знижується в 6,7 разів, а індекс АПІ – в 1,44 разів.

Таблиця 4.4 – Рівень біохімічних маркерів стану СОПР щурів, які отримували оральні аплікації бджолоїної отрути (9 мг/кг) ( $M \pm m$ )

Показники	Бджолоїної отрута				
	0	1 день	3 дні	7 днів	12 днів
Еластаза, мк-кат/кг	40±2	43±1 p>0,05	49±3 p<0,05	52±2 p<0,01	55±1 p<0,001
МДА, ммоль/кг	19,4±0,5	25,7±0,5 p<0,01	29,2±1,5 p<0,01	26,5±0,5 p<0,01	25,6±0,3 p<0,01
Каталаза, мкат/кг	5,3±0,2	5,1±0,2 p>0,05	5,0±0,2 p>0,05	5,0±0,2 p>0,05	5,1±0,3 p>0,05
Уреаза, мк-кат/кг	1,51±0,18	1,79±0,25 p>0,1	2,26±0,13 p<0,05	2,20±0,20 p<0,05	2,11±0,30 p<0,05
Лізоцим, од/кг	257±25	155±10 p<0,001	81±10 p<0,001	39±8 p<0,001	66±3 p<0,001
АПІ	2,73±0,3	1,98±0,20 p<0,01	1,71±0,20 p<0,01	1,89±0,30 p<0,01	1,99±0,30 p<0,01
Ступінь дисбіозу	1,00±0,16	1,90±0,20 p<0,05	4,69±0,55 p<0,01	9,73±1,12 p<0,001	5,46±0,80 p<0,01

В таблиці 4.5 представлено результати визначення впливу на біохімічні показники СОПР щурів оральних аплікацій кишкового ендотоксину ліпополісахариду (ЛПС) в дозі 0,05 мг/кг одноразово. Максимальні прояви стоматиту проявились вже через 1 добу. З цих даних видно, що ЛПС достовірно підвищує рівень еластази, МДА, уреазу і ступеня дисбіозу. Одночасно ЛПС значно знижує активність лізоциму (в 3,6 разів) та індексу АПІ (в 1,6 разів).

Таблиця 4.5 – Рівень біохімічних маркерів стану СОПР щурів, які отримували оральні аплікації ЛПС в дозі 50 мкг/кг одноразово, 1 доба ( $M \pm m$ )

Показники	Контроль	Дослід
Еластаза, мк-кат/кг	31±2	40±1 p<0,05
МДА, ммоль/кг	11,0±1,7	15,5±1,3 p<0,05
Каталаза, мкат/кг	8,1±0,7	7,1±0,5 p>0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,82±0,09	1,87±0,10 p<0,001
Лізоцим, од/кг	302±26	83±9 p<0,001
АПІ	7,36±0,75	4,58±0,59 p<0,05
Ступінь дисбіозу	1,00±0,17	8,14±1,05 p<0,001

Відносні (в %) показники зростання рівня маркерів запалення (еластази і МДА) та зниження активності лізоциму порівняно з дією ТПСО представлено в таблиці 4.6. Як видно з отриманих даних активність еластази найбільше зростає у щурів, які отримували ТПСО. Найбільше зростання вмісту МДА викликає індометацин, найбільше зниження активності лізоциму викликає бджолина отрута.

Для визначення питомої активності в здійсненні патогенної дії застосованих патогенів ми виходили з того, що головним субстратом для пероксидації в соняшниковій олії є ліолева кислота ( $C_{18:2}$ ), вміст якої становить майже 60 % від суми жирних кислот [305]. Першим продуктом пероксидації є дієнові кон'югати. Як показали проведені нами дослідження, в ТПСО після нагрівання при +180 °C протягом 60 хвилин в присутності 1,5 %

перекису водню (30%-ного) утворюються 15 ммоль дієнових кон'югатів, що становить приблизно 4 мг/мл. Приймаючи до уваги дані про те, що з дієнових кон'югатів лінолевої кислоти може утворитись приблизно 50 % токсичних продуктів [311], ми вважаємо, що в 1 г ТПСО знаходиться 2 мг токсинів. З урахуванням того, що щурі отримували ТПСО в дозі 2,5 г/кг протягом 5 днів, можна вважати дозу ліпідних токсикантів рівною 25 мг/кг.

Таблиця 4.6 – Відносні зміни показників СОПР щурів, у яких відтворювали експериментальні стоматити

Стоматит	Еластаза +%	МДА +%	Лізоцим –%
1. ТПСО (+180 °С, 5 діб)	67,5	38,2	47,2
2. Індометацин (10 мг/кг, 3 доби)	38,5	95,9	53,2
3. Бджолина отрута (9 мг/кг, 7 діб)	30,0	36,6	84,8
4. ЛПС (0,05 мг/кг, 1 доба)	29,0	40,9	72,5

Результати визначення питомої патогенної активності застосованих патогенів в  $\Delta\%$  на 1 мг унаочнено на рисунку 4.3. Як видно з цих даних, найбільшу прозапальну дію (проеластазну і про-МДА-активність) має ЛПС, який у 100 разів перевищує дію інших патогенів.

За антилізоцимною активністю ЛПС перевищує інші патогени у ще більшій мірі.

Отримані нами результати визначення питомої патогенної активності різних патогенів за дії на СОПР узгоджується з даними інших авторів за дії ЛПС на печінку, слизову оболонку товстої кишки, на нирки [245, 247, 257, 318].

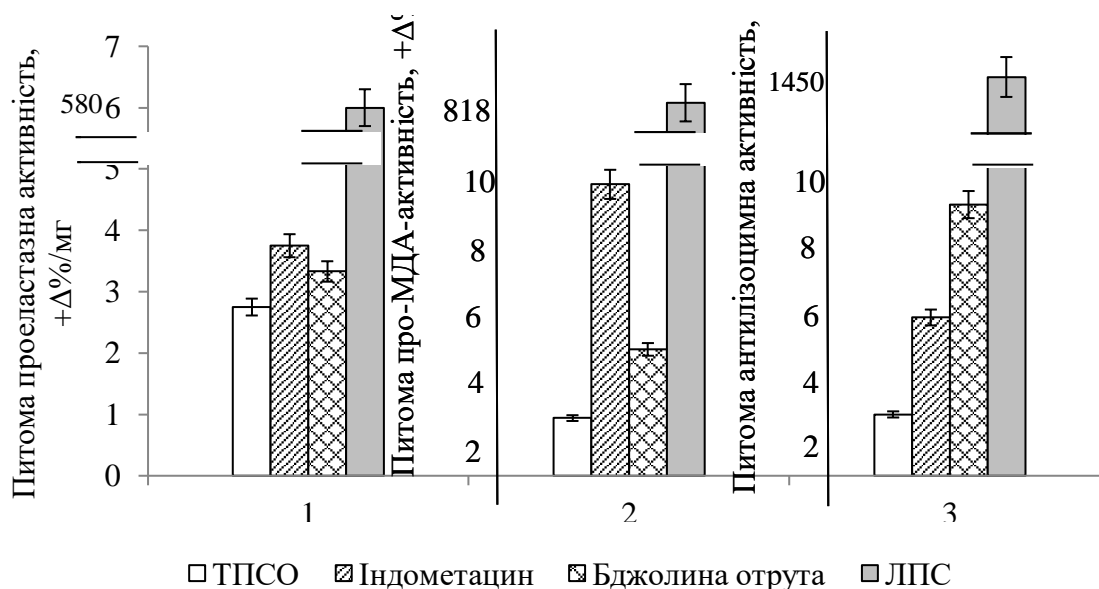


Рисунок 4.3 – Питома прозапальна і антизапальна активність різних патогенів на стан СОПР щурів.

Прозапальна дія майже усіх патогенів може реалізуватися через ЛПС, який вивільнюється з мембран грамнегативних бактерій під впливом різних токсикантів [117, 218]. Враховуючи, що у ротовій порожнині знаходиться велика кількість бактерій, у тому числі і грамнегативних, цілком можливо, що термопероксидні патогени діють на бактерії, викликаючи їх лізис і вивільнення ЛПС.

#### 4.1.3. Дослідження впливу температури пероксидації харчових жирів на їх патогенні властивості

Особливістю досліджень, результати яких представлено в цьому підрозділі, є те, що термопероксидні жири вводились в організм шляхом оральних аплікацій (в дозі 2 г/кг щоденно) протягом 3-5 днів.

В якості харчових жирів було обрано звичайну соняшникову олію (з високим вмістом лінолевої кислоти), високоолеїнову соняшникову олію «Оливка» (з високим вмістом олеїнової кислоти) і вершкове масло. Жирнокислотний склад цих жирів визначали газо-хроматографічним методом [111] і його представлено в таблиці 4.7, а також на хроматограмах (рис. 4.4, 4.5 і 4.6).



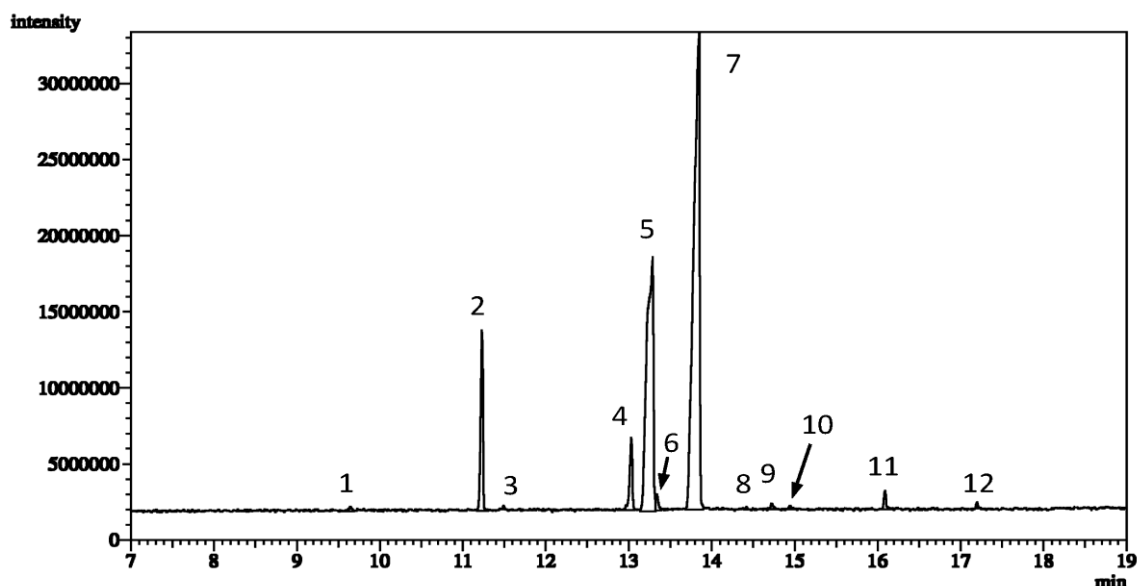


Рисунок 4.4 – Хроматограма соняшникової олії (кислоти: 1 – міристинова, 2 – пальмітинова, 3 – пальмітолеїнова, 4 – стеаринова, 5 – олеїнова, 6 – вакценова, 7 – лінолева, 8 – ліноленова, 9 – арахінова, 10 – ейкозенова, 11 – бегенова, 12 – лігноцеринова).

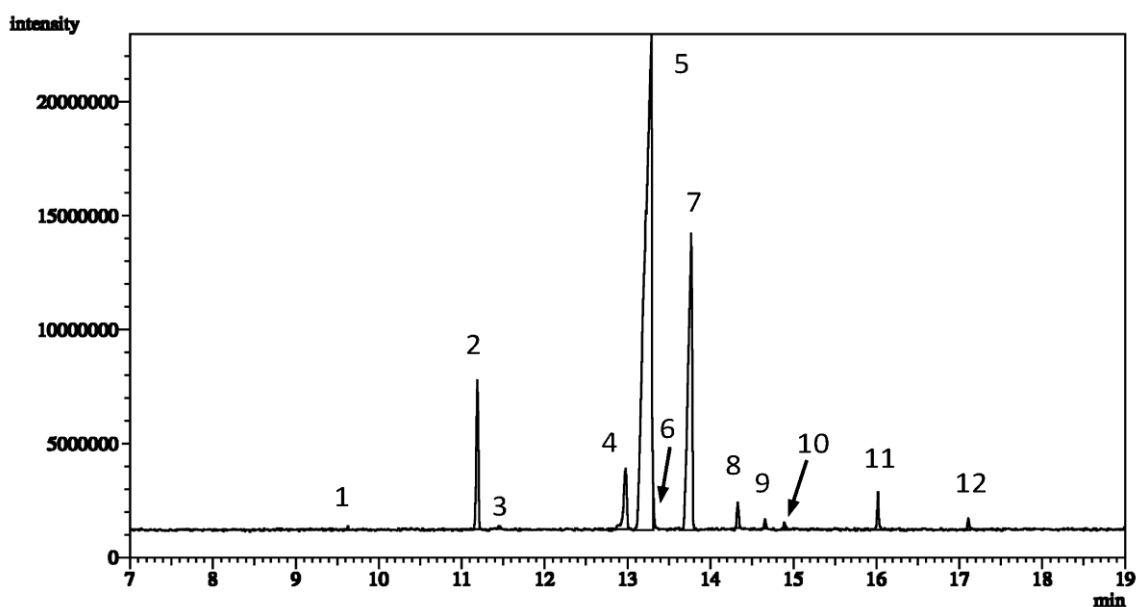


Рисунок 4.5 – Хроматограма олії «Оливка» (кислоти: 1 – міристинова, 2 – пальмітинова, 3 – пальмітолеїнова, 4 – стеаринова, 5 – олеїнова, 6 – вакценова, 7 – лінолева, 8 – ліноленова, 9 – арахінова, 10 – ейкозенова, 11 – бегенова, 12 – лігноцеринова)

Таблиця 4.7 – Жирнокислотний склад жирів

Жирна кислота	Жир		
	Соняшникове	Оливка	Вершкове
капронова			1,96
каприлова			1,19
капринова			2,78
ундецилова			0,22
лауринова			3,39
міристинова	0,28	0,08	10,61
міристолеїнова			0,82
пентадецилова			1,32
пентадеканова			0,31
пальмітинова	8,02	5,68	31,00
пальмітолеїнова n-9			0,22
пальмітолеїнова n-7	0,09	0,13	1,43
маргарінова			0,71
стеаринова	3,72	3,71	11,18
олеїнова	32,40	64,50	25,28
вакценова	0,91	0,82	0,58
лінолева	53,09	22,20	3,43
ліноленова	0,07	0,87	0,20
арахінова	0,23	0,26	0,15
ейкозенова	0,18	0,28	
арахідонова			0,08
бегенова	0,80	1,12	0,13
лігноцеринова	0,21	0,36	0,13

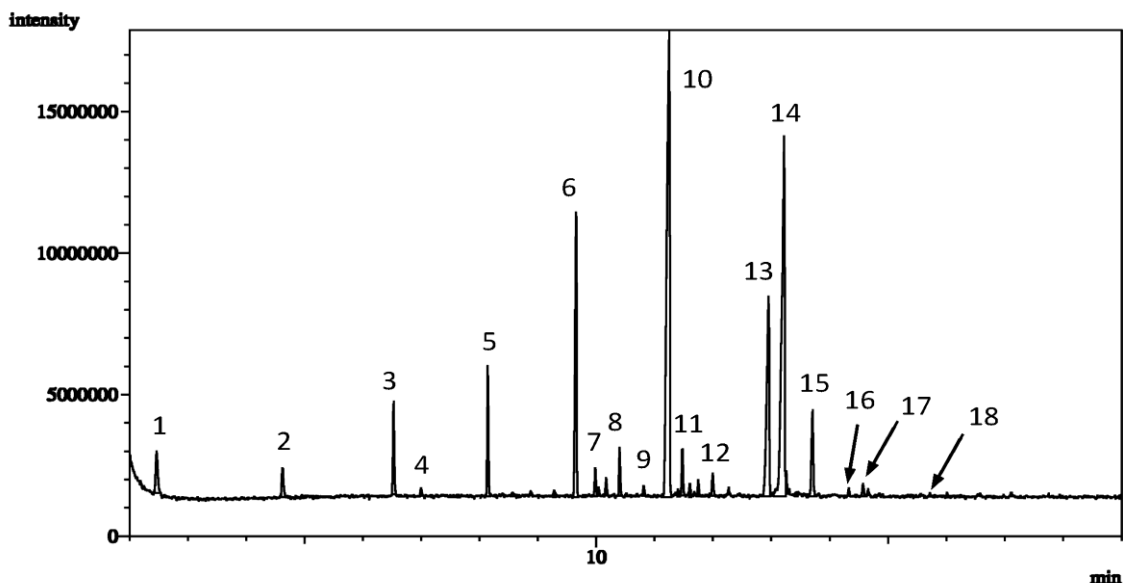


Рисунок 4.6 – Хроматограма вершкового масла (кислоти: 1 – капронова, 2 – каприлова, 3 – капринова, 4 – ундецилова, 5 – лауринова, 6 – міристинова, 7 – міристолейнова, 8 – пентадецилова, 9 – пентадеканова, 10 – пальмітинова, 11 – пальмітолейнова, 12 – маргарінова, 13 – стеаринова, 14 – олеїнова, 15 – лінолева, 16 – ліноленова, 17 – арахінова, 18 – арахідонова)

Термопероксидацію цих жирів здійснювали при температурі +125 °С протягом 60 хвилин в присутності 1,5 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %-ного), а також при температурі +180 °С в таких же умовах. Стан термопероксидації оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів. Відповідні дані представлено на рис. 4.7-4.9. Було встановлено, що найбільш чутлива до термопероксидації звичайна (високолінолева) соняшникова олія, а найменше чутлива високоолеїнова соняшникова олія «Оливка». Вершкове масло займає проміжне місце. Така висока схильність до термопероксидації соняшникової олії пов'язана з високим вмістом лінолевої кислоти ( $\text{C}_{18:2}$ ), яка легко зазнає дії різних окисників. Звичайна соняшникова олія містить 53 % лінолевої кислоти, тоді як високоолеїнова соняшникова олія менше 10 %.

Як відомо, на першому етапі термопероксидації ненасичених жирних кислот утворюються дієнові кон'югати, які потім перетворюються в епоксиди,

перокси, кетони і альдегіди. Кінцевим продуктом термопероксидації лінолевої кислоти є малоновий діальдегід [132].

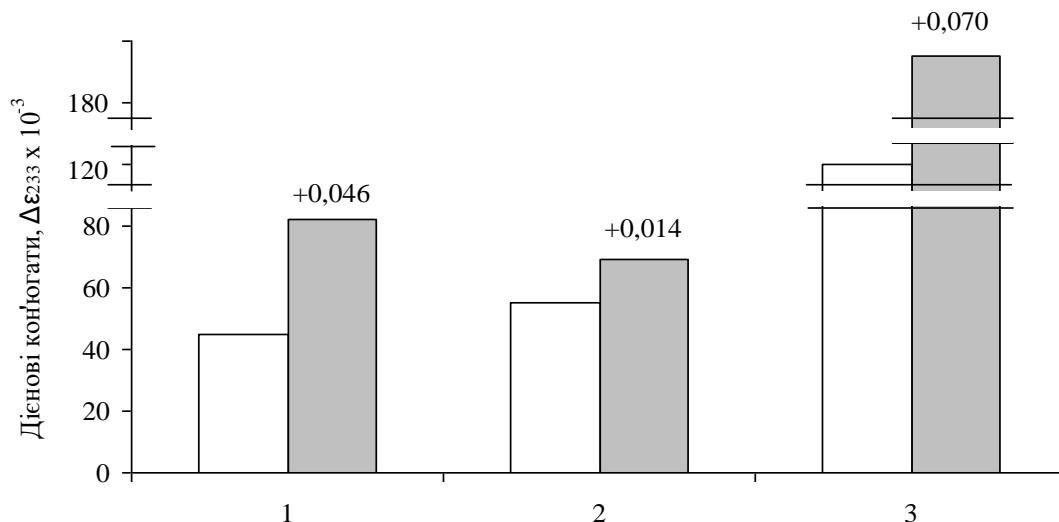


Рисунок 4.7 – Вміст дієнових кон'югатів в жирах після термічної обробки (+125 °С, 1 година).

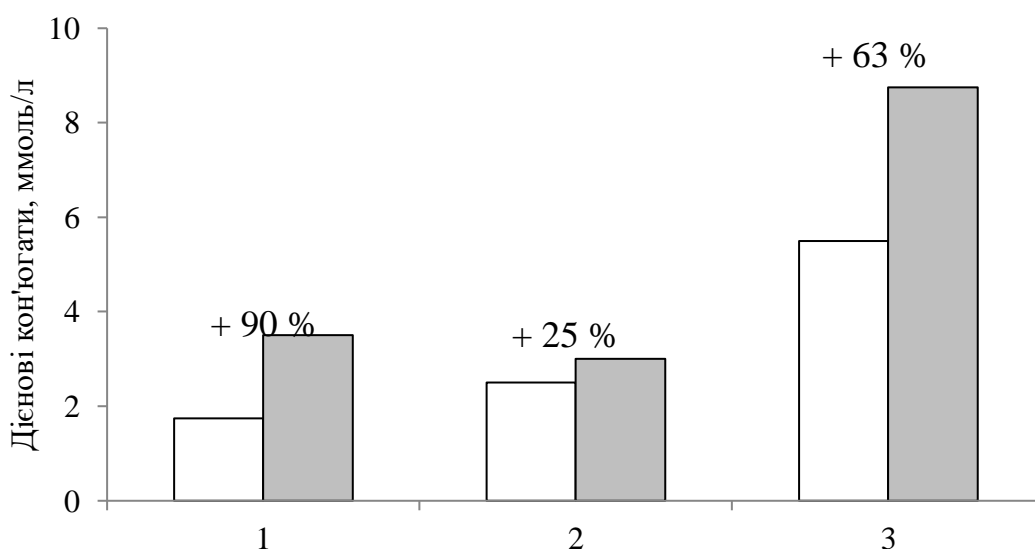


Рисунок 4.8 – Вплив термопероксидації (+180 °С, 60 хвилин, в присутності 1,5 %  $H_2O_2$  (33 %-ного) на вміст дієнових кон'югатів в харчових жирах: 1 – високолінолева соняшникова олія, 2 – високоолеїнова соняшникова олія, 3 – вершкове масло.

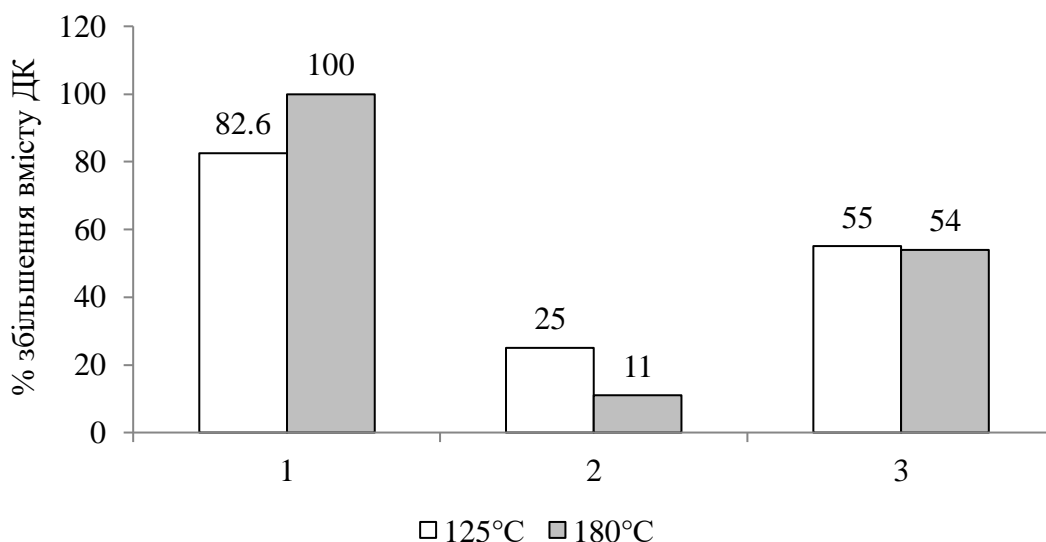


Рисунок 4.9 – Вплив термопероксидації на вміст дієнових кон'югатів (ДК) в харчових жирах: 1 – звичайна соняшникова олія, 2 – високоолеїнова соняшникова олія, 3 – вершкове масло.

Проведені дослідження показали, що кращим показником термопероксидації жирів є не дієнові кон'югати, а малоновий діальдегід (рис. 4.10).

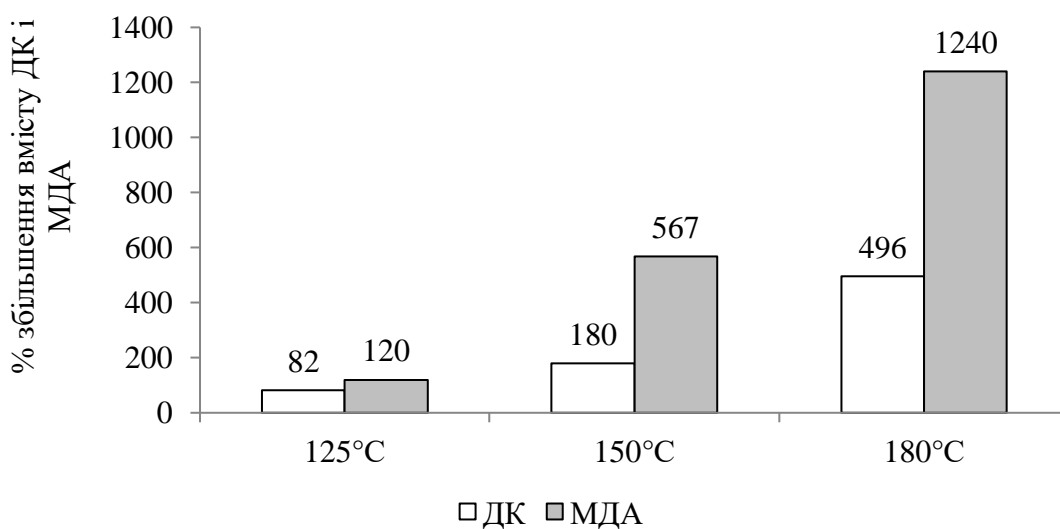


Рисунок 4.10 – Вплив температури термопероксидації на вміст дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) в соняшковій олії.

Видно, що кількість малонового діальдегіду суттєво перевищує вміст дієнових кон'югатів і значно зростає (в 10 разів) за умов нагрівання при температурі 180 °С.

Для оцінки патогенної дії на стан СОПР термопероксидних жирів були використані біохімічні індикатори запальних процесів, а саме активність протеолітичного фермента еластази, бактеріального фермента уреазу та вміст малонового діальдегіду. Рівень цих маркерів, зростає в усіх тканинах організму, і ступінь їх зростання корелює з тяжкістю запального процесу [109, 113].

Для визначення загальної прозапальної дії термопероксидної олії на стан СОПР ми запропонували визначати суму показників підвищення рівня біохімічних маркерів запалення, виражену у % і сумарну антизахисну дію на СОПР термопероксидної соняшникової олії, сумуючи показники зниження активності лізоцима і каталази у %. При поєднанні сумарної прозапальної активності і сумарної антизапальної активності ми отримували сумарну патогенну дію любого патогена, в тому числі і термопероксидних жирів. Відповідні дані представлено в таблиці 4.8, з якої видно, що патогенна дія суттєво зростає з підвищенням температури термопероксидації, причому в основному за рахунок прозапальної дії патогена.

Таблиця 4.8 – Вплив температури термопероксидації соняшникової олії на стан патологічних процесів в СОПР шурів

Патологічні процеси	Температура		
	125 °С	150 °С	180 °С
Прозапальна активність	+37,1	+52,7	+92,3
Антизахисна активність	-29,1	-24,7	-48,4
Сумарна патогенна дія	66,2	77,4	140,7

Примітка: оральні аплікації термопероксидної соняшникової олії в дозі 2 г/кг щоденно протягом 3 днів.

В таблиці 4.9 представлено результати визначення впливу термопероксидних жирів на стан СОПР щурів, які отримували оральні аплікації в дозі 2 г/кг щоденно протягом 3 днів. Термопероксидацію здійснювали при +125 °С в присутності 1,5 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (№) %-ного) протягом 60 хвилин.

Таблиця 4.9 – Рівень біохімічних маркерів стану СОПР щурів, яким робили оральні аплікації термопероксидних жирів (температура пероксидації 125 °С, тривалість 3 дні)

Показники	ТПСО		ТПВОСО		ТПВМ	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Еластаза, мк-кат/кг	71,7±6,9	84,1±3,1 p>0,05	83,2±8,0	83,1±7,1 p>0,05	82,1±8,1	77,5±3,5 p>0,05
МДА, ммоль/кг	10,6±1,4	12,7±1,0 p>0,01	11,7±1,1	11,8±0,9 p>0,05	10,3±0,6	13,3±1,4 p<0,05
Каталаза, мкат/кг	4,5±0,5	4,3±0,3р p>0,05	6,7±0,5	6,5±0,7 p>0,05	7,0±0,5	6,2±0,5 p>0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,39±0,1	0,35±0,1 p>0,05	0,30±0,1	0,22±0,1 p>0,05	0,10±0,02	0,12±0,02 p>0,05
Лізоцим, од/кг	73±14	55±12 p>0,05	82±9	54±13 p>0,05	41±11	39±7 p>0,05
АПІ	4,25±0,3	3,38±0,3 p>0,05	5,73±0,4	5,65±0,5 p>0,05	6,80±0,41	4,66±0,38 p<0,05
Ступінь дисбіозу	1,00±0,1	1,27±0,1 p>0,05	1,00±0,1	1,11±0,1 p>0,05	1,00±0,16	1,89±0,29 p<0,05

Патогенна дія термопероксидних жирів проявляється навіть при низьких температурах пероксидації (табл. 4.10). Було показано, що в цьому випадку найбільшу патогенну дію виявляє звичайна соняшникова олія, а найменшу – високоолеїнова соняшникова олія (головним чином, за рахунок зниження рівня захисних систем (лізоцима і каталази).

Як видно з цих даних, в усіх випадках застосування термопероксидних жирів спостерігається тенденція до підвищення рівня МДА, ступеня дисбіозу і тенденція до зниження рівня лізоциму та індексу АПІ. Достовірні зміни вмісту МДА і рівня індексу АПІ та ступеня дисбіозу спостерігаються лише після аплікації термопероксидного вершкового масла (ТПВМ).

Таблиця 4.10 – Вплив різних термопероксидних жирів на стан патологічних процесів в СОПР щурів

Патологічні процеси	Ступінь змін показників		
	Соняшникова олія	Високоолеїнова соняшникова олія	Вершкове масло
Прозапальна активність	+37,1	+0,9	+49,1
Антизахисна активність	-29,1	-24,9	-16,3
Сумарна патогенна дія	66,2	25,8	65,4

Примітка: оральні аплікації термопероксидних жирів (+125 °С) в дозі 2 г/кг щоденно протягом 3 днів.

Для визначення ролі температури в процесі термопероксидації було проведено дослідження вмісту дієнових кон'югатів і МДА в соняшковій олії при температурах +125 °С, +150 °С і +180 °С. Відповідні дані представлено на



рисунку 4.11 і 4.12, з яких видно, що найбільший вміст дієнових кон'югатів і МДА спостерігається при температурі +180 °С.

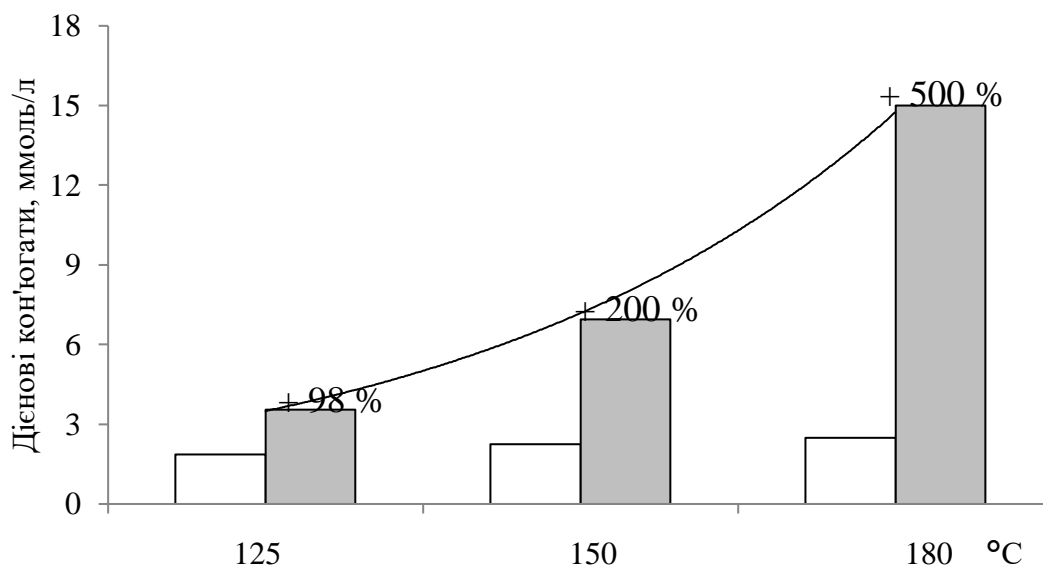


Рисунок 4.11 – Вплив температури нагрівання на вміст дієнових кон'югатів в соняшниковій олії (60 хвилин в присутності 1,5 %  $H_2O_2$  (33 % -ного)).

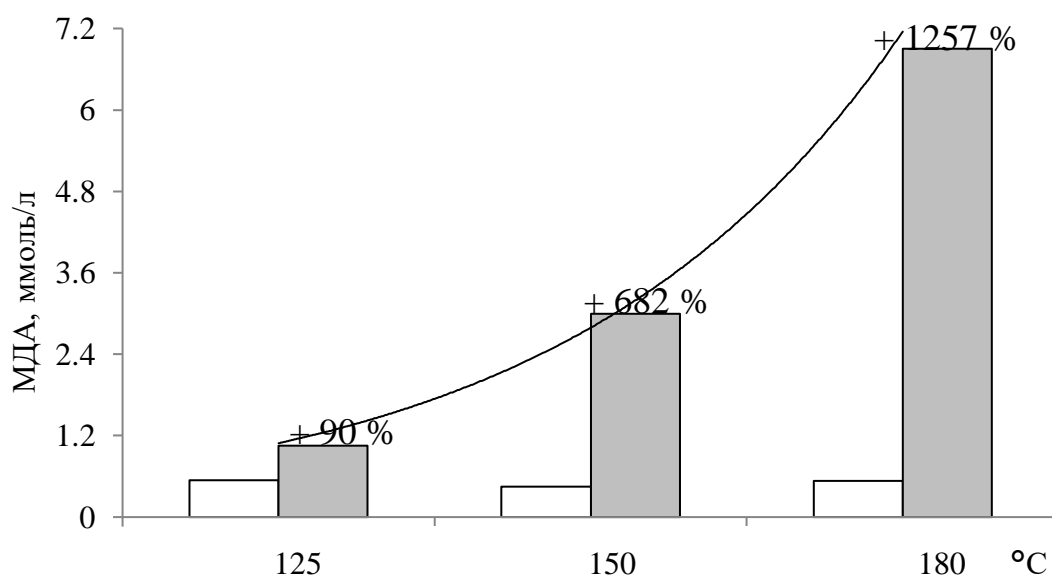


Рисунок 4.12 – Вплив температури нагрівання на вміст МДА в соняшниковій олії (60 хвилин в присутності 1,5 %  $H_2O_2$  (33 %-ного)).

В таблиці 4.11 і 4.12 представлено результати визначення впливу на стан СОПР щурів ТПСО, яку отримували при температурах +150 °С і +180 °С. З цих даних видно, що збільшення активності лізоциму залежить не тільки від температури термопероксидації, але й від терміну споживання ТПСО. Так, активність еластази у слизовій оболонці рота (СОПР) щурів, які отримували 3 дні ТПСО (125 °С) зростає на 17,3 %, ТПСО (150 °С) на 32,7 % і ТПСО (180 °С) на 49,4 % (через 3 дні) і на 67,5 % (через 5 днів). Аналогічно, вміст МДА в СОПР щурів, які отримували ТПСО (180 °С) 3 дні зростає на 21,5 %, а через 5 днів – на 38,2 %.

Таблиця 4.11 – Рівень біохімічних маркерів стану СОПР щурів, яким робили оральні аплікації ТПСО (температура пероксидації 150 °С, тривалість 3 і 5 днів) ( $M \pm m$ )

Показники	3 дні		5 днів	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Еластаза, мк-кат/кг	66,9±6,9	88,8±5,3 p<0,05	69,7±7,9	91,1±2,7 p<0,05
МДА, ммоль/кг	13,3±1,3	14,9±1,4 p>0,05	12,3±1,0	15,6±1,3 p<0,05
Каталаза, мкат/кг	6,4±0,6	6,5±0,5 p>0,05	6,4±0,1	6,4±0,3 p<0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,75±0,07	0,81±0,02 p>0,05	0,89±0,18	1,02±0,11 p>0,05
Лізоцим, од/кг	154±16	116±21 p>0,05	180±45	121±25 p>0,05
АПІ	4,81±0,40	4,36±0,43 p>0,05	5,20±0,45	4,10±0,39 p>0,05
Ступінь дисбіозу	1,00±0,14	1,44±0,19 p>0,05	1,00±0,15	1,72±0,18 p<0,05

Зниження активності лізоциму в СОПР щурів, які отримували ТПСО (180 °С), становить 32,8 % через 3 дні і 47,2 % через 5 днів аплікацій.

Таблиця 4.12 – Рівень біохімічних маркерів стану СОПР щурів, яким робили оральні аплікації ТПСО (температура пероксидації 180 °С, тривалість 3 і 5 днів) ( $M \pm m$ )

Показники	3 дні		5 днів	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Еластаза, мк-кат/кг	68,6±3,9	102,5±6,6 p<0,05	68,6±3,9	114,9±7,1 p<0,05
МДА, ммоль/кг	14,4±1,0	17,5±0,9 p<0,05	14,4±1,0	19,9±1,1 p<0,05
Каталаза, мкат/кг	9,0±0,2	7,6±0,3 p<0,01	9,0±0,2	7,1±0,2 p<0,01
Уреаза, мк-кат/кг	0,42±0,17	0,51±0,13 p>0,05	0,42±0,17	0,58±0,16 p>0,05
Лізоцим, од/кг	180±11	121±13 p<0,05	180±11	95±10 p<0,01
АПІ	6,30±0,30	4,34±0,50 p<0,05	6,30±0,30	3,57±0,40 p<0,01
Ступінь дисбіозу	1,00±0,16	1,81±0,20 p<0,05	1,00±0,16	2,60±0,33 p<0,01

Оральні аплікації ТПСО (180 °С) впливають не тільки на стан СОПР, але й в ще більшій мірі на інші органи і тканини. Отримані дані свідчать, що як короточасні оральні аплікації термопероксидної соняшникової олії (3-5 днів), так і довготривале введення з кормом (75 днів) в найбільшій мірі уражають не СОПР, а слизові оболонки шлунка, товстої кишки та печінку (рис. 4.13 і 4.14). Можна констатувати, що СОПР володіє резистентністю до патогенної дії

термопероксидних жирів і, можливо, її патологічний стан є наслідком дії уражених слизових оболонок травного тракту. На рис. 4.13 показано, що вміст МДА найбільше зростає в печінці (в 10 разів більше, ніж в СОПР), а активність еластази (рис. 4.14) зростає в слизовій оболонці шлунка в 3 рази більше, ніж в СОПР.

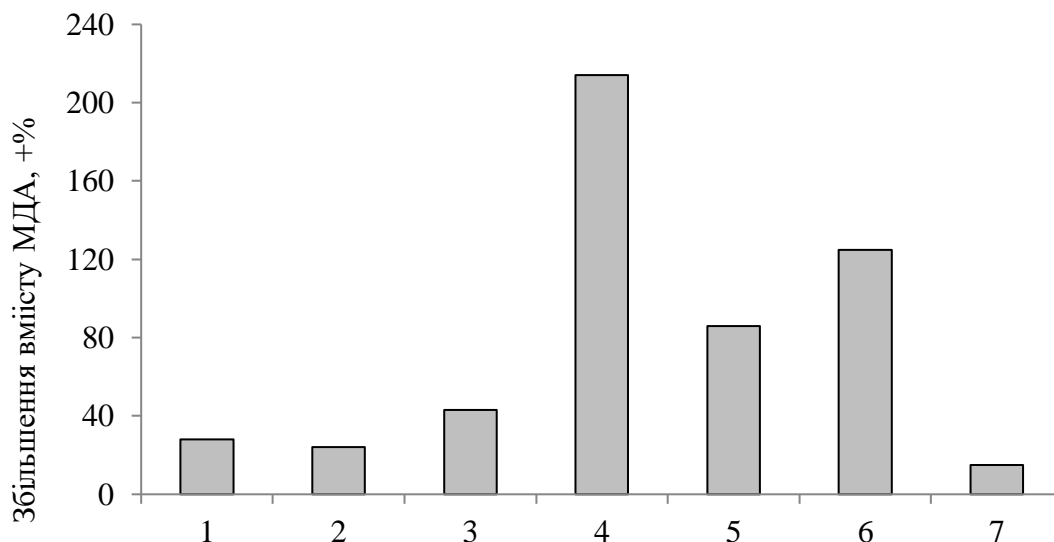


Рисунок 4.13 – Вплив ТПСО (0,5 мл олії на СОПР щурів, 5 днів, олія – 180 °С, 60 хвилин) на вміст МДА в тканинах щурів: 1 – ясна, 2 – щока, 3 – шлунок, 4 – печінка, 5 – тонка кишка, 6 – товста кишка, 7 – сироватка крові.

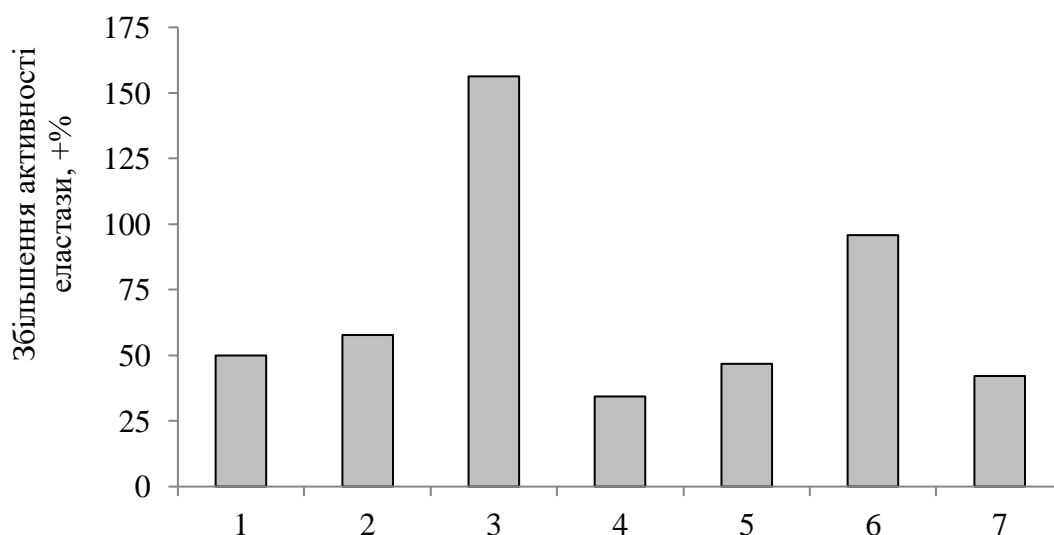


Рисунок 4.14 – Вплив ТПСО (0,5 мл олії на СОПР щурів, 5 днів, олія – 180 °С, 60 хвилин) на активність еластази в тканинах щурів: 1 – ясна, 2 – щока, 3 – шлунок, 4 – печінка, 5 – тонка кишка, 6 – товста кишка, 7 – сироватка крові.

Таким чином, проведені нами дослідження дають підстави рекомендувати для визначення інтенсивності процесів термопероксидації використовувати більш чутливий і технічно простий метод аналізу малонового діальдегіду з використанням тіобарбітурової кислоти

Результати проведених досліджень дають підстави рекомендувати використання високоолеїнової соняшникової олії для термічної обробки жировмісних продуктів замість звичайної соняшникової олії.

Отримані дані дають підстави для використання з метою профілактики цих ускладнень антиоксидантних і антидисбіотичних засобів. Запобігти розвитку пероксидного стоматиту можна за допомогою оральних аплікацій мукозо-адгезивних гелів з вмістом фенольних сполук.

#### **4.2. Застосування таблетованих форм поліфункціональних антидисбіотичних засобів для профілактики уражень слизової оболонки порожнини рота при тривалому споживанні термопероксидної соняшникової олії**

Проведеними попередніми експериментальними дослідженнями було показано, що тривале і навіть короткочасне споживання термопероксидних жирів викликає розвиток в організмі і, зокрема, в СОПР, запально-дистрофічного процесу, тобто токсичного стоматиту. Також було показано, що ТПСО викликає серйозні патологічні порушення в шлунку, тонкій і, особливо, в товстій кишці.

В патогенезі токсичного стоматиту відіграє суттєву роль не тільки прямий вплив термопероксидних патогенів на слизову оболонку, але й опосередкована патогенна дія інших органів, тканин, які потерпають від термопероксидного жиру ще в більшій мірі, ніж СОПР. Зокрема, страждає стан печінки, у якій під дією ТПСО розвивається неалкогольний стеатогепатит [205]. Патологічний стан печінки викликає розвиток патологічних процесів у ротовій порожнині, названий «гепато-оральним синдромом» [99].

Відомо, що патологія травного тракту майже завжди супроводжується порушеннями стану СОПР [172].

У фахових джерелах літератури наведено дані про вирішальну роль дисбіотичних факторів у розвитку неінфекційних захворювань, які можна попередити за допомогою антидисбіотичних засобів [103, 199, 121, 122].

Останнім часом проф. А. П. Левицьким запропоновані поліфункціональні антидисбіотичні засоби (ПФАДЗ), які впливають на усі ланки дисбіотичного синдрому: на локальний дисбактеріоз, на стан мукозального імунітету, на антимікробну функцію печінки. На цій підставі були розроблені наступні ПФАДЗ: «Квертулін», Леквін, Лекасил і Лізоцим-форте, характеристика яких представлена в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13 – Характеристика таблетованих форм поліфункціональних антидисбіотичних засобів

Засіб	Склад	Нормативна документація
«Квертулін»	Кверцетин, інουλін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-13903778-040:2012 Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012
Леквін	Лецитин, кверцетин, інουλін, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-003:2016 Висновок МОЗУ № 05.03.02-08/8400 від 21.03.2016
Лекасил	Лецитин, макуха розторопші, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-005:2017 Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/12102 від 25.04.2017
Лізоцим-форте	Лізоцим, кверцетин, інουλін, желатин, цитрат кальцію	ТУ У 10.8-37420386-004:2016 Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/5734 від 22.12.2016

В цих препаратах центральну роль відіграє поліфенольна сполука біофлавоноїд кверцетин, який є представником вітаміну Р. Він має дуже широкий спектр біологічної дії: антиоксидантної, антипротеазної, цито- і мембранопротекторної, ангіо- і гепатопротекторної, антидисбіотичної та протизапальної. В препарат «Лекасил» замість кверцетину введено поліфенольні сполуки з розторопші - флаволігнани, які широко використовують в якості гепатопротекторів.

Другим важливим компонентом ПФАДЗ є пребіотик інулін. Він відноситься до поліфруктозидів з  $\beta$ -фруктозидним зв'язком і тому не гідролізується травними ферментами макроорганізму. Проте інулін дуже легко гідролізується пробіотичними бактеріями, найбільша кількість яких зосереджена в товстій кишці. Інулін стимулює ріст біфідо- і лактобактерій, які виконують антимікробні та імуностимулюючі функції. В препараті «Лекасил» функцію пребіотика замість інуліну виконують  $\beta$ -глікани макухи розторопші.

До складу ПФАДЗ «Леквін» і «Лекасил» введено лецитин, який входить до складу клітинних біомембран, володіє гепатопротекторною і ангіопротекторною активністю і широко використовується для лікування печінки, серцево-судинних і навіть стоматологічних захворювань.

В препараті «Лізоцим-форте» введено природний антимікробний засіб фермент лізоцим, який зв'язує кишечний ендотоксин ЛПС і виводить його із організму.

В якості джерела доступного кальцію використано цитрат кальцію, який має широкий спектр біологічної дії.

Усі ці ПФАДЗ розроблені у лабораторії проф. А. П. Левицького, отримали дозвіл МОЗ України на застосування в якості профілактичних засобів і випускаються двома українськими фірмами: НВА «Одеська біотехнологія», ТОВ «Біохімтех» у флаконах по 60 таблеток.

#### **4.2.1. Визначення лікувально-профілактичної дії поліфункціональних антидисбіотичних засоби: «Квертулін», Леквін, Лекасил і Лізоцим-форте**

В цій експериментальній серії дослідів було досліджено вплив чотирьох ПФАДЗ на стан СОПР щурів, які протягом 75 днів отримували ТПСО з кормом в дозі 4 г/кг. Використовували ТПСО, отриману при нагріванні соняшникової олії в присутності іонів міді при температурі 113-115 ° С протягом 2 годин. ТПСО давали щоденно протягом 75 днів, починаючи з першого дня дослідів. З 31 дня дослідів в корм щурів почали додавати вищеназвані ПФАДЗ в дозі 300 мг/кг щоденно протягом 45 днів

Після евтаназії тварин на 76-й день дослідів виділяли слизову оболонку щоки, ясна, слизову оболонку шлунка, тонкої і товстої кишки, печінку і отримували сироватку крові.

Стан запально-дистрофічних процесів в СОПР оцінювали за рівнем підвищення активності еластази і вмісту МДА. Результати цього дослідження представлені на рис. 4.15, з якого видно, що у щурів, які отримували ТПСО, активність еластази зростає на 27 %, а вміст МДА – на 37 %, що свідчить про розвиток токсичного стоматиту.

У всіх тварин, які отримували таблетовані ПФАДЗ достовірно знизилась (практично до рівня контролю) активність еластази. У щурів, які отримували «Квертулін», активність еластази знизилась на 16,8 %, які отримували Леквін – на 21,7 %, Лекасил – на 30,5 % і Лізоцим-форте – на 28 %.

Також у всіх тварин, які отримували ПФАДЗ, достовірно (до норми) знизився вміст МДА, а саме: після отримання «Квертуліну» – на 24,4 %, Леквіну – на 16,7 %, Лекасилу – на 18,8 % і Лізоцим-форте – на 16,5 %.



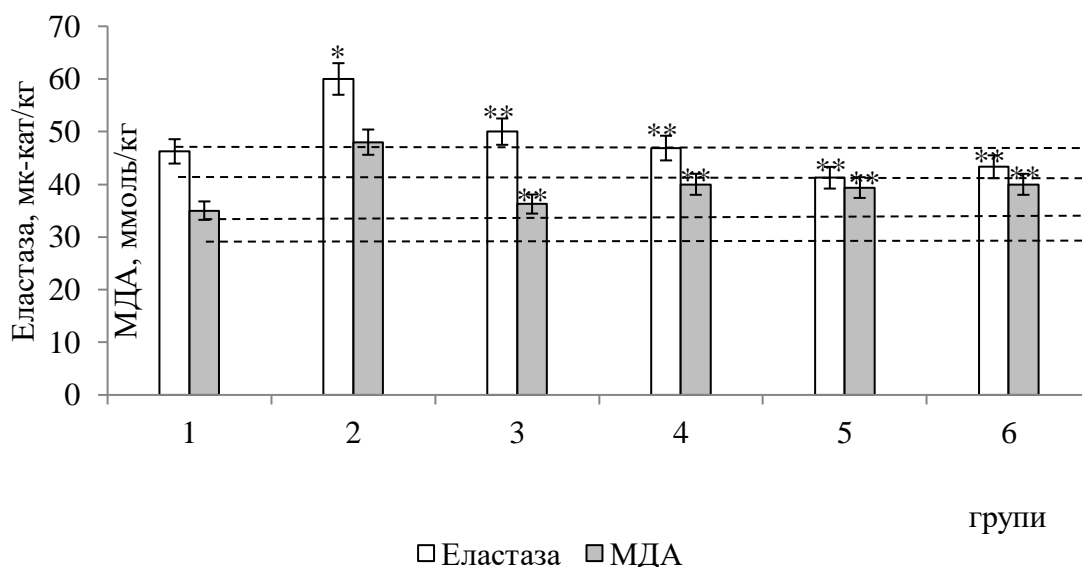


Рисунок 4.15 – Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці щоби щурів, які отримували ТПСО: 1 – контроль; 2 – ТПСО; 3 – ТПСО+«Квертулін», 4 – ТПСО+Леквін; 5 – ТПСО+Лекасил; 6 – ТПСО+Лізоцим-форте.

\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 1, \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 2

На рисунку 4.16 представлено результати визначення активності урези в СОПР щурів, які отримували ТПСО і таблетовані форми ПФАДЗ. Як видно з цих даних, у щурів, які отримували ТПСО, активність урези зростає в 2,7 разів, що свідчить про значне бактеріальне обсіменіння СОПР. Усі застосовані ПФАДЗ проявили тенденцію до зниження активності урези (на 6-13 %,  $p > 0,05$ ) за винятком Лізоциму-форте, який достовірно знижує активність урези на 43 %, що підкреслює важливу роль лізоциму як антимікробного фактору.

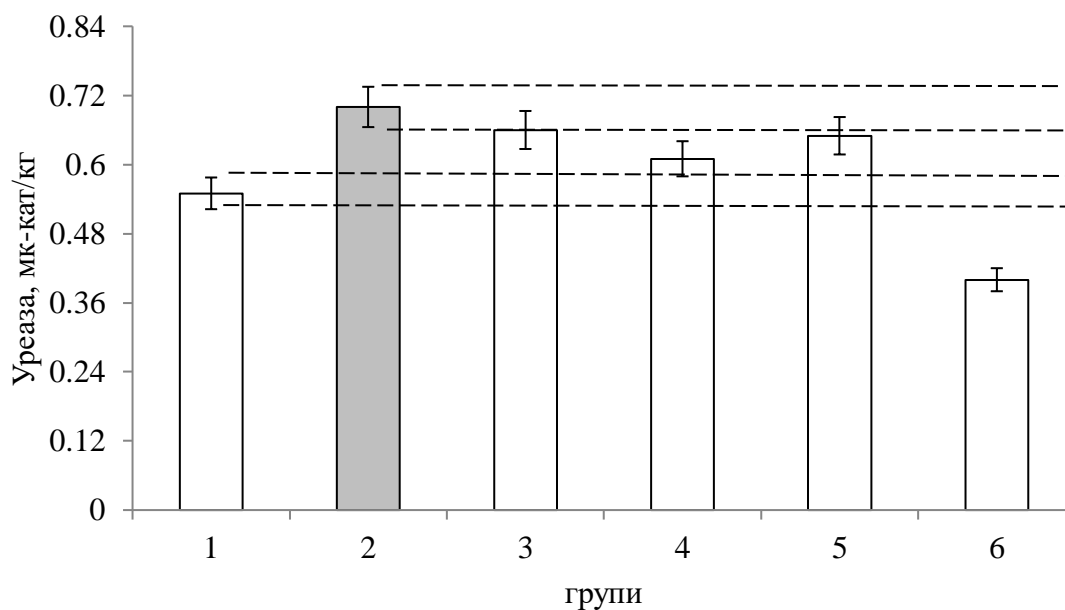


Рисунок 4.16 – Вплив ПФАДЗ на активність урези в СОПР щурів, які отримували ТПСО: 1 – контроль; 2 – ТПСО; 3 – ТПСО+«Квертулін», 4 – ТПСО+Леквін; 5 – ТПСО+Лекасил; 6 – ТПСО+Лізоцим-форте

\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 1, \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 2

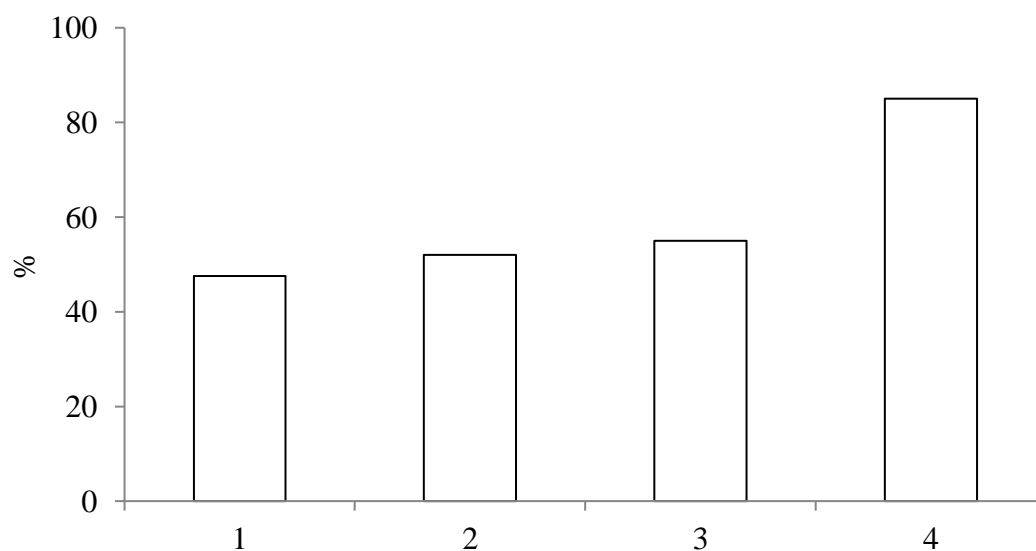


Рисунок 4.17 – Сумарне зниження рівня трьох маркерів патогенності (еластаза, МДА, уреаз) під впливом ПФАДЗ: 1 – «Квертулін», 2 – Леквін, 3 – Лекасил, 4 – Лізоцим-форте.

Сумарне зниження рівня трьох біохімічних маркерів запалення і дистрофії (еластази, МДА і уреазу) представлено на рис. 4.17, з якого видно, що нові ПФАДЗ (Леквін, Лекасил і Лізоцим-форте) більш ефективні ніж препарат порівняння «Квертулін», причому найбільш ефективним засобом є Лізоцим-форте.

На рисунку 4.18 представлено результати визначення активності лізоциму і ступіня дисбіозу в СОПР щурів, які отримували ТПСО і ПФАДЗ

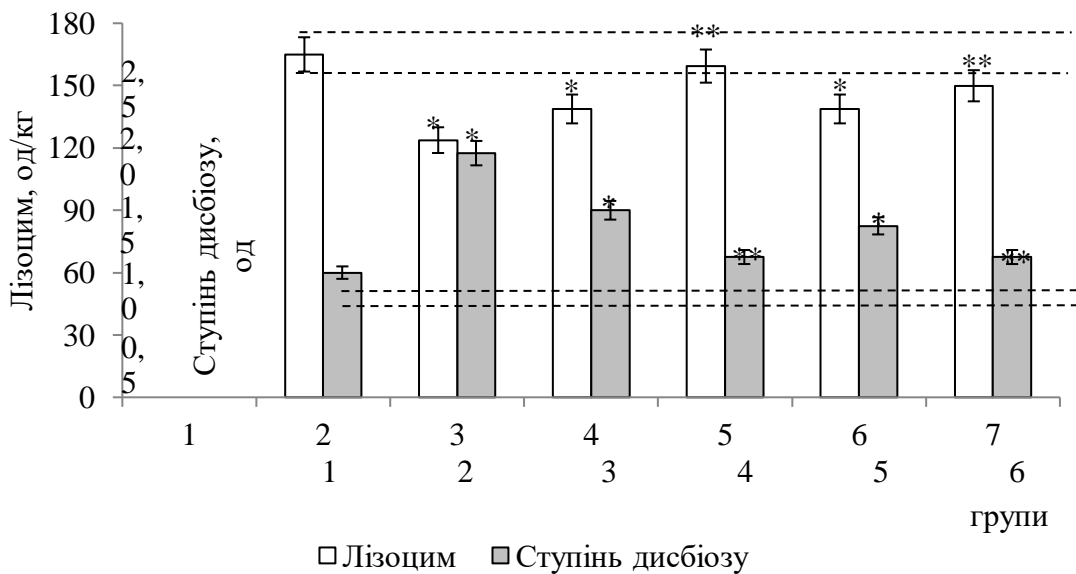


Рисунок 4.18 – Вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на активність лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки щурів, які отримували ТПСО: 1 – контроль; 2 – ТПСО; 3 – ТПСО+Квертулін, 4 – ТПСО+Леквін; 5 – ТПСО+Лекасил; 6 – ТПСО+Лізоцим-форте

\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 1, \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 2

Було показано, що у щурів, які отримували ТПСО, активність лізоциму знижується на 27,3 %, а ступінь дисбіозу, навпаки, збільшується в 1,8 разів. Усі ПФАДЗ підвищують рівень лізоциму, однак достовірно лише Леквін (на 28,8 %) і Лізоцим-форте (на 17,6 %).

На рисунку 4.19 представлено результати визначення активності каталази та антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ в СОПР щурів, які отримували ТПСО і таблетовані форми ПФАДЗ.

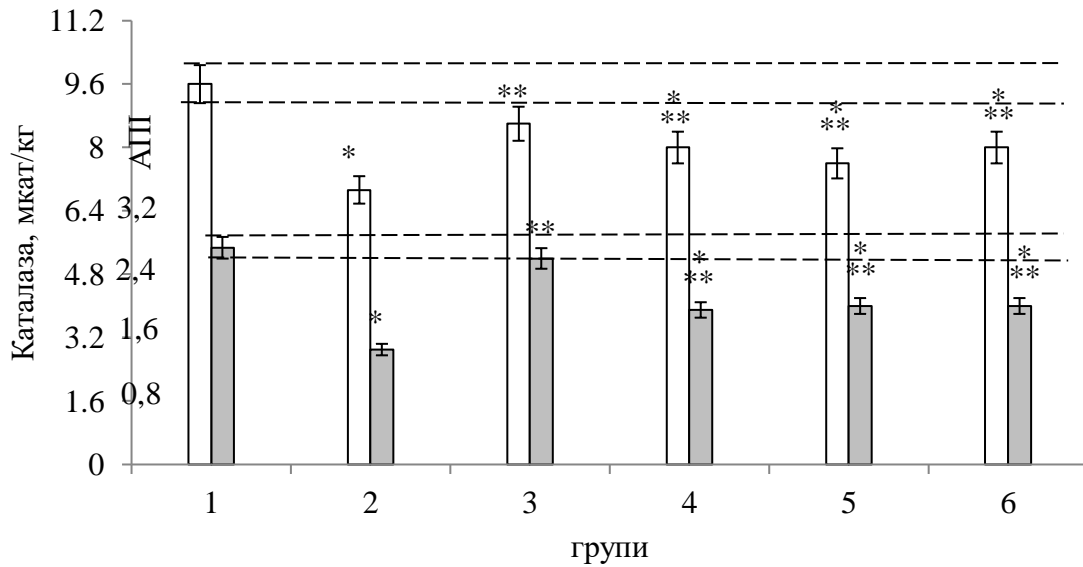


Рисунок 4.19 – Вплив ПФАДЗ на активність каталази та індекс АІІ в СОПР щурів, які отримували ТПСО: 1 – контроль; 2 – ТПСО; 3 – ТПСО+«Квертулін», 4 – ТПСО+Леквін; 5 – ТПСО+Лекасил; 6 – ТПСО+Лізоцим-форте

\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 1, \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з гр. 2

З представлених даних видно, що у щурів, які отримували ТПСО, достовірно знижується активність каталази (на 28 %) та індекс АІІ (на 47,4 %). Введення ПФАДЗ достовірно підвищує активність каталази (на 10-25 %) і ще більше індекс АІІ (на 58-102 %). Найбільш ефективним засобом виявився «Квертулін», який підвищив активність каталази на 25 % та індекс АІІ на 66 %.

Сумарне значення підвищення біохімічних маркерів відновлення захисту (репарації), а саме: активність лізоциму, каталази та індексу АІІ, представлено на рис. 4.20, з якого видно, що найбільш ефективним виявився «Квертулін» (102,3 %).

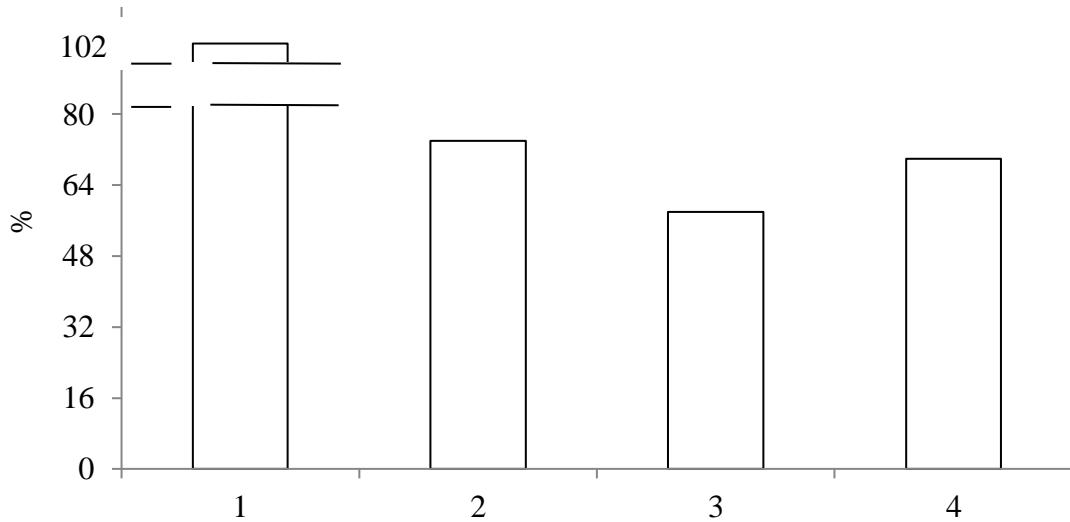


Рисунок 4.20 – Сумарне значення підвищення рівня трьох маркерів захисних систем СОПР (лізоцим, каталаза, АПІ) під впливом ПФАДЗ: 1 – «Квертулін», 2 – Леквін, 3 – Лекасил, 4 – Лізоцим-форте

За сумою сумарних показників: зниження рівня патогенних маркерів (еластаза, МДА, уреаза) і підвищення рівня захисних маркерів (лізоцим, каталаза, АПІ) найбільш ефективними виявились «Квертулін» і Лізоцим-форте (149,6 і 154,3 % відповідно) (рис. 4.21).

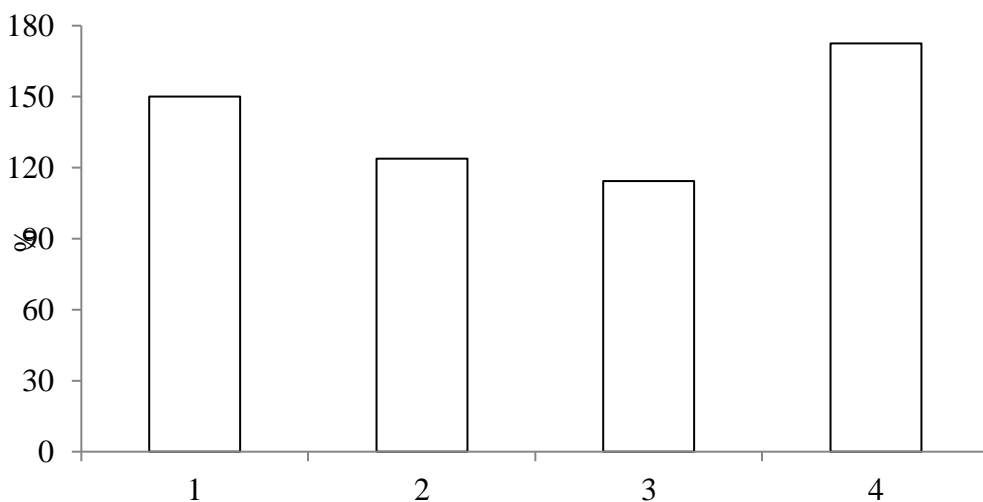


Рисунок 4.21 – Сумарне значення змін рівня показників патогенних і захисних факторів СОПР щурів під впливом ПФАДЗ: 1 – «Квертулін», 2 – Леквін, 3 – Лекасил, 4 – Лізоцим-форте

Саме ці два засоби проявили найбільшу захисну ефективність по відношенню до печінки і кишечника щурів, які отримували термопероксидні жири.

Не виключено, що мукозопротекторна дія «Квертуліну» і Лізоцим-форте на СОПР може реалізуватись через їх лікувально-профілактичну дію на інші органи, зокрема, на печінку [100].

#### **4.2.2. Визначення лікувально-профілактичної дії препарату «Квертулін» на стан порожнини рота пацієнтів, які споживали термопероксидну соняшникову олію**

В попередньо проведених експериментальних дослідженнях було показано, що споживання термічно оброблених харчових жирів (зокрема термопероксидної соняшnikової олії (ТПСО) викликає розвиток запально-дистрофічних процесів в травній системі і, зокрема, в тканинах ротової порожнини. Попереднє застосування антидисбіотичних засобів, до складу яких входять пребіотики, антиоксиданти, адаптогени, в значній мірі запобігає розвитку патологічних процесів в ротовій порожнині.

Метою даного клінічного дослідження стало визначення можливості запобігання розвитку стоматологічних ускладнень при споживанні смаженої ТПСО за допомогою поліфункціонального антидисбіотичного засобу «Квертулін». До його складу входять пребіотик інουλін, біофлавоноїд кверцетин і цитрат кальцію. Як було показано попередніми експериментальними дослідженнями «Квертулін» має ангіо- і гепатопротекторну, мукозопротекторну, антиоксидантну, антипротеазну, цито- і мембранопротекторну, антидисбіотичну і протизапальну дію.

В якості представника термопероксидних жирів було використано нерафіновану соняшникову олію, яку нагрівали при температурі +180 °С протягом 60 хвилин в присутності 1,5% 30 %-го  $H_2O_2$ . Вплив отриманої таким чином термопероксидної соняшникової олії (ТПСО) на стан ротової порожнини досліджували у 51 пацієнта віком 23-32 роки, у яких були відсутні гострі

стоматологічні захворювання, а також загальносоматичні хвороби. Серед них було 24 (47,06%, ДІ = 33,64-60,7) чоловіків і 27 (52,94%, ДІ = 39,3-66,36) жінок.

Усі пацієнти було поділені на 3 групи: контрольна група, друга група отримувала оральні аплікації ТПСО в кількості 1 мл щоденно після сніданку протягом 10 днів, третя група пацієнтів отримувала за 30 хвилин до аплікації одну таблетку препарату «Квертулін» (600 мг, під язик), другу таблетку – через 6 годин і третю – через 12 годин. Тривалість лікування становила 10 днів.

Використовували препарат «Квертулін» виробництва НВА «Одеська біотехнологія» (Україна).

У пацієнтів усіх трьох груп на 11 добу натщесерце збирали нестимульовану змішану слину протягом 10 хвилин [25]. В слині визначали вміст білка, активність ферментів еластази [113], уреаз, каталази [101], а також вміст малонового діальдегіду (МДА) [132]. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу [109], а за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [124].

Патогенну дію (ПД) оральних аплікацій ТПСО визначали за формулою (4.1):

$$\text{ПД} = \Delta\text{Е} + \Delta\text{МДА} + \Delta\text{У} + \Delta\text{Л} + \Delta\text{К} \quad (4.1),$$

де:  $\Delta\text{Е}$  – збільшення активності еластази у %;  $\Delta\text{МДА}$  – збільшення вмісту МДА у %;  $\Delta\text{У}$  – збільшення активності уреаз у %;  $\Delta\text{Л}$  – зниження активності лізоциму у %;  $\Delta\text{К}$  – зниження активності каталази у %.

Лікувально-профілактичну дію (ЛПД) «Квертуліну» розраховували за тією ж формулою, але визначали зниження рівня еластази, МДА і уреаз в % і збільшення активності лізоциму і каталази в %.

Лікувально-профілактичну ефективність (ЛПЕ) «Квертуліну» розраховували за формулою(4.2):

$$\text{ЛПЕ} = \frac{\text{ЛПД}}{\text{ПД}} \times 100\% \quad (4.2)$$

Стан гігієни ротової порожнини визначали за методом Green-Vermillion і за методом Федорова-Володкіної [44]. Статистичну обробку результатів здійснювали у відповідності до існуючих рекомендацій [146].

В таблиці 4.14 представлено результати визначення стоматологічних показників стану ротової порожнини, а саме індексів гігієни і швидкість салівації.

Таблиця 4.14 – Стан ротової порожнини у пацієнтів, які отримували оральні аплікації ТПСО і препарат «Квертулін» ( $M \pm m$ )

Показники	Контроль	ТПСО	ТПСО+Квертулін
Індекс Гріна-Вермільйона	1,11±0,15	1,32±0,17 p>0,05	1,27±0,19 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05
Індекс гігієни Федорова-Володкіної	1,43±0,27	1,59±0,28 p>0,05	1,49±0,24 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
Салівація, мл/хв	0,65±0,12	0,83±0,15 p>0,05	0,79±0,14 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Примітки: p – порівняно з гр. «Контроль»; p<sub>1</sub> – порівняно з гр. «ТПСО».

З цих даних видно, що усі три показники у другій групі мають лише тенденцію до підвищення, можливо, внаслідок дуже короткого терміну дослідження (всього 10 днів). Така ж тенденція до зниження спостерігається у третій групі.

В таблиці 4.15 представлено результати визначення біохімічних показників слини пацієнтів. Як видно з цих даних, у пацієнтів, які отримували ТПСО достовірно зростає концентрація білка (на 44,6%), суттєво зростає активність біохімічного маркера запалення еластази (на 85,9%). На 60% зростає вміст МДА, який свідчить про активацію перекисного окислення ліпідів. Більше ніж вдвічі (на 107,7%) зростає активність бактеріального фермента уреазы, що є маркером мікробного обсіменіння.



Таблиця 4.15 – Вплив аплікацій ТПСО і препарату «Квертулін» на біохімічні показники змішаної слини пацієнтів (M±m)

Показники	Контроль	ТПСО	ТПСО+Квертулін
Білок, г/л	1,86±0,19	2,69±0,17 p<0,05	2,08±0,17 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Еластаза, мк-кат/л	0,85±0,12	1,58±0,13 p<0,05	1,08±0,14 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
МДА, ммоль/л	0,30±0,04	0,48±0,05 p<0,05	0,27±0,03 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,14±0,05	0,29±0,03 p<0,05	0,20±0,04 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
Лізоцим, од/л	221±12	163±13 p<0,05	214±14 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Каталаза, мкат/л	0,31±0,02	0,26±0,03 p>0,05	0,33±0,03 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Примітки: p – порівняно з гр. «Контроль»; p<sub>1</sub> – порівняно з гр. «ТПСО».

В той же час активність показника неспецифічного імунітету лізоциму знижується на 26,2%. Активність антиоксидантного ферменту каталази також знижується, але p>0,05.

Попереднє застосування препарату «Квертулін» (група 3) знижує активність еластази на 31,6%, активність уреазу на 31% і вміст МДА на 43,7%. Застосування «Квертуліну» збільшує активність лізоциму на 31,3 % і активність каталази на 26,9%.

На рисунку 4.22 показано, як впливає споживання ТПСО на індекс АПІ (він знижується вдвічі) і як його підвищує (в 2,4 разу) застосування «Квертуліну».

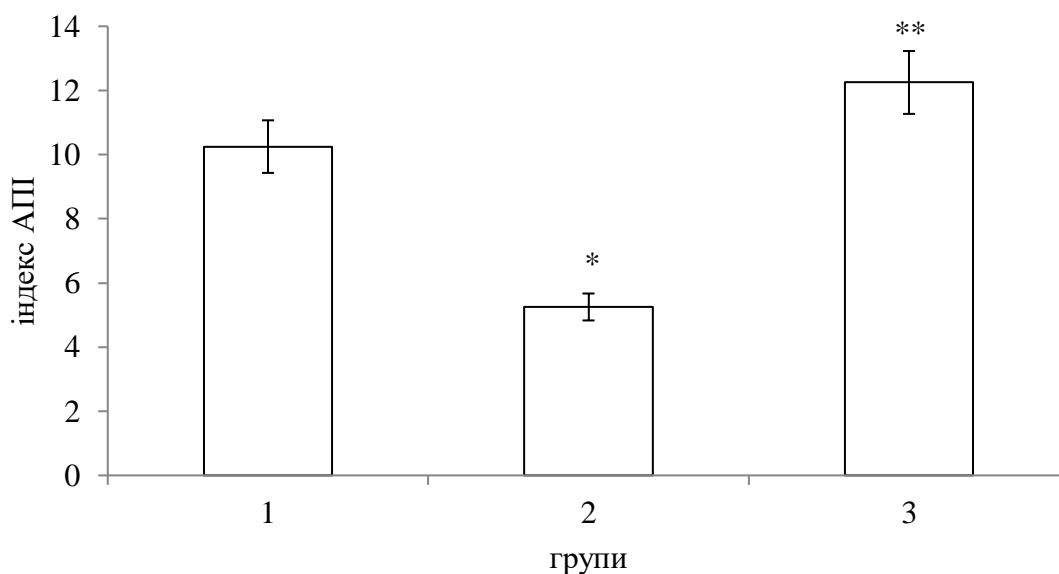


Рисунок 4.22 – Вплив «Квертуліну» (3) на антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) в слині пацієнтів, які отримували оральні аплікації ТПСО (2), 1 – контроль.

На рисунку 4.23 показано, що споживання ТПСО достовірно (в 2,8 разу) збільшує ступінь дисбіозу в ротовій порожнині, але застосування «Квертуліну» знижує його в 2 рази.

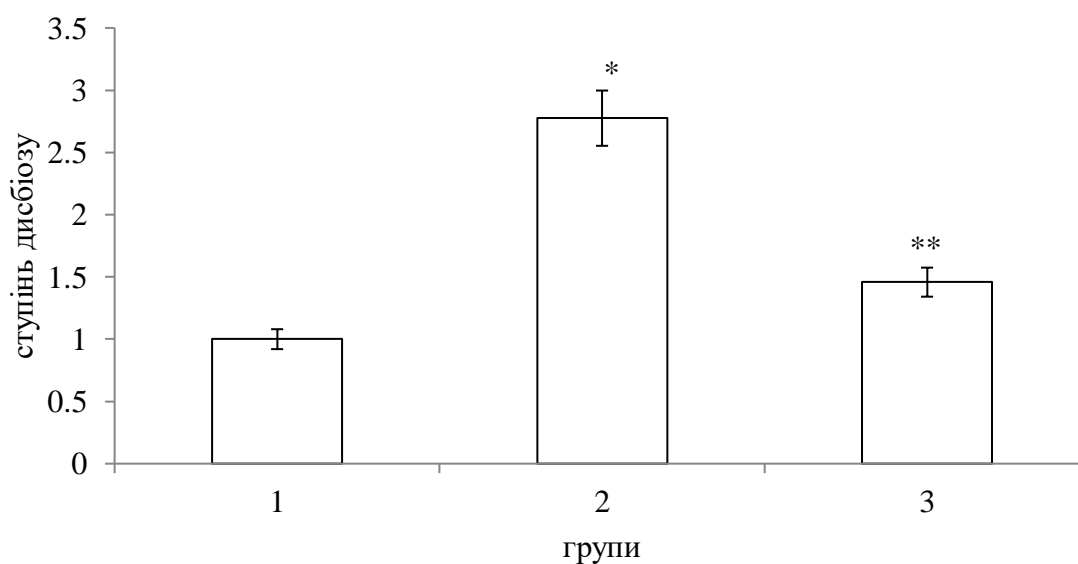


Рисунок 4.23 – Вплив «Квертуліну» (3) на ступінь дисбіозу в ротовій порожнині пацієнтів, які отримували оральні аплікації ТПСО (2), 1 – контроль.

Патогенна дія (ПД) аплікацій ТПСО була визначена за сумою змін рівня показників запалення (уреази, МДА і еластази) і показників захисту (лізоциму і каталази). Вона виявилась рівною 255,4 %.

Лікувально-профілактична дія (ЛПД) «Квертуліну» була визначена за сумою змін показників запалення (зниження рівня уреази, МДА і еластази) і показників захисту (збільшення активності лізоциму і каталази). Вона дорівнювала 164,5 %.

За співвідношенням ЛПД і ПД була розрахована лікувально-профілактична ефективність «Квертуліну», яка виявилась рівною 64,4 %.

#### Висновки до розділу 4:

1. В експериментальних умовах було показано, що споживання смаженої ТПСО викликає розвиток запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів в ротовій порожнині, що підтверджують змін біохімічних показників.
2. При термообробці соняшникової олії в присутності  $H_2O_2$  в ній зростає вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду.
3. Тривале споживання ТПСО (75 днів) викликає у щурів розвиток патологічних процесів практично в усіх органах і тканинах. Це викликає підвищення у слизовій оболонці рота (СОПР) активності еластази та вмісту малонового діальдегіду при одночасному зниженні активності каталази та АПІ, що свідчить про розвиток токсичного стоматиту.
4. У щурів, які отримували ТПСО, активність уреази проявляє тенденцію до збільшення. В той же час активність лізоциму достовірно знижується на 47,2%. Це свідчить про суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету.
5. Тривале (протягом 2,5 місяців) споживання термопероксидної соняшникової олії викликає загальну інтоксикацію організму. Це призводить до розвитку запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів не тільки в СОПР, але й в усіх органах травної системи.

6. Проведене порівняльне вивчення різних патогенів запалення СОПР (індометацину, бджолої отрути, ліпополісахариду) показало, що аплікації кишкового ендотоксину ЛПС достовірно підвищують рівень еластази, малонового діальдегіду, уреазу і ступеня дисбіозу. Одночасно ЛПС значно знижує активність лізоциму (в 3,6 разів) та індексу АПІ (в 1,6 разів). Це свідчить, що ЛПС має найбільшу прозапальну дію (проеластазну і про-МДА-активність).
7. Проведеними експериментальними дослідженнями показано, що в усіх випадках застосування термопероксидних жирів спостерігається тенденція до підвищення рівня малонового діальдегіду, ступеня дисбіозу і тенденція до зниження рівня лізоциму та індексу АПІ. Достовірні зміни вмісту малонового діальдегіду і рівня індексу АПІ та ступеня дисбіозу спостерігаються лише після аплікації термопероксидного вершкового масла. Аплікації ТПСО підвищують бактеріальне обсіменіння, ступінь дисбіозу СОПР, ясен і знижують активність лізоциму.
8. Збільшення терміну споживання ТПСО викликає зростання активності еластази, малонового діальдегіду, ступеня дисбіозу слизової оболонки рота при одночасному зниженні активності лізоциму в СОПР щурів.
9. Проведене вивчення поліфункціональних антидисбіотичних засобів (поліфункціональних антидисбіотичних засоби: «Квертулін», Леквін, Лекасил і Лізоцим-форте) показало, що у всіх тварин, які отримували таблетовані поліфункціональні антидисбіотичні засоби достовірно знизилась (практично до рівня контролю) активність еластази, вміст малонового діальдегіду. Найбільш ефективним серед цих препаратів виявився Леквін, Лекасил, Лізоцим-форте. Встановлено, що Лізоцим-форте достовірно знижує активність уреазу на 43 %, що підкреслює важливу роль лізоциму як антимікробного фактору.
10. Введення поліфункціональних антидисбіотичних засобів достовірно підвищує активність каталази (на 10-25 %) і ще більше індекс АПІ (на 58-

102 %). Найбільш ефективним засобом виявився «Квертулін», який підвищив активність каталази на 25 % та індекс АПІ на 66 %.

11. За сумою вивчених сумарних біохімічних показників: зниження рівня патогенних маркерів (еластаза, малоновий діальдегід, уреаза) і підвищення рівня захисних маркерів (лізоцим, каталаза, АПІ) найбільш ефективними виявились «Квертулін» і Лізоцим-форте.

12. У пацієнтів, які отримували оральні аплікації ТПСО виявлені зміни біохімічних показників, які вказують на розвиток запального процесу в слизовій оболонці рота.

13. Застосування антидисбіотичного засобу «Квертулін» знижує рівень біохімічних маркерів запалення: активність еластази на 31,6%, активність уреази на 31% і вміст малонового діальдегіду на 43,7%. Застосування «Квертуліну» збільшує активність лізоциму на 31,3 % і активність каталази на 26,9%. Це свідчить, що препарат «Квертулін» здійснює лікувально-профілактичний ефект на патологічні ускладнення в ротовій порожнині при аплікації смаженої ТПСО.

Результати досліджень розділу 4 представлено в наступних публікаціях:

1. Лабуш Ю.З. Розвиток стоматита у щурів, які вживали переокиснену соняшникову олію. Вісник стоматології. 2018;28(2):17-20. [85]
2. Levitsky A.P., Zubachyk V.M., Markov A.V., Sloboda M.T., Labush Iu.Z., Selivanskaya I.A., Badiuk N.S.. Influence of oral phytogels on biochemical indicators of blood serum of rats treated with oral applications of thermoperoxide sunflower oil. Pharmacologyonline. 2021;3:197-204. [271]
3. Levitsky A.P., Velichko V.V., Lapinska A.P., Labush Iu.Z., Badiuk N.S., Markov A.V. Pathological changes in the digestive system of rats received oral applications of thermoperoxide sunflower oil. Pharmacologyonline. 2021;3:244-251. [276]

4. Levitsky A.P., Markov A.V., Pupin T.I., Labush Iu.Z., Selivanskaya I.A., Lapinskaya AP. Therapeutic and preventive effectiveness of oral application of phitogels «Kvertulin», «Biotrit», and «Dubovy» in inflammatory complications in the digestive system of rats treated with thermoperoxide sunflower oil. *Journal of Education, Health and Sport [Internet]*. 2021;11(2):81-88. [273]
5. Markov A.V., Labush Iu.Z., Khodakov I.V., Levitsky A.P., Varava G.N. Influence of oral fatty applications on biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the tissues of the rat mouth . *Journal of Education, Health and Sport [Internet]*. 2018;8(10):392-404. [288]
6. Лабуш Ю.З., Марков А.В., Зубачик В.М., Левицький А.П. Мукозопротекторна дія лізоцима-форте у щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. *Вісник морської медицини*. 2018;(2):75-79. [88]
7. Лабуш Ю.З., Марков А.В., Зубачик В.М., Левицький А.П. Лікувально-профілактична дія лізоцима-форте на слизову оболонку щоки щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. *Вісник стоматології*. 2018;29(3):2-5. [134]
8. Марков А.В., Лабуш Ю.З., Двудіт І.П., Левицький А.П. Вплив оральних аплікацій пероксидної соняшnikової олії на стан тканин ротової порожнини щурів. *Вісник стоматології*. 2019;31(1):14-18. [133]
9. Марков А.В., Лабуш Ю.З., Зубачик В.М., Селіванська І.О. Лікувально-профілактична дія флаванвмісних антидисбіотичних засобів на слизову оболонку порожнини рота щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. *Фітотерапія. Часопис*. 2018;(2):33-35. [87]
10. Лабуш Ю.З. Профілактика антидисбіотичними мукозо-адгезивними гелями стоматиту у щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії. *Вісник стоматології*. 2019;10; 10-13. [84]

## РОЗДІЛ 5

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ НА ФОНІ ВЖИВАННЯ ТЕРМОПЕРОКСИДНИХ ОЛІЙ

#### 5.1. Результати лікування хронічного катарального стоматиту

Для проведення порівняльного дослідження ефективності проведених методів лікування усі пацієнти з хронічним катаральним стоматитом, гіперпластичним і десквамативним глоситом та хронічним рецидивним афтозним стоматитом були рівноцінно поділені на дві підгрупи: основну та порівняльну. Контрольну групу склали 65 практично здорових осіб, відповідно 30 (46,15%, ДІ = 34,27-58,27) і 35 (53,85%, ДІ = 41,73-65,73) пацієнтів, яким попередньо проведено лікування поодиноких каріозних уражень зубів, аналогічного вікового періоду (від 20 до 44 років) із санованою порожниною рота та відсутністю захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і пародонта.

Результати лікування основної підгрупи хворих встановили покращення суб'єктивного стану і усунення об'єктивних симптомів захворювання. Проведене лікування даної підгрупи хворих дозволило доволі швидко ліквідувати прояви запалення в порожнині рота. Так, у 18 (90%, ДІ = 73,49-98,95) пацієнтів через 3 доби після лікування зникли основні скарги захворювання та покращився їх об'єктивний стан: відсутність гіперемії, набряку СОПР, зникнення больових і неприємних відчуттів при пальпації уражених ділянок та лімфатичних вузлів. На 4 добу зазначені зміни спостерігали у останніх 2-х хворих (10%, ДІ = 1,05-26,51) цієї групи. Остаточне відновлення СОПР, зникнення застійних явищ і нормалізацію рельєфу, кольору, консистенції і ступеня вологості слизової у всіх пацієнтів спостерігали на 7-8 добу лікування. На відміну від основної підгрупи, у хворих групи порівняння покращення суб'єктивної та об'єктивної симптоматики

захворювання встановили лише на 6 добу лікування, а остаточне відновлення СОПР – через 10 діб лише у 14 пацієнтів (82,4%, ДІ = 61,32-96,21)

Проведення навчання пацієнтів раціональній гігієні порожнини рота дозволило покращити гігієнічний стан порожнини рота. При цьому в основній групі хворих встановлено достовірне зниження показника індексу Green-Vermilion (ОHI-S) на 1,2 бали відносно початкового рівня і склало  $0,9 \pm 0,07$  балів.

Висока клінічна ефективність лікування була підтверджена даними біохімічного дослідження ротової рідини (табл. 5.1).

Після лікування хворих основної підгрупи у ротовій рідині на 71,76% зростає рівень показника запалення: активність еластази збільшується до  $1,46 \pm 0,01$  мк-кат/л ( $0,85 \pm 0,01$  мк-кат/л у пацієнтів контрольної групи здорових осіб). Після проведеного лікування у хворих першої підгрупи активність еластази знижувалася на 48,98% і досягала  $0,98 \pm 0,01$  мк-кат/л. У хворих підгрупи порівняння активність еластази зменшувалася менше – на 20,66% до  $1,21 \pm 0,01$  мк-кат/л. Отримані дані свідчать, що застосування запропонованого методу лікування ефективно пригнічує запалення у вогнищі патологічного процесу слизової оболонки порожнини рота.

При наявності патологічного ураження слизової оболонки рота у ротовій рідині хворих зростає (майже на 46,33%) кількість малонового діальдегіду: з  $0,42 \pm 0,04$  ммоль/л до  $0,61 \pm 0,05$  ммоль/л. До лікування кількість малонового діальдегіду становила  $0,61 \pm 0,05$  ммоль/л, а після лікування вона знизилася до  $0,47 \pm 0,04$  ммоль/л – зниження на 29,79%. У хворих другої підгрупи (порівняння) кількість малонового діальдегіду до лікування становила  $0,62 \pm 0,05$  ммоль/л – збільшення порівняно з контролем на 47,62%. Після проведеного лікування кількість малонового діальдегіду в ротовій рідині зменшилася до  $0,57 \pm 0,04$  ммоль/л – зниження на 21,57%. Таким чином, отримані результати свідчать про більш виражену нормалізацію показників перекисного окиснення у хворих першої підгрупи, яким проводили запропоноване лікування.



Уреаза слугує показником рівня мікробного обсіменіння порожнини рота. При наявності у порожнині рота проявів захворювання у ротовій рідині хворих зростає активність уреазу - до  $0,24 \pm 0,01$  мк-кат/л проти  $0,14 \pm 0,01$  мк-кат/л в контролі (збільшення на 71,43%). У пацієнтів основної підгрупи активність уреазу зменшується до  $0,18 \pm 0,01$  мк-кат/л (зменшення на 33,33%), в контрольній підгрупі зменшується на 20,0% до  $0,20 \pm 0,01$  мк-кат/л. Таким чином, пропонуване лікування більш ефективно пригнічує активність маркера мікробного обсіменіння – уреазу.

Таблиця 5.1 – Зміни біохімічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з хронічним катаральним стоматитом ( $M \pm m$ )

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еластаза, мк-кат/л	$0,85 \pm 0,01$	$1,46 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,98 \pm 0,01$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$1,46 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$1,21 \pm 0,01$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/л	$0,42 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,47 \pm 0,04$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$0,62 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,57 \pm 0,04$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Уреаза, мк-кат/л	$0,14 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,18 \pm 0,01$ $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,05$	$0,24 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,20 \pm 0,01$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Лізоцим, од/л	$216 \pm 13$	$171 \pm 12$ $p < 0,05$	$208 \pm 10$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$169 \pm 16$ $p < 0,05$	$184 \pm 23$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: p – порівняно з практично здоровими особами;  $p_1$  – порівняно з даними до лікування.

В той самий час після лікування хворих основної групи активність показника неспецифічного захисту порожнини рота – лізоциму достовірно зростає на 21,6%. Незважаючи на деяке зростання цього показника місцевого захисту порожнини рота у хворих групи порівняння (на 8,9%), його результат був статистично недостовірним.

Проведене визначення імунологічних показників ротової рідини хворих на хронічний катаральний стоматит підтвердило ефективність запропонованого лікування (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Зміни імунологічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з хронічним катаральним стоматитом ( $M \pm m$ )

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
sIg A, г/л	1,22±0,07	1,08±0,014 p<0,05	1,2±0,011 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	1,06±0,013 p<0,05	1,1±0,02 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
mIg A, г/л	0,13±0,002	0,22±0,001 p<0,05	0,15±0,004 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	0,23±0,01 p<0,05	0,2±0,004 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Ig M, г/л	0,42±0,01	0,36±0,01 p<0,05	0,39±0,01 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	0,38±0,02 p<0,05	0,39±0,01 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05
Ig G, г/л	2,01±0,03	2,33±0,08 p<0,05	2,08±0,05 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	2,3±0,09 p<0,05	2,18±0,04 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05

Примітки: p – порівняно з практично здоровими особами; p<sub>1</sub> – порівняно з даними до лікування.

Так, після лікування основної підгрупи хворих виявили вірогідне підвищення показників концентрації sIg A на 11,1%, Ig M – на 8,3%, та аналогічне зниження mIg A на 46,7%, Ig G – на 12,0%. Водночас в групі порівняння зміни зазначених показників вмісту імуноглобулінів були набагато гірше і склали відповідно 3,8%, 2,6%, 15% і 5,5%.

У віддалені терміни спостережень хворих оглядали через 3, 6 та 12 місяців після лікування. У терміни 12 місяців було обстежено 18 (90%, ДІ = 73,49-98,95) з 20 пацієнтів основної підгрупи та 14 (82,35%, ДІ = 61,32-96,21) з 17 пацієнтів підгрупи порівняння. Всі пацієнти дотримувалися раціональної гігієни порожнини рота та рекомендацій лікаря-гастроентеролога та алерголога. Проведене обстеження пацієнтів основної підгрупи у ці терміни спостережень не виявило у пацієнтів появи нових уражень. У 2 (11,76%, ДІ = 1,26-30,75) з 17 пацієнтів контрольної підгрупи була відмічена поява вогнищ хронічного запалення на слизовій оболонці рота.

## **5.2. Результати лікування гіперпластичного глоситу**

При обстеженні основної підгрупи хворих з гіперпластичним глоситом виявлена позитивна динаміка у клінічному перебігу даного ураження СОПР. Після проведеного лікування клінічне одужання хворих встановлено вже на 6-7 добу у 15 (100%) пацієнтів. Хворі відмічали добре самопочуття. Встановлено поступове очищення язика від рясного нальоту. Відсутність відбитків зубів на боковій поверхні язика вказувала на зникнення набряку його тканин. Значно зменшилась гіпертрофія грибоподібних сосочків. У більшості хворих (у 12 з 15, що склало 80%, ДІ = 56,85-95,63) спостерігали повне відновлення ниткоподібних сосочків та суттєве зменшення грибоподібних. Покращення клінічної симптоматики захворювання супроводжувалось вираженим зниженням середньостатистичного значення показника ОНІ-S на 0,93 бали відносно початкового рівня, тоді як в порівнювальній групі – на 0,6 балів.

Разом з тим, у хворих групи порівняння зазначені зміни відбувались лише на 9 добу спостереження у 6 пацієнтів (50%, ДІ = 23,2-76,8). У останніх пацієнтів цієї підгрупи клінічне видужання встановлено через 2 тижні.

Клінічну ефективність проведеного лікування підтверджували результати біохімічного дослідження ротової рідини пацієнтів (табл. 5.3). Показником наявності запального процесу слугує активність ферменту еластази. При розвитку гіперпластичного глоситу у порожнині рота активність еластази у ротовій рідині становить  $1,57 \pm 0,01$  мк-кат/л. Це на 84,7% більше, ніж у ротовій рідині здорових осіб -  $0,85 \pm 0,01$  мк-кат/л. У пацієнтів основної підгрупи після проведеного лікування активність еластази знижувалася на 45,37% до  $1,08 \pm 0,01$  мк-кат/л, а у пацієнтів групи порівняння - на 31,93% до  $1,19 \pm 0,01$  мк-кат/л. Значення цього індексу запалення свідчить про ефективність проведеного лікування у пацієнтів основної підгрупи.

При патологічних процесах значно порушуються процеси перекисного окислення ліпідів. Зокрема, при гіперпластичному глоситі в порожнині рота кількість малонового діальдегіду збільшується на 76,19% до  $0,74 \pm 0,06$  ммоль/л (при відсутності уражень –  $0,42 \pm 0,04$  ммоль/л). Проведене лікування пацієнтів основної підгрупи привело до зниження кількості малонового діальдегіду на 45,09% до  $0,51 \pm 0,04$  ммоль/л, в той самий час у пацієнтів групи порівняння його кількість знизилася на 31,03% до  $0,58 \pm 0,04$  ммоль/л. Це свідчило про нормалізацію процесів перекисного окиснення під впливом запропонованого нами лікування.

Під впливом проведеного лікування спостерігали зниження рівня мікробного обсіменіння порожнини рота. Збільшений рівень активності уреаз (на 121,43% з  $0,14 \pm 0,01$  мк-кат/л до  $0,31 \pm 0,01$  мк-кат/л), встановлений до лікування, після проведених лікувальних заходів у пацієнтів основної підгрупи був знижений на 72,22% до  $0,18 \pm 0,01$  мк-кат/л. У хворих підгрупи порівняння активність уреаз була зменшена тільки на 29,17% до  $0,24 \pm 0,01$  мк-кат/л. Це свідчило про ефективне пригнічення мікробного обсіменіння під впливом проведеного лікування.

На фоні суттєвого зниження активності мікробного фактору в порожнині рота виявлено значне достовірне підвищення його неспецифічного антимікробного захисту – активності лізоциму [94]. Вміст цього ферменту в ротовій рідині основної підгрупи хворих після лікування склав  $212 \pm 11$  од/л та достовірно не відрізнявся від практично здорових донорів групи контролю, тоді як різниця значень цього показника відносно результату до лікування мала високий ступінь достовірності.

Таблиця 5.3 – Зміни біохімічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з гіперпластичним глоситом ( $M \pm m$ )

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еластаза, мк-кат/л	$0,85 \pm 0,01$	$1,57 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$1,08 \pm 0,01$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$1,46 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$1,19 \pm 0,01$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/л	$0,42 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$0,51 \pm 0,04$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$0,74 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$0,58 \pm 0,04$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Уреаза, мк-кат/л	$0,14 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,18 \pm 0,01$ $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,05$	$0,31 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,24 \pm 0,01$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Лізоцим, од/л	$216 \pm 13$	$174 \pm 12$ $p > 0,3$	$212 \pm 11$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$170 \pm 15$ $p > 0,3$	$181 \pm 18$ $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$

Примітки:  $p$  – порівняно з практично здоровими особами;  $p_1$  – порівняно з даними до лікування.

Таким чином, зміни біохімічних показників ротової рідини підтверджують ефективність запропонованого лікування.

Імунологічні дослідження 22 хворих з десквамативним глоситом (12 (54,55%, ДІ = 33,95-74,36) – основної підгрупи і 10 (45,45%, ДІ = 25,64-66,05) – порівнювальної) виявило неоднозначні зміни показників місцевого специфічного гуморального імунітету порожнини рота (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Зміни імунологічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з гіперпластичним глоситом

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
sIg A, г/л	1,22±0,07	1,02±0,04 p<0,05	1,23±0,01 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	1,05±0,04 p<0,05	1,13±0,02 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
mIg A, г/л	0,13±0,002	0,31±0,03 p<0,05	0,15±0,008 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	0,31±0,02 p<0,05	0,21±0,004 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Ig M, г/л	0,42±0,01	0,34±0,01 p<0,05	0,39±0,02 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	0,34±0,01 p<0,05	0,39±0,01 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Ig G, г/л	2,01±0,03	2,29±0,06 p<0,05	2,0±0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	2,27±0,05 p<0,05	2,16±0,04 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05

Примітки: p – порівняно з практично здоровими особами; p<sub>1</sub> – порівняно з даними до лікування

Згідно з поданими даними після лікування основної групи хворих з гіперпластичним глоситом зміни середньостатистичних значень концентрації sIg A, Ig M, Ig G в ротовій рідині були недостовірними у порівнянні зі здоровими особами, їх результати не відрізнялись від цієї групи обстежених. Це підтверджувало нормалізацію місцевого імунітету порожнини рота у даної підгрупи хворих та ефективність розробленого методу лікування гіперпластичного глоситу, запропонованого в нашому дослідженні. В той же час у пацієнтів групи порівняння лише підвищення показника вмісту sIg A було статистично недостовірним відносно групи контролю. Розбіжність значень інших показників гуморального імунітету цієї групи хворих відносно групи здорових донорів була достовірною, а відносно початкового рівня – недостовірною, що вказувало на залишення деякого напруження місцевого специфічного захисту під впливом традиційного лікування та, відповідно, його невисоку ефективність.

У подальшому пацієнти дотримувалися рекомендованої дієти з виключенням термопероксидних олій та раціональної гігієни санованої порожнини рота. При диспансерному нагляді за хворими (в терміни 3, 6 та 12 місяців) у всіх 15 пацієнтів основної групи не виявлено проявів гіперпластичного глоситу. У 1 (6,67%, ДІ = 0,01-24,19) хворого групи порівняння виявлена поява ерозивного ураження бокової поверхні язика.

### **5.3. Результати лікування десквамативного глоситу**

Позитивну динаміку суб'єктивних та об'єктивних ознак спостерігали при лікуванні 12 хворих основної підгрупи з десквамативним глоситом. 10 ((83,3%) пацієнтів даної підгрупи вже на 4-5 день відмічали зникнення неприємних відчуттів печіння, дискомфорту під час прийому їжі, сухості в роті. На 9-10 день лікування у всіх пацієнтів основної підгрупи візуально не виявляли ознак ураження слизової оболонки язика. При цьому дорсальна поверхня язика була рівномірно покрита ниткоподібними сосочками, зникли ділянки їх десквамації

та гіпертрофії. Грибоподібні сосочки хаотично розташовані на спинці язика між ниткоподібними та не підвищуються над їх рівнем. Ефективність проведеного нами лікування у даної підгрупи хворих склала 91,7%, у порівнювальній після проведення традиційного лікування – 90%. Гігієна порожнини рота у хворих основної та порівняльної підгруп за індексом ОНІ-S оцінена задовільною (відповідно  $1,1 \pm 0,05$  і  $1,4 \pm 0,04$  балів).

З метою об'єктивної оцінки стану слизової оболонки порожнини рота хворих у ротовій рідині визначали певні біохімічні показники (табл. 5.5). Отримані біохімічні показники ротової рідини підтверджували клінічну ефективність проведеного лікування.

Таблиця 5.5 – Зміни біохімічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з десквамативним глоситом ( $M \pm m$ )

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еластаза, мк-кат/л	$0,85 \pm 0,01$	$1,49 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$1,07 \pm 0,01$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$1,49 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$1,12 \pm 0,01$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/л	$0,42 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,46 \pm 0,04$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$0,62 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,55 \pm 0,04$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Уреаза, мк-кат/л	$0,14 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,15 \pm 0,01$ $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,05$	$0,25 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,19 \pm 0,01$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Лізоцим, од/л	$216 \pm 13$	$151 \pm 12$ $p < 0,05$	$220 \pm 16$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$150 \pm 12$ $p < 0,05$	$187 \pm 17$ $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$



Примітки: p – порівняно з практично здоровими особами; p<sub>1</sub> – порівняно з даними до лікування

Вивчення показника рівня запалення активності еластази показало її зростання при наявності ерозивних уражень на 75,29% з  $0,85 \pm 0,01$  мк-кат/л до  $1,49 \pm 0,01$  мк-кат/л. В результаті проведеного лікування у пацієнтів основної підгрупи активність еластази знизилась на 39,25% до  $1,07 \pm 0,01$  мк-кат/л. У підгрупі порівняння активність еластази знизилась на 33,04% до  $1,12 \pm 0,01$  мк-кат/л.

Вивчення показників перекисного окиснення показало, що при наявності патологічного процесу на слизовій оболонці рота кількість малонового діальдегіду зростає на 47,62% до  $0,62 \pm 0,05$  ммоль/л (рівень малонового діальдегіду при відсутності уражень -  $0,42 \pm 0,04$  ммоль/л). Після лікування кількість малонового діальдегіду у пацієнтів основної підгрупи знизилась на 34,78% до  $0,46 \pm 0,04$  ммоль/л, у пацієнтів підгрупи порівняння вона знизилась на 12,72% до  $0,55 \pm 0,04$  ммоль/л. Дані біохімічних показників підтверджують зниження рівня запалення під впливом лікування.

Проведене лікування знижує підвищений рівень мікробного обсіменіння порожнини рота. Збільшена активність уреазі до лікування пацієнтів основної підгрупи (з  $0,14 \pm 0,01$  мк-кат/л до  $0,25 \pm 0,01$  мк-кат/л на 78,57%) після їх лікування знижується на 66,67% до  $0,15 \pm 0,01$  мк-кат/л. У хворих підгрупи порівняння активність уреазі знижується удвічі менше - на 31,58% до  $0,19 \pm 0,01$  мк-кат/л. Водночас зі зниженням мікробного обсіменіння порожнини рота за показником вмісту уреазі виявлено суттєве підвищення його неспецифічного антимікробного захисту – за таким вмісту лізоциму, що наочно наведено в таблиці 5.5.

Проведене лікування за розробленою нами методикою сприяло підвищенню показника вмісту лізоциму в ротовій рідині основної підгрупи хворих на 45,7%, в порівнювальній – на 24,7%, однак результат недостовірний (p<sub>1</sub>>0,05) відносно початкового рівня.

Крім того при імунологічному обстеженні хворих основної підгрупи після проведеного лікування виявлена значима різниця показників специфічного імунітету ротової порожнини (табл. 5.6) відносно таких до

лікування. При цьому усі результати концентрації sIg A, mIg A, Ig M, Ig G в ротовій рідині досягли рівня практично здорових осіб групи контролю і статистично не відрізнялись від них. Незважаючи на істотне покращення досліджуваних показників місцевого імунітету після лікування хворих групи порівняння (відповідно на 18,8% - sIg A, 31,8% - mIg A, 24,1% - Ig M, 37,2% - Ig G), їх результати суттєво відрізнялись від аналогічних практично здорових донорів контрольної групи, що свідчило про відсутність нормалізації місцевого імунологічного стану та невисоку ефективність традиційного лікування.

Таблиця 5.6 – Зміни імунологічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з десквамативним глоситом ( $M \pm m$ )

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
sIg A, г/л	1,22±0,07	0,87±0,04 p<0,05	1,21±0,01 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	0,85±0,05 p<0,05	1,01±0,02 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
mIg A, г/л	0,15±0,001	0,28±0,008 p<0,05	0,16±0,007 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	0,29±0,008 p<0,05	0,22±0,004 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Ig M, г/л	0,42±0,01	0,29±0,01 p<0,05	0,38±0,02 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	0,29±0,01 p<0,05	0,36±0,03 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Ig G, г/л	1,96±0,03	3,07±0,02 p<0,05	1,93±0,04 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	3,1±0,03 p<0,05	2,26±0,04 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05

Примітки: p – порівняно з практично здоровими особами; p<sub>1</sub> – порівняно з даними до лікування.

Отже, отримані дані біохімічних та імунологічних показників підтверджують ефективність запропонованого лікування уражень слизової оболонки порожнини рота.

Проведене навчання пацієнтів дозволило їм підтримувати раціональну гігієну порожнини рота та раціональну дієту (без термопероксидних олій) протягом подальшого періоду диспансерного нагляду. Проведений огляд пацієнтів у терміни 3, 6 та 12 місяців не виявив у них нових проявів десквамативних уражень язика. У 1 (10,0%) ДІ = 0,01-34,87). пацієнта підгрупи порівняння через 1 рік було виявлено декілька вогнищ десквамації на спинці язика та діагностовано рецидив десквамативного глоситу, якій потребував повторного лікування.

#### **5.4. Результати лікування хронічного рецидивного афтозного стоматиту слизової оболонки порожнини рота**

Високу ефективність запропонованого методу лікування встановлено у пацієнтів з хронічним рецидивним афтозним стоматитом. Спостереження за хворими основної підгрупи виявило повне зникнення больових відчуттів вже на 2-3 добу лікування у більшості пацієнтів (87,5%). На 3 добу лікування виявлено зникнення запалення і перші ознаки загоєння афт у всіх хворих, остаточно – на 5-6 добу. Візуально слизова оболонка порожнини рота у ділянках, які були уражені ерозивним процесом, блідо-рожевого кольору, зволожена, блискуча. Відсутні патологічні елементи ураження. Напроти, при спостереженні хворих групи порівняння остаточно загоєння афт виявлено на 9-10 добу, що було свідченням гіршої ефективності традиційного підходу до лікування.

Місцеве застосування розробленого фітогелю призводило до збільшення швидкості слиновиділення, опосередковано можна вважати, що відбувалося зростання виділення активних захисних біологічних речовин ротової рідини.

Клінічні спостереження показали, що всі хворі за наявності в порожнині рота афт здійснювали недостатній догляд за ротовою порожниною. Це було викликано

побоюванням пацієнтів травмувати слизову оболонку внаслідок болючості афт. Проведення місцевих лікувальних заходів (як в основній групі, так і в групі порівняння) зменшувало больові відчуття пацієнтів і дозволяло їм покращити гігієнічні заходи в порожнині рота. Індекс гігієни ротової порожнини склав  $1,2 \pm 0,08$  балів. Покращання гігієнічного стану порожнини рота полегшує салівацію і підвищує місцевий імунітет порожнини рота.

Позитивні зміни клінічної симптоматики захворювання супроводжувалось відповідними змінами біохімічних показників ротової рідини (табл.5.7).

Таблиця 5.7 – Зміни біохімічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з хронічним рецидивним афтозним стоматитом ( $M \pm m$ )

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еластаза, мк-кат/л	$0,85 \pm 0,12$	$1,68 \pm 0,13$ $p < 0,05$	$0,91 \pm 0,12$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$1,68 \pm 0,13$ $p < 0,05$	$1,18 \pm 0,12$ $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/л	$0,30 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,34 \pm 0,03$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	$0,58 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,39 \pm 0,03$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Уреаза, мк-кат/л	$0,14 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$0,19 \pm 0,04$ $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,05$	$0,31 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$0,23 \pm 0,05$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Лізоцим, од/л	$216 \pm 13$	$163 \pm 12$ $p < 0,05$	$204 \pm 12$ $p > 0,3$ ; $p_1 < 0,05$	$163 \pm 12$ $p < 0,05$	$192 \pm 12$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$

Примітки:  $p$  – порівняно з практично здоровими особами;  $p_1$  – порівняно з даними до лікування.

Розвиток патологічного процесу у порожнині рота з наявністю афт приводило до виникнення запалення у слизовій оболонці. Об'єктивним показником наявності запального процесу є рівень показника запалення – активності еластази. На початку лікування встановлено зростання рівня показника запалення на 97,65%: активність еластази збільшувалась до  $1,68 \pm 0,13$  мк-кат/л ( $0,85 \pm 0,12$  мк-кат/л у пацієнтів контрольної групи). На кінець лікування досягнутий показник практично не мав статистичної відмінності від даних групи контролю ( $p < 0,05$ ). Отже, проведене комплексне лікування хронічного афтозного стоматиту приводило до певного зменшення рівня запалення слизової оболонки рота.

Більш показовими були дані активності еластази. У хворих першої групи активність еластази знижувалася на 84,62% і досягала  $0,91 \pm 0,12$  мк-кат/л. Цей рівень активності еластази практично не мав статистичної відмінності від даних групи контролю ( $p < 0,05$ ). У хворих групи порівняння активність еластази зменшувалася менше – на 42,37% до  $1,18 \pm 0,12$  г/л та наближалась до даних контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Отримані результати свідчили, що застосування запропонованого автором лікування ефективно пригнічує запалення у вогнищі патологічного процесу слизової оболонки порожнини рота.

При наявності ерозивних елементів ураження слизової оболонки рота (афт) у ротовій рідині хворих виявлене значне (майже на 96,67%) збільшення кількості малонового діальдегіду, кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів. В процесі лікування у ротовій рідині хворих першої (основної) підгрупи, у яких використовували запропонований автором фітогель, кількість малонового діальдегіду ротовій рідині поступово зменшувалася і досягала майже рівня показників контрольної групи здорових осіб. Тобто, до лікування кількість малонового діальдегіду становила  $0,61 \pm 0,05$  ммоль/л, а після лікування вона знизилася до  $0,34 \pm 0,03$  ммоль/л – зниження на 79,41%. У хворих другої підгрупи (порівняння) кількість малонового діальдегіду до лікування становила  $0,58 \pm 0,05$  ммоль/л – збільшення порівняно з контролем на 93,33%. Після проведеного лікування кількість малонового діальдегіду в ротовій рідині

зменшилася до  $0,39 \pm 0,03$  ммоль/л – зниження на 48,72%. Якщо порівняти отримані після лікування результати з даними контрольної групи, то у пацієнтів першої підгрупи вони практично наближалися до рівня здорових пацієнтів ( $p > 0,05$ ), а у хворих другої були дещо гірші і відрізнялися від даних контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Таким чином, отримані результати свідчать про більш виражену нормалізацію показників перекисного окиснення у хворих першої групи, яким проводили запропоноване лікування.

Уреаза слугує показником рівня мікробного обсіменіння порожнини рота. При наявності у порожнині рота проявів захворювання – афт, у ротовій рідині хворих зростає активність уреазу – до  $0,31 \pm 0,03$  мк-кат/л проти  $0,14 \pm 0,05$  мк-кат/л в контролі (збільшення на 121,43%). Проведене лікування хронічного афтозного стоматиту приводить до зменшення рівні активності уреазу. Так, у пацієнтів основної підгрупи активність уреазу зменшується практично до рівня пацієнтів контрольної групи –  $0,19 \pm 0,04$  мк-кат/л (зменшення на 38,71%, дані порівняно з контролем  $p > 0,05$ ). Це свідчить про ефективність проведеного лікування. У пацієнтів групи порівняння активність уреазу також зменшується, але дещо менше – до  $0,23 \pm 0,05$  мк-кат/л (зменшення на 25,81%, отримані дані відрізняються від даних контрольної групи  $p < 0,05$ ). Таким чином, запропоноване лікування більш ефективно пригнічує активність маркера мікробного обсіменіння – уреазу.

Наявність афт у порожнині рота викликає зниження активності антимікробного ферменту лізоциму – до  $163 \pm 12$  од/л (зменшення на 24,54% порівняно з  $216 \pm 13$  од/л у пацієнтів контрольної групи). В результаті проведеного лікування хронічного афтозного стоматиту підвищується рівень активності лізоциму. Так, у пацієнтів основної групи активність лізоциму зростає практично до рівня пацієнтів контрольної групи –  $204 \pm 12$  од/л (збільшення на 25,15%, дані порівняно з контролем  $p > 0,05$ ). Це свідчить про зростання рівня показника неспецифічного захисту порожнини рота. У пацієнтів групи порівняння активність лізоциму також зростає, але дещо менше – до  $192 \pm 12$  од/л (зростання на 17,79%, отримані дані відрізняються від даних

контрольної групи  $p < 0,05$ ). Таким чином, пропонуване лікування більш ефективно підвищує рівень антимікробного захисту слизової оболонки порожнини рота.

Визначення показників специфічного імунітету порожнини рота також виявило позитивні зміни, що наведені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Зміни імунологічних показників ротової рідини в процесі лікування хворих основної та порівнювальної групи з хронічним рецидивним афтозним стоматитом ( $M \pm m$ )

Показники ротової рідини	Практично здорові особи	Основна група		Група порівняння	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
sIg A, г/л	1,22±0,07	0,96±0,04 $p < 0,05$	1,21±0,01 $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	0,95±0,04 $p < 0,05$	1,04±0,02 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
mIg A, г/л	0,15±0,001	0,55±0,037 $p < 0,05$	0,16±0,007 $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	0,53±0,031 $p < 0,05$	0,27±0,004 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Ig M, г/л	0,42±0,01	0,32±0,01; $p < 0,05$	0,38±0,02 $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	0,32±0,02; $p < 0,05$	0,36±0,02 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$
Ig G, г/л	1,96±0,03	2,8±0,08; $p < 0,05$	1,93±0,04 $p > 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	2,7±0,06; $p < 0,05$	2,29±0,03 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$

Примітки:  $p$  – порівняно з практично здоровими особами;  $p_1$  – порівняно з даними до лікування.

Отже, включення до комплексної терапії хронічного рецидивного афтозного стоматиту розробленого фітогелю – поліфункціонального

антидисбіотичного засобу, який містить пребіотик інулін і біофлаваноїд кверцетин, дозволило нормалізувати метаболічні процеси у слизовій оболонці порожнини рота і, таким чином, зменшити ризик виникнення рецидивів хронічного афтозного стоматиту.

Характер змін показників специфічного імунологічного захисту СОПР був наступним: до лікування середньостатистичні значення sIg A та Ig M у пацієнти основної підгрупи були достовірно знижені, а mIg та Ig G – підвищені відносно групи практично здорових осіб. Після лікування цієї групи хворих виявлено нормалізацію зазначених показників вмісту імуноглобулінів в ротовій рідині, що, на нашу думку, обумовлено застосуванням запропонованого комплексного лікування.

Таким чином, проведене визначення певних біохімічних показників ротової рідини хворих на хронічний рецидивний афтозний стоматит підтвердило ефективність запропонованого лікування хронічного рецидивного афтозного стоматиту.

Застосування у комплексному лікуванні хворих на хронічний рецидивний афтозний стоматит розроблених лікарських засобів (фітогелю) дозволило значно скоротити терміни епітелізації афт слизової оболонки порожнини рота – до 5-6 днів. Включення розроблених лікувальних засобів у комплексне лікування хворих на хронічний рецидивний афтозний стоматитом, сприяло поліпшенню гігієнічного стану ротової порожнини, усуненню явищ гіпосалівації, запалення, нормалізації процесів перекисного окиснення та активації захисних систем ротової порожнини.

У подальшому всі пацієнти перебували на диспенсерному обліку для спостереження за віддаленими результатами лікування. Їх оглядали у терміни 3, 6 та 12 місяців. У терміні 12 місяців було обстежено 38 (95%, ДІ = 86,21-99,5) з 40 пацієнтів основної групи та 14 (93,33%, ДІ = 75,81-99,99) з 15 пацієнтів групи порівняння. Всі пацієнти дотримувалися раціональної гігієни порожнини рота та рекомендацій лікаря-гастроентеролога та алерголога.



У ці періоди диспансерного нагляду всі пацієнти основної групи не відмічали появи висипання нових афт. Це підтверджує ефективність пропонованого медикаментозного лікування. У 2 (14,29%, ДІ = 1,57-36,58) з 14 пацієнтів контрольної групи була відмічена поява афт на слизовій оболонці рота. Таким чином дані визначення ефективності лікування у віддалені терміни спостереження підтвердили ефективність пропонованого методу медикаментозного лікування хронічного рецидивного афтозного стоматиту.

Для підтвердження отриманих результатів лікування приводимо клінічний випадок лікування хворого на хронічний рецидивний афтозний стоматит.

*Клінічний приклад 1.* Пацієнт М., 36 років (амбулаторна картка №48), звернувся зі скаргами на наявність болісної «виразки» на слизовій оболонці правої щоки, яка появилася день тому. В анамнезі відмічає появу подібних виразок двічі на рік протягом останнього року. За допомогою до стоматолога не звертався, для лікування використовував полоскання порожнини рота відварами трав. Відмічає певні проблеми з боку травного тракту, після приймання жирної їжі відмічає неприємні відчуття в ділянці шлунка і печінки. За допомогою до гастроентеролога не звертався. Із шкідливих звичок відмічає тютюнопаління в межах 10-15 цигарок за день. Об'єктивно: на слизовій оболонці правої щоки відмічається афта в ділянці молярів, розмірами 5-6 мм, оточена вінчиком гіперерованої слизової оболонки (рис. 5.1). Діагноз: хронічний рецидивний афтозний стоматит.



Рисунок 5.1– Фотографічне зображення ротової порожнини хворого М., 36 років. Амбулаторна картка №48 (діагноз: хронічний рецидивний афтозний стоматит).

Пацієнту надані рекомендації згідно раціонального харчування та призначена консультація гастроентеролога. Призначене загальне лікування – застосування антигістамінних засобів за схемою.

Проведена професійна гігієна порожнини рота. Призначені аплікації на афту запропонованого автором фітогелю – поліфункціонального антидисбіотичного засобу та одну таблетку препарату «Квертулін» (600 мг, під язик), другу таблетку – через 6 годин і третю – через 12 годин. Тривалість лікування становила 10 днів.

Проведений через два дні огляд показав загоєння афти на правій щоці. Афти повністю загоїлась через 5 днів після початку лікування (рис. 5.2).



Рисунок 5.2 – Фотографічне зображення ротової порожнини хворого М., 36 років. Амбулаторна картка №48 (діагноз: хронічний рецидивний афтозний стоматит в стадії загоєння).

Повторний огляд пацієнта М. через 6 місяців. Пацієнт дотримується рекомендацій стосовно раціонального харчування та рекомендацій гастроентеролога. З боку травного тракту не відмічає неприємних відчуттів. За цей період не відмічає виникнення нових афт на слизовій оболонці рота. Слизова оболонка правої щоки без патологічних змін (рис. 5.3).



Рисунок 5.3 – Фотографічне зображення ротової порожнини хворого М., 36 років. Амбулаторна картка №48 (слизова оболонка правої щоки через 6 місяців після проведеного лікування).

Проведені клінічні та лабораторні дослідження показали ефективне застосування запропонованої схеми медикаментозної терапії хворих на хронічний рецидивний афтозний стоматит.

Висновки до розділу 5:

1. В результаті проведених клінічних, біохімічних та імунологічних досліджень встановлено, що застосування розробленого медикаментозного лікувального засобу для лікування пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота – фітогелю (поліфункціонального антидисбіотичного засобу) патогенетично обґрунтовано та клінічно ефективно, оскільки, зменшує ризик рецидиву захворювання, усуває явища запалення, нормалізує процеси десквамації, сприяє зникненню атрофічних і гіпертрофічних змін епітелію, значно прискорює процеси епітелізації афт.

2. Впровадження запропонованого методу лікування та профілактики хронічних захворювань слизової оболонки порожнини рота на фоні уражень травного тракту у зв'язку з надмірним вживанням термопероксидної соняшникової олії сприяє покращенню гігієнічного стану ротової порожнини хворих: середньостатистичні показники індексу Green-Vermilion склали від  $0,9 \pm 0,07$  до  $1,3 \pm 0,04$  балів та оцінені як задовільні.
3. Встановлені позитивні зміни біохімічних показників ротової рідини свідчать про нормалізацію метаболічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота і процесів перекисного окиснення та активацію неспецифічних захисних систем ротової порожнини.
4. Встановлені позитивні зміни основних показників специфічного імунітету порожнини рота (sIgA, mIgA, IgG) свідчать про те, що використання препарату «Квертулін» у комплексній терапії захворювань слизової оболонки порожнини рота сприяє нормалізації місцевого гуморального імунітету хворих.

Результати досліджень розділу представлено в наступних публікаціях:

1. Labush Iu Z. Therapeutic and preventive effect of the antidisbiotic agent kvertulin on the condition of the oral cavity of patients who received oral applications of fried sunflower oil. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2022;12(5):167-173. [267]
2. Левицький АП, Селіванська ІО, Лапінська АП, Марков АВ, Пупін ТІ, Лабуш ЮЗ, Двуліт ІП, винахідники; Одеська національна академія харчових технологій, патентовласник. Спосіб використання термопероксидних жирів в харчуванні. Патент 151565 Україна, МПК А61К 36/00, А61J 3/00, А61Р 1/00. № u202102280; заявл. 29.04.2021; опубл. 17.08.2022, Бюл. № 33, 2022. [125]

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вже багато років однією з актуальних проблем стоматології залишаються захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Це пов'язано зі складністю їх діагностики, персистуючим характером перебігу, схильністю до тривалого хронічного перебігу, комплексним характером ураження в осіб різного віку та труднощами лікування [174, 208, 315, 316]. Дослідження вітчизняних та іноземних авторів свідчать, що більшість захворювань слизової оболонки рота є багатофакторними та виникають як супутні при ураженні різних органів і систем, зокрема імунної, серцево-судинної, нервової, ендокринної і, найчастіше, при захворюваннях травного тракту [27, 30, 34, 37, 38, 179, 291, 314].

Клінічні спостереження свідчать, що при таких хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, як гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний коліт та ентероколіт виникають різноманітні ураження слизової оболонки рота. Їх ступінь тяжкості залежить від форми та тривалості перебігу основного захворювання [55, 65, 229, 251]. Найбільш поширеними ураженнями слизової оболонки рота при захворюваннях травної системи є хронічні стоматити, зокрема хронічний рецидивний афтозний стоматит [14, 38, 54, 128]. Типовими змінами є хронічне запалення СОПР та ураження язика: наліт, гіперемія і набряк, атрофія та гіперплазія його сосочків, порушення смаку. В етіології та патогенезі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (особливо гастриту, панкреатиту, виразкової хвороби шлунку) значну роль відграє вживання твердої, гострої, гарячої їжі, алкоголю, а також жирної та смаженої їжі [7, 10, 78, 178].

За останні десятиріччя збільшилось споживання жирів [80, 150]. Це зумовлено не тільки смаковими уподобаннями, але й значним зростанням виробництва традиційних харчових жирів та використанням нових олій: пальмової, ріпакової тощо [74, 178, 211, 261, 269].

Одним із факторів нераціонального жирового харчування є споживання жирів і жировмісних продуктів після їх термічної обробки [292, 303]. У процесі нагрівання, особливо при температурах вище 150°C, в жирах відбуваються хімічні процеси окислення, деструкції, ізомеризації ненасичених жирних кислот і гліцерину. В результаті утворюється велика кількість продуктів пероксидації (пероксиди, епоксиди, гідропероксиди), деструкції (альдегіди, кетони) та ізомеризації (дієнові і трієнові кон'югати, транс-ізомери). Майже усі ці продукти термопероксидації жирів мають токсичну дію на організм, а більшість з них справляє і канцерогенну дію [203, 274, 320]. Встановлено, що джерелом цих токсичних продуктів є ненасичені жирні кислоти, особливо лінолева кислота (C<sub>18:2</sub>), яка в значній кількості (до 65 %) знаходиться в більшості рослинних олій, зокрема, в звичайній соняшниковій олії, споживання якої дуже поширено в Україні та світі [304].

Проведені до цього часу експериментальні дослідження показали патогенну роль термопероксидних жирів в розвитку гепатиту [205], неспецифічного коліту [248] і низки інших захворювань [275, 287].

В зв'язку з тим, що споживання термопероксидних жирів населенням України збільшується з кожним роком і враховуючі існуючі дані про шкідливість продуктів термопероксидації, метою роботи було підвищення ефективності профілактики та комплексного лікування захворювань СОПР в пацієнтів з хронічними ураженнями шлунково-кишкового тракту у зв'язку із надмірним вживанням продуктів харчування з термопероксидними оліями на основі виявлення біохімічних та імунологічних порушень та їх експериментально обґрунтованої корекції. Визначені завдання дослідження.

На першому етапі було проведено стоматологічне обстеження 141 особи молодого віку (від 20 до 44 років), яким проводили лікування у терапевтичному відділенні клінічної лікарні Львівської залізниці на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб №2 з приводу хронічних захворювань травного тракту. Відібрані пацієнти мали різні прояви уражень у порожнині рота та шляхом опитування за розробленою нами анкетною було встановлено, що вони постійно

вживають значну кількість продуктів з термопероксидними оліями, смажену їжу, віддають перевагу харчуванням в ресторанах, фаст-фудах тощо. Порушення в харчуванні призводило до виникнення гастриту, гастродуоденіту, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, коліту та ентероколіту. При діагностиці захворювань СОПР виявлені однотипні ураження слизової оболонки порожнини рота, що дозволило їх об'єднати при обстеженні та комплексному лікуванні.

При стоматологічному обстеженні частіше діагностували хронічний рецидивний афтозний стоматит (від 31,0 до 48,8% випадків) та хронічний катаральний стоматит (від 20,8 до 31,0%), рідше – гіперпластичний та десквамативний глосит (відповідно від 12,6 до 27,7% та від 9,8 до 20,8%) з характерними для цих захворювань симптомами. Найбільш характерними суб'єктивними відчуттями були: біль, печіння, парестезії, порушення салівації та смаку. У об'єктивній симптоматиці переважали: катаральне запалення та виражений набряк СОПР, особливо язика; характерний наліт на язиці (білуватого, жовтого іноді темного кольору, рясний, «обкладений» язик); гіпертрофія ниткоподібних сосочків, що оточують ділянки їх атрофії та десквамації; гіперплазія грибоподібних сосочків, які підвищуються над рівнем слизової спинки язика. Найбільш частим проявом уражень СОПР при хронічних захворюваннях травного тракту був хронічний рецидивний афтозний стоматит. Отримані результати узгоджуються з дослідженнями авторів [55, 66, 67].

Стан гігієни порожнини рота у пацієнтів із захворюваннями СОПР на фоні хронічних уражень травного тракту оцінений як незадовільний (в межах від  $1,9 \pm 0,02$  до  $2,33 \pm 0,15$  балів), що свідчило про його недостатній рівень.

З метою підтвердження клінічних результатів обстеження хворих проведено визначення активності та вмісту низки біохімічних показників ротової рідини. Відмічено збільшення кількості білка у ротовій рідині. Цей показник свідчив про зростання запальних процесів у порожнині рота. Про рівень процесів запалення також свідчило збільшення активності ферментів еластази та каталази. Одночасно зі зростанням процесу запалення виявлено суттєве погіршення рівня



антимікробного захисту, про що свідчило зниження рівня лізоциму та зростання активності уреаз. Значну роль у виникненні уражень слизової оболонки рота відіграє мікрофлора. Про її вплив на слизову рота може вказати рівень дисбіозу, який розраховують на основі отриманих значень уреаз та лізоциму [109]. При цих захворюваннях рівень дисбіозу зростає.

При обстеженні хворих виявлено порушення процесів перекисного окиснення ліпідів: зростання рівня малонового діальдегіду та активності каталази у ротовій рідині. При наявності уражень СОПР слизової оболонки рота Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, який зростає.

У ротовій рідині обстежених пацієнтів із захворюваннями СОПР встановлені зміни у вмісті імуноглобулінів: достовірне зниження концентрації sIgA та ідентичне підвищення mIgA і IgG, що обумовлено виснаженням специфічної ланки місцевого гуморального імунітету при тривалому перебігу хронічних захворювань та зниженням загальної реактивності організму. За співвідношенням sIgA / mIgA встановлено пригнічення «першої лінії гуморального захисту» на рівні епітеліального шару. При порушенні епітеліального шару активується синтез IgG (вторинна імунна відповідь на рівні власно слизового шару). На наш погляд, та думку авторів, встановлена дисфункція місцевого гуморального імунітету порожнини рота у пацієнтів із захворюваннями СОПР на фоні уражень травного тракту є свідченням напруження даної ланки набутого специфічного захисту та змін компенсаторного характеру [78].

На другому етапі було проведено експериментальне дослідження впливу термопероксидної соняшникової олії (ТПСО) на організм експериментальних тварин. З цією метою був досліджений стан СОПР, ясен, слизових оболонок тонкої і товстої кишок, печінки і сироватки крові щурів, які отримували ТПСО протягом 2,5 місяців. Встановлено, що у щурів після споживання ТПСО протягом одного місяця активність еластази зростає на 67,5%, а вміст малонового діальдегіду (МДА) – на 38,2%. Це свідчило про розвиток запально-дистрофічного процесу у слизовій оболонці рота, а саме токсичного стоматиту.

Достовірно знижувалась активність антиоксидантного фермента каталази і в 2 рази зменшувався антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), що вказувало на порушення балансу антиоксидантних систем в СОПР. Активність уреазы проявляла тенденцію до збільшення при одночасному достовірному зниженні активності лізоциму на 47,2%, що свідчило про суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету і зростання ступеню дисбіозу. Тривале споживання термопероксидної соняшникової олії (2,5 місяців) викликало загальну інтоксикацію організму та призводило до розвитку запально-дистрофічних і дисбіотичних процесів не тільки в СОПР, але й в усіх органах травної системи експериментальних тварин, що співпадало с даними авторів [102, 104, 105, 114, 274, 275, 277, 295] при розвитку гепатиту, неспецифічного коліту тощо.

На наступному етапі експериментальних досліджень було проведено визначення ефективності застосування поліфункціональних антидисбіотичних засобів для профілактики уражень СОПР при тривалому споживанні ТПСО. В усіх тварин, які отримували таблетовані поліфункціональні антидисбіотичні засоби, достовірно знизилась (практично до рівня контролю) активність еластази та вміст МДА. Всі застосовані поліфункціональні антидисбіотичні засоби проявили тенденцію до зниження активності уреазы (на 6-13 %).

Метою клінічного дослідження стало визначення можливості запобігання розвитку уражень слизової оболонки рота при споживанні ТПСО за допомогою антидисбіотичного засобу «Квертулін». У пацієнтів, які отримували ТПСО достовірно зростала концентрація білка (на 44,6%) та активність біохімічного маркера запалення еластази (на 85,9%). На 60% зростав вміст МДА, який свідчив про активацію перекисного окислення ліпідів. Більше ніж удвічі (на 107,7%) зростала активність бактеріального фермента уреазы, що є маркером мікробного обсіменіння. В той же час активність показника неспецифічного імунітету лізоциму була знижена на 26,2%.

Попереднє застосування препарату «Квертулін» знижувало активність еластази на 31,6%, уреазы - на 31%, а вміст МДА на 43,7%. Застосування «Квертуліну» збільшувало активність лізоциму на 31,3 %, каталази - на 26,9%.

На основі проведених клінічно-експериментальних досліджень був розроблений поліфункціональний антидисбіотичний засіб – фітогель, який містить пребіотик інулін і біофлаваноїд кверцетин [125].

Отже, з метою нормалізації метаболічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота та зменшення ризику виникнення рецидивів хронічних захворювань СОПР пацієнтам основної підгрупи застосовували аплікацію фітогелю - поліфункціонального антидисбіотичного засобу, в дозі 0,5-1,0 г за 20-40 хв. до прийому їжі, яка містить термопероксидні олії. Курс лікування тривав 10 днів. Для посилення дії аплікацій фітогелю пацієнтам за 30 хвилин до її здійснення призначали одну таблетку препарату «Квертулін» виробництва НВА «Одеська біотехнологія» (Україна) в дозі 600 мг під язик, другу таблетку – через 6 годин і третю – через 12 годин, протягом 10 днів. У подальші терміни диспансерного нагляду пацієнтам рекомендували подібний курс аплікацій фітогелю та прийом таблеток «Квертулін» у терміни 3, 6 та 12 місяців після лікування.

Оцінку ефективності запропонованого способу лікування основної підгрупи пацієнтів із захворюваннями СОПР на фоні хронічних уражень травного тракту внаслідок дії термопероксидних жирів та профілактику їх рецидивів проводили у порівнянні з традиційним підходом до застосування лікувально-профілактичних дій у підгрупі контролю.

Ефективність лікування оцінювали на основі клінічного обстеження та низки біохімічних та імунологічних показників ротової рідини. При аналізі безпосередніх результатів встановлено високу ефективність розробленого методу лікування і профілактики рецидиву. Застосування у комплексному лікуванні основної підгрупи хворих розробленого лікарського засобу (фітогелю) та таблеток «Квертулін» сприяло усуненню явищ хронічного запалення СОПР, нормалізації процесів десквамації епітелію, зникненню атрофічних і гіпертрофічних змін сосочків язика, значному скороченні термінів епітелізації афт слизової оболонки порожнини рота до 5-6 днів та зменшенню ризику рецидиву захворювань. Проведення місцевих лікувальних заходів (як в

основній підгрупі, так і в підгрупі порівняння) зменшувало больові відчуття пацієнтів і дозволяло їм покращити гігієнічні заходи і, відповідно, гігієнічний стан порожнини рота (його середньостатистичні значення знаходились у межах від  $0,9 \pm 0,07$  до  $1,3 \pm 0,09$  балів, що відповідало задовільному рівню). Покращання гігієнічного стану порожнини рота полегшувало саливацію і підвищувало місцевий імунітет порожнини рота.

Після лікування основної підгрупи хворих встановлено вірогідне збільшення sIgA та ідентичне зменшення його мономерної форми (mIgA). Отримані результати свідчили про посилення «першої лінії» гуморального специфічного захисту порожнини рота, а достовірне зниження IgG – про нормалізацію «другої лінії» цієї ланки місцевого імунітету. На нашу думку, це пов'язано із позитивним впливом запропонованих лікарських засобів.

У хворих підгрупи порівняння встановлено лише несуттєву тенденцію до покращення результатів імунологічного дослідження, що свідчило про невисоку ефективність і можливий рецидив захворювань СОПР.

Отримані клінічні дані ефективності лікування підтверджували відповідні зміни біохімічних показників. Зокрема відмічена нормалізація біохімічних показників запалення слизової: рівня білка у ротовій рідині та активності еластази; перекисного окиснення ліпідів – зниження кількості малонового діальдегіду. Зважаючи на роль дисбіозу виявлене зменшення рівня активності уреаз при одночасному зростанні активності антимікробного ферменту лізоциму сприяло зниженню ступеня дисбіозу в порожнині рота. В результаті проведеного лікування встановлено зростання активності каталази та АПІ. У пацієнтів другої підгрупи (порівняння) значення біохімічних індексів мали тенденцію до нормалізації, яка проте виражена менше, ніж у пацієнтів основної підгрупи.

У подальшому всі пацієнти перебували на диспенсерному обліку для спостереження за віддаленими результатами лікування. Їх оглядали у терміни 3, 6 та 12 місяців. У терміни 12 місяців було обстежено 38 (95%, ДІ = 86,21-99,5) з 40 пацієнтів основної групи та 14 (93,33%, ДІ = 75,81-99,99) з 15 пацієнтів

групи порівняння. Всі пацієнти дотримувалися раціональної гігієни порожнини рота та рекомендацій лікаря-гастроентеролога та алерголога.

У ці періоди диспансерного нагляду всі пацієнти основної підгрупи не відмічали появи нових елементів ураження СОПР, висипання нових афт. Це підтверджує ефективність пропонованого медикаментозного лікування. У 2 (14,29%, ДІ = 1,57-36,58) з 14 пацієнтів контрольної групи була відмічена поява афт на слизовій оболонці рота. Таким чином дані визначення ефективності лікування у віддалені терміни спостереження підтвердили ефективність пропонованого методу медикаментозного лікування захворювань СОПР на фоні хронічних уражень травного тракту, обумовлених тривалим вживанням продуктів харчування з термопероксидними оліями.

Отримані результати проведених експериментальних, клінічних та лабораторних досліджень дозволяють сформулювати відповідні висновки дисертаційної роботи.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі сучасної стоматології – підвищення ефективності профілактики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота в осіб з хронічними хворобами травного тракту, спричиненими надмірним споживанням термопероксидних жирів, шляхом застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

1. У структурі захворювань слизової оболонки порожнини рота в осіб з хронічними хворобами травного тракту спричиненими надмірним вживанням термопероксидних олій частіше трапляються хронічний рецидивний афтозний стоматит (від 31,0 до 48,8%), хронічний катаральний стоматит (від 20,8 до 31,0%), гіперпластичний та десквамативний глосит (відповідно від 12,6 до 27,7% та від 9,8 до 20,8%) з характерними суб'єктивними відчуттями болю, печіння, парестезії, порушення салівації та смаку.

2. Встановлено, що при надмірному споживанні термопероксидних олій, яке сприяло розвитку хронічних уражень травного тракту та захворювань слизової оболонки порожнини рота, спостерігається стійка тенденція до підвищення активності еластази (до  $1,68 \pm 0,13$  мк-кат/л) та вмісту малонового діальдегіду (до  $0,74 \pm 0,6$  ммоль/л) при одночасному зниженні активності каталази (до  $0,25 \pm 0,03$  мкат/л) та підвищенні антиоксидантно-прооксидантного індексу (до  $2,93 \pm 0,17$ ), що свідчило про зростання запальних і прооксидантних процесів у порожнині рота. Вірогідне зниження рівня лізоциму (до  $117 \pm 12$  ОД/л) при аналогічному збільшенні уреазы (до  $0,31 \pm 0,03$  мк-кат/л) сприяло підвищенню ступеня дисбіозу (до  $0,18 \pm 0,02$ ), що вказувало на значне порушення мікробіоми порожнини рота.

3. Розвиток захворювань слизової оболонки порожнини рота в осіб з хворобами травного тракту супроводжується значним пригніченням місцевого гуморального імунітету, що підтверджується статистично вірогідним зниженням концентрації sIgA (до  $0,87 \pm 0,04$  г/л) та аналогічним підвищенням

mIgA і IgG (відповідно до  $0,55 \pm 0,037$  та  $3,07 \pm 0,02$  г/л) відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та обумовлено виснаженням його специфічної ланки при тривалому перебігу хронічних захворювань та зниженні загальної реактивності організму.

4. Тривале споживання термопероксидної соняшникової олії (75 днів) викликає у експериментальних тварин (щурів) розвиток патологічних процесів практично в усіх органах і тканинах. Встановлене підвищення активності еластази та вмісту малонового діальдегіду при одночасному зниженні активності каталази та антиоксидантно-прооксидантного індексу у слизовій оболонці рота свідчить про розвиток токсичного стоматиту. За сумою вивчених сумарних біохімічних показників: зниження рівня патогенних маркерів (еластаза, малоновий діальдегід, уреаз) і підвищення рівня захисних маркерів (лізоцим, каталаза, антиоксидантно-прооксидантний індекс) найбільш ефективним виявився «Квертулін». Застосування антидисбіотичного засобу «Квертулін» сприяє змінам рівня біохімічних маркерів запалення: зменшення активності еластази на 31,6%, уреаз – на 31%, вмісту малонового діальдегіду на 43,7% та збільшенню активності лізоциму на 31,3 %, каталази – на 26,9%. Це свідчить, що препарат «Квертулін» здійснює лікувально-профілактичний ефект на патологічні процеси в слизовій оболонці ротовій порожнині.

5. Проведені клінічні та лабораторні дослідження показали ефективність застосування патогенетично обґрунтованих розроблених медикаментозних засобів (гель та таблетована форма «Квертулін») для лікування і профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота на фоні хронічних уражень шлунково-кишкового тракту, спричиненими надмірним вживанням термопероксидних жирів, усувають явища хронічного запалення та значно прискорюють процеси епітелізації афт, нормалізують процеси десквамації епітелію та зникненню атрофічних і гіпертрофічних змін сосочків язика, а також біохімічні та імунологічні показники ротової рідини та зменшують ризик рецидиву захворювання.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При термообробці соняшникової олії в ній утворюється велика кількість токсичних продуктів пероксидації (пероксиди, епоксиди, гідропероксиди), деструкції (альдегіди, кетони) та ізомеризації (дієнові і трієнові кон'югати, транс-ізомери). Враховуючи це, для запобігання виникнення патологічних процесів в організмі і слизовій оболонці порожнини рота, необхідно вживати соняшкову олію без термічної обробки.

2. В комплексному лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота на фоні уражень травного тракту при надмірному вживанні термопероксидних олій доцільно застосовувати аплікації на елементи ураження слизової оболонки порожнини рота розробленого поліфункціонального антидисбіотичного засобу – фітогелю в дозі 0,5-1,0 г за 20-40 хв. до прийому їжі. Для посилення дії аплікацій пацієнтам рекомендувати за 30 хвилин до її здійснення приймати одну таблетку препарату «Квертулін» (600 мг, під язик), другу таблетку – через 6 годин і третю – через 12 годин. Курс лікування – 10 днів.

3. Для профілактики уражень слизової оболонки порожнини рота у разі вживання харчових продуктів, при приготуванні яких використовують нагрівання рослинних олій, рекомендовано перед їх вживанням оброблення слизової оболонки порожнини рота розробленим поліфункціональним антидисбіотичним засобом – фітогелем, який містить пребіотик інουλін і біофлаваноїд кверцетин.

4. Для усунення м'якого зубного нальоту, слизу, продуктів розпаду та покращення мікроциркуляції слизової оболонки порожнини рота хворим рекомендувати проводити зрошення порожнини рота еліксиром «Біодент-3» (температура +38°C під мінімальним тиском від 206 до 210 кПа протягом 10 хвилин, курсом 8-10 процедур щоденно) за допомогою портативного іригатора, наприклад MEDICA + PROWATER CLEAN 7.0 (Японія) або LD-A3 "Little Doctor" (Сінгапур).



5. Проводити індивідуальну гігієну порожнини рота за допомогою зубної пасти, зубної щітки, ополіскувача і флосів. З метою здійснення гігієни порожнини рота рекомендувати застосування зубної пасти і ополіскувача DENTAID XEROS фірми DENTAID (Іспанія), для глибокого та обережного чищення зубів - м'якої зубної щітки «Colgate» - шовкові нитки, для очищення язика від нальоту - спеціальних язикочисток.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров ОЄ, Герасименко ОМ. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції. Сучасна педіатрія. 2009;28(6):141-146.
2. Антоненко МЮ. Інтеграція неспецифічних чинників захисту організму в патогенезі червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота. Сучасна стоматологія. 2017.5:16-18.
3. Батіг ВМ, Глущенко ТА. Взаємозв'язок захворювань пародонта із метаболічним синдромом. Українській журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(2):14-21.
4. Бараннік НГ. Етіологія, патогенез, клініка та лікування червоного плескатоного лишая слизової оболонки порожнини рота. Методичні рекомендації. Київ. 2004;24.
5. Бахрушик ВС. Методи аналізу даних: навчальний посібник для студентів. Запоріжжя: КПУ. 2011;268.
6. Баштан ВП, Муковоз ОЄ, Купріян ВІ. Оцінка якості життя хворих за місцево поширених злоякісних новоутворень слизової оболонки порожнини рота після комплексного лікування. Клінічна хірургія. 2016;7:50-51.
7. Бекетова ГВ. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I). Дитячий лікар. 2012;(6):20-4.
8. Біловол АМ, Колганова НЛ. Особливості порушень ліпідногообміну у хворих на червоний плоский лишай. Харківський національний медичний університет. Дерматологія та венерологія. 2019;85(3):13-15.
9. Бобирьов ВМ, Петрова ТА, Островська ГЮ, Рябушко ММ. Фармакотерапія в стоматології: навч. Посібник студентів стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації та лікарів інтернів. Вінниця: Нова кл. 2019;399.
10. Боброва ВІ. Пропедевтична гастроентерологія: патологія шлунку та дванадцятипалої кишки. Перинатологія і педіатрія. 2015;(1):68-73.

11. Боброва ВІ, Прощенко ЮІ. Морфологічні особливості слизової оболонки шлунка у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Сучасна педіатрія. 2015;69(5):88-92.
12. Боднар ПМ, Скрипник ПМ. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування. Ендокринологія. 2010;15(2):295-304.
13. Бойків ДП, Свистун ЮД, Фартушок НВ. Мікроелементи: досягнення і перспективи. 2001;1:124-127.
14. Бойцанюк СІ. Залізняк МС, Чорній НВ, Манащук НВ, Чорній АВ. Особливості клінічного перебігу захворювань пародонта у хворих із різною супутньою патологією. Клінічна стоматологія. 2016;2:14-19.
15. Бойченко ТЕ, Марченко ОА. Обґрунтування вибору засобів гігієни на основі механізму їх. Дентальні технології. 2007;32(1):16-19.
16. Бондарчук ВІ. Морфометрична характеристика слизової оболонки порожнини рота і зміни показників гуморального імунітету при впливі різних типів запальної реакції за умови експериментального гастродуоденіту. Медична хімія. 2017;19(1):106-113.
17. Борисенко АВ. Вплив захворювань пародонту на загальний стан організму. Здоров'я суспільства. 2013;1:32-37.
18. Борисенко АВ, редактор. Терапевтична стоматологія: у 4 томах. Захворювання пародонта. Київ: Медицина. 2018;3:624.
19. Борисенко АВ, Воловик ІА. Стан стоматологічного статусу в осіб молодого віку в залежності від наявності захворювань пародонта. Сучасна стоматологія. 2016;1:28-34.
20. Борисенко АВ, Регурецька РА, Регурецька МВ. Лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки порожнини рота. Імунологія та алергологія. 2012;4:101-103.
21. Борисенко АВ. Кучмеровська ТМ, Васильєва ІГ, Галанта ОС, Воловик ІА. Основні аспекти гіпоксично-метаболічного стану тканин порожнини рота при захворюваннях пародонту. Сучасна стоматологія. 2017;3:32-35.

22. Борисенко МІ. Стан гепатобіліарної системи при хронічному гастродуоденіті у дітей та узагальнення багаторічного досвіду лікування поєднаної патології. Здоров'я України. 2013;(11): 44-5.
23. Василюшин УР. Клініко-лабораторне обґрунтування ранньої діагностики, медикаментозного лікування та профілактики інфекційноалергічних станів слизової оболонки ротової порожнини у пацієнтів: [автореферат]. Івано-Франківськ. 2007;20.
24. Васильченко ОІ. Особливості клінічного перебігу та лікування червоного плоского лишая слизової оболонки порожнини рота у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: автореф. дис. На здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія». Київ. 2002;20.
25. Веремєєнко КМ, Кизим ОЙ. Біохімія ротового секрету та його дослідження в клініці. Лабораторна діагностика. 2005;32(2):9-14.
26. Видойник ОЯ. Ураження слизової оболонки порожнини рота при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом. Вісник наукових досліджень. 2013.4:31-32.
27. Виженко ЄЄ, Зайцев АВ, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Костиренко ОП. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез хвороб пародонта. Світ медицини та біології. 2013;2:207-211.
28. Волосовець ТМ. Клінічно-імунологічне та молекулярно-генетичне дослідження стану слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонту в дітей, які мають персистуючу вірусну інфекцію. Сучасна стоматологія. 2009;4:50-55.
29. Волосовець ТМ, Дорошенко ОМ, Дорошенко МВ. Первинна профілактика стоматологічних захворювань в роботі сімейного лікаря. Вісник наукових досліджень. 2014;1:63-65.
30. Галагдина АА, Ткачук СС. Гістологічні зміни в слизовій оболонці порожнини рота щурів з експериментальним цукровим діабетом, ускладненим каротидною ішемією-реперфузією. Клінічна та експериментальна патологія. 2013;12(1):55-60.

31. Ганчо ОВ. Оцінка вмісту лізоциму ротової рідини як критерій стану природного захисту ротової порожнини. Вісник української медичної стоматологічної академії. *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2013;13(2):25-27.
32. Гарна СВ, Владимироова ІМ, Бурд НБ. Сучасна фітотерапія: навчальний посібник. Харків. 2016;580.
33. Гасюк НВ. Цитологічні і цитогенетичні особливості слизової оболонки порожнини рота людини в нормі та при запальному процесі [автореферат]. Київ. 2015;36.
34. Гасюк ПА, Гасюк НВ, Белінська ЛД. Особливості клінічного перебігу захворювань язика. *Клінічна стоматологія*. 2014;1:17-19.
35. Гасюк НВ, Єрошенко ГА, Палій ОВ. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез хвороб пародонта. *Світ медицини і біології*. 2013;9(2-2):207-211.
36. Гевкалюк НО. Імунобіологічні аспекти патогенезу, профілактики та лікування уражень слизової оболонки порожнини рота і слинних залоз у дітей при грипі та інших респіраторних вірусних інфекціях [автореферат]. Одеса. 2015;36.
37. Герелюк ВІ, Кобрин ОП, Романишин СС, Кукурудз НІ, Кобрин НТ, Особливості лікування хворих на генералізований пародонтит із супутньою патологією. *Клінічна стоматологія*. 2014;4:466.
38. Годована ОІ. Аспекти етіології та патогенезу запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонту. *Новини стоматології*. 2010;3:69-73.
39. Годована ОІ. Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонту з супутньою системною остеопенією. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;1(3):35-40.
40. Горай МА. Імунологічні і гормональні дисфункції у хворих із хронічними механічними травмами слизової оболонки порожнини рота та їх корекція у комплексному лікуванні [автореферат]. Львів. 2010;20.
41. Губський ЮІ. Біологічна хімія: підручник. К.; Тернопіль: Укрмедкнига. 2000;508.

42. Гуляев-Зайцев СС, Тищенко ЛН. Вміст транс-ізомерів жирних кислот в жирах. Харчування як фактор формування здоров'я населення: міжнар. наук.–практ. конф., 15-16 трав.: тези доп. К., 2003;39-40.
43. Данилевський МФ, Борисенко АВ. Захворювання слизової оболонки порожнини рота. Київ : Медицина. 2010;639.
44. Данилевський МФ, Борисенко АВ, Політун АМ, Антоненко МЮ, Сідельникова ЛФ, Несин ОФ. Терапевтична стоматологія: підручник у 4 т. Т.3. Захворювання пародонта. К.: Медицина. 2008;616.
45. Данилейченко ВВ, Климнюк СІ, Корнійчук ОП, Куцик РВ, Лобань ГА, Мінухін ВВ, Немченко ОО, Павлій СЙ, Федечко ЙМ, Шикуча РГ. Мікробіологія, вірусологія, імунологія: підручник для студ. Стомат. ф-тів вищих мед. навч. закл. III-IV р.а.; Вінниця: Нова Книга. 2017;376.
46. Дзуліт ІП. Антизапальна дія на стан печінки шурів оральних аплікацій антидисбіотичних фітогелів при споживанні пер оксидної соняшникової олії. Вісник стоматології (спецвипуск). 2019;10:6-10.
47. Демяненко СА, Скиба ВЯ, Скидан МІ. Наукові основи застосування гепатопротекторів в стоматології. Проблеми екології та медицини. 2011;15(34):74.
48. Деньга ОВ, Жук ДД. Ефективність поєданого застосування КВЧ терапії та адаптогенних препаратів рослинного походження під час лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей. Вісник стоматології. 2003;4:76-78.
49. Деньга ОВ, Макаренко ОА, Терешина ТП. Клінічні методи дослідження зубних еліксирів. Лікувально-профілактичні зубні еліксири (навчальний посібник); за ред. акад. Левицький АП. Одеса: КП ОГТ. 2010;246.
50. Деньга ОВ, Спичка ІА. Індивідуальна профілактика рецидивів хронічного катарального гінгівіту у дітей [методичні рекомендації]. Київ. 2006;13.
51. Дземан НА. Корекція порушень загальноадаптивних реакцій організму у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія». Київ. 2005;20.

52. Дорошенко ОМ. Особливості морфологічних змін термічного ураження слизової оболонки порожнини рота щурів при застосуванні гелю на основі декспантенолу та мірамістину. Вісник наукових досліджень. 2016;2:91-93.
53. Драпак ІВ, Луцевич ДД, Яворська ЛП. Медична хімія: підручник; за ред. акад. НАМН України Зіменковського Б.С.; Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького. 2023;492.
54. Дудар ДВ. Діагностика, лікування і профілактика уражень слизової оболонки ротової порожнини у хворих на целиацію [автореферат]. Київ. 2013;20.
55. Дудченко МА, Скрипникова ТП, Дудченко МА, Третяк НГ. Комплексне лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки з супутнім стоматитом. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1(3):81-84.
56. Дурягіна ЛХ. Показники швидкості слиновиділення, стан кислотно-основної рівноваги і мікробіоценозу порожнини рота в динаміці лікування хворих зі стоматологічною патологією, поєднаною з депресивним станом. Український стоматологічний альманах. 2013;6:21-26.
57. Заболотний ТД, Борисенко АВ, Пупін ТІ. Запальні захворювання пародонта. Львів: ГалДент. 2013;233.
58. Заболотний ТД, Борисенко АВ, Марков АВ, Шилівський ІВ. Генералізований пародонтит. Львів: Галдент. 2011;239.
59. Заградська ОЛ. Диференційований підхід до профілактики загострення хронічного кандидозу слизової оболонки порожнини рота [автореферат]. Одеса. 2011;20.
60. Іщенко ВВ. Підвищення ефективності ранньої діагностики і лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота [автореферат]. Полтава. 2013;22.
61. Каськова ЛФ, Амосова ЛІ, Карпенко ОО, Новікова СЧ, Кулай ОО, Хміль ОВ, та ін. за ред. проф. Каськової ЛФ. Профілактика стоматологічних захворювань: підруч. Львів: ПП «Магнолія 2006». 2019;404.
62. Казакова РВ. Стан слизової оболонки порожнини рота у дітей при гострих

інфекційних захворюваннях: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV р. акр. Львів:ГалДент. 2012;152.

63. Кириленко П, Палійчук ІВ, Рожко ММ. Захворювання слизової оболонки ротової порожнини: Навч. посіб. для студ., лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. К.: ВСВ;Медицина. 2016;352.

64. Кленовська СВ. Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з цукровим діабетом типу 2 [автореферат]. Одеса. 2019;20.

65. Коваль НІ, Несин АФ, Коваль ЕА. Захворювання губ. Клінічна картина. Діагностика. Диференційна діагностика. Лікування. Профілактика : навч. посібник; під. ред. проф. Борисенко АВ. – К.: ВСІ «Медицина». 2013;344.

66. Ковач ІВ, Крупей ВЯ. Мікробіоценоз порожнини рота в динаміці лікування карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту в дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Сучасна стоматологія. 2014;3:50-53.

67. Ковач ІВ, Штомпель ГВ. Захворюваність карієсом зубів та рівень гігієнічного стану порожнини рота у дітей дошкільного віку м. Дніпропетровська. Вісник стоматології. 2010;3:75-78.

68. Кожемякін ЮМ. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіценна. 2017;182.

69. Коленко ЮГ. Наукове обґрунтування удосконалення діагностики, лікування та профілактики передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота [автореферат]. Київ. 2017;30.

70. Колесник КА, Колесник ДК, Жердева ГВ. Ожиріння у дітей та підлітків як фактор ризику розвитку запальних захворювань пародонта (огляд літератури). Таврійський медико-біологічний вісник. 2012;15(2):3(58):305-309.

71. Колосова КЮ. Особливості перебігу та обґрунтування лікування червоного плескатоного лишая слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет (клініко-лабораторне дослідження) [автореферат]. Київ. 2016;18.



72. Коржов ВІ, Жадан ВН, Коржов МВ. Роль системи глутатіону в процесах детоксикації та антиоксидантного захисту (огляд літератури). Журнал АМН України. 2007;13(1):3-19.
73. Косенко КН, ТерешинаТП, Левицкий АП. Клінічне вивчення засобів для догляду за порожниною рота: методичні рекомендації. К., 2004;29.
74. Костура ВЛ, Безвушко ЕВ, Лаповець ЛЕ. Особливості цитокінового статусу в ротовій рідині у дітей з хронічним катаральним гінгівітом та надмірною масою тіла. Вісник стоматології. 2016;1:48-51.
75. Кравченко ЛС. Вплив розробленого лікувального гелю на стан слизової оболонки рота при стоматиті. Український стоматологічний альманах. 2012;1:36-39.
76. Кравченко ЛС, Розовик НС, Дементєва ОВ, Заградска ОЛ, Федянович ІМ. Мікробіоценоз порожнини рота при пародонтиті і його корекція новим гігієнічним засобом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2016;25:485-491.
77. Кривоносов МВ, Садовский ОВ, Костенко ІС. Норми фізіологічних потреб у харчових речовинах та енергії населення України. Харків. 2000;24.
78. Крупей ВЯ, Ковач ІВ. Стан неспецифічної резистентності порожнини рота в дітей, які мають карієс зубів і хронічний катаральний гінгівіт на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту, у динаміці лікування. Сучасна стоматологія. 2014;1:70-73.
79. Кулигіна ВМ, Пилипюк ОЮ, Дорош ІО, Гаджула НГ, Повшенюк АВ. Показники досліджень психологічних особливостей хворих на глосодинію після комплексного лікування. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(3):217-224.
80. Купчак НГ, Покотило ОС, Покотило ОО. Дослідження впливу йоду на вміст окремих класів ліпідів у крові щурів з експериментальним ожирінням. Сучасні проблеми генетики, екології та біотехнології. 2017;2:265-9.
81. Кухарская ОГ, Король МД. Мікробіологічний баланс ротової порожнини у хворих пародонтитом. Український стоматологічний альманах. 2007;1:58-60.

82. Кучмеровська ТМ, Борисенко АВ, Василєва ІГ, Галанта ОС, Воловик ІА. Основні аспекти гіпоксично-метаболичного стану тканин порожнини рота при захворюваннях пародонту. Сучасна Стоматологія. 2017;3:32-35.
83. Кушніренко ІВ. Роль дисбалансу факторів агресії та захисту у шлунковому соку у розвитку кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту. Science Rise: Medical Science. 2016;3(7):43-50.
84. Лабуш ЮЗ. Профілактика антидисбіотичними мукозо-адгезивними гелями стоматиту у щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії. Вісник стоматології (спецвипуск). 2019;10:10-13.
85. Лабуш ЮЗ. Розвиток стоматиту у щурів, які вживали пере окиснену соняшкову олію. Вісник стоматології. 2018;2:17-20.
86. Лабуш ЮЗ, Марков АВ. Взаємозв'язок між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та патологією шлунково-кишкового тракту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(92):140-144.
87. Лабуш ЮЗ, Марков АВ, Зубачик ВМ, Левицький АП. Лікувально-профілактична дія флаванвмісних антидисбіотичних засобів на СОПР щурів, які отримували пероксидну соняшкову олію. Вісник морської медицини. 2018;2:75-79.
88. Лабуш Ю.З., Марков А.В., Зубачик В.М., Левицький А.П. Мукозопротекторна дія лізоцима-форте у щурів, які отримували пероксидну соняшкову олію. Вісник морської медицини. 2018;(2):75-79.
89. Лаповець ЛЄ, Лебедь ГБ, Ястремська ОО. Клінічна лабораторна діагностика: підручник (2-е видання).; за редакцією Лаповець ЛЄ. Львів: «Медицина». 2021;472.
90. Левицький АП. Добавка дієтична «Лекасил». ТУ У 10.8-37420386- 005:2017. Висновок МОЗУ № 602-123-202/12102 від 25.04.2017 р.
91. Левицький АП. Дисбіотичний синдром: етіологія, патогенез, клініка, профілактика та лікування. Вісник стоматології (спецвипуск). 2019;10:14-20.
92. Левицький АП. Смажена олія: користь чи шкода? Одеса: Екологія. 2021;42.

93. Левицький АП. Ідеальна формула жирового харчування. Одеса: КП ОГТ. 2002;64.
94. Левицький АП. Лізоцим замість антибіотиків. Одеса: КП ОГТ, 2005.
95. Левицький АП. Патологія високожирового харчування і шляхи профілактики її ускладнень. Бюлетень XVII читань ім. В. В. Підвисоцького. Одеса. 2018;120-124.
96. Левицький АП. Стоматогенна ендотоксинемія. Журнал НАМН. 2013;19(4):490-493.
97. Левицький АП. Фізіологічна мікробна система ротової порожнини. Вісник стоматології. 2007;1:6-11.
98. Левицький АП, Воронкова АВ, Макаренко ОА. Застосування мукозального фітогеля з пробіотиками у стоматології: методичні рекомендації. Одеса: КП ОГТ. 2013;16.
99. Левицький АП, Демяненко СО. Гепато-оральний синдром. Сімферополь: Тарпан. 2012;136.
100. Левицький АП, Демяненко СО, Цисельський ЮВ. Антимікробна функція печінки. Одеса: КП ОГТ. 2011;141.
101. Левицький АП, Деньга ОВ, Макаренко ОА. Біохімічні маркери запалення тканин ротової порожнини: методичні рекомендації. Одеса: КП ОГТ. 2010;16.
102. Левицький АП, Деньга ОВ, Макаренко ОА. Експериментальні методи відтворення гінгівіту: методичні рекомендації. Одеса: КП ОГТ. 2013;15.
103. Левицький АП, Лабунець ВА, Макаренко ОА. Лікувально-профілактична дія препаратів біофлавоноїдів при дисбіотичних ускладнень у хірургічній та ортодонтічній стоматології. 2010;2:23-24.
104. Левицький АП, Макаренко ОА, Демяненко СА. Методи експериментальної стоматології. Сімферополь: Тарпан. 2018;78.
105. Левицький АП, Макаренко ОА, Почтар ВН. Перекисна модель стоматиту. Вісник стоматології. 2005;4.
106. Левицький АП, Макаренко ОА, Россаханова ЛН. Салівація у здорових осіб різного віку та у стоматологічних хворих. Вісник стоматології. 2005;2:7-8.

107. Левицький АП, Макаренко ОА, Селіванська ІО, Квертулін. Вітамін Р, пребіотик, гепатопротектор. Одеса: КП ОГТ. 2012;20.
108. Левицький АП, Макаренко ОА, Селіванська ІО. Лікувальна дія антидисбіотичного препарату «Квертулідон» на стан тканин ротової порожнини щурів при антихелікобактерній терапії. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2015;2(40):137-143.
109. Левицький АП, Макаренко ОА, Селіванська ІО. Ферментативний метод визначення дисбіозу порожнини рота для скринінгу про- та пребіотиків: методичні рекомендації. К.: ГФЦ. 2007;22.
110. Левицький АП, Макаренко ОА, Ходаков ІВ. Гепатопротекторні властивості поліфенольних речовин екстракту «Дубовий». Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):537-547.
111. Левицький АП, Макаренко ОА, Ходаков ІВ. Методи дослідження жирів та олій. Одеса: КП ОГТ. 2015;32.
112. Левицький АП, Рейзвих ОЕ. Взаємозв'язок дисбактеріозу та стоматологічних захворювань у дітей (огляд літератури). East Eur. Sci. J. (Wschadrioeuropejskie Czasopismo Naukowe). 2016;5(9): 99-103.
113. Левицький АП, Стефанов АВ. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів: методичні рекомендації. К.: ГФЦ. 2002;15.
114. Левицький АП, Шнайдер СА, Скиба ВЯ. Експериментальні методи відтворення стоматиту: методичні рекомендації. Одеса: КП ОГТ. 2015;20.
115. Левицький АП. Добавка дієтична «Лізоцим-форте». ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок МОЗУ № 602-123-20-2/15734 від 22.12.2016 р.
116. Левицький АП, Бочаров ВВ. Вплив фітопрепарату «Біотрит» на розвиток коліту щурів після поєднання дисбіозу з гепатитом. Фітотерапія. Часопис. 2015;4:35-37.
117. Левицький АП, Дем'яненко СО, Макаренко ОА. Прозапальна дія ліпополісахариду на слизову оболонку порожнини рота щурів. Одеський медичний журнал. 2010;2(118):9-11.
118. Левицький АП, Зубачик ВМ, Марков АВ, Пупін ТІ, Лабуш ЮЗ. Патогенез і

патогенетична профілактика стоматологічних ускладнень при споживанні смаженої олії. Бюлетень XXI читань імені В.В.Підвисоцького. 2022;58-60.

119. Левицький АП, Лапінська АП, Томіліна ТВ. Застосування фітопрепаратів для профілактики дисбіотичного синдрому у щурів при ліпідній інтоксикації. Фітотерапія. Часопис. 2021;1:92.

120. Левицький АП, Лапінська АП, Ходаков ІВ. Роль високоолеїнової соняшникової олії у вирішенні проблеми жирового забезпечення сільськогосподарських тварин та птиці. Зернові продукти і комбікорма. 2016;62(2):38-43.

121. Левицький АП, Макаренко ОА, Селіванська ІО. Застосування поліфункціонального антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» для профілактики і лікування гепато-орального синдрому: методичні рекомендації. Одеса: КП ОМД. 2018;23.

122. Левицький АП, Макаренко ОА, Селіванська ІО. Патент на корисну модель № 108536 Україна, МПК (2016.01) А61К 36/00, А61Р 3/00. Антидисбіотичний засіб «Леквін». По заявці № u 2015 12750; Заявл. 23.12.2015; Опубл. 25.07.2016, Бюл. № 14.

123. Левицький АП, Макаренко ОА, Ходаков ІВ. Стоматопротекторна і гепатопротекторна дія фітогеля «Дубовий» на щурів з гепато-оральним синдромом. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019;4(58):90-96.

124. Левицький АП, Почтар ВМ, Макаренко ОА, Гридін ЛІ. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами. Одеський мед. журн. 2006;1:22-25.

125. Левицький АП, Селіванська ІО, Лапінська АП, Марков АВ, Пупін ТІ, Лабуш ЮЗ, Двудіт ІІІ, винахідники; Одеська національна академія харчових технологій, патентовласник. Спосіб використання термопероксидних жирів в харчуванні. Патент 151565 Україна, МПК А61К 36/00, А61І 3/00, А61Р 1/00. № u202102280; заявл. 29.04.2021; опубл.17.08.2022, Бюл. № 33, 2022.

126. Линовицька ОВ. Вибір антибактеріальних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori*: Автореф. дис.канд. мед. наук. Київ. 2002;20.
127. Лукашук ВД, Алі Самех Алі, Шевцова ОМ, Баб'як ВІ, Палагнюк НО. Клінічне значення *Helicobacter pylori*-статусу дітей з функціональною диспепсією та з хронічним гастритом. Перинатологія і педіатрія. 2017;70(2):140-146.
128. Лучинський МА, Рожко ВІ. Особливості перебігу карієсу зубів у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Клінічна стоматологія. 2016;4:66-69.
129. Макаренко МВ, Ковач ІВ. Роль мікроекології порожнини рота в етіопатогенезі запальних захворювань пародонта в осіб молодого віку. Сучасна стоматологія. 2014;3:28-33.
130. Макаренко ОА, Селіванська ІО, Скиба АВ. Стан слизової оболонки порожнини рота щурів із цукровим діабетом 2 типу після аплікацій оральних фіто гелів. Вісник стоматології. 2013;1(82):21-24.
131. Макаренко ОА, Томіліна ТВ, Ступак ЕП. Стан пародонту в умовах імунодефіциту та його корекція за допомогою біофлавоноїдів. Бюлетень XIV читань ім. В. В. Підвисоцького. Одеса. 2015;132-133.
132. Марков АВ. Вплив переокисленої соняшникової олії на стан пародонту щурів. Вісник стоматології. 2018;2:14-17.
133. Марков АВ, Лабуш ЮЗ, Двудіт ІП, Левицький АП. Вплив оральних аплікацій пероксидної соняшникової олії на стан тканин ротової порожнини щурів. Вісник стоматології. 2019;1:14-18.
134. Марков АВ, Лабуш ЮЗ, Зубачик ВМ, Левицький АП. Лікувально-профілактична дія лізоцим-форте на СОПР щурів, які отримували пероксидну соняшкову олію. Вісник стоматології. 2018;3:2-5.

135. Марков АВ, Пупін ТІ, Лабуш ЮЗ, Селіванська Ю. Профілактика за допомогою фітогелів патологічних ускладнень в організмі щурів при споживанні термопероксидної соняшникової олії. Фітотерапія. Часопис. 2021;1:93-94.
136. Марченко ОІ, Казакова РВ, Дичко ЄН. Захворювання слизової оболонки порожнини рота у дітей: навч. посібник. Івано-Франківськ. 2004;134.
137. Мащенко ІС, Кравець ТП. Схематичне зображення слизової оболонки порожнини рота, язика і червоної облямівки губ. Стоматолог. 2003;1:37.
138. Меладзе ІН. Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики захворювань пародонта у хворих з аліментарно-конституційним ожирінням: автореферат дис., канд. мед. наук: 14.01.22; Стоматологія; Дніпропетровська мед. акад. Дніпро. 2017;20.
139. Мельник ТВ, Бондар СА. Вплив комплексної терапії на показники маркерів оксидантного стресу у хворих на червоний плоский лишай. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2019;2(73):45-49.
140. Мельник ТВ, Бондар СА. Супутня патологія як чинник загострення хронічних дерматозів, зокрема червоного плоского лишая. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017;4(67):88-89.
141. Мельник ТВ, Бондар СА, Гаврилюк АО. Сучасні патогенетичні аспекти та методи лікування червоного плоского лишая. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;2:553-557.
142. Мельников ОФ, Заболотний ДІ. Діагностика імунодефіцитів при патології слизової оболонки на основі визначення імуноглобулінів у секретах. Київ : Вид. Інституту отоларингології ім. проф. Коломийченко АІ АМН України. 2003;30.
143. Міщенко ОЯ, Халеева ОЛ, Риженко ІМ. Можливості фармакологічної корекції стрес-зумовлених порушень імунної системи за допомогою лікарських засобів рослинного походження (огляд літератури). Фітотерапія. Часопис. 2020;2:4-10.
144. Мосійчук ЛМ, Руденко АІ, Петішко ОП, Демешкіна ЛВ. Дисбаланс агресивних та протекторних факторів у хворих із гастродуоденальною

патологією, асоційованою з кандидозною інфекцією. Гастроентерологія. 2013;48(2):13-20.

145. Назарян РС. Патогенетичне обґрунтування корекції аліментарного фактору у комплексному лікуванні хвороб пародонта: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Київ. 2006;36.

146. Олексюк ОО. Рекомендації щодо статистичної обробки даних медичних та біологічних досліджень: методичні рекомендації. Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького. 2016;12.

147. Палій ІГ, Вавринчук ВВ, Салабай ІО, Заїка СВ. Сучасні вимоги до проведення ерадикації *Helicobacter pylori* у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки. Сучасна гастроентерологія. 2010;54(4):111-119.

148. Пархоменко ЛК, Страшок ЛА, Завеля ЕМ, Ісакова МЮ, Єщенко АВ, Поліщук ЖВ. Структура та гендерні особливості патології верхніх відділів травного тракту у підлітків. Сучасна гастроентерологія. 2016;91(5):34-39.

149. Петраш НВ. Захворювання слизової оболонки порожнини рота: навч. посібник. Львів: ЗУКЦ. 2001;248.

150. Петрушанко ТО. Епідеміологія захворювань пародонта в осіб молодого віку. Український медичний альманах. 2020;3;2:204-207.

151. Побережна ГМ, Кулигіна ВМ, Гаджула НГ, Повшенюк АВ, Горай МА, Курдиш ЛФ. Стоматологічні захворювання у хворих з патологією шлунково-кишкового тракту: огляд літератури. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023;27(2):323-330.

152. Почтар ВМ. Роль патогенних дріжджових грибів у розвитку та перебігу атонічного хейліту. Вісник стоматології. 2000;2:13-15.

153. Почтар ВМ, Македон АБ, Скиба ВЯ. Вірусна інфекція як етіологічний фактор при стоматитах. Сучасна стоматологія. Київ. 2009;6(2):52-56.

154. Почтар ВМ. Дисбіотичні механізми патогенезу токсичних стоматитів. Вісник стоматології. 2012;79(2):46-49.



155. Почтар ВМ. Вплив про-, пре- і синбіотиків на стан антиоксидантно-прооксидантної системи слизової оболонки порожнини рота щурів з експериментальним стоматитом. *Одеський медичний журнал*. 2012;2(130):8-11.
156. Почтар ВМ, Шнайдер СА, Скиба ОІ. Вплив препаратів рослинних поліфенолів та діазепаму на загоснення дозованої травми слизової оболонки порожнини рота щурів. *Інновації в стоматології*. 2015;2:12-15.
157. Почтар ВМ. Патогенетичні аспекти лікування хворих з багатформною ексудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота [автореферат]. *Одеса*. 2017;36.
158. Почтар ВМ, Шнайдер СА, Бреус ВЕ. Вплив препарату поліфенолів трави *Hypericum perforatum L.* на стан слизової оболонки порожнини рота щурів в умовах дії антагоніста вітаміну. *Modern Science*. 2016;1:157-162.
159. Проданчук АІ, Кіюн ІД, Кройтор МО. Захворювання пародонта і соматична патологія. *Буковинський медичний вісник*. 2012;16.2(62):164-168.
160. Савелєва НМ. Обґрунтування та клінічна оцінка ефективності розробленого комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу на тлі лямбліозу. *Інновації в стоматології*. 2016;(4):44-9.
161. Савелєва НМ, Соколова ІІ, Герман СІ, Томіліна ТВ. Деякі аспекти етіології захворювань пародонта (огляд літератури). *Український стоматологічний альманах*. 2018;2:54-9.
162. Савичук НО. Застосування препарату «Гівалекс» для місцевого лікування дітей із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. *Сучасна стоматологія*. 2006;3:75-78.
163. Савичук НО. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота (частина 1.). *Сучасна стоматологія*. 2011; (2): 66-72.
164. Савичук НО. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота – сучасні підходи до корекції (частина 2). *Сучасна стоматологія*. 2011;(3):87-91.
165. Савичук НО. Лейкоплакія. *Denta club*. 2011;2011;1(1):60-61.

166. Савичук НО, Антонова НМ. Сучасний стан етіологічної ролі герпес вірусів у формуванні гострих форм уражень слизової оболонки порожнини рота. Дентальні технології. 2008;36(1):12-13.
167. Семенюк ГД. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування синбіотиків у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит [автореферат]. Івано-Франківськ: ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”. 2016;23.
168. Семенюк ГД, Мельничук ГМ, Ерстенюк ГМ. Стан інтенсивності окиснювальної модифікації білків та активності антиоксидантних ферментів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит. Архів клінічної медицини. 2013; (2): 68-71.
169. Сергеев СВ. Перспективи фармакотерапії уражень слизової ротової порожнини на тлі цитостатичного лікування. Світ медицини та біології. 2013;2:168-170.
170. Скиба АВ, Левицький АП, Скиба ВЯ. Біохімічні показники у слизовій оболонці порожнини рота при експериментальному цукровому діабеті 1 типу. Інновації в стоматології. 2013;1(1):14-17.
171. Скиба АВ. Деньга ЕМ, Скиба ВЯ. Біофізичні зміни в тканинах порожнини рота у хворих, які страждають на цукровий діабет при застосуванні гелю «Софліпін». Інновації в стоматології. 2013;2:9-14.
172. Скиба ВЯ, Левицький АП, Почтар ВМ. Сучасні уявлення про патогенез захворювань слизової оболонки порожнини рота та шляхи їх корекції. Вісник стоматології (спецвипуск). 2003;25-28.
173. Скиба ВЯ, Скиба АВ, Почтар ВМ, Македон АБ, Рудинська ЛА. Сучасні погляди на патогенез, лікування та профілактику рецидивів захворювань слизової оболонки порожнини рота. Дентальні технології. 2012;48-49(1-2):10-12.
174. Скрипников ПН, Скрипникова ТП, Дудченко МА. Комплексний підхід до діагностики та лікування хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота. Dental science and practice. 2015;10(5):17-23.

175. Скрипникова ТП, Ступак ЕП, Левицький АП. Дисбіоз порожнини рота: проблема та вирішення. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2018;68(1):42-46.
176. Смоляр ВІ. Аліментарні ефектори ліпідного обміну. Проблеми харчування. 2003;1:8-14.
177. Смоляр ВІ. Концепція ідеального жирового харчування. Проблеми харчування. 2006;4:24-28.
178. Смоляр НІ, Леус ПА, Безвушко ЕВ, Костура ВЛ. Фактори ризику високої захворюваності на карієс зубів у підлітків із надмірною масою тіла. Актуальні проблеми сучасної медицини (частина2). 2015;15(3):(51):57-63.
179. Ступак ОП, Левицький АП, Скрипніков ПМ. Експериментальна профілактика дисбіозу в яснах щурів з цукровим діабетом типу 2 за допомогою мукозальних гелів з пребіотиками. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(3):182-186.
180. Ступак ОП, Ніколішин АК. Частота та особливості клінічного перебігу кандидозу сливової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет типу 1. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2010;3:80-82.
181. Сухіна ІС, Соколова ІІ. Особливості стану слизової оболонки ротової порожнини та губ у пацієнток з раком молочної залози на етапах ад'ювантної полі хіміотерапії. Вісник проблем біології і медицини. 2012;2(2):251-255.
182. Сухіна ІС, Томіліна ТВ, Сухіна ЕН. Розвиток дисбіозу в ротовій порожнині у хворих на рак молочної залози після опромінення та хіміотерапії. Вісник стоматології. 2014;2:10-12.
183. Твердохліб НО. Морфометрична характеристика слизової оболонки порожнини рота при механічній жовтяниці. Шпитальна хірургія. 2013;4:45-49.
184. Тімохіна ТО. Клініка, профілактика і лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота у жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією [автореферат]. Київ. 2013;20.

185. Ткач СМ, Ларин ОС, Підаєв АВ. Зміна кишкового мікробіома як важлива фактор ризику розвитку метаболічних захворювань. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017;57(1):17-26.
186. Томіліна ТВ. Розвиток дисбіозу в яснах щурів, які отримували Лінкоміцин. Український стоматологічний альманах. 2013;5:9-11.
187. Топов ІГ. Відсутність продисбіотичної дії на тканини ротової порожнини споживання високоолеїнової соняшникової олії. Вісник стоматології. 2017;1:5-8.
188. Топов ІГ, Шнайдер СА, Макаренко ОА. Динаміка змін біохімічних та біофізичних показників стану ротової порожнини у дітей під впливом високо олеїнової соняшникової олії. East European Science Journal. 2019;6:52-56.
189. Тютюнник ІІ. Десквамативний глосит на фоні деяких патологічних змін в організмі. Вісник проблем біології і медицини. 2002;7-8:91-94.
190. Тютюнник ІІ. Особливості діагностики та лікування хворих на десквамативний глосит з патологією органів травлення ; автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія». Полтава. 2003;19.
191. Фітогель «Біотрит». РЦ У 20.4-13903778-032/4:2014 до ТУ У20.4-13903778-032:2012 «Фітогелі». Висновок МОЗУ № 05.03.02-07/43417 від 03.07.2014 р.
192. Холодняк ОВ. Поширеність та структура захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14:53(3):159-162.
193. Хоменко ЛА, Шматко ВІ, Остапко ОІ. Стоматологічна профілактика у дітей. Навчальний посібник – К.: КДО. 1993;182.
194. Хоменко ЛА, Гавриленко ТІ, Остапко ОІ. Особливості цитокінового статусу у дітей з хронічним катаральним гінгівітом на фоні соматичної патології. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1(104):4:352-356.
195. Хоружа РЮ. Застосування при місцевих медикаментозних втручаннях Холісалу під час надання невідкладної допомоги пацієнтам, які страждають на

- хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. Сучасна стоматологія. 2010;51(2):53-57.
196. Цушко ІО. Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла: автореферат дис. канд. мед. наук : 14.01.22; Стоматологія; Ін-т стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Одеса. 2017;20.
197. Черкасова ОВ. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертонією: автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія». Київ. 2013;20.
198. Шнайдер СА, Скиба ВЯ. Структурно-метаболичні порушення у тканинах порожнини рота при експериментальній патології. Одеса: КП ОГТ. 2017;03.
199. Щербей ОВ. Вибір засобів індивідуальної гігієни порожнини рота у дітей з гострими лейкеміями. Вісник стоматології. 2004;2:84-87.
200. Aas JA. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity . J. Clin. Microbiol. 2006;43:5721-5732.
- 201 Abraham K, Andres S, Palavinskas R. Toxicology and risk assessment of acrolein in food. Mol Nutr Food Res. 2011;55(9):1277-1290.
202. Ahmed N , Sechi LA. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: New threats of the old . Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. -2005. - Vol. 4.-P. 1-5.
203. Ajmal M, Nadeem M, Imran M. Lipid compositional changes and oxidation status of ultra-high temperature treated Milk. Lipids in Health and Disease. 2018; 17: 227.
204. Ali M, Imran M, Nadeem M. Oxidative stability and Sensoric acceptability of functional fishmeat product supplemented with plant – based polyphenolic optimal extracts. Lipids in Health and Disease. 2019; 18: 35.
205. Ambreen Siddiq GA, Hussain K. Association of long-term consumption of repeatedly heated mix vegetable oils in different doses and hepatic toxicity through fat accumulation. Lipids in Health and Disease. 2020; 19: 69-73.

206. Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection. *J. Periodontol.* 2006;77(4): 692-698.
207. Deppa Anirughan, Sameer Bakhshi, Immaculata Xess. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian pediatrics.* 2008;45:47-51.
208. Artigo de Revisao. Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment – a literature review (part II). *Braz J health.* 2010; 1:136-149.
209. Arumugam M. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;7346 (473): 174 -80.
- 210 Arwa Al Sayed, Pradeep S. Anand, Kavitha P. Kamath Sayed Oral Cavity as an extragastric reservoir of *helicobacter pylori*. *Hindawi.* 2014;14:1-16.
211. Aykut Yetkiner A, Uzel I. Association between body mass index and dental caries. USB of Abstracts, IADR/PER Congress 2014. - *Journal of Dental Research.* Special Issue C, Abstract 0480. 2014;93.
212. Barry M, Markaverich BM, Crowley JR. Leukotoxin Diols from Ground Corncob Bedding Disrupt Estrous Cyclicity in Rats and Stimulate MCF-7 Breast Cancer Cell Proliferatio. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(12): 1698-1704.
213. Beddows CG, Jagait C, Kelly MJ. Preservation of alpha-tocopherol in sunflower oil by herbs and spices . *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2000; 51: 327-339.
- 214 Bei F, Jia J, Y.-Q. Jia. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids in Health and Disease.* 2015; 14: 96-101.
- 215 Belmiro Cavalcanti do Egito Vasconcelos, Moacir Novaes, Francisco Aurelio Luccbesi Sandrini. Prevalence of oral mucosa lesions in diabetic patients: a preliminary study. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2008;74(3):423-428.
216. Bennet TK, Lensen AS, Kimball A. Oral diseases: prevalence and social factors . *J. Am. Med. Assoc.* 2003;293:280-302.
217. Bertolini M, Ranjan A, Thompson A, Diaz PI, Sobue T, Maas K, Dongari-Bagtzoglou A. *Candida albicans* induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes

- invasive infection. *PLoS Pathog.* 2019 Apr 22;15(4):e1007717. doi: 10.1371/journal.ppat.1007717. eCollection 2019 Apr. PMID: 31009520.
218. Billek G. Health aspects of thermoxidized oils and fats . G. Billek. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2000; 102(3): 587-593.
219. Bijelic B, Matic IZ, Besu I, Jankovic L, Juranic Z, Marusic S; Andrejevic S. Celiac disease specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology.* 2019;224(1):75-79.
220. Bocharov AV. Antiinflammation and antidsbiotic actions of flavancontent means on rat colon mucosa after received the peroxidesunflower oil. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017;7(6): 1137-1144.
221. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelian cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol.* 2011; 6(8):843-6.
222. Carta G, Angioni E, Murru E. Modulation of lipid metabolism and vitamin A by conjugated linoleic acid . *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2002; 67(2-3): 187-191.
223. Chan PC. NTP toxicity studies of toxicity studies of 2,4-decadienal (CAS No. 25152-84-5) administered by gavage to F344/N Rats and B6C3F1 mice. *Toxic Rep Ser.* 2011; (76):1-94.
224. Chandrasekaran S, Ramanathan S, Basa T. Microwave food processing – A review. *J. Food Res. Int.* 2013; 52(1):243- 326.
225. Chee B, Park B, Fitzsimmons T, Coates AM, Bartold PM. Omega-3 fatty acids as an adjunct for periodontal therapy – areview. *Clinical Oral Investigations.* 2016;20(5):879-894.
226. Angela C. Chi, Brad W. Neville, Joe W. Krayner, Wanda C. Gonsalves. Oral manifestations of systemic disease *American family physician.* 2012; 82(11):1381-1388.
227. Couturier MR, Marshall BJ, Goodman KJ, Mégraud F. *Helicobacter pylori* diagnostics and treatment: could a lack of universal consensus be the best consensus. *Clin Chem.* 2014; (60):589-94.

228. Crowe, S.E. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr. Op in. Gastroenterol.* 2005;21:32-38.
229. Daley T.D. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology.* 2007; 21(4):241-244.
230. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One.* 2014; 9 (11): e111030.
231. de Almeida MM, Luquetti SC, Sabarense CM. Butter naturally enriched in cis-9, trans-11 CLA prevents hyperinsulinemia and increases both serum HDL cholesterol and triacylglycerol levels in rats .*Lipids in Health and Disease.* 2014; 13:200.
232. De Campos W G, Esteves CV, Fernandes LG, Domaneschi C; Júnior CA L. Treatment of symptomatic benign migratory glossitis: a systematic review. *Clinical Oral Investigations.* 2018;22(7):2487-2493.
233. De Carvalho FK, de Queiroz AM, Bezerra da Silva R A, Sawamura R, Bachmann L, Bezerra da Silva LA; Nelson-Filho, P. Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2015;119(6):636-643.
234. Del Rio A. J.Stewart, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4):316-328.
235. Everton Freitas de Morais, Jadson Alexandre da Silva Lira, Romulo Augusto de Paiva Macedo. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2014; 80:78-85.
236. Eder E, Deininger C, Neudecker T. Mutagenicity of  $\beta$ -alkyl substituted acrolein congeners in the Salmonella typhimurium strain TA100 and genotoxicity testing in the SOS chromotest *Environ. Mol. Mutagen.* 1992; 19(4): 338-345.



237. Elijah O Oyetola, Foluso J Owotade, Gbemisola A Agbelusi. Oral findings in chronic kidney disease: implications for management in developing countries. *BMC oral health*. 2015; 15:1-8.
238. Essaket S, Hakkou F, Chbicheb S. Mucocele of the oral mucous membrane. *Pan Afr Med J*. 2020 Apr 29;35:140
239. Evans GO. *Animal Clinical Chemistry A Practical Handbook for Toxicologists and Biomedical Researchers*, Second Edition. Taylor & Francis eBooks. 2009;308 p.
240. Farag RS, El-Baroty GS, Basuny AM. The influence of phenolic extracts obtained from the olive plant (cv. Picual and Kronakii), on the stability of sunflower oil. *Int. J. Food Sci. Technol*. 2003;38(1): 81-87.
241. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. *FAO Food and Nutrition Paper 91*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2010;149.
242. Myriam Gandia, Enma Marianela Morales–Espinoza, Rosa Ma Martin–Gonzalez. Factors influencing dry mouth in patients with primary Sjogren syndrome: usefulness of the ESSPRI index. *OHDM*. 2014;13(2):402-407.
243. Glick M. *Burket’s Oral Medicine*. 12th edition. - Shelton, Connecticut: People’s Medical Publishing House. 2015; 716.
244. Goicoechea E, Guillen MD. Analysis of Hydroperoxides, Aldehydes and Epoxides by <sup>1</sup>H Nuclear Magnetic Resonance in Sunflower Oil Oxidized at 70 and 100 °C. *J. Agric. Food Chem*. 2010;58:6234-6245.
245. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids in Health and Disease*. 2019; 18: 178-182.
246. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM. Epoxy-Keto Derivative of Linoleic Acid Stimulates Aldosterone Secretion. *Hypertension*. 2004; 43(2): 358-363.
247. Greene JF, Newman JW, Williamson KC. Toxicity of epoxy fatty acids and related compounds to cells expressing human soluble epoxide hydrolase. *Chem. Res. Toxicol*. 2000; 13(4):217-226.

248. Guillén MD, Goicoechea E. Toxic oxygenated alpha,beta-unsaturated aldehydes and their study in foods: a review *Crit Rev. Food Sci Nutr.* 2008; 48(2): 119-136.
249. Gutierrez J, Ballinger SW, Darley-Usmar VM. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ. Res.* 2006; 99(9): 924-932.
250. Hassan Hosseinpour Jajarm, Nooshin Mohtasham, Afsaneh Rangiani. Evaluation of oral mucosa epithelium in type II diabetic patient by an exfoliative cytology method . *Journal of oral science.* 2008;50(3):335-340.
251. Hayder M. Idan, Fawaz D. Abdul-Razaq. Idan. Oral manifestations, microbial study and enzyme analysis in patients with peptic ulcer. *J Bagh college dentistry.* 2011;23( 2):56-60.
252. Herzallah SM, Humeid MA, Al-Ismail KM. Effect of Heating and Processing Methods of Milk and Dairy Products on Conjugated Linoleic Acid and Trans Fatty Acid Isomer Content. *Journal of Dairy Science.* 2005; 88(4):1301-1310.
253. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 8:35-39.
254. Mok HuS, Gowans J, Ong M, Hartono DEH, J. L; Lee, J.W. J. Oral microbiome of Crohn's disease patients with and without oral manifestations. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(10):1628-1636.
255. Santosh Jadhav, Abhijeet Jadhav, Shameeka Thopte . Sjogren's syndrome: a case study. *Journal of international oral health.* 2015;7(3):72-74.
256. Jajam M, Bozzolo P; Niklander, S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2017;9(10):e1242-e1248.
257. Javed A, Imran M, Ahmad N. Fatty acids characterization and oxidative stability of spray dried designer egg powder. *Lipids in Health and Disease.* 2018; 17: 282-286.
258. Jeffrey M Casiglia. Oral manifestations of systemic diseases. *Medscape reference.* 2013;35:1-20.

259. Jessica E. Stewart, Christine Feinle-Bisset, Matthew Golding, Conor Delahunty, Peter M. Clifton, Russell S. J. Keast. Oral sensitivity to fatty acids, food consumption and BMI in human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(1):145-152.
260. Ju J, Zheng Z, Y.-J. Xu. Influence of total polar compounds on lipid metabolism, oxidative stress and cytotoxicity in HepG2 cells. *Lipids in Health and Disease*. 2019; 18: 37.
261. Kay E.J. Is there a relationship between birthweight and subsequent growth on the development of dental caries at 5 years of age. A cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010;38:408-414.
262. Kelawala NS, Ananthanarayan L. Antioxidant activity of selected foodstuffs. *Int. J. Food Sci. and Nutr*. 2004; 55(6):511-516.
263. Khaled H Abu-Elteen, Mawieh A Hamad, Suleiman A Salah. Prevalence of oral candida infections in diabetic patients. *Bahram medical bulletin*. 2006;28(1):1-8.
264. A. Kheirollahi, M. Teimouri, M. Karimi. Evaluation of lipid ratios and triglyceride-glucose index as risk markers of insulin resistance in Iranian polycystic ovary syndrome women. *Lipids in Health and Disease*. 2020; 19: 235-239.
265. Kiwamoto R, Rietjens IM, Punt A. A Physiologically Based in Silico Model for trans-2-Hexenal Detoxification and DNA Adduct Formation in Rat *Chem. Res. Toxicol*. 2012; 25(12): 2630-2641.
- 266 Korhonen A, Hemminki K, Vainio H. Embryotoxic effects of eight organic peroxides and hydrogen peroxide on three-day chicken embryos *Environ Res*. 1984; 33(1): 54-61.
267. Labush Iu.Z. Therapeutic and preventive effect of the antidiabetic agent kvertulin on the condition of the oral cavity of patients who receive oral applications of fried sunflower oil. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(5):167-173.
268. Lall SB, Singh B, Gulati K. Role of nutrition in toxic injury. *Indian J. Exp. Biol*. 1999; 37(2): 109-116.
269. Lempert S.M. Association between body mass index and caries among children and adolescents. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2014;42:53-60.

270. Levitsky AP, Egorov BV, Lapinskaya AP. Inadequate fat diet. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10 (7): 248-255.
271. Levitsky AP, Zubachyk VM, Markov AV, Sloboda MT, Labush IuZ, Selivanskaya IA, Badiuk NS. Influence of oral phytogels on biochemical indicators of blood serum of rats treated with oral applications of thermoperoxide sunflower oil. *Pharmacology online*. 2021;3:197-204.
272. Levitsky AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA. The experimental prophylaxis of the peroxide periodontitis by antidysbiotic means *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(2): 682-693.
273. Levitsky AP, Markov AV, Pupin TI, Labush IuZ, Selivanskaya IA, Lapinskaya AP. Therapeutic and preventive effectiveness of oral application of phitogels «Kvertulin», «Biotrit», and «Dubovy» in inflammatory complications in the digestive system of rats treated with thermoperoxide sunflower oil. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(3): 81-88.
274. Levitsky AP, Potapova IL. Fatty food, fatty acids, Healthy sunflower olive. *Intern. Journ. Food a Nutrition Sciences*. 2015;4(3):15-20.
275. Levitsky AP, Stepan VT, Pustovoit PI. Comparative nephrotoxic effect on rats of different pathogens. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(10): 212-218.
276. Levitsky AP, Velichko VV, Lapinska AP, Labush IuZ, Badiuk NS, Markov AV. Pathological changes in the digestive system of rats received oral applications of thermoperoxide sunflower oil. *Pharmacology online*. 2021;3:244-251.
277. Li, X. Li, W. Cai. Comparison of different polar compounds-induced cytotoxicity in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Lipids in Health and Disease*. 2016; 15: 30.
278. List G R. Trans fat replacements: A global overview. *Lipid Technology*. 2014; 26(6): 131-133.
279. Xiao Song Liu, Yan Gao, Li Wu Zheng, Hong Hua. New alternative therapy for orofacial localized Scleroderma. *Oral surg oral med oral pathol oral radio endod*. 2010;110:15-19.

280. Jeaneth Lopez–Labady, Mariana Villarroel–Dorrego, Nieves Gonzalez.. Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population . *Journal oral pathol med.* 2007;36:524-527.
281. Silvia V. Lourenco, Fabio R. G. De Carvalho, Paula Boggio. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *Journal of cutaneous pathology.* 2007;34:558-564.
282. Malheiro R, Oliveira I, Vilas-Boas M. Anudeep Raina, Karthikeya Patil. Mouth is the mirror of the human body – diabetes mellitus & the oral cavity. *International journal of clinical cases and investigations.* 2010;1:5-12.
283. Malheiro R. Effect of microwave heating with different exposure times on physical and chemical parameters of olive oil . *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(1): 92-97.
284. Malheiro R, Rodrigues N, Manzke G. The use of olive leaves and tea extracts as effective antioxidants against the oxidation of soybean oil under microwave heating. *Ind. Crops. Prod.* 2013;44(1): 37-43.
285. Malkolm, R. *Epidemiology of oral diseases.* Ceneva. 2004;116.
286. Maria Margaix–Munoz, Jose V. Bagan, Rafael Poveda. Sjogren`s syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med oral patol oral cir bucal.* 2009;14(7):325-330.
287. Markov AV. Development of gingivitis in rats receiving oral applications of peroxide sunflower oil . *Journal of Education, Health and Sport.* 2020; 10(6): 334-340.
288. Markov AV, Labush IuZ, Khodakov IV, Levitsky AP,Varava GN. Influence of oral fatty applications on biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the tissues of the rat mouth. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018;8(10):392-404.
289. Masanori Iwasaki, Akihiro Yoshihara, Paula Moynihan, Reiko Watanabe, George W. Taylor, Hideo Miyazaki. Longitudinal relationship between dietary  $\omega$ -3 fatty acids and periodontal disease. *Nutrition.* 2010;26(11-12):1105-1109.

290. Maymone MBC, Greer RO, Burdine LK, Dao-Cheng A, Venkatesh S, Sahitya PC, Maymone AC, Kesecker J, Vashi NA. Benign oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *J Am Acad Dermatol*. 2019Jul;81(1):43-56. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.061. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30447312 Review.
291. Miguel Franklin Alves Silva, Jozinete Vieira Pereira, Gustavo Pina Goboy. Prevalence of oral mucosal lesions among patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *An bras dermatol*. 2015;90(1):49-53.
292. Mounayar R, Septier C, Chabanet C, Feron G, Neyraud E. Oral fat sensitivity in humans: links to saliva composition before and after stimulation by oleic acid. *Chemosensory Perception*. 2013;6(3):118-126.
293. Mortensen A, Skibsted LH, Truscott TG. The interaction of dietary carotenoids with radical Species. *Arch Biochem Biophys*. 2001; 385(1): 13-19.
294. Namiot D.B. Oral health status and oral hygiene practices of patients with peptic ulcer and how these affect *Helicobacter pylori* eradication from the stomach. *Helicobacter*. 2007;12: 63-67.
295. Nishida C, Uauy R. WHO scientific update on health consequences of trans fatty acids: introduction. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(2):1-4.
296. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ *EMBO Rep*. 2006;7(7): 688-693.
297. Bakthavatchalam Pallavan, Venkatapathy Ramesh, Balamurali Pennagaram. Comparison and correlation of candidal colonization in diabetic patients and normal individuals. *Journals of diabetes; metabolic disorders*. 2014;13:1-6.
298. Panahi Omid. *Helicobacter pylori*; oral cavity inflammation. 2011;2:13-15.
299. Param Pal Singh, Shekar Kapoor, Saurab Bither. Oral manifestations in progressive systemic sclerosis: case report. *Journal of dentistry and oral hygiene*. 2011;3(7):89-94.
300. A. Pobertson, C. Tirado, T. Lobstein. Food and health in Europe: a new basis for action. WHO. 2002;385.

301. Poette J, Mekoué J, Neyraud E, Berdeaux O, Renault A, Guichard E, Genot C, Feron G. Fat sensitivity in humans: oleic acid detection threshold is linked to saliva composition and oral volume. *Flavour and Fragrance Journal*. 2014;29(1):39-49.
302. Povsheniuk AV, Kulygina VM, Kapysia VM, MM. Shinkaruk-Dykovytska, TO Tepla, OYu Pylypiuk, NG Gadzhula Morphological Changes In Tongue Tissues In Experimental Animals With Simulating Rheumatoid Arthritis, Issn 2079-8334. *Світ Біології Та Медицини*. 2021;3(77):237-342.
303. Raloff J. The good trans fat. *Sci News*. 2001; 159(9): 136-138.
304. Risérus U, Smedman A, Basu S. CLA and body weight regulation in humans. *Lipids*. 2003; 38(2):133-137.
305. Rodríguez-Alcalá LM, J. Fontecha . Hot topic: Fatty acid and conjugated linoleic acid (CLA) isomer composition of commercial CLA-fortified dairy products: evaluation after processing and storage. *Journal of Dairy Science*. 2007, 90(5): 2083-2090.
306. Rodrigo A. Giacaman, Pascale Jobet-Vila, Cecilia Munoz-Sandoval. Fatty acid effect on sucrose-induced enamel demineralization and cariogenicity of an experimental biofilm–caries model. *Odontology*. 2015;103(2):169-176.
307. Sadeq Ali Ali Al–Mawer, Noorliza Mastura Ismail, Abdul Rashid Ismail, Abdulmlik Al–Ghashm. Prevalence of oral mucosal lesions in patients with type 2 diabetes attending hospital university Sains Malaysia. *Malays j med sci*. 2013;20(4):39-46.
308. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018 May 27;2018:6061825.
309. S. E. Sahingur, R. E. Cohen . Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontology*. 2000; 34(1):57-83.
310. Sambandan T. Review on oral manifestations of blood disease. *JIADS*. 2012;1:41-43.
311. Schaich K. Lipid oxidation: theoretical aspects. *BaiMay’s industriae Oil and Fat*. New York: Wiley. 2005;240.

312. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids in Health and Disease*. 2014; 13: 154-158.
313. Shaker ES. Antioxidative effect of extracts from red grape seed and peel on lipid oxidation in oils of sunflower. *LWT – Food Science and Technology*. 2006; 39: 883-892.
314. Shamikh Hamadneh, Ayesha Dweiri . Oral manifestations in controlled and uncontrolled diabetic patients – a study in Jordan . *Pakistan oral ; dental journal*. 2012;32(3):456-459.
315. Shantala Arunkumar, Anupama N Kalappanavar, Pajeshwari G Annigeri, Shakunthala G K. Adverse oral manifestations of cardiovascular Drugs. *Journal of dental and medical sciences*. 2013;7:64-71.
316. Tajner-Czopek A, Rytel E, Kita A, Sokół-Łętowska A, Kucharska AZ. Content and Stability of Hydroxycinnamic Acids during the Production of French Fries Obtained from Potatoes of Varieties with Light-Yellow, Red and Purple Flesh. *Antioxidants (Basel)*. 2023;29;12(2):311.
317. Tunc Ilgenli, Hale Oren, Kamer Uysal. The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: prevention and management. *Turkish Journal of Cancer*. 2001;31(3):93-105.
318. Unger R H. Lipotoxic Disease. *Annu Rev. Med*. 2002; 53: 319-336.
319. Vaira D. Sequential therapy versus standard tripledrug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial . *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146 (8):556-563.
320. Vaskova H, Buckova M. Thermal Degradation of Vegetable Oils: Spectroscopic Measurement and Analysis. *Procedia Eng*. 2015; 100: 630-635.
321. Vermelin L, Baroukh B, Llorens A, Saffar JL. Effects of essential fatty acid deficiency on periodontaltissue adaptation to spontaneous tooth migration . *Calcified Tissue International*. 2005;77(1):30-36.
322. Vijay Prakash Mathur, Jatinder Kaur Dhillon, Gauri Kalra. Oral Health in children with leukemia. *Indian Journal of palliative care*. 2012;18:12-18.



323. Wang SS, Tang YL, Pang X, Zheng M, Tang YJ, Liang XH. The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sci.* 2019;227:129-136.
324. Wolter R. Rancissement et antioxydation des lipids en nutrition . *Neuropeptides.* 1998; 32(1): 203-210.
325. Wu SC, Yen GC, Shen F. Mutagenicity and identification of mutagenic compounds of fumes obtained from heating peanut oil. *J.FoodProt.* 2001; 64(2): 240-245.
326. Yoshihiro Abiko, Denis Selimovic. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review. *Bosnian journal of basic medicine.* 2010;10(3):186-191.
327. Yu B, Qin CH, Luo JW. Effect of antioxidant vitamins on the exercise performance of rats. *J. First Mil. Med. Univ.* 2003;23(9): 892-894.

## ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А1

**Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації:**

1. Labush Iu. Z. Therapeutic and preventive effect of the antidisbiotic agent kvertulin on the condition of the oral cavity of patients who received oral applications of fried sunflower oil. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2022;12(5):167-173. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.05.011>
2. Лабуш Ю.З., Марков А.В. Взаємозв'язок між захворюваннями слизової оболонки порожнини рота та патологією шлунково-кишкового тракту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2):140-144. DOI: <http://10.31718/2077-1096.23.2.2.140> *(Особистий внесок: провела збір та аналіз науково-фахової літератури, підготувала матеріал до друку).*
3. Лабуш Ю.З., Марков А.В., Зубачик В.М., Левицький А.П. Мукозопротекторна дія лізоцима-форте у щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. Вісник морської медицини. 2018;(2):75-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.528/zenodo.1307442> *(Особистий внесок: брала участь у плануванні дослідження та написанні статті, провела збір результатів лабораторних досліджень та їх статистичну обробку, підготувала матеріал до друку).*
4. Лабуш Ю.З. Розвиток стоматита у щурів, які вживали переокиснену соняшникову олію. Вісник стоматології. 2018;28(2):17-20. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
5. Лабуш Ю.З., Марков А.В., Зубачик В.М., Левицький А.П. Лікувально-профілактична дія лізоцима-форте на слизову оболонку щоки щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. Вісник стоматології. 2018;29(3):2-5. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

6. Марков А.В., Лабуш Ю.З., Дзуліт І.П., Левицький А.П. Вплив оральних аплікацій пероксидної соняшникової олії на стан тканин ротової порожнини щурів. Вісник стоматології. 2019;31(1):14-18. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
7. Марков А.В., Лабуш Ю.З., Зубачик В.М., Селіванська І.О. Лікувально-профілактична дія флаванвмісних антидисбіотичних засобів на слизову оболонку порожнини рота щурів, які отримували пероксидну соняшникову олію. Фітотерапія. Часопис. 2018;(2):33-35. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
8. Levitsky A.P., Markov A.V., Pupin T.I., Labush Iu.Z., Selivanskaya I.A., Lapinskaya A.P. Therapeutic and preventive effectiveness of oral application of phytogels «Kvertulin», «Biotrit», and «Dubovy» in inflammatory complications in the digestive system of rats treated with thermoperoxide sunflower oil. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2021;11(2):81-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.2.009> *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
9. Markov A.V., Labush Iu.Z., Khodakov I.V., Levitsky A.P., Varava G.N. Influence of oral fatty applications on biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the tissues of the rat mouth . Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2018;8(10):392-404. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889334> *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
10. Levitsky A.P., Zubachyk V.M., Markov A.V., Sloboda M.T., Labush Iu.Z., Selivanskaya I.A., Badiuk N.S.. Influence of oral phytogels on biochemical indicators of blood serum of rats treated with oral applications of thermoperoxide sunflower oil. Pharmacologyonline. 2021;3:197-204. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
11. Levitsky A.P., Velichko V.V., Lapinska A.P., Labush Iu.Z., Badiuk N.S., Markov A.V. Pathological changes in the digestive system of rats received oral applications

of thermoperoxide sunflower oil. Pharmacologyonline. 2021;3:244-251. *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

12. Лабуш Ю.З. Профілактика антидисбіотичними мукозо-адгезивними гелями стоматиту у щурів, які отримували оральні аплікації пероксидної соняшникової олії. Вісник стоматології. 2019;10; 10-13. (спецвипуск). Матеріали VII наукового симпозиуму «Рослинні поліфеноли і неспецифічна резистентність» (Одеса).

13. Левицький А.П., Зубачик В.М., Марков А.В., Пупін Т.І., Лабуш Ю.З. Патогенез і патогенетична профілактика стоматологічних ускладнень при споживанні смаженої олії. Бюлетень XXI читань імені В.В.Підвисоцького. 2022; 58-60. Матеріали наукової конференції XXI читань ім. В. В. Підвисоцького (Одеса). *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

14. Марков А.В., Пупін Т.І., Лабуш Ю.З., Селіванська І.О. Профілактика за допомогою фітогелів патологічних ускладнень в організмі щурів при споживанні термопероксидної соняшникової олії. Фітотерапія. Часопис. 2021;1; 93-94. Матеріали наукової конференції «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини» (Київ). *(Особистий внесок: провела статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

15. Левицький АП, Селіванська ІО, Лапінська АП, Марков АВ, Пупін ТІ, Лабуш ЮЗ, Двуліт ІП, винахідники; Одеська національна академія харчових технологій, патентовласник. Спосіб використання термопероксидних жирів в харчуванні. Патент 151565 Україна, МПК А61К 36/00, А61J 3/00, А61Р 1/00. № u202102280; заявл. 29.04.2021; опубл. 17.08.2022, Бюл. № 33, 2022. *(Дисертант брала участь у плануванні та проведенні досліджень).*

**Основні положення дисертації викладені на:**

- на XXI читанні ім. В. В. Підвисоцького (2019-2022 р.), м. Одеса;
- на VII науково-практичному симпозиумі «Рослинні поліфеноли і неспецифічна резистентність» (2019 р.), м. Одеса;
- на науково-практичній конференції з міжнародною участю, залученням молодих вчених, студентів «Актуальні питання комплементарної (альтернативної) медицини і оздоровчих практик» (2020 р.), м. Київ.

## ДОДАТОК Б

## Анкета для опитування

1. ПІБ пацієнта		
2. Стать	Чоловіча ♦	Жіноча ♦
3. Вік		
4. Географічні характеристики. Де ви проживаєте?	♦ Місто	♦ Село
5. Маса тіла		
6. Індекс маси тіла		
7. Зріст		
8. Чи є у вас якісь скарги на здоров'я? (Будь ласка, позначте ті, що відповідають вашим скаргам)	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Болі в животі</li> <li>♦ Головні болі</li> <li>♦ Труднощі з концентрацією уваги</li> <li>♦ Часта втома</li> <li>♦ Надмірна маса тіла</li> <li>♦ Диспепсичні розлади</li> <li>♦ Втрата ваги</li> </ul>	Інше:

## I. ПЕРСОНАЛЬНІ ХАРЧОВІ ЗВИЧКИ ТА ПРАКТИКИ

## 1. Чи снідаєте Ви зазвичай перед тим, як йти на роботу?

- ♦ Так
- ♦ Ні

## Де Ви зазвичай снідаєте?

- ♦ Дома
- ♦ На роботі
- ♦ В кафе, ресторані
- ♦ Перекушую на ходу фаст фудом
- ♦ Інше:

## 2. Чи обідаєте Ви зазвичай?

- ♦ Так
- ♦ Ні

## 3. Де Ви зазвичай обідаєте?

- ♦ Дома
- ♦ На роботі
- ♦ В кафе, ресторані
- ♦ Перекушую на ходу фаст фудом
- ♦ Інше :

## 4. Хто зазвичай готує Ваш обід ?

- ♦ Я беру на роботу їжу, приготовану вдома
- ♦ Я обідаю на роботі
- ♦ Я обідаю в кафе, ресторані

- ◆ Я купую фаст-фуд по дорозі
- ◆ Інше :

**5. Чи вечеряєте Ви зазвичай?**

- ◆ Так
- ◆ Ні

**6. Де Ви зазвичай вечеряєте ?**

- ◆ Дома
- ◆ В кафе
- ◆ Інше :

**7. Чи їсте Ви протягом дня поміж основними прийомами їжі?**

- ◆ Так
- ◆ Ні
- ◆ Не знаю, що відповісти (не пам'ятаю, немає відповіді)

**8.Що саме Ви їсте?** (Будь ласка, залиште якусь примітку біля Вашого вибору. Зауважте, що можна обирати кілька варіантів):

- ◆ Бутерброди
- ◆ Сезонні фрукти (яблуко, груша, слива, апельсин, банан і т.і.)
- ◆ Випічка (булочки, пиріжки, печиво, кекси, тістечка, млинці)
- ◆ Солодощі (цукерки, шоколад, шоколадні батончики, вафлі та ін.)
- ◆ Картопляні чіпси, крекери, суха лапша і т.і.
- ◆ Солодкі газовані напої
- ◆ Фруктові соки
- ◆ Енергетичні напої
- ◆ Чай, кава
- ◆ Фаст-фуд (смажена картопля, бургери, чіп міл, інше)

**9.Чи пропускали Ви коли-небудь сніданок, обід або вечерю внаслідок відсутності можливості прийому страви?**

- ◆ Так
- ◆ Ні

**10. Що найбільше впливає на вибір їжі, яку Ви вживаєте?**

- ◆ Батьки та сімейні традиції
- ◆ Реклама та засоби масової інформації (телебачення, радіо, інтернет, реклама на вулицях)
- ◆ Відсутність часу приготувати їжу самостійно
- ◆ Я не знаю
- ◆ Інше :

**11. Наскільки добре, на Вашу думку, протягом дня мати триразове харчування та перекуски (другий сніданок, полуденок)?**

- ◆ Не добре
- ◆ Добре
- ◆ Я не знаю

**12. Якщо не добре: Чи можете Ви пояснити, чому?**

**13. Наскільки складно для Вас протягом дня мати триразове харчування та перекуски (другий сніданок, полуденок)?**

- ◆ Не складно
- ◆ Складно
- ◆ Я не знаю

**14. Якщо складно: Чи можете Ви це пояснити, чому?**

**15. Наскільки добре на Вашу думку мати різноманітне харчування?**

- ◆ Не добре
- ◆ Я не знаю (не думаю про це)
- ◆ Добре

**16. Якщо не добре: Чи можете Ви пояснити, чому?**

**17. Наскільки складно для Вас мати різноманітне харчування?**

- ◆ Не складно
- ◆ Складно
- ◆ Я не знаю

**18. Якщо складно: Чи можете Ви пояснити, чому?**

**19. Відзнач продукти, які Ви зазвичай вживаєте протягом дня?**

- ◆ М'ясо тушене, печене
- ◆ М'ясо смажене
- ◆ Риба тушена, запечена
- ◆ Риба сушена, копчена, смажена
- ◆ Свіжі овочі
- ◆ Тушені овочі
- ◆ Мариновані, квашені овочі
- ◆ Фаст фуд (фритюр, картопля фрі, бургери, шаурма, нагетси, чіп міл)
- ◆ Морепродукти
- ◆ Сухофрукти
- ◆ Консерви різного генезу
- ◆ Крупи
- ◆ Випічка (булочки, печиво)
- ◆ Молоко, сир, йогурт, чи інші молочні продукти
- ◆ Печінка тріски, ікра
- ◆ Зелень (петрушка, кріп, шпинат, салат)
- ◆ Соуси
- ◆ Майонез
- ◆ Кетчуп
- ◆ Інше:

## **II. ПЕРЕЇДАННЯ**

**1. Чи можете вказати причини, чому люди мають надмірну вагу або переїдають?**

**2. Наскільки імовірно, за Вашою думкою, у Вас буде надмірна вага або Ви будете переїдати?**

- ◆ Не імовірно
- ◆ Імовірно
- ◆ Я не знаю

**3. Наскільки серйозною проблемою, за Вашою думкою, є переїдання або надмірна вага?**

- ◆ Не серйозно
- ◆ Серйозно
- ◆ Я не знаю

**4. Наскільки правильно, за Вашою думкою, їсти менше, наприклад, з'їдаючи менші порції їжі?**



- ◆ Не правильно
- ◆ Правильно
- ◆ Я не знаю

**5. Наскільки важко для Вас їсти менше?**

- ◆ Не важко
- ◆ Важко
- ◆ Я про це не задумуюся взагалі
- ◆ Я не знаю

**6. Чи Ви контролюєте розмір порцій їжі?**

- ◆ Так
- ◆ Ні

### III. БЕСПЕЧНІСТЬ ХАРЧУВАННЯ

**1. Як часто Ви в процесі готування використовуєте олію для смаження їжі?**

- ◆ Часто, кожен день
- ◆ Недуже часто, 1-2 р на тиждень
- ◆ Використовую дуже рідко, 1 р на місяць
- ◆ Не використовую взагалі
- ◆ Я не знаю

**2. Яку олію, або жири Ви використовуєте для приготування їжі?**

- ◆ Вершкове масло
- ◆ Смалець
- ◆ Сало
- ◆ Соняшникову олію
- ◆ Кукурудзяну олію
- ◆ Соеву олію
- ◆ Рапсову олію
- ◆ Іншу рослинну олію
- ◆ Пальмову олію
- ◆ Кокосову олію
- ◆ Маргарин
- ◆ Я не знаю
- ◆ Інше:

**3. Чому люди повинні не доїдати страви, які не зберігалися в прохолодному місці?**

- ◆ Тому що їжа може бути небезпечною
- ◆ Їжа зіпсована (неможливо їсти)
- ◆ Їжа заражена (мікроби розмножуються дуже швидко та можуть визвати хворобу)
- ◆ Кімнатна температура дозволяє мікробам рости дуже швидко
- ◆ Інше
- ◆ Не знаю

**4. Наскільки правильно, за Вашою думкою, розігрівати страви, які залишилися зі вчорашнього дня, перед їжею або накриванням на стіл?**

- ◆ Не правильно
- ◆ Ти не впевнений (-а)
- ◆ Правильно

**Якщо не правильно: Напиши, будь ласка, причину, чому?**

**5. Наскільки правильно, за Вашою думкою смажити їжу, чи розігрівати використовуючи олію?**

- ◆ Неправильно
- ◆ Я не знаю

◆ Правильно

**6. Наскільки складно для Вас не використовувати олію для смаження взагалі?**

◆ Нескладно

◆ По-різному

◆ Складно

**ДЯКУЄМО ЗА УЧАСТЬ В ОПИТУВАННІ!**

ДОДАТОК В

ПАТЕНТ



# ДОДАТОК Г

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ДОДАТОК Г1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор закладу вищої освіти з  
наукової роботи Тернопільського  
національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
д-р біол. наук, професор

Кліщ І.М.

2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва впровадження:** "Підвищення ефективності профілактики та лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту".

**2. Установа-розробник:** кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м.Львів, вул. Пекарська 69.

**3. Автори:** Лабуш Ю.З.

**4. Джерело інформації:** Лікувально - профілактична дія антидисбіотика квертуліну на стан порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Лабуш Ю.З., Journal of Education, Health and Sport .2022, Vol 12, №5, p. 167-173.

**5. Впроваджено** в лекційний курс та програму практичних занять для студентів IV–V курсів стоматологічного факультету на кафедрі терапевтичної стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

**6. Термін впровадження:** 2022 - 2023 р.р.

**7. Ефективність впровадження:** дані одержані автором дають змогу удосконалювати знання студентів щодо підвищення ефективності профілактики та лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту".

**8. Зауваження та пропозиції:** немає, рекомендовано для застосування в стоматологічній практиці.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
д-р мед. наук, професор

Лучинський М.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

наукково-педагогічної роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

проф. Солонинко І.І.



9 грудня 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи «Клініко-експериментальне обґрунтування лікування та профілактики стоматитів на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту»

аспіранта Лабуш Юлії Захарівни

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 2022-2023 років впроваджено в навчальний процес результати дисертаційної роботи аспіранта Лабуш Юлії Захарівни.

У курс лекцій та практичних занять лікарів-інтернів та лікарів-слухачів було впроваджено дані, щодо ефективності використання комплексного лікування уражень СОПР на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

На практичних заняттях впроваджено схему комплексного лікування та профілактики уражень СОПР на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

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.

## ДОДАТОК ГЗ


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор медичний КНП  
 «Міської стоматологічної поліклініки» РМР  
 Гліньківський А.М.  
 « 17 » грудня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Клінічна ефективність комплексного патогенетичного лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.
- 2.2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Лабуш Ю.З.
3. Джерело інформації: Лікувально - профілактична дія антидисбіотику квертуліну на стан порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Лабуш Ю.З., Journal of Education, Health and Sport, 2022, Vol 12, №5, p. 167-173.
4. Впроваджено в Комунальне некомерційне підприємство "Міську соматологічну поліклініку" Рівненської міської ради
5. Термін впровадження з \_\_\_\_\_ 2022 по 2023
6. Форма впровадження: в лікувальний процес
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації про впровадження: Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Підвищення ефективності профілактики та лікування стоматиту з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.	68%	63%

8. Зауваження, пропозиції:  
Застосування антидисбіотичних засобів підвищує ефективність лікування запальних захворювань СОПР на тлі загальносоматичної патології.

« 17 » грудня 2023 р.

Відповідальний за впровадження



Т.Г. Вавілова  
 (ім'я, по-батькові, прізвище)



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Клінічна ефективність комплексного патогенетичного лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.  
найменування пропозиції для впровадження
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Лабуш Ю.З.  
установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Лікувально - профілактична дія антидисбіотика квертуліну на стан порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Лабуш Ю.З., Journal of Education, Health and Sport .2022, Vol 12, №5, p. 167-173.  
інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с. і т. п.
4. Впроваджено в Комунальне підприємство «Рівненська обласна стоматологічна поліклініка» Рівненської обласної ради  
найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження з 2022 по 2023
6. Загальна кількість спостережень 13
7. Ефективність впровадження: ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
<i>Підвищення ефективності лікувально - профілактичної дії антидисбіотика квертуліну на стан порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.</i>	66%	60%

8. Зауваження, пропозиції:  
Зауважень немає. Застосування антидисбіотичних засобів підвищує ефективність лікування запальних захворювань СОПР на тлі загальносоматичної патології.

«11» травня 2023р.

Відповідальний за впровадження

Звідувачий відділення  
посада, підпис, ім'я, по-батькові, прізвище  
Слива Ю.Г.  
*[Signature]*

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор  
 Стоматологічного медичного центру  
 ЛНМУ імені Данила Галицького  
 Шибінський В.Я.  
 (керівник установи, підпис, прізвище)  
 “20” травня 2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Підвищення ефективності профілактики та лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська 69 а, м. Львів.
3. Автори: Лабуш Ю.З.
4. Джерело інформації: За матеріалами дисертаційної роботи на тему: Клініко-експериментальне обґрунтування лікування та профілактики стоматитів на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.
5. Впроваджено по РПВ р.п. Стоматологічний медичний центр ЛНМУ імені Данила Галицького.
6. Терміни впровадження: 2022 р. - 2023 р.
7. Ефективність впровадження: результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес відділення терапевтичної стоматології № 2.
8. Зауваження, пропозиції: немає, рекомендовано для застосування в стоматологічній практиці.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач відділення  
 терапевтичної стоматології № 2

"24" травня 2023 р.



Маковей Н. В.  
*Маковей Н.В.*





## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: « Клінічна ефективність комплексного патогенетичного лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. »
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, ас. Лабути Ю.З.
3. Джерело інформації: Лікувально - профілактична дія антидисбіотика квертуліну на стан порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Лабути Ю.З., Journal of Education, Health and Sport .2022, Vol 12, №5, p. 167-173.
4. Впроваджено в КП «Волинська обласна стоматологічна поліклініка»
5. Термін впровадження з 2022 по 2023
6. Загальна кількість спостережень 14
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Підвищення ефективності профілактики та лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.	69%	64%

8. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає. Застосування антидисбіотичних засобів підвищує ефективність лікування запальних захворювань СОПР на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

«26» травня 2023р.



Відповідальний за впровадження

Директор Аворко С.І.  
Підпис, прізвище, ім'я, по-батькові, прізвище

## ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КП «Луцька міська клінічна  
 стоматологічна поліклініка»  
 Яковчук Л.А.  
 «13» травня 2023р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Клінічна ефективність комплексного патогенетичного лікування стоматиту на фоні хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту.
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, ас. Лабуш Ю.З.
3. Джерело інформації: Лікувально - профілактична дія антидисбіотика квертуліну на стан порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Лабуш Ю.З., Journal of Education, Health and Sport .2022, Vol 12, №5, p. 167-173.
4. Впроваджено в КП «Луцька міська клінічна стоматологічна поліклініка»
5. Термін впровадження з 2022 по 2023
6. Загальна кількість спостережень 15
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
<u>Підвищення ефективності лікувально - профілактичної дії антидисбіотика квертуліну на стан порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.</u>	69%	61%

8. Зауваження, пропозиції  
Зауважень немає. Застосування антидисбіотичних засобів підвищує лікувально-профілактичну дію антидисбіотика квертуліну стану порожнини рота хворих з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

«23» травня 2023р.

Відповідає за впровадження  
 посада, прізвище, ім'я, по-батькові, прізвище

