

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГОДОВАНІЙ ОЛЕГ ВАСИЛЬОВИЧ**

УДК 616.314-06:616.311.1+616.314.17/.19)-002-008.9:612.015.11]-08-014

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ТА  
ПРОФІЛАКТИКИ СТРЕС-ІНДУКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ  
МЕТАБОЛІЗМУ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ  
ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ**

221 Стоматологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії (PhD)

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

\_\_\_\_\_ О.В. Годованій

Науковий керівник:

**Чухрай Наталія Львівна**, доктор медичних наук, професор

Львів – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Годований О.В.* Оптимізація диференційованого лікування та профілактики стрес-індукованих порушень метаболізму тканин пародонта у пацієнтів із зубощелепними аномаліями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» (22 Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, Львів, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукового завдання, яке полягає у підвищенні ефективності лікувально-профілактичних заходів, що спрямовані на підготовку пацієнтів із зубощелепними аномаліями (ЗЩА) зі скомпроментованим пародонтальним комплексом, а саме з диягностованим хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) початкового-І ступеня тяжкості, до активного ортодонтичного лікування шляхом зменшення стрес-модулювального впливу незнімної ортодонтичної апаратури та профілактики спровокованих нею у пародонтальних тканинах окисних метаболічних порушень. Для досягнення визначених завдань проведено доклінічний та клінічний етапи досліджень. На доклінічному етапі розпрацьовано пародонтальну гелеву композицію під запатентованою назвою «Бензидафлазівердин» (ГКБ), що включала патогенетично обґрунтовані активні компоненти – флавоноїдний комплекс (ФК) («Протефлазід<sup>®</sup>») та бензидаміну гідрохлорид (БГ) (нестероїдний протизапальний препарат «Г-Sept<sup>®</sup>») і допоміжні – альгінат натрію, ніпагін та воду для ін'єкцій.

За результатами обстеження 220 ортодонтичних пацієнтів (112 жінок і 108 чоловіків віком від 20 до 35 років) із зубощелепними аномаліями (ЗЩА) на клінічному етапі досліджень було встановлено, що патологія прикусу може виступати діагностичним маркером ризику розвитку захворювань тканин пародонта. Серед обстеженої кількості пацієнтів простежували прямий прикус (30,5 %) – як різновид фізіологічних видів прикусу; патологічні прикуси: прогнатія

(дистальний прикус) – у 21,8 %; глибокий прикус – у 15 %; перехресний прикус – у 13,2 %; відкритий прикус – у 11,4 %; прогенія (мезіальний прикус) – у 8,1 %.

Поряд із діагностованими ЗЩА у пацієнтів встановлено різні прояви патології тканин пародонта у вигляді хронічного катарального гінгівіту (18,25 %), гіпертрофічного гінгівіту (3,64 %), виразкового гінгівіту (3,18 %), ХГП початкового-I ступеня тяжкості (53,6 %), II ступеня тяжкості (18,6 %) і III ступеня тяжкості (2,73 %). Встановлено також супутні чинники місцевого характеру, які в обстежених ортодонтчних пацієнтів без соматичної патології могли бути потенційною причиною виникнення і прогресування перебігу захворювань тканини пародонта на тлі ЗЩА.

В обстежених 115 пацієнтів із ЗЩА, які перебували на різних термінах активного періоду ортодонтчного лікування, було виявлено хронічний катаральний гінгівіт – у 28,7% випадків; гіпертрофічний гінгівіт – у 20,9%; ХГП початкового-I ступеня тяжкості – у 26,1%; ХГП I ступеня тяжкості – у 8,7%; локалізований пародонтит – у 8,7%; рецесії ясен – у 6,9%. Згідно отриманих результатів найвищий показник серед захворювань пародонта в ортодонтчних пацієнтів у віковій категорії 20-24 роки належав катаральному гінгівіту (32 особи) та гіпертрофічному гінгівіту (20 осіб). У пацієнтів віком 25-29 років – катаральний (8 осіб), гіпертрофічний гінгівіт (7 осіб) та ХГП початкового-I ступеня (7 осіб). У пацієнтів віком 30-35 років переважав ХГП початкового-I ступеня тяжкості (9 осіб).

Розпрацювання лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) для пацієнтів із ЗЩА та ХГП початкового-I ступеня потребувало проведення доклінічних досліджень щодо ГКБ. Експериментальне вивчення гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії на лабораторних тваринах дозволило встановити, що ГКБ є нетоксичним засобом при пероральному шляху надходження (середньосмертельна доза ЛД<sub>50</sub> > 7000 мг/кг (4 клас небезпеки)). На альтернативній моделі – хоріоалантоїсній оболонці (ХАО) курячого ембріона виявлено, що коефіцієнт подразнювальної дії ГКБ становив показник 5 (середній бал Me (Q1÷Q3) становив 5 (4÷5)), що у категорії небезпеки розвитку подразнювальної дії розцінюється як сполука з помірною подразнювальною дією

на слизові оболонки. Дослідженнями кумулятивної активності ГКБ, процесів інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стану антиоксидантної системи (АОС) в крові експериментальних тварин встановлено слабку кумулятивну активність при коефіцієнті кумуляції, що перевищував  $K_{\text{кум}} > 8,2$ ; ГКБ має мінімальний вплив на систему ПОЛ, що дозволяє припустити здатність ГКБ знижувати оксидативний стрес (ОС) у тканинах пародонта.

Результати визначення антимікробної дії із застосуванням модифікації суспензійного методу, показали добре виражену антибактерійну активність ГБК, що не поступалася результатам препарату «Холісал». Вивчення біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/антиоксидантної активності компонентів ГКБ на культивовані клітини людини та ссавців, дозволило встановити, що ГКБ найменше пригнічувала клітини макрофаги, тобто проявляла найвищий регенераторний потенціал. ГКБ також не виявляла вираженого супресивного ефекту спричиняючи значно менші пошкодження ДНК. У порівнянні з іншими зразками ГКБ і «Холісал», не виявили генотоксичного ефекту на макрофагах мишей J774 враховуючи такі показники пошкодження ДНК як відсоток ДНК у «хвості» та OTL (Olive Tail Moment (Момент Олівового Хвоста)). За допомогою клітинних технологій встановлено, що ГКБ володіє біотолерантністю за рахунок ФК, який мінімізує цитотоксичну та генотоксичну дію БГ, що дозволяє повніше реалізувати його протимікробну, протизапальну, знеболювальну та протиексудативну дію.

У результаті вивчення ефективності проникнення розпрацьованої ГКБ в імітаційне середовище тканин пародонта, що складалось з трьох типів клітин ссавців і людини у напіврідкому агарі з використанням процедури електрофорезу було встановлено, що даний засіб найкраще сприяв проліферативній активності кератиноцитів, фіброblastів і макрофагів та достовірно ( $p \leq 0,05$ ,  $P \leq 0,001$ ) переважаючи дію препаратів порівняння («Холісал» і «Генгігель»). Електрофорез клітинних систем потенціював цитостимулювальні і протекторні ефекти ГКБ за умови нанесення цього засобу на «+»-електрод. Встановлено, що електрофорез, застосований до окремих типів клітин, стимулював життєздатність (МТТ-тест)



фібробластів і кератиноцитів у віддаленому періоді (5-7 діб), але знижував інтенсивність функціонування макрофагів. ГКБ збільшувала кількість проліферативно активних клітин і діяла як цитопротектор за рахунок антиоксидантних властивостей. Ефективним було поєднання ГКБ з електрофорезом, що дозволило безпосередньо впливати на клітини експериментального імітаційного середовища тканин пародонтального комплексу та забезпечити пролонгацію дії активних компонентів.

Отримавши розгорнуті результати доклінічного вивчення ГКБ, для пацієнтів основної групи із ЗЩА на тлі ХГП початкового-I ступеня був розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), який застосовували у підготовці до активного періоду ортодонтичного лікування з метою ліквідації запальних явищ та адаптації тканин пародонта до порушення окисного метаболізму, а також у якості профілактичних заходів для зниження стрес-індукованої дії незнімної ортодонтичної апаратури. Застосовано засоби загальної медикаментозної терапії – мультимінеральний комплекс «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 BIO-530982» (Biotus, Україна) та природний антиоксидант «Ресвератрол» (GREEN PHARMA, Україна). Заходи місцевої терапії до активного періоду ортодонтичного лікування включали призначення зубної пасти «Vitis Aloe Vera Яблуко», полоскання порожнини рота «Tantum Verde®», професійну гігієну, протокол SRP (Scaling & Root Planing), санацію порожнини рота, використання індивідуальних кап з ГКБ, наяснений електрофорез з ГКБ (4-5 процедур). В активному періоді ортодонтичного лікування після отримання стійкої ремісії ХГП початкового-I ступеня тяжкості пацієнтам призначали повторний курс препаратів загального спрямування; для індивідуальної гігієни рекомендували зубну пасту «VITIS Orthodontic». Підтримувальна терапія, яку проводили кожний місяць, включала професійну гігієну з курсом полоскання порожнини рота розчином «Tantum Verde®», індивідуальні пародонтальні капи з ГКБ та електрофорез з ГКБ.

Пацієнти групи порівняння отримували традиційну схему лікування», яка включала призначення зубної пасти «Пародонтакс», професійну гігієну, протокол SRP, хлоргексидину біглюконат 0,05%, гель «Холісал» та контроль гігієни 1 раз у

три місяці. Показники пародонтальних індексів, дані щодо рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), супероксиддисмутази (СОД), каталазної активності (КА) та амілазної активності (АА) у ротовій рідині отримували до та після пародонтологічного лікування ХГП початкового-І ступеня тяжкості у пацієнтів із ЗЩА безпосередньо перед встановленням незнімної ортодонтичної апаратури; далі – на 3-му та 6-му місяцях активного періоду ортодонтичного лікування.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що показник ВОР (індекс кровоточивості (Bleeding on Probing, Ainamo & Bay, 1975)) до лікування в обох групах, у середньому, становив 77,13%. Після застосування ЛПК в основній групі, даний показник знижувався до  $1,83 \pm 0,71\%$  ( $p < 0,001$ ) на відміну від  $10,24 \pm 9,60\%$  – у групі порівняння. Середні показники індексів АРІ (індекс зубної бляшки у міжзубних проміжках (Approximal Plaque Index, Lange D.E., Plagmann H., 1977)) та GІ (гінгівальний індекс (Gingival Index, J. Sillness, H. Loe, 1967)) до пародонтологічного лікування в обох групах становили 77,32% (неприпустимий рівень гігієни) та 1,08 бали (запальний процес легкого-середнього ступеня тяжкості). У результаті пародонтологічного лікування в основній групі показники індексів АРІ та GІ становили  $3,02 \pm 2,3\%$  та  $0,05 \pm 0,04$  балів на противагу групі порівняння –  $27,13 \pm 9,09\%$  та  $0,39 \pm 0,21$  балів, що зумовлювало відтермінування початку активного періоду ортодонтичного лікування з встановленням незнімної апаратури у цій групі. Відтак застосування лікувальної схеми слід було продовжувати.

Через 6 місяців активного періоду ортодонтичного лікування у пацієнтів основної групи простежували відсутність набряку ясен та кровоточивості, про що свідчили дуже низькі залишкові показники ВОР, АРІ та GІ –  $0,28 \pm 0,2\%$ ,  $3,04 \pm 1,85\%$  та  $0,06 \pm 0,06$  балів на противагу групі порівняння –  $17,45 \pm 9,94\%$  ( $p < 0,001$ ),  $73,96 \pm 29,89\%$  та  $0,34 \pm 0,31$  балів ( $p < 0,01$ ).

Аналіз отриманих показників рівня ЛДГ та АА ротової рідини дозволив припустити, що наявність у пацієнтів ХГП початкового-І ступеня тяжкості і встановлення незнімної ортодонтичної апаратури були причиною зсуву в системі місцевого енергетичного метаболізму. Так, до початку пародонтологічного

лікування в обох групах пацієнтів із ЗЩА на тлі ХГП початкового-I ступеня тяжкості відмічали зростання активності ЛДГ у ротовій рідині ( $1536,4 \pm 436,1$  Од/л – в основній групі та  $1446,1 \pm 441$  Од/л – у групі порівняння проти  $135,0-214,0$  Од/л – еталонних показників норми) та зниження показників АА – ( $2997 \pm 831,75$  Од/л та  $3002 \pm 831,75$  Од/л, відповідно проти  $10000-11000$  Од/л – показників норми). На етапі пародонтологічного лікування застосування ЛПК в основній групі допомогло суттєво знизити показники ЛДГ та максимально наблизити їх до норми –  $353,1 \pm 94,7$  Од/л ( $p < 0,001$ ) проти  $1040 \pm 217,1$  Од/л – отриманих показників порівняльної групи та отримати достовірне зростання АА –  $8958 \pm 436,22$  Од/л ( $p < 0,001$ ) проти  $5897 \pm 433,92$  Од/л – показників групи порівняння.

Після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури у пацієнтів основної групи через 3 та 6 міс, показники ЛДГ статистично достовірно відрізнялися від показників «до лікування» та були виразним підтвердженням кількісного зниження ОС в тканинах пародонта ( $424,52 \pm 103,5$  Од/л,  $p < 0,001$  та  $375,8 \pm 102,4$  Од/л,  $p < 0,001$ ), проти показників ЛДГ групи порівняння –  $1687,6 \pm 240,8$  Од/л. І лише через 6 місяців рівень ЛДГ ротової рідини у порівняльній групі дещо знизився ( $774,5 \pm 177,8$  Од/л), ймовірно більшою мірою, по причині включення загальних адаптаційних механізмів. Через три місяці після початку активного періоду ортодонтичного лікування в основній групі показник АА ще більшою мірою нормалізувався –  $9673 \pm 536,75$  Од/л проти  $4072 \pm 532,55$  Од/л у групі порівняння ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців активного ортодонтичного лікування різниця щодо показників в основній та порівняльній групах залишалась практично на такому ж рівні.

Аналіз отриманих показників рівня СОД та КА ротової рідини дозволив припустити, що наявність у пацієнтів ХГП початкового-I ступеня тяжкості та встановлення незнімної ортодонтичної апаратури були причиною зсуву в системі місцевого окисного метаболізму. Так, до початку пародонтологічного лікування в обох обстежуваних групах відмічали низький рівень показників КА ( $40,04 \pm 25,03$  Од/мл у пацієнтів основної групи та  $39,56 \pm 24,67$  Од/мл у групі порівняння проти  $180-200$  Од/мл – показників норми). У той час як за показниками СОД

простежувалося відхилення від норми майже у тричі ( $89,0 \pm 6,67$  % та  $91,0 \pm 6,825$  % у пацієнтів основної та порівняльної груп на поотивагу показника 30% – основного показника норми).

Проведене пародонтологічне лікування у пацієнтів основної групи зумовило максимальне наближення показників СОД та КА до норми –  $29,0 \pm 2,175$  % та  $101,2 \pm 18,9$  Од/мл, відповідно. У пацієнтів групи порівняння показники СОД все ще у двічі перевищували показник норми –  $65,0 \pm 4,875$  %, а показник КА становив лише  $58,7 \pm 14,025$  Од/мл. Через три місяці лікування пацієнтів обох груп незмінною ортодонтичною апаратурою показник СОД в основній групі суттєво не змінювався порівняно з показником після лікування ХГП до встановлення брекет-системи та становив  $38,0 \pm 2,85$  %, статистично достовірно перевищуючи показник групи порівняння ( $79,0 \pm 5,925$  %,  $p < 0,001$ ). Показник рівня КА через три місяці активного ортодонтичного лікування становив  $134,2 \pm 10,65$  Од/мл, достовірно перевищуючи показник групи порівняння –  $65,0 \pm 25,875$  Од/мл ( $p < 0,001$ ). Така ж ситуація простежувалась через 6 місяців – показники СОД та КА в основній групі становили  $31,0 \pm 2,325$  % та  $148,6 \pm 11,45$  Од/мл, що свідчило про відсутність метаболічних зсувів місцевого характеру, на противагу групі порівняння –  $82,0 \pm 6,15$  % та  $59,5 \pm 34,625$  Од/мл. Даний результат свідчив про втрату ремісії на тлі порушення окисного метаболізму в порівняльній групі.

Таким чином, розпрацьований ЛПК, є клінічно ефективним щодо зниження місцевих стрес-індукованих порушень метаболізму в тканинах пародонтального комплексу у пацієнтів із ЗЩА. Досягнення стійкої ремісії є дуже важливою умовою, оскільки переміщення зубів при патології пародонта може призвести до швидкого і, часто, необерненого погіршення підтримувального апарату зуба.

**Ключові слова:** зубо-щелепні аномалії, пародонтит, брекет-система, місцева стрес-індукована реакція, клітинні лінії, ферменти ротової рідини, лікувально-профілактичний комплекс, пародонтальна гелева композиція, флавоноїди, електрофорез.

## SUMMARY

Hodovanyi O.V. Optimization of differentiated treatment and prevention of stress-induced disorders of periodontal tissue metabolism in patients with malocclusions – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 221 «Dentistry» (22 Health Care) – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

The dissertation is devoted to solving the scientific problem, which is to increase the effectiveness of treatment and preventive measures aimed at preparing orthodontic patients with compromised periodontal complex, namely, with initial- I degree of severity of CGP for active orthodontic treatment by reducing the stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances and preventing oxidative metabolic disorders in periodontal tissues provoked by it. To achieve these objectives, the preclinical and clinical stages of research were conducted. At the preclinical stage, a periodontal gel composition under the patented name Benzidaflaziverdin (GCB) was developed, which included pathogenetically substantiated active ingredients - FC (Proteflazid<sup>®</sup>) and BG (T-Sept<sup>®</sup>) and excipients – sodium alginate, nipagine and water for injection.

According to the results of the examination of 220 orthodontic patients (112 women and 108 men aged 20 to 35 years) with various malocclusions at the clinical stage of the study, it was found that occlusion pathology can be a diagnostic marker of the risk of developing periodontal tissue diseases. Among the examined patients, the most common were straight bite as a type of physiological bite (30.5%); prognathia (distal bite) – in 21.8% of cases, deep bite – in 15%, crossbite – in 13.2%, and less commonly – open bite (11.4%) and progenia (mesial bite) – in 8.1%.

Along with the diagnosed malocclusions, patients were diagnosed with various manifestations of periodontal tissue pathology in the form of chronic catarrhal gingivitis (18.25 %), hypertrophic gingivitis (3.64 %), ulcerative gingivitis (3.18 %), CGP of initial- I severity (53.6 %), II severity (18.6 %) and III severity (2.73 %). We also found

concomitant local factors that in the examined orthodontic patients without somatic pathology could be a potential cause of the onset and progression of periodontal tissue diseases in the setting of malocclusions.

In the examined 115 patients with malocclusions, who were at different stages of the active period of orthodontic treatment, chronic catarrhal gingivitis was found in 28.7% of cases; hypertrophic gingivitis – 20.9%; initial-II severity of CGP – 26.1%; I severity of CGP – 8.7%; localized periodontitis – 8.7%; gingival recession – 6.9%. According to the results obtained, the highest rate of periodontal diseases in orthodontic patients aged 20-24 years belonged to catarrhal gingivitis (32 patients) and hypertrophic gingivitis (20 patients). In patients aged 25-29 years - catarrhal (8 patients), hypertrophic gingivitis (7 patients) and initial- I degree CGP (7 patients). In patients aged 30-35 years, the predominant type of CGP was initial-I severity (9 patients).

The development of a drug product for patients with initial stage I of CGP Therapeutic and Prophylactic Complex (TPC) required preclinical studies on GCB. Experimental study of acute toxicity, skin-resorptive and irritant effects in laboratory animals revealed that GCB is a non-toxic agent by oral route of administration (average lethal dose LD50 > 7000 mg/kg (hazard class 4)). In an alternative model, the chicken embryo CAO, it was found that the irritant effect coefficient of GCB was 5 (the average Me (Q1÷Q3) score was 5 (4÷5)), which is considered as a compound with a moderate irritant effect on the mucous membranes in the category of hazard of irritant development. Studies of the cumulative activity of GCB, the processes of ROS intensity and the state of AOS in the blood of experimental animals revealed a weak cumulative activity with a cumulative coefficient exceeding  $K_{cum} > 8.2$ ; GCB has a minimal effect on the ROS system, which suggests the ability of GCB to reduce OS in periodontal tissues.

The results of determining the antimicrobial effect using a modification of the suspension method showed a well-defined antibacterial activity of GCB, which was not inferior to the results of the drug «Cholisal». The study of biotolerance, cytocompatibility, genotoxicity, pro/antioxidant activity of GCB components on cultured human and mammalian cells revealed that GCB inhibited macrophages the least, i.e., showed the highest regenerative potential. GCB also did not show a pronounced suppressive effect,

causing significantly less DNA damage. Compared to other samples, GCB and Cholisal did not show genotoxic effect on J774 mouse macrophages, taking into account such indicators of DNA damage as the percentage of DNA in the «tail» and OTL. Using cellular technologies, it was found that GCB has biotolerance due to the FC, which minimizes the cytotoxic and genotoxic effects of BH, which allows for a fuller realization of its antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic and anti-exudative effects.

As a result of studying the effectiveness of penetration of the developed GCB into the simulated environment of periodontal tissues consisting of three types of mammalian and human cells in semi-liquid agar using the electrophoresis procedure, it was found that this product best promoted the proliferative activity of keratinocytes, fibroblasts and macrophages and significantly ( $p \leq 0.05$ ,  $P \leq 0.001$ ) outperformed the effect of comparison products (Cholisal and Gengigel). Electrophoresis of cellular systems potentiated the cytostimulatory and protective effects of GCB when applied to the «+» electrode. It was found that electrophoresis applied to certain cell types stimulated the viability (MTT-test) of fibroblasts and keratinocytes in the long term (5-7 days), but reduced the intensity of macrophage functioning. GCB increased the number of proliferatively active cells and acted as a cytoprotector due to its antioxidant properties. The combination of GCB with electrophoresis was effective, which allowed to directly affect the cells of the experimental imitation environment of periodontal tissues and ensure the prolongation of the action of active components.

Having received detailed results of the preclinical study of the GCB, for patients of the main group with various malocclusions against the background of initial stage-I CGP, an TPC was developed, which was used in preparation for the active period of orthodontic treatment in order to eliminate inflammatory phenomena and adapt periodontal tissues to oxidative metabolism disorders, as well as as preventive measures to reduce the stress-induced effect of fixed orthodontic appliances. The means of general drug therapy were used – a multimineral complex «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 BIO-530982» (Biotus, Ukraine) and a natural antioxidant «Resveratrol» (GREEN PHARMA, Ukraine).

Local therapy measures prior to the active period of orthodontic treatment included the prescription of «Vitis Aloe Vera Apple» toothpaste, «Tantum Verde<sup>®</sup>» mouthwash, professional hygiene, SRP protocol, oral cavity sanitation, the use of individual mouthguards with GCB, and gingival electrophoresis with GCB (4-5 procedures). In the active period of orthodontic treatment, after obtaining a stable remission of initial- and first-degree CGP, patients were prescribed a repeated course of general medications; for individual hygiene, «VITIS Orthodontic» toothpaste was recommended. Supportive therapy, which was carried out every month, included professional hygiene with a course of rinsing the mouth with «Tantum Verde<sup>®</sup>» solution, individual periodontal guards made of GCB and electrophoresis with GCB.

Patients in the comparison group received a traditional treatment regimen, which included the administration of «Parodontax» toothpaste, professional hygiene, SRP protocol, chlorhexidine bigluconate 0.05%, Cholisal gel, and hygiene monitoring once every three months. Periodontal indices, data on the level of LDH, SOD, CA and AA in the oral fluid were obtained before and after periodontal treatment of initial- and first-degree CGP in patients with DA immediately before the installation of fixed orthodontic appliances; then - at the 3rd and 6th months of the active period of orthodontic treatment.

The analysis of the results showed that the BOP index before treatment in both groups averaged 77.13%. After the use of the MPC in the main group, this indicator decreased to  $1.83 \pm 0.71\%$  ( $p < 0.001$ ), in comparing to  $10.24 \pm 9.60\%$  in the comparison group. The average values of API and GI indices before periodontal treatment in both groups were 77.32% (unacceptable level of hygiene) and 1.08 points (inflammatory process of mild to moderate severity). As a result of periodontal treatment in the main group, the API and GI indices were  $3.02 \pm 2.3\%$  and  $0.05 \pm 0.04$  points, as opposed to the comparison group -  $27.13 \pm 9.09\%$  and  $0.39 \pm 0.21$  points, which led to a delay in the start of the active period of orthodontic treatment in this group and required the continuation of the treatment regimen.

After 6 months of active orthodontic treatment, patients in the main group showed no gingival edema and bleeding, as evidenced by very low residual BOP, API and GI



scores of  $0.28 \pm 0.2\%$ ,  $3.04 \pm 1.85\%$  and  $0.06 \pm 0.06$  points, as opposed to the comparison group –  $17.45 \pm 9.94\%$  ( $p < 0.001$ ),  $73.96 \pm 29.89\%$  and  $0.34 \pm 0.31$  points ( $p < 0.01$ ).

The analysis of the obtained indicators of LDH and AA levels in oral fluid suggested that the presence of initial-I severity of CGP in patients and the installation of fixed orthodontic appliances caused a shift in the local energy metabolism system. Thus, before periodontal treatment, in both groups of patients with primary gingival disease against the background of initial-I severity of CGP, an increase in the activity of LDH in the oral fluid was noted ( $1536.4 \pm 436.1$  U/l – in the main group and  $1446, 1 \pm 441$  U/l in the comparison group against  $135.0-214.0$  U/l – reference values of the norm) and a decrease in AA ( $2997 \pm 831.75$  U/l and  $3002 \pm 831.75$  U/l, respectively, against  $10000-11000$  U/l - normal values). At the stage of periodontal treatment, the use of TPC in the main group helped to significantly reduce LDH levels and bring them as close as possible to normal -  $353.1 \pm 94.7$  U/l ( $p < 0.001$ ) against  $1040 \pm 217.1$  U/l in the comparison group and to obtain a significant increase in AA –  $8958 \pm 436.22$  U/l ( $p < 0.001$ ) in contrast to the comparison group –  $5897 \pm 433.92$  U/l.

After fixation of the bracket system in the main group after 3 and 6 months, LDH values were statistically significantly different from those «before treatment» and were a confirmation of a quantitative decrease in OS in periodontal tissues ( $424.52 \pm 103.5$  U/l,  $p < 0.001$  and  $375.8 \pm 102.4$  U/l,  $p < 0.001$ ) compared to the LDH values of the comparison group –  $1687.6 \pm 240.8$  U/l. And only after 6 months, the level of oral fluid LDH in the comparison group slightly decreased ( $774.5 \pm 177.8$  U/l), probably to a greater extent due to the inclusion of general adaptive mechanisms. Three months after the start of the active period of orthodontic treatment in the main group, the AA index was even more normalized –  $9673 \pm 536.75$  U/l versus  $4072 \pm 532.55$  U/l in the comparison group ( $p < 0.001$ ). After 6 months of active orthodontic treatment, the difference in the main and comparison groups remained almost at the same level.

The analysis of the obtained indicators of the level of SOD and CA in oral fluid suggested that the presence of initial-I severity of CGP in patients and fixation of the bracket system caused a shift in the local oxidative metabolism system. Thus, before periodontal treatment in both groups, low levels of CA were noted ( $40.04 \pm 25.03$  U/ml

in patients of the main group and  $39.56 \pm 24.67$  U/ml in the comparison group against 180-200 U/ml – normal values). At the same time, the SOD indicators showed deviations from the norm almost three times ( $89 \pm 6.67\%$  and  $91 \pm 6.825\%$  in patients of the main and comparison groups against 30% – the main indicator of the norm).

At the stage of periodontal treatment in patients of the main group, the indicators of SOD were as close to normal as possible –  $29 \pm 2.175\%$  and  $101.2 \pm 18.9$  U/ml, respectively. In patients of the comparison group, the SOD values were still twice as high as normal –  $65 \pm 4.875\%$ , and the CA value was only  $58.7 \pm 14.025$  U/ml. After three months of wearing fixed orthodontic appliances by patients of both groups, the SOD index in the main group did not have a significant shift compared to the index after treatment of CGP before the installation of the bracket system and amounted to  $38 \pm 2.85\%$ , statistically significantly higher than the index of the comparison group ( $79 \pm 5.925\%$ ,  $p < 0.001$ ). The index of CA level after three months of active orthodontic treatment was  $134.2 \pm 10.65$  U/ml, significantly higher than the index of the comparison group -  $65 \pm 25.875$  U/ml ( $p < 0.001$ ). The same situation was observed after 6 months – the values of SOD and CA in the main group were  $31 \pm 2.325\%$  and  $148.6 \pm 11.45$  U/ml, which indicated the absence of local metabolic shifts, in contrast to the comparison group -  $82 \pm 6.15\%$  and  $59.5 \pm 34.625$  U/ml. This result indicated a loss of remission against the background of oxidative metabolism disorders in the comparison group.

Thus, the developed MPC is clinically effective in reducing local stress-induced metabolic disorders in the tissues of the periodontal complex. Achieving a stable remission is a very important condition, since tooth movement in periodontal pathology can lead to a rapid and often irreversible deterioration of the tooth support apparatus.

**Key words:** malocclusions, periodontitis, bracket system, local stress-induced reaction, cell lines, oral fluid enzymes, therapeutic and prophylactic complex, periodontal gel composition, flavonoids, electrophoresis.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos OI, Martovlos AI, Myhal OO, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Comparative study of biotolerance characteristics of different gels composed of benzidamine and flavonoids that were developed for treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(9):2000-2007. DOI: 10.36740/WLek202309114 (**SCOPUS**). (Особистий внесок: здобувачу належить концепція та дизайн проведеного дослідження; збір та аналіз даних; статистичне опрацювання результатів; написання статті).
2. **Hodovanyi O**, Chukhray N, Martovlos O, Klyuchivska O, Ivasechko I, Stoika R. Study of cytocompatibility of different supplements in gel compositions used for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients via exploration of mechanisms of their cytopathic and cytoprotective effects in cultured human and mouse cells = Годований О, Чухрай Н, Мартовлос О, Ключівська О, Івасечко І, Стойка Р. Дослідження цитосумісності різних складників у композиціях гелю для лікування захворювань пародонта в ортодонтічних пацієнтів шляхом вивчення механізмів їх цитопатичної та цитопротекторної дії в культивованих клітинах людини та миші. Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;(1):122-141-13. DOI: 10.25040/ntsh2023.01.08. (**SCOPUS**). (Особистий внесок: здобувачу належить створення концепції, проведення досліджень, статистичне опрацювання даних, формулювання висновків, написання статті).
3. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Mrochko OI, Martovlos OI. Preclinical evaluation of a gel composition based on a flavonoid complex for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Запорізький медичний журнал*. 2023; 25(4): 352-359. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.4.274894. (**WEB of SCIENCE**) (Особистий внесок: здобувачу належить концепція та дизайн дослідження; збір даних, їх аналіз та інтерпретація; написання статті).
4. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos AI, Martovlos OI. Dentoalveolar anomalies and modern views on the mechanisms of local stress-modeling effect of orthodontic appliances on periodontal tissues (a literature review). *Запорізький медичний журнал*. 2023;25(6):548-556. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.6.281832. (**WEB of SCIENCE**).

*(Особистий внесок: здобувачу належить концепція та дизайн дослідження; збір даних літератури, їх аналіз та інтерпретація; формулювання висновків; написання статті).*

5. Hodovanyi OV. Non-surgical periodontal treatment as an important component of effective periodontal diseases prevention measures = Годований О.В. Нехірургічне пародонтальне лікування як важлива складова ефективних заходів профілактики захворювань пародонту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022; (3): 523-539. DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-523-539

6. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Kuzminov BP, Motyka OI, Martovlos OI. Determination of the antimicrobial activity of a gel composition based on a flavonoid complex and benzidamine hydrochloride intended for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Клінічна стоматологія*. 2023;(2-3):84-94. DOI 10.11603/2311-9624.2023.2-3.14004 (DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2023.2-3.14004>) *(Особистий внесок: брав участь у плануванні дослідження, провів збір мікробіологічного матеріалу, статистично опрацював результати, сформулював висновки та підготував матеріал до друку).*

7. Hodovanyi OV. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. *Сучасна стоматологія*. 2023;(5):54-61. DOI: 10.33295/1992-576X-2023-5-54

8. **Годований ОВ**, Годована ОІ. Застосування препаратів «Тантум Верде®» у профілактиці ушкоджень слизової оболонки порожнини рота при застосуванні незнімної ортодонтичної техніки. *Сучасна стоматологія*. 2019;(3):102-105. DOI: 10.33295/1992-576X-2019-3-102 *(Особистий внесок: брав участь у плануванні дослідження, проводив обстеження та лікування хворих, статистично опрацював отримані результати, провів їх аналіз та узагальнення, сформулював висновки).*

9. **Годований ОВ**, Годована ОІ. Особливості застосування розчину Тантум Верде® у підготовці пародонтологічних хворих до ортодонтичного лікування. *Сучасна стоматологія*. 2018;(5):44-48. *(Особистий внесок: брав участь у плануванні*

*дослідження, самостійно провів збір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріал до друку).*

10. **Годований ОВ**, Годована ОІ, Шандра МС, Ключівська ОЮ, Стойка РС. Засіб у формі гелевої композиції «Бензидафлазівердин» з пролонгованою дією для лікування захворювань тканин пародонта: *Патент на винахід №125272, Україна, МПК, А61К 9/00, № а 2020 08196. - Заявл. 21.12.2020; Опубл. 09.02.2022. - Бюл. №6. (Особистий внесок: брав участь у формулюванні ідеї, плануванні дослідження, здійсненні експериментальної частини патенту, обстеженні та лікуванні ортодонтичних пацієнтів, проведенні статистичного опрацювання отриманих даних, підготовці опису патенту та формули винаходу).*

11. Годований О.В. Комплексні підходи до лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями та деформаціями на тлі захворювань тканин пародонту. *Світ ортодонтії*. 2019;(2):42. [Матеріали науково-практичної міжнародної конференції молодих ортодонтів. 2019 Жовтень 6; Київ.].

12. Годований ОВ. Простеження факторів ризику захворювань тканин пародонта у пацієнтів з брекет-системами. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Мультидисциплінарний підхід в ортодонтичному лікуванні, присвяченої 100-річчю Української медичної стоматологічної академії та 30-річчю кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів; 2020 Лист 12-13; Полтава. Полтава; 2020. с. 8.

13. Годований ОВ. Профілактика запальних процесів тканин пародонту при лікуванні зубощелепних аномалій. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології; 2020 Трав 4-5; Чернівці. Чернівці; 2020. с. 60-61.

14. **Hodovanyi O**, Ivasechko I, Martovlos O, Klyuchivska O, Stoika R. Biocompatibility testing of dental gel composition in cell culture. In: Materials of the International Medical Conference «Biomedical perspectives III» at the Medical institute of Sumy State University; 2021 Oct 26-28; Sumy. Sumy; 2021. p. 108. *(Особистий внесок: брав участь у плануванні та здійсненні досліджень на клітинних культурах; провів статистичне опрацювання даних, оформив тези до друку).*

15. Чухрай НЛ, **Годований ОВ**. Оцінка стоматологічного статусу пацієнтів молодого віку із зубощелепними аномаліями. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Українська ортодонтична школа: вчора, сьогодні, завтра, присвяченої 85-річчю з дня народження професора С.І. Дорошенко; 2021 Бер 26; Київ. Київ; 2021. с. 84-86. *(Особистий внесок: брав участь у формулюванні ідеї, самостійно обстежив ортодонтичних пацієнтів; провів аналіз та статистичне опрацювання отриманих результатів; підготував тези до друку).*

16. **Hodovanyi OV**, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Evaluation of antioxidant properties and biotolerance of gel compositions based on benzydamine and flavonoid complex to be used for treatment of periodontal disease in orthodontic patients. In: Materials of 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Annual Conferences; 2022 April 6-9; Prague. Prague; 2022. p. 129. *(Особистий внесок: брав участь здійсненні експериментальних досліджень; провів статистичне опрацювання даних, оформив тези до друку).*

17. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Starykovych MO, Stoika RS. Oxidative stress in evaluation of response of target cells of different genesis. In: Materials of 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference; 2023 April 20-21; Budapest. Budapest; 2023. p. 40. *(Особистий внесок: брав участь у формулюванні ідеї, здійсненні експериментальної частини досліджень, проведенні статистичного опрацювання даних, оформленні тез до друку).*

18. Chukhray N, **Hodovanyi O**, Borowicz J, Shybinskyu V, Martovlos A, Martovlos O. Index assessment of periodontal tissue condition in orthodontic patients. In: VIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką; 2023 12-13.05; Kazimierz Dolny nad Wisłą. Kazimierz Dolny nad Wisłą; 2023. p. 30-31. *(Особистий внесок: самостійно провів обстеження пацієнтів із використанням індексної діагностики; зібрав матеріал та провів статистичне опрацювання даних; провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформулював висновок).*

19. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Experimental *in vitro* study of the penetration of gel composition into the biological environment by electrophoresis. In: II International Scientific and Theoretical Conference Modern tools and methods of scientific investigations; 2023 Dec 08; Antwerp. Antwerp; 2023. p. 282-284. DOI: <https://doi.org/10.36074/scientia-08.12.2023>. (*Особистий внесок: здобувачу належить створення концепції, проведення досліджень, статистичне опрацювання даних, формулювання висновків, написання тез*).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПРИ МІСЦЕВІЙ СТРЕС-МОДУЛЮВАЛЬНІЙ ДІЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ АПАРАТУРИ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (огляд літератури).....	35
1.1 Поширеність і частота ЗЩА, їх вплив на загальносоматичне здоров'я організму людини та взаємозв'язок із захворюваннями тканин пародонта.....	35
1.2 Сучасні уявлення про механізми місцевого стрес-модулювального впливу ортодонтитичної апаратури на розвиток ушкоджень тканин пародонта та порожнину рота в цілому.....	38
1.3 Аналіз факторів впливу на розвиток метаболічних порушень, ОС та ферментативних реакцій у тканинах пародонтального комплексу в активному періоді ортодонтитичного лікування.....	47
1.4. Сучасні підходи до лікування та профілактики запальних та дистрофічно- запальних змін у тканинах пародонта, спричинених місцевою стрес- модулювальною дією ортодонтитичної апаратури.....	52
Висновки до розділу 1.....	61
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	63
2.1. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	63
2.1.1. Експериментальна оцінка гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії ГКБ на основі ФК та БГ.....	64
2.1.2. Визначення подразнювальної дії ГКБ на основі ФК та БГ на ХАО курячих ембріонів.....	65
2.1.3. Вивчення кумулятивної активності ГКБ на основі ФК та БГ, процесів інтенсивності ПОЛ та стану АОС у крові експериментальних тварин.....	67
2.1.4. Експериментальна оцінка сенсibiliзувальних властивостей ГКБ на основі ФК і БГ при комплексній сенсibiliзації експериментальних тварин.....	68



2.1.5. Мікробіологічні методи оцінки антибактерійної активності ГКБ на основі ФК та БГ .....	69
2.1.6. Вивчення біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/антиоксидантної активності компонентів ГКБ на основі ФК та БГ на культивованих клітинах людини та ссавців.....	71
2.1.7. Дослідження ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів ГКБ на основі ФК та БГ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин з використанням електрофорезу на тлі стрес-модулювальної ролі металевих елементів (брекетів) в мікрооточенні тестованих клітин.....	75
2.2. КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	80
2.2.1. Загальна характеристика обстежених ортодонтичних пацієнтів.....	80
2.2.2. Клінічні та параклінічні методи дослідження.....	82
2.2.3. Біохімічні методи дослідження КА, АА, рівня СОД та ЛДГ у ротовій рідині ортодонтичних пацієнтів.....	83
2.3. Математично-статистичні методи.....	86
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗЩА ДО ТА У ПРОЦЕСІ АКТИВНОГО ПЕРІОДУ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....	88
3.1. Поширеність, структура та особливості перебігу захворювань тканин пародонта у пацієнтів із різними ЗЩА.....	88
3.2. Результати вивчення впливу незнімної ортодонтичної апаратури на стан тканин пародонта у пацієнтів із ЗЩА у процесі активного періоду ортодонтичного лікування.....	111
Висновки до розділу 3.....	120
РОЗДІЛ 4. ОБГРУНТУВАННЯ ЛПК ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ХГП ПОЧАТКОВОГО-І СТУПЕНЯ НА ТЛІ ЗЩА ТА РЕЗУЛЬТАТИ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГКБ НА ОСНОВІ ФК ТА БГ.....	123
4.1. Обґрунтування технології виготовлення ГКБ на основі ФК та БГ, включеної у розпрацьований ЛПК .....	123

4.2. Результати експериментальної оцінки гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії ГКБ на основі ФК та БГ.....	140
4.3. Результати визначення подразнювальної дії ГКБ на основі ФК та БГ на ХАО курячих ембріонів.....	141
4.4. Результати вивчення кумулятивної активності ГКБ на основі ФК та БГ, процесів інтенсивності ПОЛ та стану антиоксидантної системи в крові експериментальних тварин.....	145
4.5. Оцінка сенсibiliзувальних властивостей ГКБ на основі ФК та БГ при комплексній сенсibiliзації лабораторних тварин.....	147
4.6. Результати мікробіологічних методів оцінки антибактерійної активності ГКБ на основі ФК та БГ.....	148
Висновки до розділу 4.....	153
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГКБ НА ОСНОВІ ФК ТА БГ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ.....	156
5.1. Результати вивчення біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/антиоксидантної активності компонентів ГКБ на основі ФК та БГ на культивовані клітини людини та ссавців у порівняльному аспекті.....	156
5.2. Обґрунтування ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів ГКБ на основі ФК та БГ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин з використанням електрофорезу на тлі стрес-модулювальної ролі металевих елементів (брекетів) у мікрооточенні тестованих клітин <i>in vitro</i> .....	167
Висновки до розділу 5.....	181
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛПК В ПАЦІЄНТІВ З ХГП ДО ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТА В УМОВАХ СТРЕС-МОДУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ АПАРАТУРИ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА.....	183

6.1. Результати клінічної та індексної оцінки пародонтального статусу на тлі прогностичної ролі рівня ЛДГ ротової рідини в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня на етапі підготовки до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування.....	183
6.2. Результати біохімічних показників рівня СОД, КА та АА у ротовій рідині до та після лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості, та на тлі впливу незнімної ортодонтичної техніки у процесі активного періоду ортодонтичного лікування..	203
Висновки до розділу 6.....	209
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	212
ВИСНОВКИ.....	231
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	235
ДОДАТКИ.....	264

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

**АА** – амілазна активність

**АОС** – антиоксидантна система

**АФК** – активні форми кисню

**БГ** – бензидаміну гідрохлорид

**ГКБ** – гелева композиція «Бензидафлазівердин»

**ДІК** – диференційне інтерференційне контрастне зображення

**ЗЩА** – зубо-щелепні аномалії

**КА** – каталазна активність

**КУО** – колонієутворюючі одиниці

**ЛДГ** – лактатдегідрогеназа

**ЛПК** – лікувально-профілактичний комплекс

**ОС** – оксидативний стрес

**ПОЛ** – перекисне окиснення ліпідів

**СОД** – супероксиддисмутаза

**ФК** – флавоноїдний комплекс

**ХОА** – хоріоалантоїсна оболонка

**ХГП** – хронічний генералізований пародонтит

**API** – індекс зубної бляшки у міжзубних проміжках (Approximal Plaque Index, Lange D.E., Plagmann H., 1977)

**ВОР** – індекс кровоточивості (Bleeding on Probing, Ainamo & Bay, 1975)

**DCFDA-H<sub>2</sub>** – 2, 7-дихлорфлюоресцеїну діацетат

**DHE** – дигідроетидій

**DMSO** – диметилсульфоксид

**DPPH** – 1,1-дифеніл-2-пікрилгідрозилу

**GI** – гінгівальний індекс (Gingival Index, J. Sillness, H. Loe, 1967)

**МТТ-тест** – аналіз функціональної активності клітин

**OTL** – Olive Tail Moment (Момент Олівового Хвоста)

**SRP** – пародонтологічний протокол, що передбачає проведення скейлінгу та вирівнювання поверхні кореня (Scaling & Root Planing)

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Упродовж останніх десятиліть результати проведених досліджень засвідчують стабільно високий рівень частоти зубощелепних аномалій (ЗЩА) (від 23% до 85%) у пацієнтів різного віку та широку варіабельність таких даних, зокрема в Україні [20, 100, 114]. При цьому, кількість не діагностованих ЗЩА із віком збільшується, а їх перебіг значною мірою обтяжується приєднанням патології тканин пародонта. Так, поширеність катарального гінгівіту та хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) початкового-І ступеня тяжкості серед пацієнтів молодого та дорослого віку сягає 98% випадків [2, 32].

Планування ортодонтичного лікування у пацієнтів із ознаками захворювань пародонта вимагає виважених підходів. Згідно даних різних дослідників, встановлено, що стрес-модульовальна дія незнімної ортодонтичної апаратури в ортодонтичних пацієнтів молодого та дорослого віку із скомпроментованим пародонтом сприяє рецидивному перебігу запальних та деструктивних процесів у тканинах пародонтального комплексу, додатково зумовленого зниженням рівня індивідуальної гігієни порожнини рота та ескалацією вірулентності пародонтопатогеної мікрофлори на тлі оксидативного стресу (ОС) [27, 33, 44, 50, 63, 183, 194].

Дослідження особливостей процесів, що відбуваються в активному періоді ортодонтичного лікування із використанням незнімної ортодонтичної апаратури, спрямовані на розуміння перетворення механічної енергії, яка генерується ортодонтичними силами, на біологічні реакції в зубах і опорних тканинах [118]. Зазначені сили, що забезпечують необхідний рух зуба, поряд із залишковим хронічним запальним процесом і оклюзійною травмою, можуть негативно впливати на тканинні бар'єри, зумовлюючи різні побічні ефекти, зокрема рецидивні запальні та дистрофічно-запальні процеси у тканинах пародонта із втратою епітелійного прикріплення, появу пародонтальних абсцесів та прогресуючу деструкцію кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп [5, 13, 34, 62, 76, 90, 173].

Разом з тим, однією з важливих біологічних реакцій на ортодонтичне лікування брекет-системами є порушення місцевого окисного метаболізму у вигляді ОС, який у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта пов'язаний із низкою прозапальних факторів та явищами гіпоксії. Оксидативний стрес (ОС) визначається як зміна балансу між виробництвом активних форм кисню (АФК) (вільних радикалів) і системою антиоксидантного захисту, яка їм протистоїть. Під час ортодонтичного лікування співіснують різні фактори, що можуть викликати ОС: з одного боку – встановлена незнімна ортодонтична апаратура, а з іншого – біомеханіка руху пародонтально скомпроментованих зубів [94, 164].

Згідно даних різних дослідників, період ортодонтичного лікування інтервалом у 3-4 тижні - 3 місяці, можна означити як критичний, і в плані стрес-модульованої реакції, і з огляду на максимальний рівень бактерійної контамінації поверхонь зубів і тканин, що їх оточують [110, 194, 223]. На думку деяких авторів, використання показників ферментів ротової рідини у діагностиці різних ступенів ХГП дозволяє більш точно прогнозувати розвиток патологічного процесу, своєчасно почати лікування та контролювати його ефективність. На сьогодні використання різних біомаркерів ротової рідини набуло більшої популярності порівняно із маркерами ясенної (крівікулярної) рідини, зокрема в оцінці активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) та каталазної активності (КА) під час ортодонтичного руху зубів із використанням безперервних ортодонтичних сил різної величини [78, 149].

Разом з тим, розпрацювання ефективних лікувальних схем з метою запобігання та/або усунення наслідків ОС місцевого характеру використовуючи адекватні прогностичні маркери його регулювання є важливим перспективним напрямком в ортодонтичному лікуванні пацієнтів із ЗЩА на тлі хвороб пародонта. Зокрема, застосування антиоксидантів та місцевих нестероїдних препаратів є патогенетично обґрунтованим, оскільки в умовах ОС ці препарати інгібують перекиси та проміжні продукти вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), виявляють протизапальну, знеболювальну та протинабрякову дію, прискорюють репаративні процеси [73].

У сучасній стоматології не втрачає своєї актуальності такий метод фізіотерапії як електрофорез, терапевтична дія якого зумовлена, з одного боку полем постійного електричного струму, а з іншого – використанням патогенетично обгрунтованого лікарського засобу. При цьому значна увага приділяється фізико-фармацевтичним методикам із використання засобів, спрямованих на зняття стрес-модулювального впливу незнімної ортодонтичної техніки. Застосування таких комбінованих заходів забезпечує високий протизапальний та антибактерійний ефект, активну стимуляцію процесів мікроциркуляції тканин пародонта через подразнювальний ефект та пролонгацію знеболювальної дії, чинить активну антиоксидантну, репаративну та імуномодулювальну дію на пародонт [222].

Таким чином, доклінічні та клінічні етапи, що включали вивчення поширеності та перебігу захворювань пародонта в ортодонтичних пацієнтів, простеження негативного впливу незнімної ортодонтичної техніки в процесі лікування на пародонт, застосування пародонтальних індексів та показників ферментів ротової рідини з прогностичною метою, а також розпрацювання та апробація нових науково обгрунтованих диференційованих лікувально-профілактичних підходів із використанням засобів що містять флавоноїдний комплекс (ФК) та бензидаміну гідрохлорид (БГ) у модифікованих індивідуально виготовлених капах у поєднанні з процедурою наясенного електрофорезу, і визначили актуальність даного дисертаційного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана дисертаційна робота становить фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри ортодонтії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Стан стоматологічного здоров'я та його корекція на підставі системного аналізу клінічно-лабораторних, рентгенологічних, морфологічних, функціональних, естетичних параметрів у осіб різного віку», номер державної реєстрації 0120U002143, шифр ІН.30.000.004.20.

**Мета і завдання дослідження.**

Мета дослідження – підвищення ефективності диференційованого лікування та профілактики захворювань пародонта до- та у процесі ортодонтичного лікування



зубощелепних аномалій за умов місцевих стрес-індукованих порушень метаболізму пародонтальних тканин.

Завдання дослідження:

1. Дослідити поширеність ЗЩА на тлі захворювань пародонта і стрес-модулювальні фактори, що створюють найбільший вплив на їх розвиток до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування.
2. Розпрацювати пародонтальну гелеву композицію на основі флавоноїдного комплексу та бензидаміну гідрохлориду з проведенням доклінічних токсикологічних, мікробіологічних досліджень, вивченням її біотолерантності, цитопатичної та антиоксидантної дії на культивованих людських і тваринних клітинах.
3. Дослідити ефективність проникнення компонентів гелевої композиції на моделі імітаційного середовища пародонтальних тканин з використанням електрофорезу.
4. Визначити прогностичну роль пародонтальних індексів та біохімічних показників амілазної активності та лактатдегідрогенази ротової рідини ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня тяжкості до пародонтологічного лікування та в періоді ремісії патологічного процесу після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури.
5. Простежити порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу порожнини рота та характер перебігу окисно-відновних ферментативних реакцій каталазної активності та супероксиддисмутази у ротовій рідині, що виникають в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня до та після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури.
6. Дослідити клінічну ефективність лікувально-профілактичного комплексу, що включає пародонтальну гелеву композицію у поєднанні з електрофорезом для місцевої терапії на тлі стрес-індукованих порушень метаболізму тканин пародонта керуючись прогностичними значеннями пародонтальних індексних показників, рівня лактатдегідрогенази, супероксиддисмутази, каталазної та амілазної активності ротової рідини.

*Об'єкт дослідження:*

Підвищення ефективності лікування та профілактики стрес-індукованих порушень метаболізму тканин пародонта під дією незнімної ортодонтичної апаратури.

*Предмет дослідження:*

Особливості розвитку та перебігу захворювань пародонта на тлі ЗЩА та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування; показники пародонтальних індексів; показники рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) та амілазної активності (АА); порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу порожнини рота та перебіг окисно-відновних реакцій в умовах стрес-індукованих порушень метаболізму, що виникають при хронічному генералізованому пародонтиті (ХГП) та під дією незнімної ортодонтичної апаратури.

**Методи дослідження.** Досягнення поставленої мети передбачало використання наступних методів: клінічно-інструментальні – для оцінки стану зубо-щелепної системи, тканин пародонта і ЗЩА; рентгенологічні – для оцінки стану кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп ортодонтичних пацієнтів; біохімічні – для визначення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), супероксиддисмутази (СОД), каталазної активності (КА) та амілазної активності (АА) у ротовій рідині ортодонтичних пацієнтів; розпрацювання пародонтальної гелевої композиції та її доклінічне випробування із використанням мікробіологічних методів досліджень; методів дослідження гострої токсичності: дослідження шкірно-резорбтивної, іритативної, подразнювальної та сенсibiliзувальної дії, кумулятивної активності та визначенням процесів інтенсивності ПОЛ та антиоксидантної системи; методи клітинних технологій щодо локального доставляння компонентів гелевої композиції на основі ФК та БГ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин шляхом електрофорезу; методи оцінки клінічної ефективності розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу при захворюваннях тканин пародонта в пацієнтів із ЗЩА на тлі стрес-індукованих порушень метаболізму тканин пародонта до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування; математично-статистичні методи – для встановлення вірогідності отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено та уточнено наукові дані щодо стрес-модулювальних факторів, які викликають захворювання тканин пародонта в ортодонтичних пацієнтів до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування із застосуванням незнімної ортодонтичної апаратури.

Доповнено наукові дані про рівень показників ЛДГ, СОД, КА та АА ротової рідини ортодонтичних пацієнтів та визнано ці ферментні показники чутливими прогностичними маркерами патологічного процесу в тканинах пародонта до та під час активного ортодонтичного лікування незнімною ортодонтичною апаратурою.

Уперше розпрацьовано та запатентовано екстемпоральну пародонтальну гелеву композицію «Бензидафлазівердин» (ГКБ) на основі ФК та БГ, яка володіє антиоксидантними, протизапальними, знеболювальними, протимікробними властивостями та призначена для проведення процедури наясенного електрофорезу. Вперше процедура електрофорезу була модифікована розробкою індивідуальних кап для гелевої композиції та здійснено наукове обґрунтування скорочення тривалості самої процедури. Електрофорез з ГКБ включено в ЛПК для надання допомоги пацієнтам із ЗЩА з ХГП початкового-І ступеня тяжкості до та після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури.

У роботі також застосовано широкий спектр доклінічних досліджень розпрацьованої ГКБ. Зокрема вперше проведено дослідження ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів ГКБ на основі ФК та БГ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин шляхом експериментального електрофорезу. Встановлено, що ГКБ виявляла кращу спроможність, ніж препарати порівняння «Холісал» та «Генгігель», сприяти проліферації усіх типів досліджуваних тест-клітин ссавців і людини (мишачі фібробласти лінії BALB-3T3, мишачі макрофаги лінії J774.2 та псевдонормальні людські кератиноцити лінії HaCaT). Процедура електрофорезу потенціювала цитостимулювальну і захисну дію ГКБ при нанесенні препарату на «+» електрод.

Дане дослідження з використанням експериментальної моделі клітинних культур в імітаційному середовищі продемонструвало значний потенціал електрофоретичної процедури для посилення проникнення компонентів ГКБ вглиб

моделі біологічних тканин пародонта. На підставі отриманих результатів вперше доведено, що тривалість процедури електрофорезу в клінічних умовах може бути скорочена зі стандартних 15-20 хв на одну щелепу до 20-50 сек. При цьому зберігається пролонгація дії ГКБ і спрямоване локальне доставляння її активних компонентів (ФК та БГ) у глибокі тканини пародонта.

Уперше клінічними та лабораторними методами доведено високу ефективність застосування розпрацьованого ЛПК в ортодонтичних пацієнтів із ЗЩА на тлі патології пародонта. Оцінено ефективність лікування та профілактики на підставі покращення індексів ВОР, АРІ та GІ пацієнтів основної групи і таких біохімічних показників ротової рідини як ферментів антиоксидантного захисту – КА та СОД, а також АА та ЛДГ.

Уперше встановлено, що покращення показників АА ротової рідини після лікування ХГП початкового-І ступеня в основній групі у 1,5 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці ця різниця становила 2,4 рази і через 6 міс – 1,9 рази. Покращення показників КА після лікування ХГП пацієнтів основної групи в 1,7 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці – у 2 рази і через 6 міс – у 2,5 рази. Покращення показників СОД після лікування ХГП в основній групі у 2,2 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці – у 2 рази і через 6 міс – у 2,6 рази. Покращення показників ЛДГ після лікування ХГП у пацієнтів основної групи у три рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці – у 4,2 рази і через 6 міс – у 2,2 рази.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розпрацьований з метою зниження місцевого ОС в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-І ступеня тяжкості ЛПК, включав запатентовану пародонтальну ГКБ, у склад якої включено БГ (розсмоктувальні таблетки «Т-Sept<sup>®</sup>»), ФК (краплі «Протефлазід<sup>®</sup>»), альгінат натрію, ніпагін та воду для ін'єкцій (Патент України на винахід №125272, МПК, А61К 9/00, № а 2020 08196. - Заявл. 21.12.2020; Опубл. 09.02.2022. - Бюл. №6., Додаток В). Наясенний електрофорез з ГКБ у рамках розпрацьованого ЛПК ефективно використано для підготовки пацієнтів із ЗЩА та дистрофічно-запальними захворюваннями пародонта до активного періоду ортодонтичного

лікування з метою ліквідації запального процесу в пародонті, і додатково – як важливий адаптивний захід перед встановленням незнімної ортодонтичної апаратури – продуцента місцевої оксидативної стрес-реакції. Запропонований ЛПК є доступним у використанні, не травматичним, дозволяє повною мірою знизити рівень місцевого ОС, спричиненого встановленням брекет-систем, достовірно скоротивши при цьому тривалість пародонтологічного лікування на противагу групі порівняння, у якої була застосована традиційна лікувальна схема.

Ефективність розпрацьованого ЛПК була підтверджена доклінічними дослідженнями, що включали оцінку гострої токсичності ГКБ, оцінку її шкірно-резорбтивної, іритативної та подразнювальної дії, кумулятивної та каталазної активності; оцінку біотолерантності, антиоксидантної та цитопатичної дії, а також сенсibilізувальних та антимікробних властивостей. Клінічні та параклінічні дослідження включали застосування пародонтальних індексів запального процесу та зубної бляшки, показники такого чутливого маркера як ЛДГ та АА, а також адекватних прогностичних маркерів ротової рідини регулювання ОС – КА та СОД.

Матеріали дисертації впроваджено в лікувальну роботу та навчальний процес: кафедри ортодонтії, кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО та кафедри ортопедичної стоматології ЛНМУ імені Данила Галицького, Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, КП «Волинська обласна стоматологічна поліклініка», КП «Луцька міська клінічна стоматологічна поліклініка» (Акти впровадження – Додаток Д).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора. Безпосередньо автором проведено інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації; організовано і здійснено усі доклінічні та клінічні дослідження, статистичне обчислення, аналіз та узагальнення отриманих результатів; підготовано до друку наукові статті, тези доповідей, патент на винахід; оформлено дисертацію.

За консультативної допомоги наукового керівника, доктора медичних наук, професора Чухрай Н.Л. визначено мету та завдання даної дисертаційної роботи, сформульовано висновки. У друкованих працях разом зі співавторами участь

дисертанта є визначальною, матеріали і висновки належать здобувачеві ступеня доктора філософії.

Клінічні дослідження здійснені на кафедрі ортодонції на базі Стоматологічного Медичного Центру ЛНМУ імені Данила Галицького. Доклінічні дослідження виконувались автором у віварії ЛНМУ імені Данила Галицького (зав. віварію – Стефанишин Ю.М.), у Центральній науково-дослідній лабораторії та Лабораторії промислової токсикології ЛНМУ імені Данила Галицького за консультативної допомоги завідувача, д. мед. н., професора Зазуляк Т.С.; у Науково-дослідному інституті епідеміології та гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького за консультативної допомоги директора закладу – д. мед. н., професора Кузьміна Б.П. Вивчення активності КА та АА, СОД та застосування клітинних технологій проведено в Інституті біології клітини НАН України за консультативної допомоги д. біол. наук. професора Стойки Р.С. Дослідження рівня ЛДГ у ротовій рідині та сироватці крові проводили в лабораторії «UNILAB» LLC (Ліцензія МОЗ України Серія АГ №597497 від 09.02.2012 р.).

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення та результати досліджень за темою дисертації доповідались та обговорювались на засіданні кафедри ортодонції Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; (протокол № 10 від «02» «лютого» 2024 р.).

Результати досліджень були оприлюднені: на науково-практичній міжнародній конференції молодих ортодонтів (Київ, 6 жовтня 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в ортодонтичному лікуванні», присвяченої 100-річчю Української медичної стоматологічної академії та 30-річчю кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів (Полтава, 12-13 листопада 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології» (Чернівці, 4-5 травня 2020); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи клінічної пародонтології. Наука-практиці» (Київ, 14 листопада 2020); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Українська ортодонтична школа: вчора, сьогодні, завтра», присвячена 85-

річчю з дня народження професора С.І. Дорошенко (Київ, 26.03.2021); на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ортодонтія сьогодні. Вкотре про головне», присвячена 100-річчю Полтавського державного медичного університету (Полтава, 21.05.2021); на International Medical Conference «Biomedical perspectives III» at the Medical institute of Sumy State University (Sumy, Ukraine, October 26-28, 2021); на 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Annual Conferences (Prague, Czech Republic, April 6-9, 2022); на 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference (Budapest, Hungary, April 20-21, 2023); на VIII Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Lekarzy Dentystów «Między funkcją a estetyką» (Kazimierz Dolny nad Wisłą, Poland, 12-13.05, 2023); на II International Scientific and Theoretical Conference «Modern tools and methods of scientific investigations» (Antwerp, Belgium, 08.12.2023).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких дві статті – у виданнях, які включені у міжнародну наукометричну базу Scopus (одна із них – держави Європейського союзу); дві статті – у виданнях, які включені у міжнародну наукометричну базу Web of Science; три статті – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, які включено до міжнародних наукометричних баз даних (з яких дві – самостійні); дві статті – у науковому фаховому виданні України, 9 публікацій – представлено у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій (у тому числі – 4 закордонні (з яких 2 – у RECOOP)), 1 патент України на винахід.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 283 сторінках комп'ютерного тексту, який складається із вступу, огляду літератури, опису об'єктів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, «Аналізу та узагальнення результатів дослідження», загальних висновків. Робота ілюстрована 20-ма таблицями, 72-ма рисунками, містить 5-ть додатків. Список використаних джерел містить 241 найменування, з них – 70 кирилицею та 171 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПРИ МІСЦЕВІЙ СТРЕС-МОДУЛЮВАЛЬНІЙ ДІЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ АПАРАТУРИ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Поширеність і частота ЗЩА, їх вплив на загальносоматичне здоров'я організму людини та взаємозв'язок із захворюваннями тканин пародонта

Упродовж останніх десятиліть результати проведених досліджень засвідчують стабільно високий рівень частоти ЗЩА у пацієнтів різного віку (від 23% до 85%), широку варіабельність даних у світі та в Україні зокрема, що зумовлює розгляд даної проблеми не лише з позицій медичного, але й, соціального значення [18, 20, 35, 55, 66]. Поліетіологічний характер ЗЩА та несвоєчасна діагностика на етапах тимчасового та змінного прикусів, спонукають до розвитку більш тяжких їх форм у постійному прикусі [35, 42, 47, 60, 114].

ЗЩА є однією з причинин розвитку дисфункції жувального апарату, що супроводжується порушенням координованої роботи жувальних м'язів та зміною симетричності рухів нижньої щелепи з ймовірним розвитком низки патологічних змін у скронево-нижньощелепному суглобі [157]. Зниження жувальних та функціональних навантажень призводить до погіршення метаболізму в пародонтальних тканинах із розвитком рецесії ясен, атрофії альвеолярної кістки або ж супроводжується формуванням пародонтальних кишень з переважанням деструктивних процесів [218]. Наслідками не діагностованих та своєчасно не лікованих ЗЩА є можливий розвиток регіонарної вазоконстрикції і тканинної гіпоксії, а також зменшення рівня інтенсивності обмінних процесів [54, 99].

Аномалії зубощелепної системи становлять серйозну проблему і для загального здоров'я людини, зумовлюючи виникнення патології різних систем



людського організму, що узгоджується з уявленнями про його єдність та комплексність і потребує правильних лікувальних підходів [126, 130]. У багатьох випадках таке лікування неможливо провести без застосування біомеханіки, наприклад для обрання точок прикладання сил, їх величин і напрямів при ортодонтичному переміщенні [59, 216]. Небезпечними є функціональні порушення, що виникають як ускладнення перебігу ЗЩА. Так, деформація верхньої щелепи при сагітальних аномаліях прикусу супроводжується зменшенням об'єму носових порожнин і порушенням пневматизації повітроносних пазух черепа, тобто порушенням функції дихання [77, 121].

До наслідків негативного впливу ортодонтично нелікованих ЗЩА на організм людини та зубощелепної системи, зокрема, відносяться естетичні порушення [130, 151, 203]; формування шкідливих звичок та інфантильного типу ковтання [179, 241]; неправильна постава [217]; схильність до респіраторно-вірусних захворювань, розвиток ЛОР-патології, хропіння під час сну (рідше апное) [84]; порушення функції кровообігу, функціональне перевантаження окремих груп зубів (травми артикуляції), порушення функції жувальних і м'язових м'язів; порушення мовлення [171, 206]; затримка психосоматичного розвитку внаслідок комплексної неповноцінності [95, 161]; головні болі, однією з причиною яких є дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба [157]; розвиток та прогресування захворювань пародонта з порушенням місцевого кровообігу [13, 57, 62, 69, 90, 230]; порушення функції травної системи, зниження функції жувальної активності [75], схильність до розвитку карієсу [104, 233]; передчасна втрата зубів [93, 211] та ін.

Раннє видалення молочних і постійних зубів (зокрема через ускладнений карієс), низький рівень індивідуальної гігієни, негативний вплив навколишнього середовища, кліматогеографічні умови проживання, наявність соматичних захворювань та інші фактори у поєднанні із ортодонтичною патологією, зумовлюють залучення ЗЩА у, так званій, синдром «взаємного обтяження». Особливо гостро це проявляється у пацієнтів віком 15-16 років і старше, оскільки вже у цьому віці починають активно прогресувати різні форми патології тканин

пародонта, які визнані мультифакторними і продовжують очолювати займати чільне місце серед переліку причин втрати зубів [4, 38, 100].

Згідно сучасних даних, захворювання пародонта діагностують у 30%-50% 12-річних пацієнтів і 55%-96% випадків – у 15-річних [43, 216]. Разом з тим, найчастіше у даному віковому діапазоні простежується хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) (до 90% випадків) [20]. На тлі ХКГ найбільш розповсюдженими є ЗЩА I класу за Енглем, які діагностують приблизно у 45-70% осіб, II класу за Енглем – 19-25 % та скупченість зубів – у 58 % осіб такого віку [20]. Поширеність хронічного катарального гінгівіту в дитячого населення України, згідно різних джерел, становить 70%–80% випадків, формуючи групу ризику щодо розвитку тяжких деструктивних форм захворювань тканин пародонта у процесі дорослішання [43].

Зростання захворюваності на катаральний гінгівіт починається з 10-12-річного віку, поступово збільшуючись та досягаючи максимального рівня у період статевого дозрівання [43]. Встановлено, що ортодонтичне лікування у підлітковому віці не має істотно негативного впливу на подальший стан тканин пародонта. Запалення ясен та їх кровоточивість посилюються у підлітків внаслідок гормональних змін під час статевого дозрівання. Процеси гормональної перебудови у даному періоді можуть обумовлювати зниження бар'єрної функції тканин пародонта до інтервенції агресивною патогенною мікрофлорою [178].

Значну роль у розвитку гінгівіту та його евентуальної прогресії в пародонтит, мають фактори ризику, які за своєю значущістю розподіляються на первинні та вторинні. За концепцією ВООЗ первинний комплекс причин включає зубну бляшку, а вторинний комплекс – інші відомі місцеві (зокрема ЗЩА) й загальні фактори, що чинять вплив на організм і сприяють реалізації патогенного потенціалу складових первинного комплексу [18, 68, 230]. Проте, ситуація залишається складною, особливо, стосовно дорослих пацієнтів. Згідно даних Американської асоціації ортодонтів, кожен четвертий ортодонтичний пацієнт є дорослого віку. Деякі дослідження показують, що майже 40% пацієнтів із ЗЩА, які потребують ортодонтичного лікування є дорослого віку [207, 186]. Захворювання

пародонта на тлі ЗЩА призводять до критичної втрати кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп, що, у свою чергу, зумовлює виникнення зубощелепних деформацій внаслідок міграції зубів [185, 76].

Таким чином, рівень розповсюдженості ЗЩА із віком тільки збільшується, а їх перебіг обтяжується приєднанням патології тканин пародонта. Це потребує своєчасної діагностики, проведення повного комплексу профілактичних заходів і лікування ортодонтичної патології з метою запобігання прогресування гінгівіту і пародонтиту.

## **1.2 Сучасні уявлення про механізми місцевого стрес-модульовального впливу ортодонтичної апаратури на розвиток ушкоджень тканин пародонта та порожнину рота в цілому**

Згідно сучасних уявлень, організм людини відповідає на будь-який несприятливий вплив багаторівневою реакцією, що обумовлює розвиток локального або загального стресового стану, наслідком якого є, адаптація або її порушення – дизадаптація з переходом у хворобу. За класичними уявленнями, при первинній дії стресорного фактору на організм чи окремий орган, виникає стрес-реакція, так звана «термінова (аварійна) адаптація», що забезпечує підтримання гомеостазу в нових умовах [205]. Основою даної стрес-реакції є активація комплексу, об'єднаного у поняття «стрес-системи», яка реалізує цю реакцію і активація «стрес-лімітуючих» систем, що обмежують інтенсивність стрес-реакції. Тільки оптимальне співвідношення активності двох означених систем забезпечує адекватну реакцію організму на дію стресорів [205] і призводить до розвитку загального адаптаційного синдрому, провідна роль у якому належить вегетативній нервовій системі [112].

Незважаючи на широке використання незнімної ортодонтичної апаратури в активному періоді ортодонтичного лікування різних ЗЩА і суттєве вдосконалення її ефективності, питома вага різних ускладнень, включаючи стрес-модульовані зміни тканин пародонтального комплексу, є достатньо високою і становить від

32,7% до 50% [5, 50, 64, 65, 180]. Безперервний, уривчастий або поперемінно-діючий тиск на зуби, альвеолярні відростки і щелепи за допомогою механічних пристосувань, які активуються пружинним дротом, розсувними гвинтами, гумовими кільцями, лігатурами становить основу принципу дії незнімної ортодонтичної апаратури. Разом з тим, до уваги слід брати і прикладене зусилля жувальної та мимічної мускулатури (зокрема при роз'єднаному прикусі), і зміну стереотипних рухів нижньої щелепи за допомогою направляючих оклюзійних та накушувальних площадок, похилих площин та елементів, які зумовлюють нормалізацію мимічної мускулатури – губні пелоти, вестибулярні мантелі-заслонки для язика, щічні щити та ін. Безперервна сила створює тиск на зуби практично без фази спокою упродовж певного часового періоду і таким чином може ускладнювати необхідну реорганізацію тканин [34, 39].

У тканинах пародонта запальний процес починається, як правило, з порушень у системі гемомікроциркуляції, що проявляються застійними явищами за рахунок розладів венозного відтоку, набряком периваскулярних тканин і дифузними периваскулярними геморагіями. Причому, виникнення локального запалення в пародонті зумовлює порушення усієї системи мікроциркуляції ділянки, яка задіяна у патологічному процесі, включно з мікроциркуляторною системою пульпи зуба, альвеолярних відростків щелеп і м'яких тканин [28, 172].

Біомеханічний рух зубів є одним із таких факторів, що істотно впливає на розвиток запалення в тканинах пародонта. Традиційно ортодонтичні сили класифікуються як «легкі» або «тяжкі». Зокрема «легкі» сили є м'якшими і, отже, більш фізіологічними, то ж надають певні переваги, такі як оптимальний час лікування, тертя та естетика [72]. Проте, упродовж активного періоду ортодонтичного лікування близько 90% пацієнтів зазначають відчуття болю, як один з основних недоліків [204]. Під час ортодонтичного лікування через брекети та дуги діють різні сили, які викликають переміщення зуба в альвеолярній кістці щелеп. У зв'язку з цим пацієнти повідомляють про два типи болю: негайний біль, пов'язаний із стисненням пародонта, і відтермінований біль, пов'язаний із запальною відповіддю [71, 79]. Це посилення, або пік болю, на початку лікування

відбувається переважно через 24 години після фіксації брекет-систем. Далі він зменшується до досягнення мінімальних значень приблизно через 7 днів [154, 212]. Загальний дискомфорт, згідно даних різних досліджень, виникає у 65,7% випадків, а в 34,3% випадків ситуація обмежується локалізованим дискомфортом [155]. Біль як суб'єктивна реакція, значною мірою залежить від різних факторів, зокрема таких як індивідуальний поріг больової чутливості, величина прикладеної сили, емоційний/стресовий статус, попередній досвід болю та ін. [71].

Згідно даних різних дослідників, які проводили аналіз факторів ризику виникнення захворювань пародонта при застосуванні брекет-систем встановлено, що в активному періоді лікування незнімною ортодонтичною апаратурою відбувається суттєве зниження рівня індивідуальної гігієни ротової порожнини [63, 194], та посилюється агресивність пародонтопатогеної мікрофлори, що поглиблює запально-деструктивні процеси в пародонтальних тканинах [96, 101]. Загалом підвищена патогенність зубної бляшки та супутні пародонтальні зміни під час ортодонтичного лікування були описані багатьма авторами [33, 44, 50]. Є також ряд повідомлень про те, що ознаки запалення у тканинах ясен значно зменшуються після усунення брекетів. Згідно окремих даних, покращення стану тканин пародонта через 30 днів після зняття брекетів з поверхні зубів супроводжувалося зменшенням рівня висівання *A. actinomycetemcomitans* і *B. forsythus* [178, 185].

Негативний вплив встановленої незнімної ортодонтичної апаратури позначається і на м'яких тканинах ясен у вигляді гіперплазії сосочків та набряку [199, 228, 240]. Найчастіше зустрічається гіпертрофічна форма гінгівіту [81, 184]. Точний механізм розвитку набряку ясен до кінця не зрозумілий, але, ймовірно може бути пов'язаний із посиленням продукуванням фібробластами аморфної основної речовини з високим рівнем глікозаміногліканів на тлі зниженого рівня індивідуальної гігієни порожнини рота. Збільшення експресії мРНК колагену типу I та посилення рецептора фактора росту кератиноцитів відіграють важливу роль у надмірній проліферації епітелійних клітин і розвитку гіпертрофічного гінгівіту [96, 88, 180].

Pinto A.S. et al. проводили оцінку впливу тривалості активного періоду ортодонтичного лікування брекет-системою на збільшення об'єму ясен у підлітків та молодих людей до 30-ти років, розділених на 4 групи: група 0 – пацієнти без фіксованих ортодонтичних апаратів; група 1 – пацієнти, які проходили ортодонтичне лікування протягом 1-го року, група 2 – впродовж 2-х років; група 3 – впродовж 3-х років. Автори відмітили збільшення кількості зубної бляшки та явища гінгівіту в усіх групах, проте коригований регресійний аналіз Пуассона показав, що пацієнти, які проходили ортодонтичне лікування за допомогою брекет-системи, мали у 20-28 разів більший ризик розвитку гіперплазії ясен, ніж пацієнти без незнімних ортодонтичних пристроїв [199].

Індикатором місцевих і загальних порушень гомеостазу є слизова оболонка порожнини рота, зокрема букальний епітелій, який становить частину мукозальної системи. Порівняльний аналіз цитогам букального епітелію у підлітків із ЗЩА дозволив встановити, що до початку лікування брекет-системою у зв'язку із наявним запальним процесом у слизовій ясен у 30% пацієнтів простежувалося омолодження клітинного пласту епітелію з появою парабазальних епітеліоцитів. Проте у початковому періоді активної фази ортодонтичного лікування частота катарального гінгівіту і пародонтиту досягала 76% випадків. Разом з тим знижувався індекс диференціювання епітеліоцитів, простежувалося розпушення епітелійного пласту, порушення міжклітинних зв'язків і десквамація епітелійних клітин, зростали показники індексу деструкції альвеолярної кістки [74, 119, 123].

У відповідь на застосування ортодонтичних сил механічна стимуляція клітин та пов'язаного з ними позаклітинного матриксу має здатність безпосередньо регулювати експресію інтегрину, білки фокальної адгезії, організацію цитоскелету, морфологію клітин, адгезію клітин до позаклітинного матриксу, проліферацію клітин, і диференціювання клітин, впливаючи таким чином на моделювання кісткової тканини [46, 152, 191]. Коли позаклітинний матрикс піддається стресорному впливові, у клітинах всередині матриксу розвивається ізометричне напруження. Ця ізометрична напруга за величиною дорівнює механічній силі розтягування, що діє на клітини з боку позаклітинного матриксу та призводить до

змін їх клітинного цитоскелету і будови з активацією клітинних факторів транскрипції [209]. Це, у свою чергу, впливає на експресію генів, які беруть участь у прикріпленні, проліферації, диференціюванні та апоптозі клітин. Разом з тим, клітини мають здатність переносити напругу, яка генерується в актиновому цитоскелеті шляхом прямої механічної стимуляції, на білки позаклітинного матриксу, впливаючи на тривимірну організацію позаклітинного матриксу та його ремоделювання [174, 196, 224]. Відбувається модифікація місцевої васкуляризації, яка стимулює каскадну продукцію, синтез і вивільнення арахідонової кислоти, метаболітів, білків, цитокінів і факторів росту [173, 174, 181]. Ремоделювання або перебудова кісткової тканини – це фізіологічний процес, що включає опосередковану остеокластами резорбцію кістки в поєднанні з її остеобластним утворенням [239]. Після резорбції біологічно активні агенти, включаючи кісткові морфогенетичні білки, фактор росту фібробластів і трансформуючий фактор росту- $\beta$ , вивільняються з органічного матриксу резорбованої кістки у локальне мікросередовище, індукуючи остеобласт-опосередковане утворення кісткової тканини [119]. Остеокласти, що розсмоктують кістку, походять із лінії моноцитів/макрофагів гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку. Диференціювання остеокластів опосередковується різними цитокінами, гормонами і факторами росту. Функція остеокластів опосередковується комплексними взаємодіями між кількома агентами, включаючи паратиреоїдний гормон, кальцитонін, вітамін D, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, фактор некрозу пухлин, естроген та інтерлейкіни [126, 166, 174].

Деформація кісткового матриксу, що викликана ортодонтичним навантаженням, створює в кістковій тканині складне, неоднорідне біофізичне середовище, яке складається з потоку рідини, прямого механічного навантаження та електрокінетичних ефектів. Останні є локальними електричними полями (порядку 6 мВ/см), які виникають ендогенно внаслідок п'єзоелектричних ефектів та/або поточкових потенціалів. Ці біофізичні сигнали стимулюють механосенсори, що активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи в остеоцитах, сприяючи чутливості кісткових клітин [177, 198]. Деформації при розтягуванні у

періодонтальній зв'язці і альвеолярній кістці стимулюють активування експресії остеогенних генів з диференціацією остеогенних клітин-попередників у зрілі остеобласти, які відкладають остеод, який згодом зазнає мінералізації. Формування кісткової тканини, викликане напругою розтягування, пов'язане не з проліферацією остеобластів, а зі збільшенням швидкості диференціювання та дозрівання клітин-попередників остеобластів [102, 239, 109].

Вивчаючи зміни, які відбуваються під час ортодонтичного переміщення зубів, слід враховувати, що періодонтальна зв'язка являє собою волокнисту структуру високої міцності на розрив і відносно невисокої еластичності, що з'єднує зуб з альвеолярною кісткою [92]. Коли відбувається зміщення інтерстиціальної рідини під впливом навантаження, волокна зв'язки стають електрично зарядженими, що спонукає волокна відштовхуватись один від одного, імітуючи пружний ефект. Колоїдні речовини в інтерстиціальній рідині діють як демпфери (нім. *dämpfer* «глушник, амортизатор») для псевдоеластичних волокон періодонтальної зв'язки: волокна, рідини та колоїди утворюють в'язкопружну систему. Тиксотропні колоїди періодонтального матриксу переходять із стану «золь» (тверда речовина в рідині) до гелеподібного стану залежно від величини стресу, якому вони піддаються. При цьому переході колоїдний розчин перетворюється у цілісну полімерну мережу. Таким чином, регулюється швидкість потоку рідини через інтерстиціальні простори періодонтальної зв'язки [124, 177].

Під час початкової фази ортодонтичного переміщення зуба у межах простору періодонтальної зв'язки, остання стає гіперемованою, набряклою та інфільтрованою клітинами гострого запального процесу [111]. Збільшення запальної рідини і клітинного інфільтрату в періодонтальній зв'язці та альвеолярній кістці впливає на в'язкопружні властивості як кістки, так і самої зв'язки. Прогресує зниження міцності колагенових пучків на розрив у результаті вивільнення матриксних металопротеїназ та інших катаболічних агентів, які порушують поперечні зв'язки та молекулярну цілісність позаклітинного матриксу. У зв'язку з цим гідродинамічний демпфуючий ефект періодонтальної зв'язки зменшується, а еластичність кістки підвищується [115, 158].



Формально теоретична модель, що описує індукцію руху зубів після застосування зовнішньої сили, включає кілька етапів: по-перше, розтягнення в матриці періодонтальної зв'язки і альвеолярної кістки призводить до змін потоку рідини в обох тканинах. Це викликає деформацію клітин та активує фібробласти і остеобласти у періодонтальній зв'язці та остецити у кістці. Нарешті, комбінація ремоделювання періодонтальної зв'язки і ремоделювання альвеолярної кістки дозволяє зубу рухатися [129, 218]. Застосовані ортодонтичні сили стискають, розтягують або скручують колагенові волокна та змінюють потік рідини в періодонтальних зв'язкових просторах, таким чином порушуючи конфігурацію білків позаклітинного матриксу, оголюючи молекули, які можуть активувати фібробласти через інтегрини та домени фокальної адгезії [111, 156, 158, 237]. Клітини в періодонтальній зв'язці по-різному реагують на деформації розтягування та стискання, опосередковуючи переважно катаболічні зміни тканини в місцях стиснення та переважно анаболічну активність у ділянках під натягом. Це скоординоване ремоделювання зв'язки є важливим для ортодонтичного руху зубів [208, 209].

Різними є біологічні процеси, що відбуваються в альвеолярній кістці щелеп при ортодонтичному переміщенні зубів. У випадках, коли стискаючі деформації, створені ортодонтичними силами, перевищують межу еластичності кістки, можуть виникати або мікропереломи, або дегенеративні зміни. У результаті відбуваються порушення локальних остеоцитів у їхніх лакунах та їх цитоплазматичних відростків у каналцях, що з'єднують лакуни у кістковій тканині. У межах цієї тривимірної лакуноканалікулярної мережі остецити поєднуються один з одним і з остеобластами через щілинні з'єднання на верхівках їх цитоплазматичних відростків. Щілинне з'єднання – це канал, який об'єднує цитоплазму двох сусідніх клітин та забезпечує проходження іонів, метаболітів і малих сигнальних молекул, таких як АТФ і  $Ca^{2+}$  [200, 99]. Даний канал складається з двох напівканалів, кожен з яких належить одній із суміжних клітин. Кожний напівканал називається конексоном і має шість білків конексину. Ці щілинні з'єднання опосередковують пряму міжклітинну комунікацію між сусідніми остеоцитами та остеобластами з

іншими клітинами, що знаходяться на поверхні кістки, такими як остеобласти, остеокласти та клітини судинної системи [76, 148, 200].

У середині лакуноканалікулярної мережі остецити та їх цитоплазматичні відростки омиваються рідиною, яка транспортує сигнальні молекули, поживні речовини та продукти життєдіяльності і значно відрізняється від позасудинної інтерстиціальної рідини за вмістом іонів [90, 151, 181, 224]. Ортодонтичне навантаження або перевантаження спричиняє коливання притоку і відтоку цієї лакуноканалікулярної рідини з відповідними змінами мікросередовища і тиску рідини на усі кісткові клітини, але особливо на остецити, обмежені власною кістковою локалізацією [237]. В'язкість і біохімічний склад рідини, природа органічної оболонки та фізичні характеристики стінок лакуноканалікулярної системи є важливими, оскільки остецити реагують на фізичний стимул потоку даної рідини, генеруючи, підсилюючи та передаючи сигнали через щілинні з'єднання. Саме ця перехресна взаємодія між остецитами керує ремоделюванням кістки. Ортодонтичне навантаження може зумовити мікропошкодження кісткової тканини, і, відповідно, пов'язані з даним явищем зміни потоку рідини в лакуноканалікулярній мережі теж здатні пошкодити остецити та індукувати їх апоптоз [76, 99, 237].

При ортодонтичному переміщенні зубів нерегульоване або надмірне запалення є проблематичним і може призводити до руйнування пародонтального комплексу і тканин зуба, зокрема [173]. У 1%-5% ортодонтичних пацієнтів спостерігається надмірна резорбція коренів зубів з втратою більше 4 мм або третини від початкової їх довжини [108]. Зменшення довжини кореня зменшує співвідношення коронки до кореня ушкоджених зубів, що має важливе клінічне значення.

Особливу небезпеку становить ортодонтичне лікування пацієнтів із схильністю до розвитку гінгівіту і пародонтиту, оскільки поєднання асептичного запалення з активізацією пародонтопатогенної мікрофлори, спричиняє прискорену втрату прикріплення та прогресування патологічного процесу в тканинах пародонта [5, 63, 185]. Ортодонтичні сили в окремих випадках здатні спричинити

компресію тканин пародонта із зменшенням кровотоку та потенційним ішемічним некрозом альвеолярної кістки. Легкий ступінь ішемії та гіпоксія змушують клітини місцевого мікросередовища експресувати специфічні гени, які регулюють метаболічні процеси, дозволяючи їм адаптуватися до зміненого мікросередовища [6, 99, 190]. За таких умов відбувається вивільнення факторів росту та інших біологічних агентів з кісткового матриксу та із стиснутих кровоносних судин із залучанням місцевих клітин-попередників кістки та подальшим ремоделюванням кісткової тканини [116, 118].

Якщо ортодонтичні сили знаходяться в межах прийняттого терапевтичного діапазону, тоді компресійний ішемічний некроз кістки буде незначним. Відтак відбувається резорбтивне ремоделювання, а також контрольований рух зубів [237]. З іншого боку, якщо надмірні ортодонтичні сили перевищують адаптаційну здатність ушкоджених тканин, стискаючі сили можуть викликати загибель клітин, гіалінізацію тканини в періодонтальній зв'язці, зону некрозу альвеолярної кістки та зовнішню резорбцію коренів зубів. Згодом, за сприятливих умов, може наступити неоваскуляризація та регенерація пошкодженої періодонтальної зв'язки та альвеолярної кістки [86, 135, 136].

Згідно даних інших джерел, реакція тканин пародонта на «легкі» ортодонтичні сили, тобто сили, що є меншими за капілярний кров'яний тиск, призводить до ішемії періодонтальної зв'язки з одночасною резорбцією та формуванням кістки. Відтак це спонукає більш безперервний рух зубів. «Помірна» сила, тобто сила, що перевищує капілярний кров'яний тиск, призводить до странгуляції (затискання, защемлення) періодонтальної зв'язки, що, у свою чергу, затримує процеси резорбції кістки. «Сильні/важкі» сили, які значно перевищують капілярний кров'яний тиск, призводять до ішемії та дегенерації періодонтальної зв'язки, спричиняючи гіалінізацію з більшою затримкою руху зубів [196, 225, 237].

Таким чином, ортодонтичні сили, що передаються через напружений тканинний матрикс до клітин періодонтальної зв'язки та альвеолярної кістки щелеп, зумовлюють стимуляцію клітин до вивільнення прозапальних, ангіогенних та остеогенних агентів. Відтак, запускається процес ремоделювання

періодонтальної зв'язки та прилеглої альвеолярної кістки. У кістковій тканині напруження в клітинах та їх позаклітинному матриксі, спричинене механічним навантаженням, а також напруження потоку рідини можуть опосередковувати зміни в експресії генів клітин. Це завершується складним процесом ініціювання остеокластогенезу та диференціюванням остеогенних клітин з подальшим виробленням оксиду азоту, простагландинів, остеокальцину, остеопонтину, лужної фосфатази та колагену 1-го типу, таким чином сприяючи формуванню та ремоделюванню кісткової тканини [218].

### **1.3 Аналіз факторів впливу на розвиток метаболічних порушень, ОС та ферментативних реакцій у тканинах пародонтального комплексу в активному періоді ортодонтичного лікування**

Однією з біологічних реакцій на ортодонтичне лікування та подальший розвиток запального процесу в ротовій порожнині є оксидативний стрес (ОС), пов'язаний із серією ослаблених прозапальних факторів [223]. Під час ортодонтичного лікування різноманітні медіатори запалення (цитокіни), що викликають асептичне запалення у періодонтальній зв'язці, вивільняються після механічної дії на зуби, викликаючи каскад реакцій у тканинах пародонта, що призводить до ремоделювання тканини та руху зуба. Оскільки існують переконливі докази того, що запалення пародонта є одним із основних джерел активних форм кисню (АФК) у ротовій порожнині, можна припустити, що асептичне запалення може бути пов'язане з пошкодженням, спричиненим ОС [125, 222].

Оксидативний стрес визначається як дисбаланс між виробництвом вільних радикалів і здатністю організму зупинити або мінімізувати їх шкідливий вплив шляхом нейтралізації антиоксидантами [223]. З позицій фізіології існує динамічна рівновага між набором вільних радикалів, які мають здатність викликати окисне пошкодження АФК, і антиоксидантною захисною здатністю. Захисні механізми нормальних клітин знищують більшість цих АФК і вільних радикалів [110].

Оксидативний стрес виникає, коли внутрішньоклітинні концентрації АФК перевищують фізіологічні значення. Цитотоксичний ефект вільних радикалів на клітини є шкідливим і призводить до їх пошкодження, впливаючи на перекисне окиснення подвійних зв'язків жирних кислот, білків і ДНК [125, 148]. ОС визначається як зміна балансу між виробництвом АФК і АОС, яка їм протистоїть [208, 232]. АОС функціонує на клітинному, мембранному та позаклітинному рівнях для захисту від атаки вільних радикалів. Компоненти, які складають цю систему, включають представників сімейства каталази, пероксидази та дисмутази, а також системи глутатіону, включаючи СОД, каталазу і глутатіонпероксидазу [232].

Вплив внутрішньоротового механічного стресу на експресію силового прогностичного маркера, пов'язаного з прогресуванням системного запального процесу вивчали різні дослідники [150, 209]. Під час ортодонтичного лікування співіснують дві різні ситуації, які можуть викликати ОС: з одного боку, сам апарат, а з іншого – біомеханіка руху зубів [46, 94, 138]. Застосування ортодонтичного апарату часто створює ускладнену ситуацію в ротовій порожнині, що провокує запальну реакцію навколо зубів, які переміщуються [164, 223]. Загалом, порожнина рота піддається впливу різноманітних зовнішніх факторів, у тому числі стоматологічних матеріалів, які здатні генерувати АФК [241]. Більшість ортодонтичних апаратів виготовлені з металевих, керамічних або пластикових (органіко-полімерних) матеріалів, які можуть мати значний окислювальний потенціал, виділяти метали або інші елементи через таке явище як корозія. Це може збільшити рівень АФК через різні реакції з тими вільними радикалами, які каталізуються металами [70, 202]. Ортодонтичні матеріали впливають на середовище порожнини рота і вступають у складні реакції з різними компонентами. Їхній вплив на параметри ротової рідини і слизової оболонки порожнини рота чітко не з'ясований, незважаючи на значні інновації в ортодонтичних матеріалах і природі їх взаємодії з тканинами [70, 117].

Згідно даних різних досліджень, на сьогодні остаточно не визначено конкретної кореляції між розміщенням ортодонтичного апарату в порожнині рота і точними біологічними та клінічними наслідками цієї дії [61, 110, 166]. Під час

ортодонтичного лікування за допомогою незнімних апаратів проводились дослідження місцевого впливу важких металів, що виділяються з корозійних ділянок. Зокрема є повідомлення про те, що іони металів, таких як хром, піддаються окисно-відновному циклу, таким чином безпосередньо виробляючи АФК через каталізовані металами реакції вільного радикалу (реакції Фентона) [117]. Дослідження *in vitro* [202] показали, що іони таких металів як нікель і кобальт, що вивільняються з корозійних ортодонтичних брекетів і дуг, викликають ОС. Незважаючи на меншу корозійну схильність титанових сплавів, завдяки захисному шару оксиду титану, механічне тертя в контактi між брекетом і дугою під час ортодонтичного лікування призводить до руйнування захисного шару оксиду титану, спричиняючи корозію та вивільнення іони титану, які можуть продукувати АФК [117].

Низкою досліджень *in vitro* продемонстровано, що ортодонтичні брекети і дуги [202] можуть викликати ОС, пов'язаний із виділенням важких металів. Дослідження *in vivo*, спрямовані на оцінку біомаркерів ОС в слині [94] або біомаркерів ясенної (крівікулярної) рідини [83], показали різні результати. Vucsko et al. [94] повідомили, що маркери ОС ротової рідини (церулоплазмін і малоновий діальдегід) зростали до своїх найвищих рівнів через 24 години після встановлення ортодонтичного пристрою та знижувалися до початкового рівня через 7 днів після встановлення. На думку цих авторів ортодонтичне лікування змінює окислювально-антиоксидантний баланс у слині пацієнтів. В іншому ж дослідженні, Atung Ozcan et al. дійшли висновку, що рівні досліджуваних біомаркерів ОС не змінювалися після одного та шести місяців ортодонтичного лікування [83]. Різні результати можуть бути пов'язані із різними методологіями, що використовуються, та через різні матеріали ортодонтичних пристроїв. Крім того, застосування окремих біомаркерів для оцінки ОС є обмеженим, оскільки він є результатом дисбалансу між АФК і антиоксидантного захисту на користь першого [213].

Так, метою дослідження, проведеного Kovacs V. et al. [164] була оцінка системного рівня ОС під час ортодонтичного лікування незнімними апаратами у пацієнтів з клінічно здоровим пародонтом, визначеного за зразками капілярної

крові спектрофотометричним методом. Незнімна ортодонтична апаратура складалася із брекетів з нержавіючої сталі (Gemini, 3M Unitek; США), прикріплених до верхніх і нижніх зубів, і двох нікель-титанових дуг (3M Unitek; США), вставлених у слоти брекетів. Капілярну кров збирали перед встановленням незнімного ортодонтичного апарата та через 6 годин, 24 години та 7 днів. Перевірена гіпотеза полягала в тому, що вибрані параметри ОС в капілярній крові істотно змінювалися у перший тиждень ортодонтичного лікування за допомогою фіксованої апаратури.

Оцінюючи ризики виникнення ОС, спричиненого іонами металів, що вивільняються з фіксованих ортодонтичних апаратів під час ортодонтичного лікування Primožič J et al. [202] встановили, що внаслідок одночасного впливу корозії, деформації, тертя та механічної дії на незнімні ортодонтичні апарати відбувається деградація ортодонтичних брекетів і дуг, що спричиняє вищі концентрації іонів металу в ротовій порожнині. Авторами наведено оцінку ризику для здоров'я через кількість вивільнених важких металів та рівень вибраних параметрів ОС, сформованого за час лікування незнімними ортодонтичними апаратами.

Деякі види стресових станів здатні призвести до зміни активності антиоксидантних ферментів ротової рідини і концентрації продуктів ПОЛ [103, 166]. У порожнині рота вільні радикали каталізують окислювальну модифікацію білків і ліпідів слизової оболонки [238]. У літературних повідомленнях є дані стосовно вивчення зміни рівнів  $\beta$ -інтерлейкіну-1 ( $IL-1\beta$ ), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  ( $TNF-\alpha$ ), малонового діальдегіду, оксиду азоту та 8-гідроксидезоксигуанозину у ротовій рідині та у зразках рідини ясенної борозни (кревікулярній рідині) спектрофотометричним методом у пацієнтів, що не обтяжені захворюваннями пародонта, із незнімними ортодонтичними апаратами [83, 94, 158]. На тлі вимірювань клінічних параметрів пародонта зразки були взяті у всіх осіб до ортодонтичного лікування, і далі – на 1-му та 6-му місяцях лікування. Оскільки рівень  $IL-1\beta$ , виявлений у кревікулярній рідині на 6-му місяці ортодонтичного лікування, виявився статистично значущим відповідно до вихідного рівня, усі інші

біохімічні параметри у досліджуваних зразках, не показали істотних змін у будь-який період вимірювання. Авторами було встановлено, що ортодонтичний рух зуба та ортодонтичні матеріали, що використовуються в активному періоді лікування пацієнтів без патології пародонта, не призводять до змін вище фізіологічних меж, що свідчить про відсутність окисного пошкодження як ясенної так і ротової рідини.

Згідно ще одного повідомлення, авторами Menéndez López-Mateos C. et al. [183] вивчено рівень слинних маркерів ОС у групах пацієнтів молодого віку, які знаходились на ортодонтичному лікуванні прозорими елайнерами та фіксованими самолігувальними брекетами із застосуванням «легких сил». На початкових етапах ортодонтичного лікування, використання обох видів апаратури не спричиняло змін у показниках загальної антиоксидантної здатності та мієлопероксидазної активності. Збільшення показників продуктів глибокого окислення білків (ПГОБ) простежувалося лише після перших 30-ти днів лікування. Разом з тим, відмінності у рівнях ПГОБ між лікуванням прозорими елайнерами та самолігувальними брекетами впродовж перших 90 днів лікування були відсутні. Антиоксидантна здатність ротової рідини на початкових етапах ортодонтичного лікування у пацієнтів з клінічно інтактним пародонтом при застосуванні обох видів ортодонтичної техніки не зазнавала істотних змін.

У літературних джерелах зустрічаються поодинокі повідомлення стосовно проведення аналізу активності ферментів ротової рідини з використанням біохімічних методів, за допомогою яких можна більш точно оцінити ступінь ушкодження тканин пародонта і повною мірою моніторити процес лікування [8, 227]. Повідомлення стосуються результатів рівня у кревікулярній рідині такого фермента як ЛДГ, яка виділяється з цитоплазми в позаклітинний простір після запрограмованої смерті клітин при гінгівіті або пародонтиті, у тому числі і під час ортодонтичного лікування [167, 169]. Зміну показників ЛДГ реєстрували залежно від типу, величини та напрямку прикладання ортодонтичної сили. Час збільшення рівня ЛДГ змінювався залежно від рівня прикладеної сили. Причому при застосуванні «важких» сил (250 г) збільшення рівня показників фермента



відбувалося через 2 тижні, а при, застосованій для дисталізації моляра порівняно зі збільшенням сили на 125 г – за 3 тижні.

У подібних дослідженнях для діагностики ступеня запального процесу в тканинах пародонта використано співвідношення активності, швидкості ферментативної реакції та зміну величини константи Міхаеліса для ферментів ЛДГ/амілаза і лужна фосфатаза (ЛФ)/амілаза. *In vitro* встановлено зниження активності амілази на тлі збільшення активності ферментів ЛДГ і ЛФ. Відтак дослідники констатували збільшення індексу швидкості біохімічної реакції ЛФ/амілаза для ХГП III ступеня тяжкості у порівнянні з показником інтактного пародонта у чотири рази. Це свідчить про те, що використання індексів ферментів у діагностиці різних ступенів пародонтиту дозволяє більш точно прогнозувати розвиток патологічного процесу і своєчасно почати лікування [167, 169].

Таким чином, дослідження такого типу, які б проводилися в ортодонтичних пацієнтів із скомпроментованим пародонтом у ротовій рідині до та в активному періоді ортодонтичного лікування у доступній літературі практично відсутні.

#### **1.4 Сучасні підходи до лікування та профілактики запальних та дистрофічно-запальних змін у тканинах пародонта, спричинених місцевою стрес-модулювальною дією ортодонтичної апаратури**

Ортодонтичне лікування ЗЩА на тлі пародонтально скомпроментованих зубів із наявною їх рухомістю та кістковою резорбцією є значним викликом як для ортодонта, так і для лікаря-пародонтолога [141, 180]. Запалення тканин пародонта, викликане біоплівкою, і запалення, що пов'язане з оклюзійною травмою, можуть синергетично поглиблювати тяжкість патологічного процесу. Проте як вказують результати різних досліджень, навіть пародонтально безнадійні зуби можна врятувати, отримавши довготривалу стабілізацію за допомогою правильно обраного курсу комплексного лікування. Обов'язковою умовою також є постійний контроль запального процесу шляхом нормалізації роботи АОС, оптимізації процесів репаративного остеогенезу кісткової тканини альвеолярних відростків

щелеп та складного ортодонтичного механічного контролю для корекції ЗЩА та оклюзійної травми [62, 129, 214].

За період розвитку стоматологічної науки, зокрема ортодонтії, розширилися вікові межі пацієнтів, які бажають отримати ортодонтичну допомогу, що становить від 5-ти до 50-ти років і більше за показаннями. Віковий аспект є надважливим і зумовлений тим, що наявність ЗЩА, які не усунені в дитячому та підлітковому віці, можуть стати підґрунтям розвитку захворювань пародонта з погіршеним перебігом і прогнозом у дорослому віці [51, 53, 54]. При ортодонтичному лікуванні незнімною апаратурою залишкові запальні явища, прикладання ортодонтичних сил та певною мірою і оклюзійна травма, можуть негативно діяти на тканинні бар'єри. Відтак, це провокує розвиток рецидивних пародонтальних абсцесів і прогресуючої деструкції тканин пародонта [27, 90]. Залежно від стану захисно-приспосувальних механізмів тканин пародонта у різні вікові періоди, вплив усіх відомих місцевих травмувальних факторів на розвиток гінгівіту і його наслідків у вигляді пародонтиту, може бути неоднаковим [76, 98].

Низкою авторів встановлено, що аномалії положення зубів, їх скупченість, глибокий прикус і звуження зубних рядів виступають провідною причиною розвитку запальних захворювань тканин пародонта, особливо в осіб молодого віку. Разом з тим, початок ортодонтичного лікування без попереднього усунення запальних явищ у тканинах пародонтального комплексу, особливо при хронічному їх перебігу, призводить до активації значних стресорних механізмів та порушень метаболічних процесів місцевого характеру [98, 226].

Усуваючи кожний фактор, що провокує деструкцію тканин пародонта, можна запобігти втраті кісткової тканини у процесі активного періоду ортодонтичного лікування. Якісне адекватне ортодонтичне лікування із застосуванням малих дозованих ортодонтичних сил із значним пересуванням зубів є можливим у пацієнтів дорослого віку, що були обтяжені захворюваннями пародонта. Оскільки існують припущення про те, що таке лікування не лише не викликає подальшої резорбції, а навпаки є необхідним у сприянні стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта [101, 206].

Низкою досліджень підтверджено, що міждисциплінарний підхід із залученням ортодонтичного лікування сприяє зменшенню глибини зондування пародонтальних кишень, в середньому, на 3,31 мм із середнім клінічним збільшенням епітелійного прикріплення 5,28 мм [116, 207]. Проте, проведення ортодонтичного лікування у дорослих із скомпроментованим пародонтальним статусом має ряд особливостей [231]: тривала адаптація до ортодонтичного лікування; наявність дефектів зубних рядів; наявність депульпованих зубів; тривалий період ортодонтичного лікування; схильність до рецидивів; наявність керамічних або металевих конструкцій, множинних реставрацій твердих тканин зубів. Після встановлення діагнозу, до обговорення плану комплексного лікування, складається прогноз захворювання із урахуванням включення запланованих ортодонтичних заходів. В ортодонтичних пацієнтів із хворобами пародонта є сформовані наступні напрямки таких ортодонтичних заходів: 1). Перерозподіл місця у зубному ряду, у випадку неправильної позиції зубів. З цією метою проводять ортодонтичне переміщення зубів для оптимального положення їх у зубній дузі; 2). Корекція вертикальної довжини альвеолярного гребеня шляхом його нарощування при проведенні вертикального витягування (екструзії) зуба з періодонта. Це дає можливість адекватно підготувати альвеолярний гребінь до ортопедичного лікування, а також покращити умови для імплантації в області «безнадійно витягнутого зуба». Ортодонтичне витягування зубів здійснюється з метою усунення внутрішньокісткових дефектів або збільшення коронки окремих зубів. Однак слід спочатку рекомендувати провести ендодонтичне лікування зубів, а після – ортодонтичне незначне витягування. Необхідно відмітити, що ортодонтичне вколочування (інтрузія) зубів у пацієнтів із патологією пародонта протипоказано з метою зменшення внутрішньокісткових кишень; 3). Збільшення товщини альвеолярного гребеня шляхом ортодонтичного переміщення зубів у горизонтальному напрямку. Горизонтальне переміщення є показаним для зубів з внутрішньокістковими дефектами. Причому таке переміщення слід здійснювати з метою нарощування кісткової тканини у місці дефекту. Вертикальну (ангулярну) резорбцію і внутрішньокісткові дефекти можливо усунути адекватним

ортодонтичним переміщенням зубів. Однак втрату епітелійного прикріплення відновити доволі складно [116, 207, 231].

Важлива роль у зменшенні накопичення зубної бляшки в ортодонтичних пацієнтів з патологією пародонта належить правильному вибору ортодонтичної апаратури, яка за можливістю має бути індиферентною до пародонтальних тканин, водночас естетичною без гачків, еластичних лігатур і відсутнім надлишком фіксаційного матеріалу навколо основи брекета. При виборі ортодонтичного елемента на моляри перевагу слід надавати ортодонтичним трубкам, а не кільцям. На молярах, на яких зафіксовано ортодонтичні трубки, накопичується менше зубної бляшки у порівнянні з молярами, на які зацементовано ортодонтичні кільця [116].

Медикаментозний супровід як у підготовці до активного періоду ортодонтичного лікування пацієнтів із патологією пародонта, так і впродовж його перебігу, поряд із традиційними лікарськими формами (ЛФ), які проявляють негайне і неконтрольоване вивільнення лікарської речовини (ЛР), може включати ЛФ з модифікованим вивільненням, що характеризуються іншими механізмами і характером вивільнення ЛР. Створення нових систем і засобів доставляння ЛР є спрямованим на підвищення терапевтичної ефективності, адекватного сприйняття і безпеки медикаментозної пародонтальної терапії. Контрольований процес доставляння і вивільнення ЛР, дозволяє керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування або недостатньої ефективності, збільшити тривалість отриманого ефекту і одночасно зменшити кратність введення, підвищуючи комплаєнс пацієнтів до фармакотерапії [153, 159]. Основними методами модифікації вивільнення і доставляння ЛР є: 1) фізичні методи (використання допоміжних речовин, що змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію; застосування фізичних процесів і сил – дифузії, осмосу, електричних струмів, електромагнітного поля і т.п.); 2) хімічні методи (утворення комплексів з речовиною-носієм, додавання або заміна функціональних хімічних груп в молекулі ЛР); 3) технологічні (створення резервуарів, мікросфер, ліпосом, плівок, пластирів; мікрогранулювання і мікрокапсулювання; створення медикаментозних

терапевтичних систем). Недоліками лікарських форм (ЛФ) для порожнини рота, які застосовуються з метою локальної дії, є неоднаковий розподіл медикаментозного середника в ротовій порожнині і в ротовій рідині, а також швидка елімінація медикаментозного середника з порожнини рота внаслідок заковтування, що може зменшити тривалість локальної дії і потребує збільшення частоти застосування засобу [192]. Головним недоліком ЛФ для порожнини рота, що застосовується для отримання системного ефекту, є відносно невисока проникність слизової оболонки порожнини рота, яка має вирішальне значення для всмоктування і біодоступності медикаментозного середника. Вважається, що основним механізмом при всмоктуванні медикаментозного середника в порожнині рота є пасивна дифузія переважно парацелюлярно. На всмоктування в порожнині рота впливають такі фізико-хімічні властивості лікарської речовини, як гідрофільність, молекулярна маса і полярність [73, 192].

У патогенезі розвитку захворювань пародонта важлива роль належить порушенню динамічного балансу в прооксидантно-антиоксидантній системі та метаболічним зсувам [83, 221]. Під впливом пародонтопатогенної флори запускаються запальні реакції з інтенсифікацією процесів вільнорадикального ПОЛ і білків мембранних структур клітин, що призводять до поступового виснаження активності АОС захисту та зосередження великої кількості АФК та токсичних продуктів порушеного метаболізму [91]. А наявні місцеві мікроциркуляторні та гіпоксичні порушення ще більшою мірою підсилюють зниження захисних функцій тканин пародонту й роблять їх більш вразливими до дії патогенних чинників різного генезу [28].

Враховуючи вищезазначене, у лікуванні захворювань пародонту на тлі ЗЩА особливої уваги заслуговують препарати з антиоксидантними, антигіпоксантиними, цитопротекторними та метаболічними властивостями, що є патогенетично обгрунтованими [73]. Такі лікарські засоби добре справляються в умовах ОС, інгібують перекиси та проміжні продукти вільнорадикального ПОЛ, виявляють протизапальну та протинабрякову дію, прискорюють процеси регенерації. Поряд із

цим значне зацікавлення викликають фізіотерапевтичні методи лікування, що покращують місцеву гемодинаміку та усувають гіпоксію [203, 205, 206].

Пошук літературних джерел дозволив виявити численні підтвердження того, що саме рослинні компоненти з їх біологічними властивостями, є найбільш використовуваними медикаментними агентами у пародонтальній терапії, зокрема ортодонтичних пацієнтів. Оскільки сьогодні основні пародонтопатогени стрімко розвивають резистентні штами до класичних антибіотиків, дослідження мають на меті сформулювати альтернативні варіанти боротьби з ними із використанням рослинних препаратів із протизапальними, антибактерійними, антиоксидантними та іншими властивостями [127, 229]. Доведено, що саме флавоноїди, як поглиначі вільних радикалів, мають виражену антиоксидантну, протизапальну, протиалергічну, противірусну, антибактерійну, антиагрегантну та протипухлинну дію. Вони широко використовуються у загальній медицині та стоматології у лікуванні ОС захищаючи клітини від пошкодження та кровоносні судини від розриву або витoku, запобігаючи виникненню запалення у різних тканинах і органах [73, 163]. Фенольна структура дозволяє молекулам даних речовин вступати у взаємодію із вільними радикалами. У результаті зменшується інтенсивність ПОЛ та відбувається гальмування утворення основного негативного фактора – малонового діальдегіду [120, 128, 153].

Дослідження з клітинної біології на моделі гризунів *in vivo* виявили багаторазовий вплив флавоноїдів на клітини і тканини пародонта, включаючи регуляцію запальних реакцій у пародонтальних компонентах і потенційні консерваційні ефекти в періодонтальних зв'язках і тканинах альвеолярної кістки. Було показано, що флавоноїди можуть протидіяти прозапальним ефектам білків, пов'язаних з патогенними молекулярними структурами, за допомогою відповідей Toll-подібних рецепторів (TLR). Потенційно сприятливим є вплив флавоноїдів на епітелійні клітини та фібробласти ясен, фібробласти періодонтальної зв'язки, а також на остеобласти, що підтримують альвеолярну кістку [73, 222].

Антибактерійний механізм дії флавоноїдів полягає у пригніченні енергетичного метаболізму, процесів проліферації клітин, пригніченні синтезу

нуклеїнових кислот, зменшенні утворення біоплівки та адгезії клітин, ослабленні патогенності та пошкодження до мембран шляхом продукування перекису водню. Флавоноїди здатні виявляти потужну противірусну дію, зупиняючи ВІЛ-клітину шляхом фосфорилування білків і інгібування цитокінів, а також запобігати або модулювати інфекцію SARS-CoV-2 за допомогою таких механізмів як інгібування спайкового глікопротеїну, білка реплікації TMPRSS2, рецептора входу ACE-2 та протеази [188].

Є дані, що підтверджують ефективність препарату на основі флавоноїдного рослинного комплексу «Протефлазід<sup>®</sup>» (краплі) у лікуванні хворих на герпетичну та змішану інфекцію. Препарат сприяв позитивній динаміці клінічних симптомів захворювань при терапії різних форм герпетичних інфекцій підвищуючи рівень маркерів місцевого імунітету (sIgA, лізоцим, С3 компонент комплементу), покращуючи їх співвідношення та виявляв профілактичний ефект щодо виникнення рецидивів захворювань після курсу лікування [131, 182].

Використання деяких антиоксидантів потенційно може покращити клінічні параметри пародонту. Проте їх роль в умовах антиоксидантного/окислювального стресу в ортодонтичних пацієнтів, що схильні то розвитку патології пародонта, практично не висвітлена в літературі та потребує подальших досліджень.

Сьогодні у світі вживаються масштабні заходи, спрямовані на подолання проблеми резистентності бактерій до антибактерійних препаратів внаслідок необгрунтованого застосування останніх. Заміна практики надмірного призначення антибіотиків у лікуванні запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонту передбачає використання альтернативних методів терапії засобами місцевої дії, що дозволяють досягти швидкого купірування запального процесу (ліквідація набряку і кровоточивості, зменшення болю) та чинять етіопатогенетичний вплив на збудники захворювання. Таким вимогам відповідає у пародонтологічній практиці БГ – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) місцевої дії з групи індозолів, що має виразні протизапальні та місцевоанальгезуючі властивості [9, 10, 53].

На відміну від більшості НПЗЗ, механізм протизапальної дії БГ зумовлений пригніченням на найбільш ранніх етапах розвитку запального процесу синтезу та продукції прозапальних цитокінів, зокрема тумор-некротичного фактора- $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ ) та інтерлейкіну- $1\beta$ , а також стабілізацією клітинних мембран та подальшим пригніченням синтезу простагландинів. Доведено що БГ добре абсорбується через слизові оболонки, проникає у запалені тканини і йому притаманна стабілізуюча дія на клітинні мембрани нейтрофілів, опастих клітин, еритроцитів та тромбоцитів [105]. Місцева анестезуюча дія БГ обумовлена структурною подібністю молекули бензидаміну до молекул місцевих анестетиків, зокрема тетракаїну. Серед повідомлень є результати досліджень ефективного використання розчину БГ як засобу для зменшення болю у пацієнтів після пародонтологічних операцій, зокрема операції подовження коронок [159]. Також засіб сприяє процесу епітелізації та швидкому загоєнню раневої поверхні [195]. БГ не викликає побічних ефектів, характерних для системних НПЗЗ (таких як ульцерогенний і гематологічний). Навіть при потраплянні у кровотік частини препарату, тривалість системного впливу є незначною у зв'язку з низькою спорідненістю його до білків плазми крові. Важливим, у першу чергу, щодо запобігання поліпрагмазії, є те, що доведено бактерицидну дію БГ щодо 110 видів бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* та ін. Механізм антибактерійної дії БГ полягає у швидкому проникненні через мембрани мікроорганізмів із подальшим ушкодженням клітинних структур, порушенням метаболічних процесів та лізисом клітин [195]. Фунгіцидна дія БГ реалізується шляхом структурних модифікацій клітинної стінки грибів та метаболічних ланцюгів міцетів, що перешкожає їх репродукції (проти 20-ти штамів грибів роду *Candida albicans* та *nonalbicans*, а також *Aspergillus niger*) [41, 80].

Серед різних джерел є дані стосовно оцінки ефективності 0,15% розчину БГ як засобу для полоскання рота в пацієнтів з генералізованим гінгівітом тяжкого перебігу у порівнянні з 0,2% розчином хлоргексидину. Вимірюваними клінічними параметрами були індекс зубного нальоту (PI), ясенний індекс (GI), модифікований



індекс сулькулярної кровотечі (mSBI). Ці параметри реєстрували на початку дослідження, через 1 тиждень, 2 тижні та 1 місяць. Автори не виявили суттєвої різниці при порівнянні ефективності БГ з 0,2% хлоргексидином у пацієнтів із гінгівітом. Спостерігалось статистично значуще зниження показників PI, GI, mSBI через 1 тиждень, 2 тижні та 1 місяць у порівнянні з початковим рівнем ( $P < 0,05$ ) в обох групах, хоча міжгрупове порівняння не виявило статистично значущої різниці між дослідною та контрольною групами. ( $P > 0,05$ ). Тобто БГ (0,15%) як засіб для полоскання рота за ефективністю не поступався хлоргексидину біглюконат 0,2% у зменшенні запалення ясен, викликаного накопиченням нальоту, таким чином, контролюючи подальше прогресування захворювання [210].

У літературних джерелах є повідомлення про оцінювання протимікробного ефекту хлоргексидину і БГ на порівняльній основі у процесі одноразової під'ясенної іригації пародонтальних кишень глибиною від 4 до 6 мм, без зняття зубних відкладень при прогресуючому пародонтиті. У результаті перевага була на користь БГ стосовно пригнічення життєздатності спірохет, рухомих бактерій, коків з огляду на його стійку прогресуючу відповідь [235].

У комплексному лікуванні захворювань тканин пародонта важливе місце належить фізіотерапевтичним процедурам. Як відомо фізичні фактори володіють широким спектром профілактичної та лікувальної дії, зокрема не викликають ідіосинкразії та алергії. Показання для їх застосування існують при усіх формах та ступенях патології пародонта на різних етапах лікування. Подразнюючи рясне рецепторне поле слизової оболонки порожнини рота, вони чинять рефлекторну дію, сприятливо впливають на гемодинаміку. Унаслідок цього в пародонті поліпшуються крово- та лімфообіг, трофіка та обмін речовин, зменшуються запальні та застійні явища. Підвищується активність елементів сполучної тканини, фагоцитарна активність лейкоцитів і елементів ретикулоендотеліальної системи, прискорюються репаративні процеси. Важливою властивістю фізіотерапії є стимуляція неспецифічної реактивності тканин і захисних сил організму, патогенетична спрямованість фізичних методів під час лікування різних захворювань пародонта [17, 192].

У сучасних підходах до комплексного лікування гінгівіту і пародонтиту фізіотерапевтичні методи продовжують бути актуальними серед заходів, які стимулюють процеси мікроциркуляції тканин пародонта, а також пролонгують знеболювальний ефект медикаментозних середників. Фізіотерапія є методом вибору при непереносимості лікарських препаратів або при наявності протипоказань до хірургічних втручань на тканинах пародонта.

Серед доступних літературних джерел відсутніми є дані щодо лікування патології пародонта в ортодонтичних пацієнтів за допомогою фізіотерапевтичних методів, поєднуючи їх з препаратами, що чинять пригнічувальний вплив на ОС, спричинений впливом незнімної ортодонтичної апаратури.

#### Висновки до розділу 1.

1. Рівень розповсюдженості ЗЩА є високим в усіх вікових групах. Діагностика ЗЩА із віком збільшується, як і їх перебіг, що обтяжується приєднанням патології тканин пародонта. Захворювання пародонта на тлі ЗЩА у пацієнтів дорослого віку призводять до критичної втрати кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп, що, у свою чергу, може бути причиною формування зубощелепних деформацій внаслідок міграції зубів.
2. Аналіз результатів різних досліджень дозволив встановити, що ОС під час ортодонтичного лікування може бути викликаний різними факторами: місцевим впливом корозійних процесів, запаленням тканин пародонта через погану гігієну ротової порожнини та активізацію пародонтопатогеної мікрофлори і асептичним запаленням у зв'язці періодонта через застосування механічної сили.
3. Дані про вплив місцевих стресорних факторів у вигляді брекет-системи на хімічний склад змішаної слини в літературних джерелах висвітлені не достатньо. З огляду на це, дослідження такого спрямування є актуальними не лише для теоретичного, але й для практичного клінічного застосування.
4. Незважаючи на різні дослідження *in vitro* та *in vivo*, досі існує недостатня кількість даних щодо біомаркерів ОС та його індукції на місцевому рівні внаслідок

впливу ортодонтичних апаратів під час активного періоду ортодонтичного лікування у пацієнтів з наявною схильністю до розвитку патології пародонта.

4. Нечисленні дослідження демонструють суперечливі дані щодо оксидативного пошкодження зразків кревікулярної рідини у пацієнтів до активного ортодонтичного лікування та у період його активної фази на тлі клінічно здорового та скомпроментованого пародонта. Таким чином ЛДГ, КА, АА та СОД ротової рідини можуть слугувати чутливими прогностичними маркерами змін метаболізму періодонтальної зв'язки під час ортодонтичного переміщення зубів.

5. Використання антиоксидантів у поєднанні з фізичними методами лікування потенційно може покращити клінічні параметри тканин пародонта. Проте їх роль в умовах антиоксидантного/окислювального стресу в ортодонтичних пацієнтів, що схильні до розвитку патології пародонта мало висвітлена в літературі і потребує подальших досліджень. Обговорюються лише підходи до уникнення ОС та рекомендації щодо профілактичного використання місцевих або системних антиоксидантів під час ортодонтичного лікування. Отже, без нормалізації усіх ланок патогенезу не можливе успішне лікування захворювань тканин пародонту, зокрема в ортодонтичних пацієнтів.

6. Запобігання стрес-модулювальному впливові незнімної ортодонтичної апаратури на пародонт має базуватися на доклінічному виявленні факторів ризику. Проте, все ж багато питань, що стосуються прогнозування, запобігання розвитку та лікування захворювань пародонта при дії місцевої пошкоджуючої дії незнімної ортодонтичної апаратури, вивчені недостатньо. Підвищення ефективності лікування патології пародонта в осіб молодого віку, зумовлених впливом стрес-модулювальної дії брекет-систем можливо досягнути шляхом розробки раціонального підходу до ЛПК з урахуванням усіх патогенетично спрямованих методів та засобів місцевого та загального спрямування. Отже, потреба у розв'язанні цих питань стала підґрунтям проведення даної наукової роботи.

Результати досліджень розділу 1 представлено у наступних публікаціях [9, 10, 80, 184,187].

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Доклінічні дослідження

Дизайн проведених у даній дисертації досліджень передбачав два основні етапи – доклінічний та клінічний. Доклінічна частина включала роботу з лабораторними тваринами, мікробіологічні методи та клітинні технології *in vitro* для поглибленого експериментально-лабораторного обґрунтування ефективності розпрацьованої гелевої композиції «Бензидафлазівердин» (ГКБ) [11] на основі ФК та БГ, що була включена у запропонований ЛПК для лікування ХГП початкового-І ступеня тяжкості в ортодонтичних пацієнтів до активної фази ортодонтичного лікування та при стрес-модулювальній дії брекет-систем. Зокрема, акцент був спрямований на доклінічне вивчення різнонаправленої дії розпрацьованої ГКБ, її локального доставляння в імітаційне середовище тканин пародонта шляхом електрофорезу (дизайн доклінічного етапу дослідження розміщений у Додатку А).

На доклінічному етапі роботи в експеримент було залучено 119 лабораторних тварин, поділених на сім основних та дві контрольні групи. Для проведення токсикологічних досліджень ГКБ на відповідність вимогам ДСанПіН 2.2.9.027-99 [21] використано чотири види лабораторних тварин обох статей порівну: 54 нелінійних статевозрілих щурів (масою 180-200 г), 34 білих статевозрілих мишей (масою 17-23 г), 30 мурчаків світлої масті (масою 300-350 г) та одного кроля (самця, масою 560 г). Тварини утримувались у віварії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на стандартному харчовому раціоні [26].

Кожну групу експериментальних тварин формували шляхом складання ранжируваних рядів із нумерацією та маркуванням за вихідною масою тіла. Отримані під час досліджень результати співставляли з нормативними еталонними показниками 20-ти інтактних тварин, що склали контрольні групи [40]. Анестезію проводили шляхом внутрішньом'язевого введення препаратів 2% «Xylazine»

(Alfasan, Нідерланди) у дозі 5 мг/кг маси тіла та «Zoletil 50» (Virbac, Франція) у дозі 0,5 мг/кг маси тіла. Забір досліджуваного матеріалу при експериментах здійснювали шляхом серцевої пункції на тлі наркозу.

Під час проведення досліджень на тваринах дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм та вимог відповідно до принципів гуманності, викладених у Директиві Європейського співтовариства [113]. До уваги було взято такі документи як Європейська конвенція про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [25] та Загальні етичні принципи експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (20.09.2004 р., м. Київ, Україна). Доклінічні дослідження затверджені протоколом №8 комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розпрацювань та наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького від 18.10.2021.

### **2.1.1 Експериментальна оцінка гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії ГКБ на основі ФК та БГ**

В експерименті на лабораторних тваринах проведене вивчення токсикологічних властивостей розпрацьованої пародонтальної гелевої композиції «Бензидафлазівердин» (ГКБ), що складається з двох активних компонентів – ФК (краплі «Протефлазід®») (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) та БГ (таблетована форма «Т-Sept®») (ICN Polfa Rzeszow S.A., Польща) – нестероїдного протизапального препарату місцевої дії) на гелевій основі (альгінат натрію, ніпагін та вода для ін'єкцій) [11]. Детальний опис обґрунтування розпрацювання ГКБ міститься у підрозділі 4.1.

**Гостру токсичність** визначали на щурах (n=24) та на мишах (n=24) шляхом введення ГКБ внутрішньошлунково у дозах 3000-7000 мг/кг з подальшим визначенням ступеня і характеру гострої пероральної токсичності. Упродовж 14-ти днів, після введення засобу, щоденно спостерігали за тваринами для реєстрації наявності клінічних ознак токсичності та загибелі. Оцінювали наступні показники:

летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); прояви токсичності (щодня), включаючи зовнішній вигляд; динаміку зміни маси тіла. Критерієм гострої токсичності ГКБ слугувала середня летальна доза (ЛД<sub>50</sub>). Після закінчення експерименту в рандомізовано вибраних 5-ти тварин проводили евтаназію, розтин та макроскопію внутрішніх органів [133].

Оцінка **шкірно-резорбтивної** та **іритативної дії** ГКБ полягала у вивченні змін структурно-функціонального стану шкіри та слизової оболонки тварин з оцінкою реальної небезпеки виникнення гострих проявів на їх поверхні в лабораторних умовах. Дослідження проводили шляхом 10-кратного 4-х годинного занурення хвостів мишей (n=10) у нативний розчин ГКБ (експозиція 4 год на добу впродовж 5-ти діб на тиждень) та аплікації даного засобу на шкіру мурчаків (n=10). Висновок робили за токсикологічними показниками: летальний ефект, час та ступінь проявів ознак інтоксикації, зміна приросту маси тіла. Іритативну дію вивчали шляхом нанесення ГКБ в кон'юнктивальний мішок ока кроля [132].

### **2.1.2 Визначення подразнювальної дії ГКБ на основі ФК та БГ на ХАО курячих ембріонів**

Для визначення подразнювальної дії ГКБ використовували ХАО 9-денних курячих ембріонів свіжих курячих яєць (до семи днів після відкладання) вагою від 50 до 60 г, отриманих з інкубаторів птахофабрик. Інкубацію в інверторному інкубаторі проводили при температурі  $38,3 \pm 0,2$  °C та відносній вологості  $58 \pm 2\%$  [36, 122], (Рис. 2.1).

Для забезпечення базового рівня при оцінці результатів експерименту проводили тестування стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду (NaCl) як негативного контролю. У якості позитивного контролю використовували 1% розчин додецилсульфату натрію як такий, що є загальноновизнаним подразником за результатами експериментів *in vivo*. Перед початком експерименту підставку для яйця та усі досліджувані речовини нагрівали до температури інкубації у термостаті. Для дослідження кожної речовини брали три яйця. Аналогічну кількість яєць використовували при тестуванні негативного і позитивного контролів.



Рис. 2.1 Вигляд інкубатора, що був використаний у методиці визначення подразнювальної дії ГКБ на ХАО 9-денних курячих ембріонів

На овоскопі знаходили повітряну камеру яйця, позначали її маркером та вирізали яєчну шкарлупу у позначеній ділянці не пошкоджуючи внутрішню мембрану. Для зняття травматичної реакції яйце розташовували в інкубаторі на 30 хвилин, попередньо змочували внутрішню мембрану 0,9% розчином NaCl, після чого пінцетом її видаляли. ГКБ оцінювали у нативному стані, вносячи 0,3 мл безпосередньо на поверхню ХАО за допомогою одноразової скляної піпетки.

За реакціями на ХАО спостерігали впродовж 300 секунд за допомогою мікрокамери-ендоскопу. Відслідковували та протоколювали з обов'язковою фотофіксацією наступні реакції та зміни на ХАО у балах через 30, 120 та 300 секунд від часу нанесення речовин (Таблиця 2.1)

Таблиця 2.1

Критерії оцінки результатів дослідження подразнювальної дії ГКБ та препаратів порівняння на ХАО

Ефект	Бал		
	30 сек	120 сек	300 сек
Лізис (розпад кровоносних судин)	5	3	1
Геморагії(крововилив з судин)	7	5	3
Коагуляція (внутрішньо- і позасудинна денатурація білків)	9	7	5

Індекс подразнення обраховували як медіанне значення сумарних балів усіх повторностей тестування [36]. Співвідношення числових значень подразнювального ефекту (індексу подразнення) та категорії небезпеки розвитку подразнювальної дії представлено в Таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Класифікація подразнювальної дії хімічної речовини за значенням індексу подразнення**

Індекс подразнення	Категорія небезпеки розвитку подразнювальної дії
0-0,9	Не викликає подразнювальну дію
1-4,9	Слабка подразнювальна дія
5-8,9	Помірна подразнювальна дія
9-21	Виражена подразнювальна дія

**2.1.3 Вивчення кумулятивної активності ГКБ на основі ФК та БГ, процесів інтенсивності ПОЛ та стану АОС у крові експериментальних тварин**

Наявність токсично-кумулятивного ефекту при пероральному введенні ГКБ в організм щурів (n=10) – ступінь вираженості ефекту токсичного «накопичення» в живому організмі (коефіцієнт кумуляції –  $K_{\text{кум.}}$ ) – визначали за методом «субхронічної токсичності» [176, 189] у підгострому експерименті з повторним введенням наростаючих доз (починаючи з дози 0,1 ЛД<sub>50</sub> до 0,5 ЛД<sub>50</sub>, шляхом збільшення дози у 1,5 рази кожні чотири доби). ГКБ вводили тваринам у нативному вигляді. Починали із дози 600 мг/кг та збільшували її у 1,5 рази кожні 4 доби. Тварин виводили з експерименту через 28 діб.

**Стан ПОЛ** визначали у щурів, що склали основну групу (n=10), за показником вмісту активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) в крові за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [58]. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за рівнем первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) – за



інтенсивністю поглинання світла гептановою фракцією та вторинних продуктів – малонового діальдегіду (МДА) [219]. Вони, значною мірою, призводять до пошкодження клітинних мембран і стінок судин, що є одним із провідних факторів розвитку запального процесу та його хронізації [165]. Стан АОС оцінювали за активністю основного ензиму антиоксидантного захисту – каталази [52, 107]. У контрольну групу було включено інтактних щурів (n=10).

#### **2.1.4 Оцінка сенсibilізувальних властивостей ГКБ на основі ФК та БГ при комплексній сенсibilізації експериментальних тварин**

Оцінку **сенсibilізувальних властивостей** ГКБ здійснювали при комплексній сенсibilізації мурчаків основної групи (n=10), яку проводили шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг (в 0,02 мл) засобу в зовнішню поверхню вуха тварин [30, 85, 162]. Тваринам, що склали контрольну групу (n=10), вводили по 0,02 мл розчинника (фіз. розчин). Надалі гель наносили на ліву половину тулуба тварин впродовж 10 днів. Ступінь сенсibilізації встановлювали після постановки внутрішньошкірних проб у розведеннях: 1:10, 1:100. Реакцію організму оцінювали шляхом візуального огляду поверхні шкіри на місці введення проб через 20-30 хв., 4-5 год та 24 год. після введення і за результатами клінічних та імунологічних тестів.

Після завершення експерименту вивчали зміни показників периферичної крові: вмісту та їхнього якісного складу. Отримані дані виражали у відсотках і в абсолютних одиницях у перерахунку на 1 літр крові ( $10^9/\text{л}$ ) [29, 170]. На основі лейкоцитарної формули проводили обчислення співвідношення окремих популяцій лейкоцитів, які можуть бути використані в якості загальної характеристики клітинних реакцій неспецифічного і специфічного захисту організму. Вираховували наступні гематологічні індекси: індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення нейтрофілів та еозинофілів (ІСНЕ). Після сенсibilізації тварин для її кількісної оцінки використовували метод з виявлення

реакції клітин крові на алерген «*in vitro*» – реакцію специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ), реакцію специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ) та показники пошкодження нейтрофілів (ППН). Дані тести дають можливість виявити алергічну реакцію сповільненого типу. Реакція специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ) базується на зміні сенсibiliзованих клітин при дії специфічного алергену і зв'язана з включенням комплекменту в реалізацію формування імунного комплексу на поверхні клітин, який призводить до їх пошкодження і лізису. Реакція специфічної агломерації лейкоцитів крові (РСАЛ) базується на ефекті посилення склеювання клітин крові при додаванні до неї специфічного алергену, що є однією з перших фаз специфічної алергенної реакції клітин крові. Тест пошкодження нейтрофілів (ППН) крові відображає підсилення їхньої рухливості під впливом алергену і слугує для оцінки ранньої фази алергічної реакції клітин крові [24, 170].

### **2.1.5 Мікробіологічні методи оцінки антибактерійної активності ГКБ на основі ФК та БГ**

Для мікробіологічного дослідження, використали розпрацьовану ГКБ [11] і препарат порівняння – гель «Холісал» (Jelfa S.A. Poland), який призначений для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта та був застосований у традиційній схемі лікування пацієнтів групи порівняння.

У дослідженні застосували еталонні штами та стандартні зразки (з колекції живих культур, які знаходилися на зберіганні у Науково-дослідному інституті епідеміології та гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького) (Таблиця 2.3). Також у роботі було використано ізоляти, отримані від 35-ти ортодонтчних пацієнтів віком від 20 до 30 років з діагностованим ХГП початкового-I ступеня тяжкості (Таблиця 2.3).

Для забору матеріалу для бактеріологічного дослідження стерильні паперові штифти занурювали у пародонтальні кишені на 30 сек, переносили у пробірки типу Eppendorf в 1 мл стерильного фізіологічного розчину і транспортували у бактері-

Таблиця 2.3

**Тест-мікроорганізми для вивчення антимікробної активності ГКБ та  
препарату порівняння «Холісал»**

Мікроорганізми	Кількість штамів	Колекція мікроорганізмів
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 2592	1	Колекція живих культур мікробіологічного відділу Науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни ЛНМУ імені Данила Галицького
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	1	“ ----- ”
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	“ ----- ”
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 12984;	1	“ ----- ”
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	1	“ ----- ”
<i>Aspergillus brasiliensis</i> типовий.	1	“ ----- ”
<i>S. aureus</i>	5 типових ізолятів (з них один метицилінрезистентний);	Штами, що були виділені з пародонтальних кишень ортодонтичних пацієнтів
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5 типових ізолятів	“ ----- ”
<i>Streptococcus mutans</i>	5 типових ізолятів	“ ----- ”
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 типових ізоляти	“ ----- ”
<i>Rothia sp</i>	3 типових ізоляти	“ ----- ”
бактерії родини <i>Actinomycetaceae</i>	6 типових ізолятів	“ ----- ”
<i>P. aeruginosa</i>	3 типових ізоляти	“ ----- ”
<i>Candida albicans</i>	5 типових ізолятів (псевдоміцелій)	“ ----- ”

ологічну лабораторію. Далі вміст пробірок висівали у наступні поживні середовища: тіоліколеве середовище (Himedia, Індія), поживний агар з кров'ю

(Biolife, Італія), середовище Ендо («Фармактив», Україна), середовище Сабуро («Фармактив», Україна), жовтково-сольовий агар з манітом (основа виробництва Biolife, Італія).

Оцінка ефективності антимікробних консервантів ГКБ та гелю «Холісал» (препарату порівняння) була проведена із дотриманням рекомендацій, що є представлені у Державній Фармакопеї України (ДФУ) [19, 37]. Приготовані зразки ГКБ інокулювались різними суспензіями добових культур еталонних штамів наступних мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* та *Aspergillus*. Розрахунок був такий, щоб кінцева концентрація колонієутворюючих одиниць (КУО) відповідно становила  $10^5$ - $10^6$  в мл. Проби зразків відбирали через 2, 7, 14 та 28 діб з метою визначення у них концентрації КУО мікроорганізмів.

Антимікробна активність ГКБ була визначена із застосуванням двох методів. Упершу чергу, це стандартний метод «колодязів», що є регламентованим ДФУ. З огляду на відповідну потребу, було використано модифікацію суспензійного методу щодо визначення специфічної активності антимікробних речовин і сполук відповідно до вимог ДСТУ EN 1040:2004 [22] та ДСТУ EN 1275:2004 [23]. Використовували поживний агар (для стафілококів та псевдомонаса), поживний агар з кров'ю (для стрептококів, актіноміцетаце, ентерококів та ротії) та агар Сабуро (для кандід)). Модифікація суспензійного методу полягала у тому, що в мікропробірки з точно визначеною кількістю (0,60-0,90 мг) зразків ГКБ, препарату порівняння «Холісал» (позитивний контроль) і стерильного 85% гліцерину (негативний контроль) вносили суспензію тест-штамів мікроорганізмів з таким розрахунком, щоб кінцева концентрація клітин відповідала  $5 \times 10^5$ – $10^6$  КУО в мл. Далі все ретельно перемішували та інкубували при  $T 37 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Після 10, 20, 30 та 40 хв інкубації відбирали проби реакційної суміші та висівали їх на відповідні агаризовані поживні середовища. Посіви інкубували впродовж 72 год, переглядаючи кожні 24 год. Оцінка зниження концентрації мікроорганізмів передбачала розрахунок десяткового логарифму зменшення КУО у зразках (Log<sub>10</sub> редукції) [7, 22, 23].

## 2.1.6 Вивчення біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/антиоксидантної активності компонентів ГКБ на основі ФК та БГ на культивованих клітинах людини та ссавців

Вивчення біотолерантності складників розпрацьованої ГКБ проводили шляхом порівняльного аналізу впливу різних комбінацій її зразків на життєздатність наступних клітинних ліній: 1). мишачі фібробласти лінії BALB-3T3; 2). мишачі макрофаги лінії J774.2; 3). псевдонормальні кератиноцити людини лінії HaCaT. Дані клітинні лінії зберігаються у *Клітинному банку* відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу (Інститут біології клітини НАН України). Відповідно, у роботі використовувалися метод оцінки виживання клітин – МТТ-реагент та метод генотоксичного впливу на клітини – тест-аналіз ДНК-комет (DNA comet assay).

Використано склад різних гелевих композицій, які відрізнялися співвідношенням і формою компонентів. За складом цих композицій (композицію додавали в кінцевій концентрації = 1%) та препаратів порівняння були сформовані наступні зразки: 1). **А** – контроль (культура нативних клітин); 2). **В** – DMSO (диметилсульфоксид) (DMSO, CARLO ERBA Reagents S A S, France) (кінцева концентрація = 0,1%); **С** – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл), вода для ін'єкцій (9,5 мл)); **Д** – **Зразок 1** – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл) вода для ін'єкцій (7,5 мл)), розчин «Tantum Verde®» 0,15% (2 мл); **Е** – **Зразок 2** – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл) вода для ін'єкцій (8,7 мл)), порошок/таблетка «Т-Sept®» (0,73 г); **Ф** – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл) вода для ін'єкцій (8,1 мл)), розчин «Tantum Verde®» 0,15% (1 мл), порошок/таблетка «Т-Sept®» (0,365 г); **Г** – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл), вода для ін'єкцій (8 мл)), «Протефлазид®» (1,5 мл); **Н** – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл), вода для ін'єкцій (6,6 мл)), розчин «Tantum Verde®» 0,15% (1 мл), порошок/таблетка «Т-Sept®» (0,365 г), «Протефлазид®» (1,5 мл); **І** – **Зразок 3** (запатентована ГКБ) – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл),

вода для ін'єкцій (8 мл)), порошок/таблетка «Г-Sept®» (0,73 г), «Протефлазид®» (1,5 мл); **Ж** – «Холісал» (гель додавали в кінцевій концентрації = 1%); **К** – Доксорубіцин (кінцева концентрація – 1 мг/мл) [142].

Як основний препарат порівняння було обрано гель «Холісал» (Jelfa S.A. Poland); додатково препаратами порівняння слугували Доксорубіцин (Київмедпрепарат, Україна) як прооксидант і альфа-Токоферол (віт. Е) (Технолог ЗАО, Україна) і Аскорбінова кислота (віт. С) – як антиоксиданти. Для нульового контролю було використано нативні клітини ссавців: мишачі фібробласти лінії BALB-3T3, мишачі макрофаги лінії J774.2 та псевдонормальні кератиноцити людини лінії HaCaT. Нарощування Біомасу клітин нарощували у середовищі Дульбекко (модифікація Ігла), (DMEM, Sigma Chem Co., США) з декомплементованою сироваткою крові ембріонів великої рогатої худоби (Sigma Chem Co., США) та додаванням 50 мкг/мл гентаміцину (Sigma, Chem Co., США) у термостаті з 5%-им вмістом CO<sub>2</sub> (при 37°C). Кожні два-три дні клітини пересівали з розрахунку 500 тис.-1 млн. клітин на 1 мл культурального середовища [201, 168].

За допомогою тесту з реактивом МТТ (відповідно до рекомендацій виробника Sigma, Chem Co., США) визначали кількість живих клітин [89, 193]. Принцип визначення згаданої активності базується на тому, що мітохондріальні дегідрогенази живих клітин володіють здатністю відновлювати непрофарбовані форми МТТ-реагенту [3-(4,5-ди-метилтіазол-2-іл)-2,5-диметилбромід тетразолію, Sigma-Aldrich, США] до рівня кристалічного блакитного формазану, що є розчинним у DMSO [82].

Для визначення цитосумісної дії ГКБ та досліджуваних препаратів порівняння з використанням МТТ-тесту, клітини висівали у 96-лункові планшети (Greiner Bio One, Німеччина) у концентрації  $2 \times 10^5 / 100$  мкл у культуральному середовищі за присутності 10% сироватки крові ембріонів великої рогатої худоби. Після цього вносили досліджувані речовини у різних концентраціях та витримували 72 год. За 3 год до завершення часу інкубації клітин з досліджуваними речовинами в середовище додавали 0,5% водний розчин МТТ-реагента до кінцевої концентрації 0,5 мг/мл. Після інкубації клітин з МТТ у лунки додавали DMSO для

розчинення кристалів формазану, що утворилися при відновленні МТТ-регенту життєздатними клітинами. Концентрацію формазану в лунках визначали фотометрично на мікрофотометрі «Plate Reader BioTek» 76883 (BioTek, США) за оптичним поглинанням при 490 нм. Кількість живих клітин виражали у відсотках відносно контролю, який приймали за 100% [201, 168].

**Тестування генотоксичності** проводили за допомогою методу тест-аналізу ДНК-комет в лужних умовах (DNA comet assay) [220, 175]. Клітини (1 млн/мл) було інкубовано упродовж 24-72 год разом із досліджуваними засобами-зразками. Суспензія клітин ( $3 \times 10^4$ ) змішувалась при 37°C із 250 мкл 0,5% розчином легкоплавкої агарози (Sigma, США) і далі наносилась тонким шаром на предметні шкельця. Шкельця попередньо були покриті 1 % розчином агарози (Sigma, США) з наступним висушуванням. На приладі Mini-Sub Cell GT Horizontal Electrophoresis System and PowerPac Basic Power ((BioRad, США) було здійснено лізис клітин та горизонтальний електрофорез ДНК для біохімічних досліджень [175]. Дана методика базувалась на тому, що під час проведення лужного електрофорезу одноланцюгові розриви ДНК перетворювалися на дволанцюгові. Саме це й дозволяє адекватно оцінити генералізовані генотоксичні ефекти. Забарвлення ДНК-комет здійснювали розчином бромистого етидію ((Sigma-Aldrich, США, Екстинкція/Емісія: ~520-538 /617-618 нм, 10 мкг/мл) та проводили огляд під флуоресцентним мікроскопом Carl Zeiss (Німеччина). Рівень пошкодження ДНК оцінювали на програмному забезпеченні «CASP» 1.2.2 (CASPlab, Wroclaw, Poland). Для кожного зразка проводили порівняння середніх значень вмісту (%) ДНК у хвості 250 комет [134, 175, 220].

Розрахунок відносних одиниць Моменту Олівового Хвоста (Olive Tail Moment (OTL)) для кількісного визначення індукованої фрагментації ДНК (пошкодження) було виконано як:  $OTL = (Tail.mean - Head.mean) \times (Tail \% ДНК) / 100$  [175, 220].

Оцінку про/антиоксидантних властивостей експериментальних варіантів ГКБ та остаточної запатентованої ГКБ, проводили із застосуванням реактивів DPPH Merck (Dam-stadt, Germany), DCFDA-H<sub>2</sub> (флуоресцентний барвник 2', 7' -

дихлорфлуоресцину діацетат – Екстинкція/Емісія: ~470-510/525-575 нм. Він є специфічним щодо пероксиду водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Molecular Probes™, Thermo Fisher). Використано також DHE – специфічного щодо супероксид-аніонів O<sub>2</sub> – для вимірювання вмісту АФК у клітинах, на які впливали досліджуваними засобами-зразками. Встановлення загальної про-/антиоксидантної проводили шляхом внесення у лунки 96-лункового планшета в кількості 10 мкл на лунку активності розчини тестованих зразків ГКБ і препаратів порівняння в DMSO. Для цього субстрат DPPH готувався як 0,01% розчин у DMSO і вносився у лунки з тестованими засобами-зразками перед початком визначень. Оптична густина розчину (екстинкція) у процесі дослідження вимірювалася на багатоканальному мікрофотометрі «Plate Reader БіоТек» 76883 (БіоТек, США) при 490 нм. Замірювання оптичної густини проводилися через 20 хв, 1, 2 і 3 год. Відповідно, відсоток зміни оптичної густини розчину розраховувався за наступною формулою 2.1: (%) = [(A0-A1)]/(A0)]×100, 2.1

У якості нульового контролю було використано розчинник DMSO [89, 109, 160].

### **2.1.7 Дослідження ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів ГКБ на основі ФК та БГ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин з використанням електрофорезу на тлі стрес-модулювальної ролі металевих елементів (бркетів) в мікрооточенні тестованих клітин**

Головна ідея дослідження, матеріали і методи якого представлені у даному підрозділі, складалась із двох частин, перша з яких полягала в експериментальному вивченні *in vitro* ефективності проникнення (локального доставляння) розпрацьованої ГКБ в імітаційне середовище тканин пародонта, що складалось з трьох типів тест-клітин ссавців і людини у напіврідкому агарі з використанням процедури електрофорезу. Досліджували ефективність проникнення ГКБ і препаратів порівняння (позитивний контроль – «Холісал» (Jelfa S.A. Poland) і



«Генгігель» (Гіалуронова Кислота (ГК), RICERFARMA s.r.l., Italy); негативний контроль – Доксорубіцин (Київмедпрепарат, Україна)). Об'єктом дослідження були мишачі фібробласти лінії BALB-3Т3, мишачі макрофаги лінії J774.2 та псевдонормальні людські кератиноцити лінії HaCaT. Клітини культивували у флаконах (20 см<sup>2</sup>) Карреля у середовищі Дульбекко в модифікації Ігла (DMEM, BioWest Co., South America Origin) з додаванням 10% сироватки крові плодів великої рогатої худоби «Fetal Bovine Serum» (FBS, BioWest Co., South America Origin). Пасажування клітин здійснювали у співвідношенні 1:5 через кожні 3 дні. Для постановки дослідів використовували пластикові 12 лункові (30 мм діаметром – лунки) планшети (Corning, США). Клітини-мішені висівали у кількості 10<sup>5</sup> клітин на лунку (1 мл культурального середовища) (Рис. 2.2).

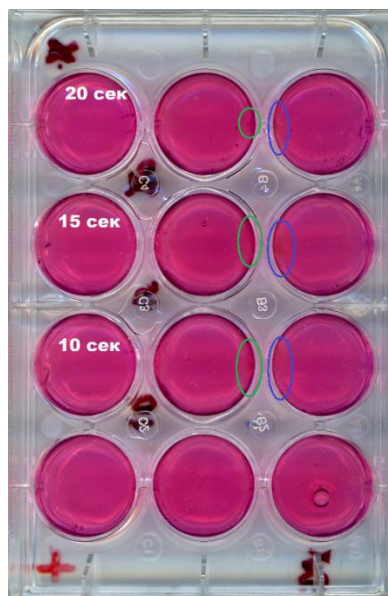


Рис. 2.2 Висівання клітин-мішеней у кількості 10<sup>5</sup> клітин на лунку

Для імітації щільності міжклітинного середовища біологічних тканин до культури клітин через 24 год проводили заміну рідкого середовища на середовище, яке містило 0,66% агару з низькою температурою гелеутворення (~ 39°C) (Agar-Agar, Low Melting Agar, SERVA Feinbiochemica, Heidelberg (Germany)).

Друга частина цього дослідження полягала в оцінці стрес-модулювальної ролі металічних елементів в мікрооточенні тестованих клітин з використанням нових брекети (G&H® miniPrevail® TWIN Bracket System (USA)) та брекети цієї ж фірми, що були забрані з порожнини рота ортодонтичних пацієнтів після 18-20

місяців завершеного активного ортодонтичного лікування. На один дослід використовували по 36 брекетів (Рис. 2.3).

У цьому дослідженні для електрофорезу було використано прилад «Потік-1» (СЗМО). Перед додаванням агаризованого культурального середовища у визначених лунках формували систему контактних електродів з фольги (Mini Bin™ aluminum foil Z691569 Heathrow Scientific HS23534A для MERK), як показано на загальній схемі дослід у Додатку Б.

У 12-ти лункових пластикових мультичашках нарощували клітини певної лінії та застосовували електроди з алюмінієвої фольги (Mini Bin™ aluminum foil Z691569 Heathrow Scientific HS23534A для MERK).

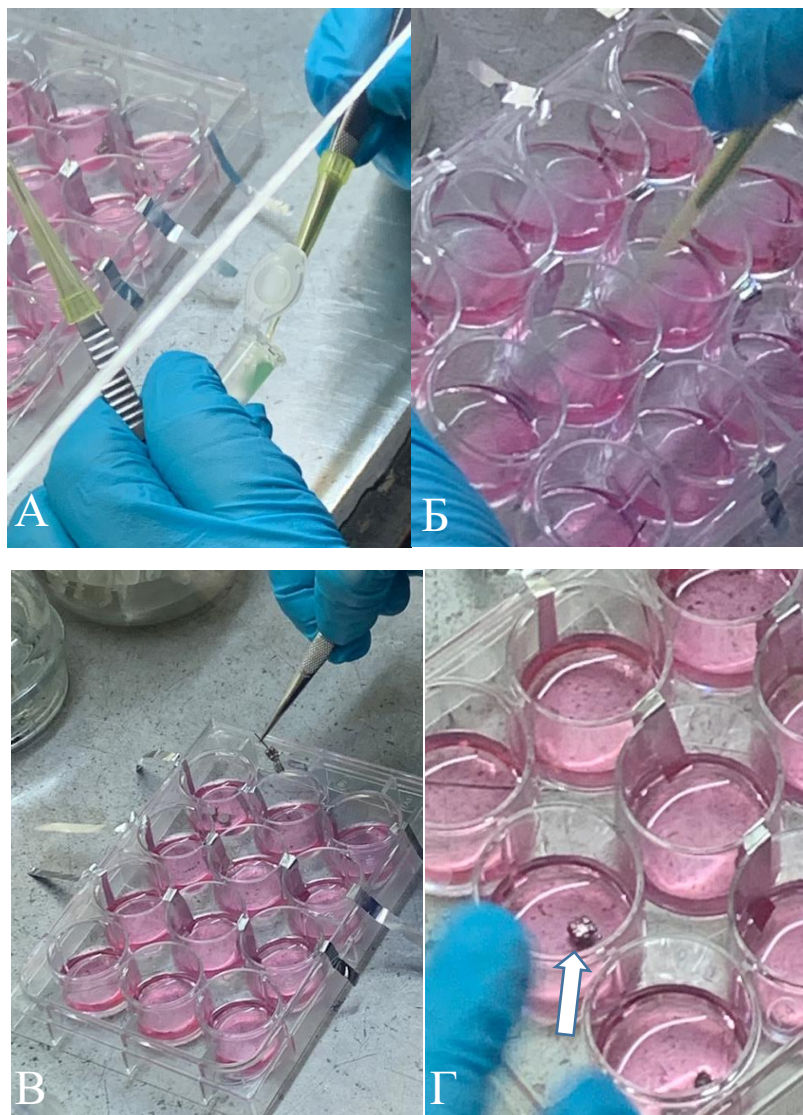


Рис. 2.3 Розташування у лунках планшетів: А, Б – ГКБ та препаратів порівняння; В, Г – нових та використаних брекетів (показано стрілкою)

Тестовані зразки в одній лунці наносили на електрод (+), а в іншій – на (-). Третя лунка була контролем (відсутній препарат) для дослідження проходження електричного струму. Тривалість процедури (експозиція) – від 10-ти до 20-ти сек при силі струму 0,2-0,4 mA. Час дослідної експозиції становив 3, 5 та 7 діб. Чашки інкубували при 37°C в CO<sub>2</sub>-інкубаторі (Jouan, Франція) з 5% CO<sub>2</sub> та 100% вологості у газовій фазі.

Вплив ГKB, препаратів порівняння та різних режимів електрофорезу на життєздатність мишачих фібробластів лінії NIH-3T3, мишачих макрофагів лінії J774.2 та псевдонормальних кератиноцитів людини лінії HaCaT оцінювали за допомогою методу МТТ-тестування (Sigma, США) [89, 168, 201]. Суть методу полягала в кількісному оцінюванні перетворення МТТ-реагенту (Sigma, США) за участі мітохондріальних дегідрогеназ живих клітин. Дана сполука (МТТ-реагент) перетворюється зі слабо забарвленої в жовтий колір водорозчинної лейкоформи 3-4,5-диметилтіазол-2-іл-2,5-дифенілтетразолію у пурпуровий/фіолетовий водонерозчинний формазан за участі мітохондріальних потенціал-залежних дегідрогеназ. Дані ферменти функціонують тільки у живих клітинах, їх питома кількість (конститутивно-зумовлена) є сталою на одну клітину. Таким чином продукування формазану є прямопропорційно залежним від кількості клітин у дослідній точці (у певному об'ємі чи на визначеній площі). МТТ-тест на метаболічну активність проводили згідно до інструкції фірми-виробника на 3, 5 та 7 доби дослідної експозиції. Чашки інкубували при 37°C в CO<sub>2</sub>-інкубаторі (Jouan, Франція) з 5% CO<sub>2</sub> та 100% вологості у газовій фазі.

МТТ-реагент розчинений свіжому культуральному середовищі додавали до лунок з культурами піддослідних клітин після видалення агаризованого середовища. Інкубували впродовж 1-3 год залежно від типу клітин при 37°C в CO<sub>2</sub>-інкубаторі. Утворений формазан перерозчиняли у DMSO (DMSO, CARLO ERBA Reagents S A S, France) і кількісно визначали як показник оптичної густини на багатоканальному мікрофотометрі БіоТек 76883 (БіоТек, США) при довжині хвилі 630 нм.

Для визначення рівня продукування АФК застосовували фарбування клітин

пероксидспецифічним люмінесцентним зондом DHE. Для візуалізації функціональної активності макрофагів лінії J774,2 перед фотографуванням зразків клітинних культур макрофагів проводили пре-інкубацію з клітинами дріжджів *Saccharomyces pastorianus* (SafLager™ S-23, Fermentis, Німеччина) [168, 201].

Флюорохроми додавали до проб\клітин після видалення агаризованого середовища у кінцевій концентрації: Хехст 33342 (Hoechst 33342, Sigma, США) 0,2 – 0,5 (1,0) мкг/мл, DHE (DHE, Sigma, США) до кінцевої концентрації ~ 0,5 мкг/мл та інкубували 20-30 хв. Чим менша концентрація флюорохрому – тим довший час інкубації. Рекомендовані концентрації не потребували відмивання клітин перед переглядом на мікроскопі (Рис. 2.4).

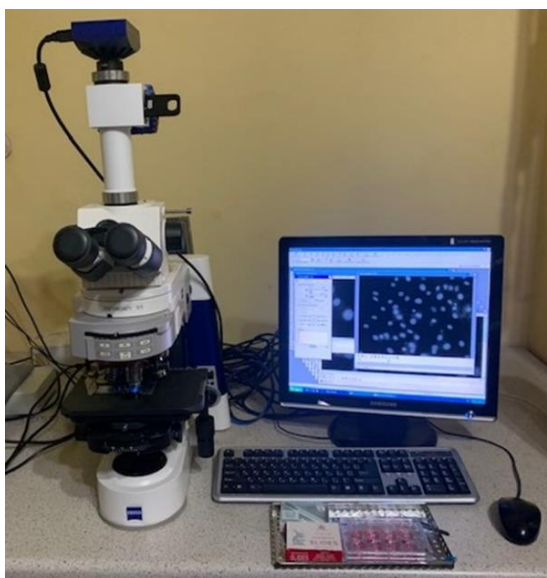


Рис. 2.4 Робота на люмінесцентному мікроскопі Zeiss AxioImager A1 (Carl Zeiss, Німеччина)

Перегляд піддослідних клітинних культур та попередню/проміжну оцінку виживаності клітин здійснювали на інвертованому світловому мікроскопі DELTA (DELTA Optical, China). Фотографування проводили на люмінесцентному мікроскопі Zeiss (Carl Zeiss, Німеччина) за допомогою камери AxioImager A1, яка входить у комплектацію мікроскопа, за збільшення ~400 разів у відповідних ділянках збудження та емісії (Рис. 2.4). Вміст ядра клітин фарбували ДНК-

специфічним флуоресцентним барвником Hoechst 33342, візуалізацію накопичення пероксидних радикалів здійснювали після додавання DHE [89].

## **2.2 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Клінічна частина дисертаційної роботи виконана з метою оптимізації запропонованого диференційного лікування та профілактики захворювань тканин пародонта за умов місцевого стрес-модулювальних порушень метаболізму під впливом незнімної ортодонтичної апаратури у пацієнтів із ЗЩА, які знаходяться в активному періоді ортодонтичного лікування.

Клінічний етап досліджень повною мірою відповідав загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої гідності усіх його учасників. Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи був відсутній. Дослідження проведене відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Учасники дослідження були поінформовані про всі аспекти, пов'язані з метою, задачами, методиками та очікуваною користю дослідження. Експериментальні дослідження на людині не застосовувались. Комісія з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького обговорила та схвалила протокол дослідження №9 від 21.12.2020 р.

### **2.2.1 Загальна характеристика обстежених ортодонтичних пацієнтів**

Клінічна частина роботи була побудована за принципом клінічного відкритого порівняльного проспективного дослідження. При обранні учасників дослідження керувались їхнім вихідним рівнем індивідуальної гігієни порожнини рота. Усі пацієнти були ознайомлені з дизайном і метою дослідження у письмовій та усній формі. Після роз'яснення та повного розуміння пацієнтами усіх етапів

співпраці, ними підписувалась індивідуальна форма інформованої згоди на участь у дослідженні.

На клінічному етапі роботи визначали поширеність ЗЩА на тлі захворювань тканин пародонта з ідентифікацією основних чинників ризику в розвитку та прогресуванні запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта до встановлення незнімної ортодонтчної апаратури. Також визначали рівень шкідливого впливу брекет-систем на тканини пародонта пацієнтів із ЗЩА, які перебували на різних термінах активного періоду ортодонтчного лікування. Загалом було обстежено 335 осіб обох статей віком від 20 до 35 років з різних стоматологічних установ м. Львова і Львівської області, які звернулись на кафедру ортодонції на базі Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького. Із загальної кількості обстежених ортодонтчних пацієнтів – у 220 осіб, у яких попередньо не проводилось ортодонтчне лікування, було діагностовано різні ЗЩА на тлі запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта.

Серед ЗЩА було діагностовано наступні патології прикусу – прогнатія (дистальний прикус), глибокий прикус, перехресний прикус, відкритий прикус, прогенія (мезіальний прикус) та прямий прикус – як різновид фізіологічного прикусу. Простежували також поєднані з патологією прикусу аномалії зубних рядів – порушене утворення зубних рядів, аномалії положення окремих зубів, скупчене положення зубів, вестибулярний та оральний оральний нахил зубів, мезіальний та дистальний нахил зубів, тортоаномалії, супра-та інфрапозиція зубів, діастеми і тремі.

Разом із встановленням діагнозу стосовно ЗЩА, у пацієнтів були виявлені наступні захворювання тканин пародонтального комплексу: катаральний гінгівіт, гіпертрофічний гінгівіт, виразковий гінгівіт, генералізований пародонтит початкового-I, II та III ступенів тяжкості, а також на їх тлі – рецесії ясен (одиночні та множинні), неправильно розташовані вуздечки верхньої і нижньої губи, мілкий присінок.

Інші 115 пацієнтів із ЗЩА, які знаходились на різних термінах активного

періоду ортодонтичного лікування, звернулись за консультативною допомогою з приводу ускладнень у тканинах пародонтального комплексу внаслідок стрес-модулювального місцевого впливу брекет-систем та ушкодженнями тканин пародонта, що виникли у зв'язку з втратою ремісії, отриманої у результаті пародонтального доортодонтичного лікування. Серед захворювань тканин пародонта у пацієнтів діагностували катаральний та гіпертрофічний гінгівіт, ХГП початкового-І, І ступеня тяжкості, локальний пародонтит початкового-І та І ступеня тяжкості, рецесії ясен.

### **2.2.2 Клінічні та параклінічні методи дослідження**

Обстеження пацієнтів починали зі збирання скарг, анамнезу, наявності або відсутності супутніх і/або перенесених соматичних захворювань. Стоматологічне обстеження включало зовнішній огляд, при якому візуально оцінювали конфігурацію обличчя, стан шкірних покривів і червоної облямівки губ. Проводили пальпацію регіонарних лімфатичних вузлів. Огляд порожнини рота проводили за стандартною методикою: оцінювали стан слизової оболонки губ, присінку, анатомо-топографічні особливості – глибину присінку і прикріплення вуздечок губ і язика, наявність тяжів, конфігурацію піднебіння. Проводили огляд зубів, зубних рядів та альвеолярних відростків. Реєстрували наявність реставрацій, каріозних порожнин та ускладненого карієсу. Оцінювали прикус, форму та положення окремих зубів, наявність для них місця в зубному ряді. Встановлювали форму, розміри і розташування окремих зубів; простежували наявність місця у зубному ряді, характер перекриття у фронтальній ділянці; величину сагітальної і вертикальної щілин. Відстань між ріжучими краями різців верхньої щелепи і вестибулярною поверхнею різців нижньої щелепи заміряли штанген циркулем. Прикус визначали за напрямом трьох площин: сагіталі, вертикалі та горизонталі; встановлювали наявність або відсутність фіксованої висоти прикусу. Діагностику зубощелепних аномалій проводили за класифікацією Д.А. Калвеліса [48].



Дані обстеження кожного пацієнта фіксували в амбулаторній карті стоматологічного хворого, у спеціальній розробленій карті-протоколі ортодонтичного пацієнта. Діагностику захворювань тканин пародонта проводили за класифікацією Данилевського М.Ф. та співавт. (1994) на основі збирання анамнезу та клініко-рентгенологічної оцінки стану тканин пародонта [17]. Зондування клінічних кишень здійснювали на 6-ти поверхнях усіх зубів пародонтальним зондом з кулькою на верхівці (Hu-Friedy), враховуючи глибину зондування та рівень клінічного прикріплення [17].

Рентгенологічне дослідження щелепних кісток проводили за допомогою внутрішньо-ротової та панорамної рентгенографії на апараті «VillaRotograPH-D» (Italy). Оцінювали структуру, форму і висоту міжальвеолярних перегородок, виразність кортикальної пластинки та стан губчастої кістки альвеолярних відростків щелеп; встановлювали тип резорбції кісткової тканини.

У даному дослідженні обрали індекси, які мають, на наш погляд, достатній прогностичний вектор. У першу чергу, це Індекс кровоточивості **ВОР** (Bleeding on Probing, Ainamo & Bay 1975) [97, 192] та Індекс зубної бляшки у міжзубних проміжках (**API** – Approximal Plaque Index, Lange D.E., Plagmann H., 1977) [192, 236]. З метою оцінки швидкості втрати ремісії та для визначення локалізації і тяжкості запалення тканин ясен при симптоматичному гінгівіті розраховували Гінгівальний індекс (Gingival Index (**GI**), J. Sillness, H. Loe, 1967) [192].

Упродовж дослідження реєстрацію даних, отриманих у результаті пародонтального обстеження проводили шляхом співставлення клінічних фото, діагностичних моделей, створених онлайн електронних пародонтальних карт та даних рентгенографії. Після усіх обстежень та встановлених діагнозів із 220 ортодонтичних пацієнтів було обрано 118 осіб обох статей віком від 20 до 35 років із ЗЩА на тлі ХГП початкового-I ступеня тяжкості, які потребували ортодонтичного лікування з допомогою брекет-систем. Для лікування пацієнтів поділили на основну групу – 60 осіб і групу порівняння – 58 осіб (обґрунтування розпрацьовання ЛПК для основної групи наведено у розділі 4.1).



### 2.2.3 Біохімічні методи дослідження рівня КА та АА, СОД та ЛДГ у ротовій рідині ортодонтичних пацієнтів

У даній роботі проведені дослідження рівнів таких прогностичних маркерів як КА та АА, СОД та ЛДГ ротової рідини ортодонтичних пацієнтів. Пацієнти обох груп (основної – 60 осіб і групи порівняння – 58 осіб, яким було рекомендовано за день до взяття матеріалу уникати інтенсивних фізичних навантажень) зранку натще у стоматологічному кріслі упродовж 5-7 хв спльовували накопичену нестимульовану ротову рідину у стерильні одноразові мірні контейнери до отримання необхідної для дослідження кількості (2-3 мл). Контейнери відразу відправляли на аналіз [3, 49].

**Каталазну активність (КА)** визначали методом, який базується на здатності  $H_2O_2$  утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення перекисних сполук молібдену залежить від кількості  $H_2O_2$  в розчині. Каталаза розкладаючи пероксид водню, зменшує інтенсивність забарвлення у пробах. Використовували наступні реактиви: 0,03% розчин  $H_2O_2$  при 240 нм (оптична густина 0,432); 4% розчин молібдату амонію; 0,05 М трис-НСІ буфер (рН 7,8). Інтенсивність забарвлення «холостої» та «дослідної» проб визначали спектрофотометрично на багатоканальному мікрофотометрі «Plate Reader БіоТек» 76883 (БіоТек, США) при довжині хвилі 410 нм проти «контрольної» проби [1, 3].

Каталазну активність визначали за формулою 2.6:

$$(\max E_x - \text{зразок } E_x) / \max E_x * 100 = \text{одиниці КА (каталазна активність)} \quad (2.6)$$

Еталонні показники норми КА у ротовій рідині становлять близько 180-200 Од/мл [1, 3].

У фаховій літературі на роль маркера стресорного напруження пропонується слинна  $\alpha$ -амілаза, секреція якої у ротову рідину регулюється  $\beta$ -адренергічною стимуляцією [56, 67]. **Амілазну активність (АА)** у ротовій рідині визначали за модифікацією методу Вольгемута, що ґрунтується на здатності амілази розщеплювати (гідролізувати) крохмаль. У ході роботи виявляли мінімальну кількість ферменту, здатного повністю розщеплювати 1 мл 0,1 %-го розчину

крохмалю. Цю кількість ферменту приймали за одиницю АА. АА виражали в кількості 0,1%-го розчину крохмалю у мілілітрах, яку може розщепити (гідролізувати) 1 мл ротової рідини при температурі 37°C впродовж 30 хв. За клінічної норми АА ротової рідини –  $A = 160-320$  одиниць згідно стандартної методики. Нами, для розрахунку АА, враховувалося розведення ротової рідини в останній пробірці, де відбувався гідроліз крохмалю (пробірка №4) [56, 67, 215]. Спектрофотометрично визначали оптичну густину ( $E_x$ ) при 490 нм, складали пропорцію та розраховували АА: екстинкцію зразка («дослідна» проба –  $E_x$ ) віднімали від значення екстинкції чистого крохмалю у пропорційному розведенні («холоста» проба –  $\max E_x$ ), ділили на це значення ( $\max E_x$ ), щоб отримати пропорцію і множили на коефіцієнт 160 (160 – коефіцієнт розведення ротової рідини, при якій фіксується достовірне розщеплення 1 мл 0,1 %-го розчину крохмалю).

Розрахунок проводили за формулою 2.7:

$$(\max E_x - \text{зразок } E_x) / \max E_x * 160 = \text{одиниці АА (амілазна активність)}, (2.7)$$

Інтенсивність забарвлення «холостої» та «дослідної» проб визначали спектрофотометрично на багатоканальному мікрофотометрі «Plate Reader БіоТек» 76883 (БіоТек, США) при довжині хвилі 410 нм проти «контрольної» проби [1, 3]. Еталонні показники норми АА у ротовій рідині становлять близько 10000 - 11000 Од/л [1, 3, 49].

Визначення активності **супероксиддисмутази (СОД)** ротової рідини проводили використовуючи наступні реактиви: - 0,15 М Na/K – фосфатний буфер (Ph = 7,8): інкубаційна суміш, приготована на Na/K –фосфатний буфер; 330 мг нітросинього тетразолію (НСТ) та 16 мкМ феназинметасульфату (ФМС), що готується на 0,15 М фосфатному буфері із додавання ЕДТА (рН 7,8); реагент 2: 98,5 мкМ NADH на трис-ЕДТА буфер (рН – 8,0). Перед визначенням додавали 55 мг ФМС, перемішували до його розчинення та профільтровували. Визначення активності ферменту базується на здатності СОД конкурувати з нітросинім тетразолієм (НСТ) за супероксидні аніони, що утворюються в результаті аеробної взаємодії 57 відновленої форми NADH (нікотинаміднуклеотид) і присутності

феназинметасульфату (ФМС). У результаті цієї реакції НСТ відновлюється з утворенням гідразинтетразолію. У присутності СОД відсоток відновлення НСТ зменшується. Проби центрифугували 10-30 хв при 3000 об/хв [3, 187, 197].

Розрахунок проводили за формулою 2.8:

$$[A] = \frac{E_{\text{хол}} - E_{\text{досл}}}{E_{\text{хол}}} \times 100\% \text{ [% блокування формазану]}, \quad (2.8)$$

де:  $E_{\text{хол}}$  – екстинція «холостої» проби;

$E_{\text{досл}}$  – екстинція дослідної проби.

Інтенсивність забарвлення «холостої» та «дослідної» проб визначали спектрофотометрично на багатоканальному мікрофотометрі «Plate Reader БіоТек» 76883 (БіоТек, США) при довжині хвилі 410 нм проти «контрольної» проби [1, 3]. Еталонні показники норми СОД у ротовій рідині становлять близько 30% [1, 3].

Автоматизований біохімічний аналіз **лактатдегідрогенази** (ЛДГ) проводили за допомогою аналізатора «Alinity c» (Abbott Laboratories, USA) із використанням набору реагентів «Lactate Dehydrogenase2 Reagent Kit» в лабораторії «UNILAB» LLC, (Ліцензія МОЗ України Серія АГ №597497 від 09.02.2012 р.). Референтними значеннями рівня ЛДГ, які спостерігаються у більшості здорових людей у сироватці крові, були 240-480 Од/л, у той час, як 135,0-214,0 Од/л – еталонні показники норми ЛДГ у ротовій рідині [72, 227].

### 2.3 Математично-статистичні методи

Отримані числові результати проаналізували з використанням статистичної обробки за загальноприйнятими методами. Створення та редагування первинної бази даних виконували в пакеті «Microsoft Excel». Статистичну опрацювання числових результатів проводили за допомогою стандартного пакету прикладних програм для медико-біологічних досліджень (STATISTICA 6,0) на персональному комп'ютері метод варіаційного аналізу використовували з визначенням середньої арифметичної величини ( $M$ ), середньої похибки середнього арифметичного ( $\pm m$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), критерій достовірності відмінностей ( $p$ ).

Ступінь достовірності ( $p$ ) отриманих результатів визначали за  $t$ -критерієм. Результати вважали достовірними при значеннях  $p < 0,05$ , при значеннях  $p < 0,01$  високодостовірними.

Перевірку відповідності отриманих даних до нормального закону розподілу проводили за критерієм Шапіро-Уїлкса. За умови відповідності нормальності розподілу достовірність отриманих відмінностей порівнюваних величин оцінювали з використанням критерія Ст'юдента або критерія Mann Whitney у випадках, коли мав місце непараметричний розподіл даних. За неправильного розподілу, дані наводилися у вигляді  $Me (Q1-Q3)$ , де  $Me$  – медіана та  $Q1-Q3$  верхній та нижній квартилі. За достовірні приймали зміни з рівнем значимості більш ніж 95 % ( $p < 0,05$ ) [16, 234].

Результати досліджень розділу 2 представлено у наступних публікаціях [80, 183, 186, 189, 192, 193].

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗЩА ДО- ТА У ПРОЦЕСІ АКТИВНОГО ПЕРІОДУ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

#### 3.1 Поширеність, структура та особливості перебігу захворювань тканин пародонта в пацієнтів із різними ЗЩА

За результатами обстеження 220 пацієнтів (112 жінок і 108 чоловіків віком від 20 до 35 років) із ЗЩА було встановлено, що патологія прикусу може виступати діагностичним маркером ризику розвитку захворювань пародонта. Серед обстеженої кількості пацієнтів простежували прямий прикус як різновид фізіологічного прикусу – 30,5%; прогнатія або дистальний прикус виявлялась у 21,8 % випадків, глибокий прикус – у 15 %. Перехресний прикус зустрічався у 13,2 %, відкритий прикус – у 11,4 %, а прогенія (мезіальний прикус) – у 8,1 % (Рис. 3.1).

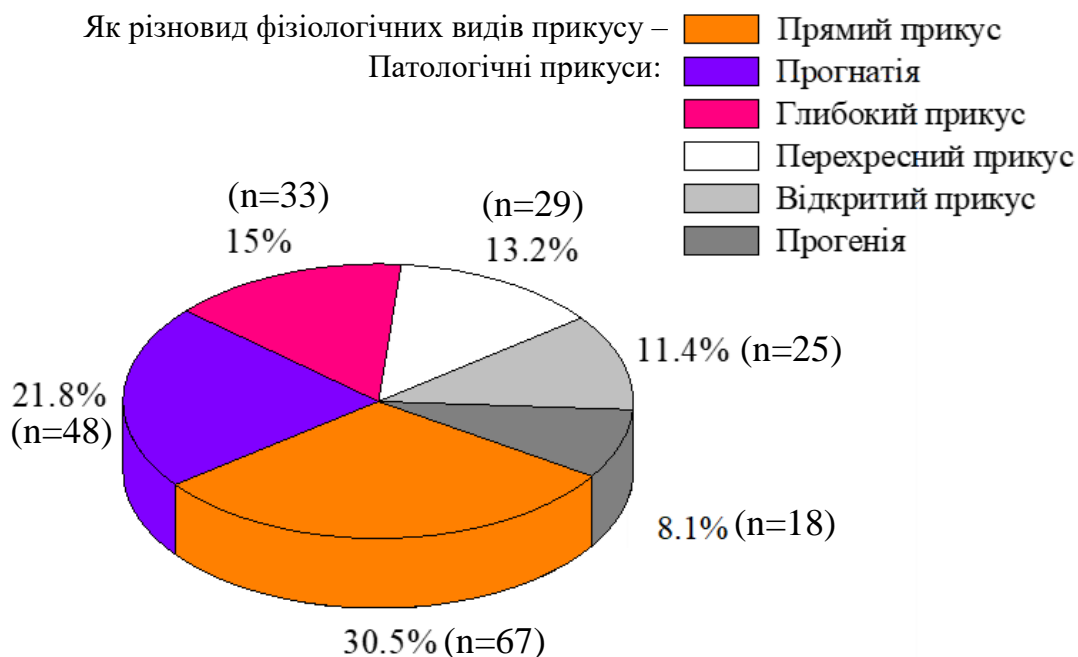


Рис. 3.1 Структура аномалій прикусу в пацієнтів із різними захворюваннями тканин пародонта

Найчастіше зустрічався прямий прикус (30,5%), який вважається різновидом фізіологічних видів прикусу (Рис. 3.1). Проте, характерне для нього змикання фронтальних зубів у більшості випадків зумовлює передчасне руйнування та стирання їх ріжучих країв. Це становить особливу небезпеку для пацієнтів із скомпроментованим пародонтальним статусом, оскільки призводить до формування травматичної оклюзії, вестибулярного нахилу зубів.

Разом з тим, в обстежених пацієнтів аномалії прикусу поєднувались із такими аномаліями положення зубів як вестибулярним і оральним, мезіальним та дистальним, тортоаномалією, супра-та інфрапозицією, а також діастемами, тремами і скупченням зубів.

Поряд із діагностованими ЗЩА у 220-ти пацієнтів встановлено різні прояви патології тканин пародонта у вигляді хронічного катарального гінгівіту (18,25 %), гіпертрофічного гінгівіту (3,64 %), виразкового гінгівіту (3,18 %), ХГП початкового-I ступеня тяжкості (53,6 %), II ступеня тяжкості (18,6 %) і III ступеня тяжкості (2,73 %) (Рис. 3.2).

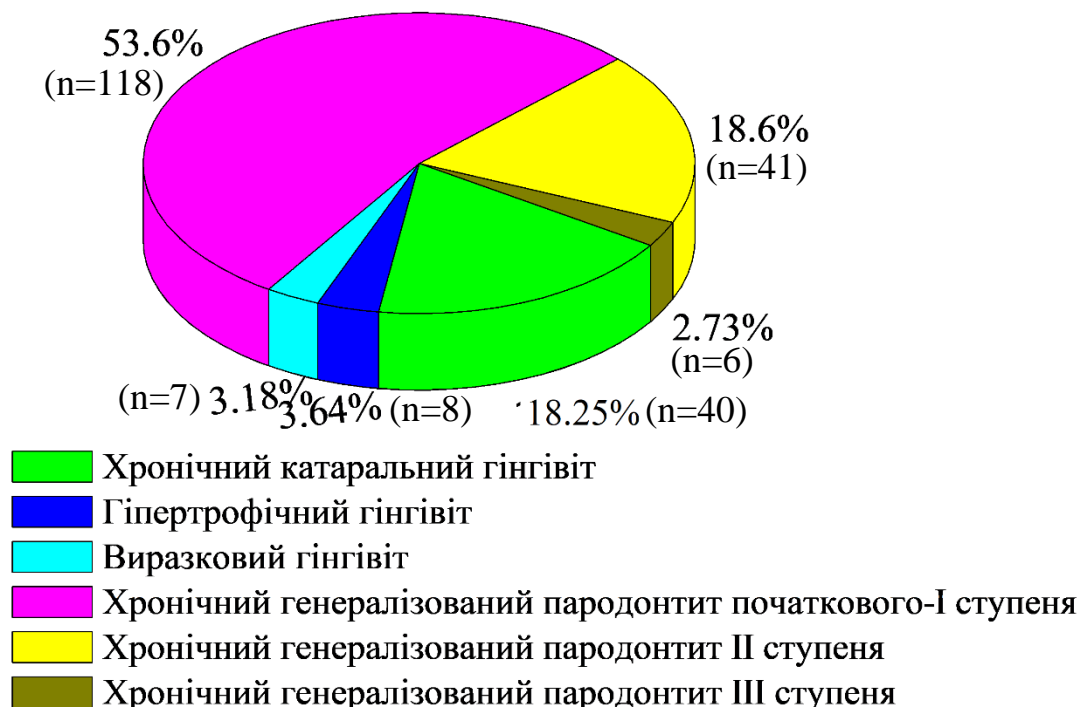


Рис. 3.2 Відсоток захворювань тканин пародонта у пацієнтів різного віку із зубощелепними аномаліями, у яких не проводилось ортодонтичне лікування

У результаті проведених обстежень був встановлений зв'язок між віком обстежених пацієнтів із ЗЩА, у яких не проводилось ортодонтичне лікування, та тяжкістю перебігу патології тканин пародонта (Таблиця 3.1, Рис. 3.3).

Таблиця 3.1

**Розподіл захворювань тканин пародонта в обстежених ортодонтичних пацієнтів залежно від віку (абс.)**

Захворювання тканин пародонта (n=220)	Вік обстежених пацієнтів		
	20-24 pp.	25-29 pp.	30-35 pp.
Хронічний катаральний гінгівіт (n=40)	29	8	3
Гіпертрофічний гінгівіт (n=8)	6	2	-
Виразковий гінгівіт (n=7)	6	1	-
ХГП початкового-І ступеня тяжкості (n=118)	40	50	28
ХГП II ступеня тяжкості (n=41)	-	27	14
ХГП III ступеня тяжкості (n=6)	-	1	5

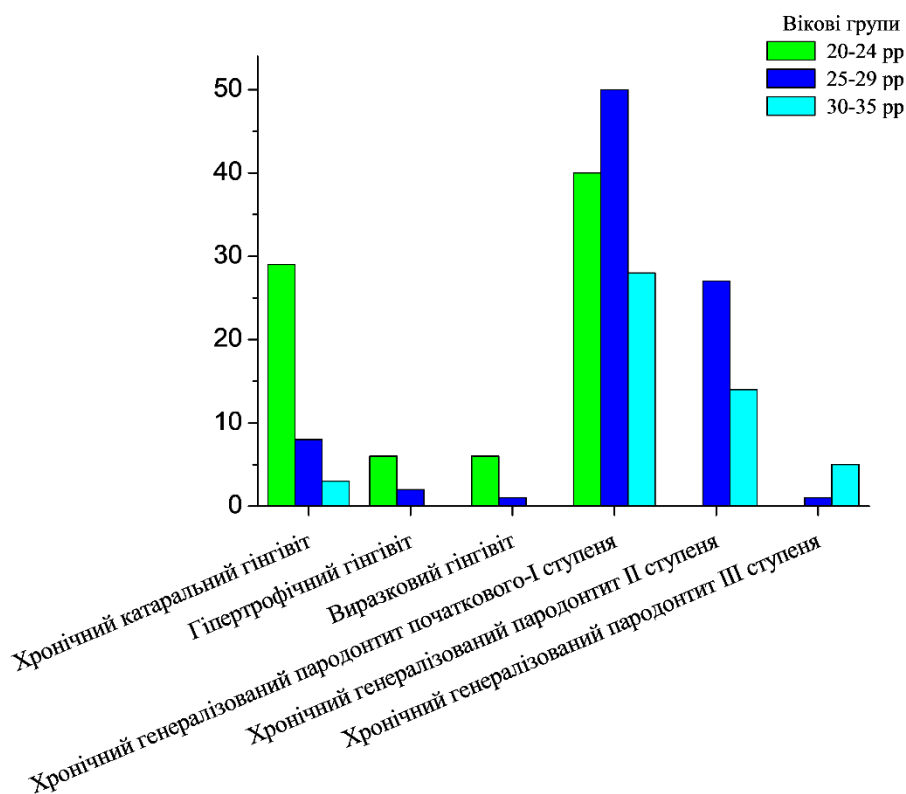


Рис. 3.3 Ситуаційний розподіл патології пародонта у пацієнтів із ЗЩА залежно від віку (абс.)

Отримані результати дозволили встановити найвищі показники серед захворювань тканин пародонта у пацієнтів із ЗЩА, що перебували у віковому проміжку 20-24 роки. Ними виявилися показники ХГП початкового-I ступеня тяжкості (40 осіб) та хронічного катарального гінгівіту (29 осіб). У пацієнтів віком 25-29 років найчастіше діагностували ХГП початкового-I ступеня (50 осіб) та ХГП II ступеня тяжкості (27 осіб). У пацієнтів віком 30-35 років теж переважав ХГП початкового-I ступеня тяжкості (28 осіб) та ХГП II ступеня (14 осіб).

*Хронічний катаральний гінгівіт* у 18,2% обстежених ортодонтічних пацієнтів вирізнявся тривалим млявим перебігом; скарги були виражені незначним чином. Запальний процес переважно обмежувався міжзубними сосочками і маргінальними яснами, рідше поширювався на всю альвеолярну частину ясен. Об'єктивно відзначали набряк, гіперемію, ціаноз ясен, їх потовщення та обмежені вогнища десквамації. Простежувались також поодинокі ерозії, переважно на верхівках міжзубних сосочків; механічне подразнення супроводжувалося



кровотечею. Внаслідок набряку ясен іноді створювалося враження наявності пародонтальних кишень, проте при зондуванні за допомогою пародонтального зонда цілість зубоясенного з'єднання була збережена. На вестибулярних та оральних поверхнях зубів виявляли підвищений вміст м'якого зубного нальоту (інколи зубна бляшка була забарвлена пігментами крові та харчовими барвниками). Пацієнти скаржилися на відчуття дискомфорту та уникали якісного індивідуального чищення зубів унаслідок незначної больової реакції та кровоточивості ясен (Рис. 3.4).



Рис. 3.4 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта Ш.А., 24 роки. Амбулаторна карта № 58871. Діагноз: А – глибокий прикус, вестибулярне положення зубів 2.3 та 4.3; скупченість зубів. Хронічний катаральний гінгівіт. Б – гіперемія та набряк ясен, наявність м'якої назубної бляшки

У 80% пацієнтів простежували наявність мінералізованих над'ясенних відкладень з орального боку у пришийкових ділянках фронтальних зубів, зокрема нижньої щелепи. Загальний стан пацієнтів не був порушеним. Огляд панорамних та прицільних рентген-знімків у 62% пацієнтів демонстрував відсутність патологічних змін кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп, а в 38% випадків простежувалися ознаки розволокнення та дестабілізації вершин міжзубних перегородок.

*Гіпертрофічний гінгівіт* у вигляді хронічного запального процесу в тканинах ясен простежували у 3,64 % пацієнтів. Перебіг даного захворювання супроводжувався проліферативними явищами. Гіпертрофія ясен охоплювала фронтальні ділянки верхньої та нижньої щелеп (ділянки зі скупченням зубів), а також фрагменти щелеп, відповідні аномальному співвідношенню, що створювало перевантаження, недовантаження або хронічну механічну травму тканин ясен. Локалізований процес з розростанням ясенних сосочків на обмежених ділянках верхньої і нижньої щелеп розвивався при порушеннях прикусу та аномаліях розташування зубів, їх скупченості. Перебіг патологічного процесу ускладнювався травматизацією слизової оболонки нависаючими краями реставрацій, нерационально виготовленими штучними коронками, що ускладнювалося виникненням гіпертрофічного папіліту. Найбільш частою локалізацією гіпертрофічного гінгівіту був ясенний край вестибулярної поверхні фронтальних зубів. Ясенні сосочки були набряклими, пухкими, іноді з ціанотичним відтінком, збільшені у розмірах з різко вираженою нерівномірною лінією фестончатого краю (Рис. 3.5).



Рис. 3.5 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта Н.А., 25 років. Амбулаторна карта № 59832. Діагноз: Звуження верхнього та нижнього зубних рядів, девіація нижньої щелепи вліво. Гіпертрофічний гінгівіт (фіброзна форма). Збільшення тканин ясен та колбоподібне їх потовщення з вестибулярного боку

Характер скарг пацієнтів визначався ступенем вираженості гіпертрофічного гінгівіту (легка, середня, тяжка). При набряковій (гранулюючій) формі скарги були, в основному, на неприємний запах з порожнини рота, на розростання ясен, їх свербіння, кровоточивість і біль, що підсилювалися під час прийому їжі та значно утруднювали акт жування. Унаслідок надмірного розростання тканин ясен визначалися хибні ясенні кишені, заповнені м'якими відкладеннями і своєрідним трансудатом, проте зубо-ясенне з'єднання було цілісним.

При фіброзній формі гіпертрофічного гінгівіту перебіг патологічного процесу був доброякісним. Пацієнти зазвичай скаржилися на незвичайні вигляд і форму ясен (при середньому і тяжкому ступенях). При легкому ступені гіпертрофічного гінгівіту ясенні сосочки мали нормальний колір або ж виглядали блідіше за здорові ділянки. Ясна, щільно прилягали до поверхні зубів, не кровоточили, хоча були деформованими і збільшеними у розмірі. При скупченості зубів переважав середній і тяжкий ступінь з характерними значними розростаннями ясен, що були однаково виражені як з вестибулярної, так і язикової поверхні зубів.

Перебіг *виразкового гінгівіту* на тлі ЗЩА був зумовлений додатковим впливом таких місцевих пошкоджувальних факторів як зубні відкладення, залишки коренів зубів, каріозні порожнини, неякісні реставрації та ортопедичні конструкції, утруднене прорізування восьмих зубів (перикоронарит). Пусковим механізмом розвитку цього захворювання на тлі несприятливої ситуації в порожнині рота ймовірно може виступати травмування ясен з порушенням цілісності епітелійного покриву, що зумовлювало активізацію фузо-спірилярного симбіозу. У 3,18 % ортодонтичних пацієнтів діагностували гострий виразковий гінгівіт, який супроводжувався інтенсивними болями, сухістю та печінням у яснах, неприємним запахом з порожнини рота, неможливістю приймати їжу, кровоточивістю ясен, гіперсалівацією (Рис. 3.6). Інтоксикаційний синдром проявлявся такими ознаками загального нездужання як головний біль, порушення сну, підвищення температури тіла до 38-39°C.

Об'єктивно регіонарні лімфатичні вузли були збільшеними, м'якої консис-

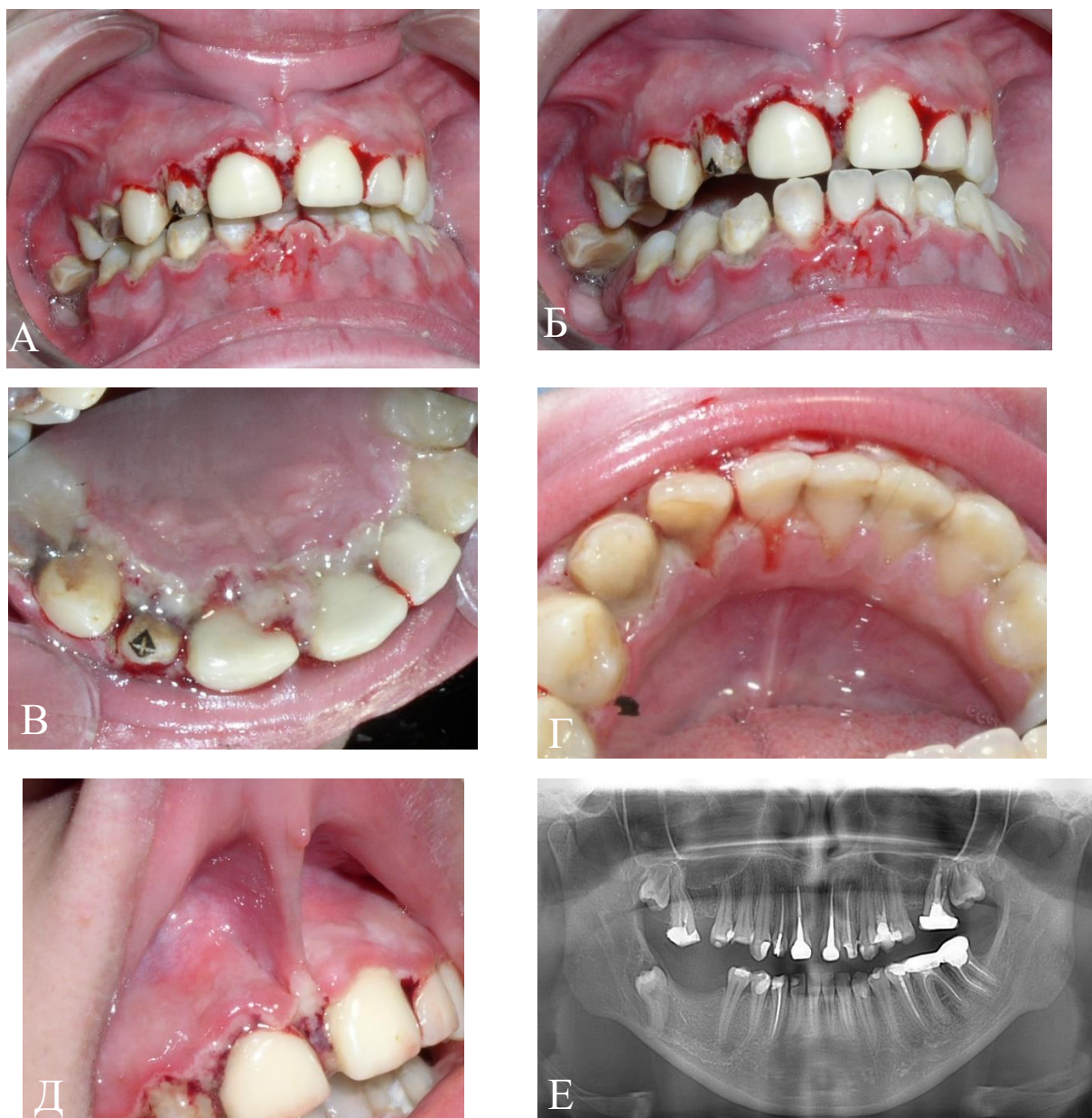


Рис 3.6 Фото вестибулярної та оральної поверхні зубів і ясен та панорамної Rtg-графії пацієнтки А.А., 20 років. Амбулаторна карта № 1/45193. Діагноз: Глибокий прикус. Діастема на верхній щелепі. Вторинна адентія зубів 1.6, 2.6, 4.6 та 4.7. Низьке прикріплення вуздечки верхньої губи. Гострий виразковий гінгівіт (тяжкий ступінь). А, Б, В, Г – ясна набряклі, кровоточиві; вздовж ясенних сосочків з охопленням маргінального та альвеолярного краю ясен – некротична облямівка зі смужками білувато-сірого нальоту; Д – некроз ясенних сосочків 1.2, 1.1, 2.1, 2.2 зубів; Е – дрібнопетлиста структура губчастої кістки, збереження висоти міжальвеолярних перегородок та цілісності компактної пластини; ретенція зубів 1.8, 2.8 та 4.8



тенції та болючими при пальпації; вздовж вершин ясенних сосочків з охопленням маргінального та альвеолярного краю ясен виявлялися смужки білуватого та брудно-сірого нальоту, який легко знімався з оголенням виразкової, різко болючої та кровоточивої поверхні. Ясенні сосочки втрачали свою форму, набували вигляду рівномірно зрізаних поверхонь з явищами некрозу аж до їх основи. Між ушкодженими та незміненими яснами в окремих випадках виявлялася чітка демаркаційна лінія. Слизова оболонка ясен була гіперемованою та набряклою з відкладанням зубних напластунків різної інтенсивності (Рис. 3.6).

На Рис. 3.7 – порожнина рота пацієнтки Р.Н. з мезіальним прикусом (прогенія), який констатували у 8,18% обстежених. У даному клінічному випадку перебіг виразкового гінгівіту ускладнився втратою м'яких тканин ясен в ділянці зубів 1.2, 1.1, 2.1 з оголенням частини коренів зазначених зубів та прогресуючою деструкцією кістки альвеолярного відростка верхньої щелепи.



Рис. 3.7 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнтки Р.Н., 34 роки. Амбулаторна карта № 1/9317. Діагноз: Мезіальний прикус (прогенія). Локальний виразковий гінгівіт (некротичний пародонтит) із оголенням поверхні коренів зубів 1.2, 1.1, 2.1 та частини альвеолярного відростка. Множинні рецесії I та II класу

Пребіг *генералізованого пародонтиту початкового-I ступеня тяжкості*, що був діагностований у більш як половини обстежених ортодонтичних пацієнтів (53,6 %), характеризувався кровоточивістю ясен та в окремих випадках – неприємними

відчуттями у тканинах пародонтального комплексу. Проте 89 % пацієнтів не висловлювали скарг. Об'єктивно виявляли симптоматичний гінгівіт, гіперемію ясенних сосочків та маргінального краю ясен, набряк, відкладання м'яких та мінералізованих над- та під'ясенних напластувань; рухомість зубів була відсутня (Рис. 3.8).



Рис. 3.8 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів і ясен та панорамної рентгенографії пацієнта К.О., 29 років. Амбулаторна карта № 1/32878. Діагноз: Скупчення верхніх та нижніх фронтальних зубів. ХГП початкового-І ступеня тяжкості; А, Б – ясна набрякли, дещо гіперемовані; при скупченому положенні нижніх фронтальних зубів, простежуються несприятливі топографо-анатомічні

співвідношення: ясна втратили гірляндоподібну форму, міжзубні сосочки гіпертрофувалися; множинні рецесії зубів 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 2.3, 2.4, 2.5, 3.1, 3.3, 4.1, 4.3, 4.4; В, Г – візуалізація назубних м'яких відкладень та надмірного формування над- і під'ясенних мінералізованих напластувань з язикового боку за допомогою розчину-релєлятора; Д – розволокнення вершин окремих міжальвеолярних перегородок; початкова втрата їх висоти в ділянках молярів верхньої щелепи

Під час зондування пародонтальних кишень виявляли як часткове порушення цілісності зубоепітеліального прикріплення, так і пародонтальні кишень глибиною, в середньому, 1-3 мм, заповнені незначним серозно-гнійним ексудатом. Рентгенологічно простежували розширення періодонтальної щілини навколо шийок зубів, з деструкцією компактної пластинки на верхівках міжзубних альвеолярних перегородок, що місцями завершувалась їх резорбцією в межах до 1/3 висоти; остеопоротичні явища (Рис. 3.8).

Клінічна картина *хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості*, діагностованого у 18,6% випадків, характеризувалася симптоматичним гінгівітом (катаральним, атрофічним та гіпертрофічним), наявними над- і під'ясенними зубними відкладеннями, з оголенням коренів окремих зубів на 1-4 мм. Глибина пародонтальних кишень сягала 4,5-5 мм, зуби мали рухомість I-II ступеня. Рентгенологічно простежували наявність змішаного (вертикально-горизонтального) типу резорбції до 1/2 довжини коренів зубів з остеопорозом губчастої речовини альвеолярного відростка, розширенням періодонтальних щілин та утворенням вертикальних кісткових кишень.

Клінічна картина *хронічного генералізованого пародонтиту III ступеня* (діагностованого у 2,73 % випадків) теж характеризувалася аналогічними проявами симптоматичного гінгівіту, над- і під'ясенними зубними напластуваннями, зі значним оголенням коренів зубів та глибиною пародонтальних кишень більш ніж 5-6 мм. Рухомість зубів становила II-III ступінь. Рентгенологічно – змішаний (вертикально-горизонтальний) тип резорбції більш як 1/2 довжини коренів зубів, остеопороз губчастої речовини альвеолярного відростка, розширення

періодонтальної щілини, утворення глибоких вертикальних кісткових кишень (Рис. 3.9).

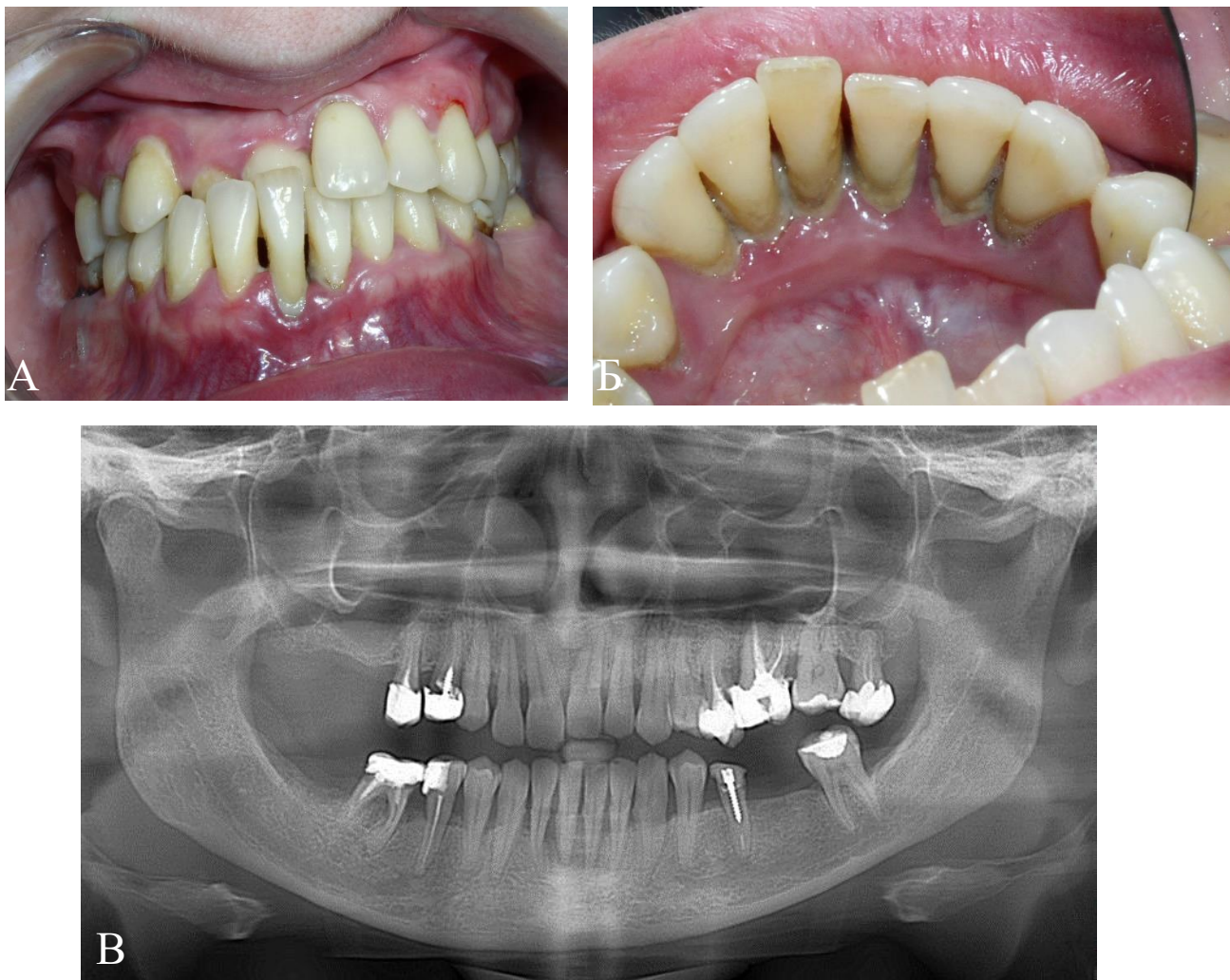


Рис. 3.9 Фото вестибулярної і язикової поверхні зубів і ясен та панорамної рентгенографії пацієнтки Д.О., 33 роки. Амбулаторна карта № 1/41137. Діагноз: Вкорочення верхнього зубного ряду справа. Піднебінне положення зубів 1.1 та 1.2. ХГП II-III ступеня тяжкості на тлі ЗЩА; А – набряк та гіперемія ясен; множинні рецесії; зворотнє перекриття зубів 1.1 та 1.2; Б – відкладання під'ясенного каменя, ознаки зниження рівня та виразкування ясенного краю, гноетеча з пародонтальних кишень; В – змішаний (вертикально-горизонтальний) тип резорбції більш як  $\frac{1}{2}$  довжини коренів зубів; вертикальні кісткові кишени різної глибини в ділянці зубів 1.2, 2.2, 2.6, 2.7, 4.1 та 4.6

Аналіз різних *супутніх чинників місцевого характеру*, які в обстежених ортодонтичних пацієнтів молодого віку без соматичної патології могли бути



потенційною причиною виникнення і поглиблення перебігу захворювань тканини пародонта на тлі ЗЩА, дозволив виділити наступні:

1) *Низький рівень індивідуальної гігієни порожнини рота.* При огляді тканин пародонта у пацієнтів з гінгівітом і пародонтитом виявляли типову набряклість і застійну гіперемію міжзубних сосочків, в окремих випадках – гіперемію ясенного краю фронтальної ділянки зубів верхньої і нижньої щелеп з надмірним відкладанням м'яких та мінералізованих напластувань. У пацієнтів із аномаліями положення зубів та скупченістю частіше виявляли накопичення харчових залишків у міжзубних проміжках і погіршення гігієнічного догляду за зубами. Серед усіх обстежених 87 % пацієнтів з анамнезу повідомили, що на стоматологічному прийомі їм ніколи не застосовували барвників зубного нальоту та не проводили мотиваційних бесід щодо індивідуальної та професійної гігієни порожнини рота з підбиранням індивідуальних гігієнічних засобів, зокрема засобів інтердентальної гігієни.

2) *Звичка жування їжі на одній стороні щелеп.* На молярах верхньої і нижньої щелеп тієї сторони, яка не брала участь у жуванні, простежувались надмірні м'які та мінералізовані над- і під'ясенні відкладення; ясна були гіперемовані, набряклі, рясно кровоточили при зондуванні, а також самовільно (з анамнезу) та під час проведення професійної гігієни та застеування протоколу SRP (Scaling & Root Planing), (Рис. 3.10).

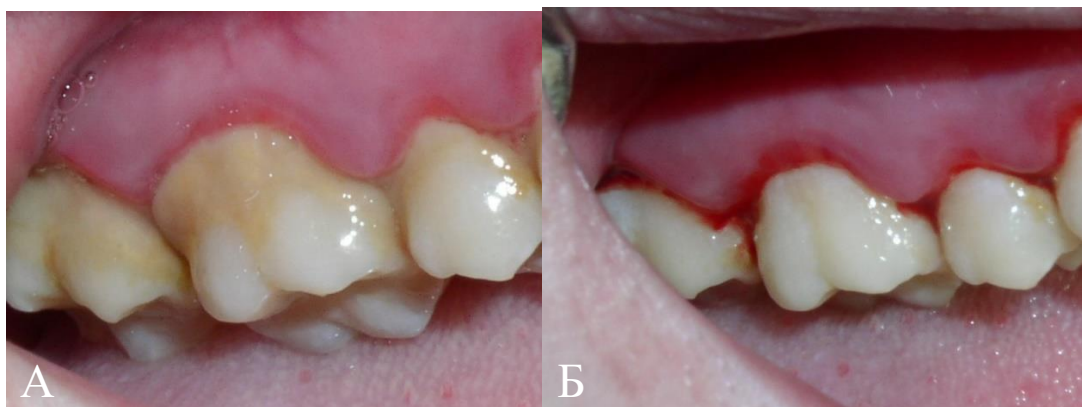


Рис. 3.10 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен в ділянці зубів 1.5, 1.6 та 1.7 пацієнтки Г.М., 20 років. Амбулаторна карта №1/21435. Діагноз: ХГП початкового-

I ступеня тяжкості на тлі ЗЩА: А – надмірне відкладання м'яких та мінералізованих над- і під'ясенних відкладень у пришийковій ділянці зуба 1.6 (глибина пародонтальної кишені становила 3 мм) внаслідок тривалого жування на одній стороні щелеп; Б – кровотеча з ясен під час зняття під'ясенних відкладень у рамках проведення протоколу SRP

У пацієнтів таке явище зазвичай було зумовлене наявністю нелікованих каріозних порожнин, хронічного перебігу ускладненого карієсу та захворювань пародонта запального та дистрофічно-запального характеру, що обов'язково передбачало проведення якісної санації порожнини рота з усуненням таких ускладнень перед ортодонтичним лікуванням.

3) *Аномалії прикріплення вуздечок верхньої та нижньої губи.* Неправильне розташування вуздечки на тлі ЗЩА зумовлювало розвиток в ортодонтичних пацієнтів, у першу чергу, папіліту і катарального гінгівіту (Рис. 3.11).

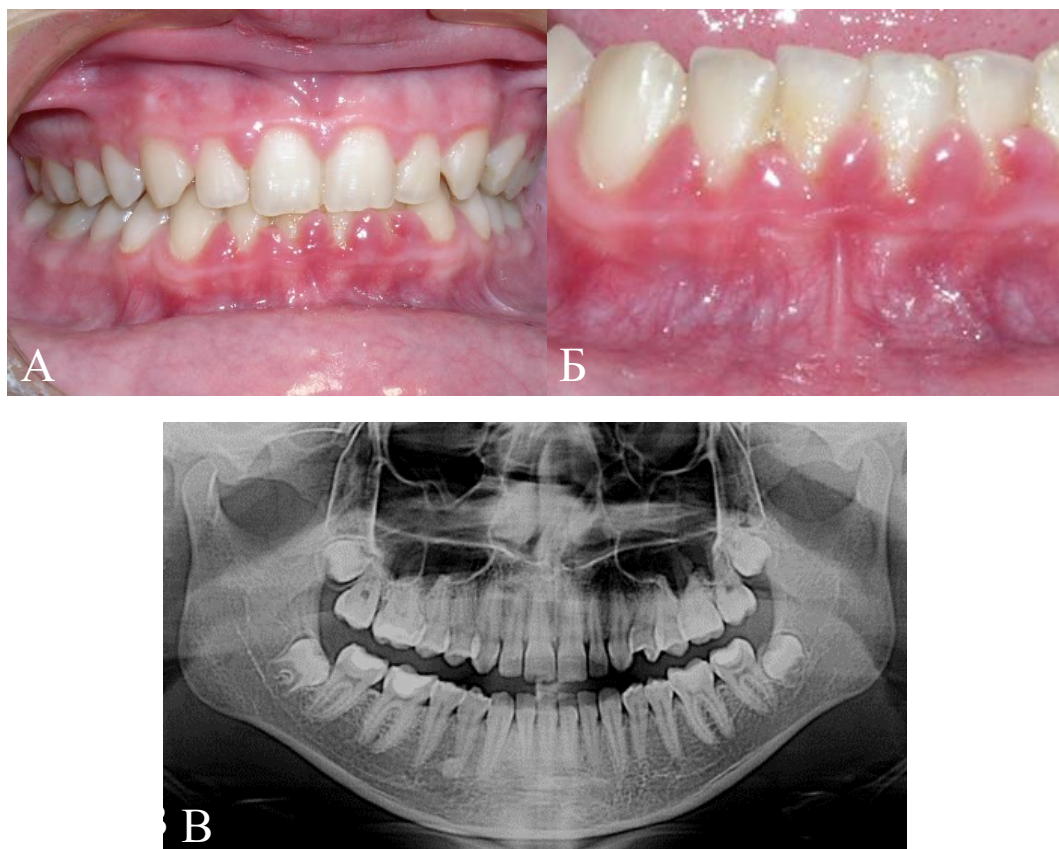


Рис. 3.11 Фото вестибулярної поверхні зубів і ясен та панорамної рентгенографії

пацієнтки Б.І., 20 років. Амбулаторна карта № 1/13165. Діагноз: Глибокий прикус. Хронічний катаральний гінгівіт; А – колбоподібне потовщення міжзубних сосочків з вестибулярного боку в ділянці нижніх фронтальних зубів; Б – гіперплазія міжзубних сосочків зубів 3.2, 3.1, 4.1 та 4.2 на тлі високого прикріплення вуздечки нижньої губи; В – на рентгенограмі простежується збережена висота більшості міжзубних перегородок молярів і премолярів та цілісність їх компактної пластини; в ділянці фронтальних зубів верхньої і нижньої щелеп в кістковій тканині перегородок – незначна дестабілізація, що потребує негайних пародонтологічних (ініціальна пародонтальна терапія і пластика вуздечки) та ортодонтичних втручань

У разі відсутності вчасної діагностики та комплексного лікування, патологічний процес активно прогресував у локалізованій пародонтит різного ступеня тяжкості або ж відбувалась атрофія тканин ясен в ділянці, як правило, нижніх центральних різців з формування рецесій різного класу (Рис. 3.12 та Рис. 3.13).



Рис. 3.12 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта Ш.В, 26 років. Амбулаторна карта № 1/25295. Діагноз: Скупчення фронтальних зубів верхньої щелепи. Вестибулярне положення зуба 1.3. Хронічний катаральний гінгівіт; локалізований пародонтит I ступеня тяжкості в ділянці зубів 3.1 і 4.1; А – в ділянці зубів 3.1 і 4.1 – ознаки виразкування ясен вздовж маргінального краю з набряком та гіперемією; Б – високе прикріплення вуздечки нижньої губи





Рис. 3.13 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів та ясен, прицільної та панорамної рентгенографії пацієнтки О.М., 34 роки. Амбулаторна карта № 1/44578. Діагноз: Діастема верхньої та нижньої щелеп. Зворотні змикання зубів 1.5 та 2.5. ХГП I ступеня тяжкості; локалізований пародонтит III ступеня в ділянці

зубів 3.1 та 4.1; А, Б – набряк та гіперемія ясен; масивні відкладення зубного каменя на вестибулярній та язиковій поверхні фронтальних зубів; В – аномальне прикріплення вуздечки нижньої губи; Г – на прицільному Rtg-знімку – втрата кісткової тканини більш як на 2/3 довжини коренів зубів 3.1 і 4.1; на внутрішніх поверхнях зазначених зубів проглядаються масивні одонтоліти; Д – на панорамній рентгенографії – відсутність зубів 3.6 і 4.6; переважно горизонтальний тип деструкції альвеолярної кістки з усіченням вершин та втратою висоти міжальвеолярних перегородок та їх компактної пластинки; Е – нанесення ревелатора для візуалізації назубних відкладень; Є – вигляд поверхні коренів зубів 3.1 і 4.1 безпосередньо після протоколу SRP

У 34-х річної пацієнтки О.М. (Рис. 3.13), аномалія вуздечки нижньої губи (Рис. 3.13 – В), що не була вчасно хірургічно скоригована, з віком призвела до розвитку локалізованого пародонтиту III ступеня в ділянці зубів 3.1 і 4.1, для якого у цьому клінічному випадку характерними є симптоматична рецесія ясен у результаті глибше розташованої кісткової тканин пародонта (Рис. 3.13 – Г). Це зумовило оголення цементу коренів зубів 3.1 і 4.1 більш як на  $\frac{1}{2}$  їх довжини та появу рухомості I-II ступеня. При цьому коронки центральних різців після зняття назубних відкладень виглядають довгими у порівнянні з боковими різцями, що пояснюється втратою тканин у зв'язку з натягненням волокон вуздечки, що прикріплена впритул до ясенного краю з формуванням локальної ретракції ясен (Рис. 3.13 – Є).

4). *Міlkий присінок порожнини рота.* В обстежених нами ортодонтичних пацієнтів за наявності міlkого присінку, прикріплені ясна були представлені вузькою смужкою шириною 1-3 мм. При мимічних рухах та при вживанні їжі у таких пацієнтів виникають сили натягу, що призводять до атрофії ясенного краю. Ретракція ясен також була вираженою в ділянці усіх нижніх різців на тлі відсутності скарг оскільки запальні зміни або не простежувалися взагалі, або були зовсім незначними. При відтягуванні нижньої губи вімічалось побіління ясенного краю.

5). *Діастема і тремі.* Серед обстежених пацієнтів із ЗЩА у 54 % осіб із захворюваннями тканин пародонта діагностовано тремі і діастеми, які найчастіше виникали при неправильному розташуванні вуздечок губ, були спричинені спадковими факторами, або ж були набутими унаслідок видалення зубів (Рис. 3.14, Рис. 3.15, Рис. 3.16).



Рис. 3.14 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта Б.Т., 21 рік. Амбулаторна карта № 1/44358. Діагноз: Діастема на нижній щелепі; тортоаномалія зуба 1.1. ХГП початкового-І ступеня тяжкості, симптоматичний гінгівіт; порушений рельєф маргінальних ясен; колбоподібне потовщення міжзубних сосочків та папіліт в ділянці зубів 3.2 і 3.3; значний набряк і гіперплазія сосочків; глибина пародонтальних кишень в межах 2-3 мм

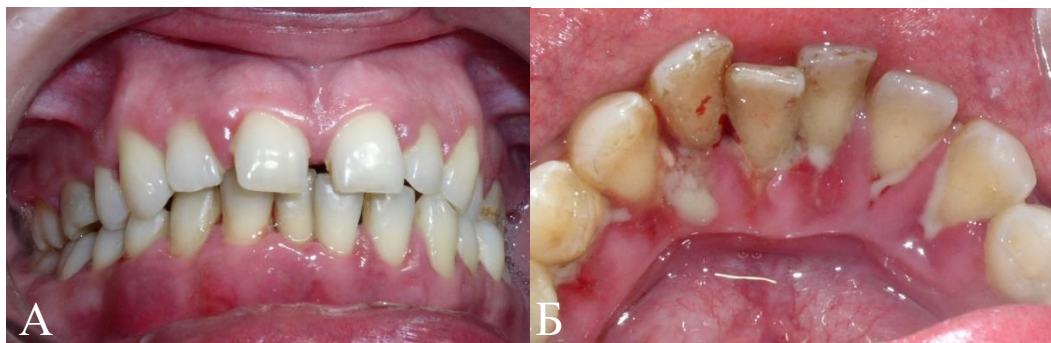






Рис. 3.15 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів та ясен пацієнтки С.М., 34 роки. Амбулаторна карта № 1/44484. Діагноз: Діастема і тремі на верхній щелепі; скупченість фронтальних зубів нижньої щелепи. ХГП II-III ступеня; А – набряк ясен, гіперплазія ясенних сосочків; Б – вигляд з язикового боку – набряк, виразкування ясенного краю, рясна гноєтеча з пародонтальних кишень (середня глибина 7-9 мм); В – деструкція кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп на 1/2-2/3 довжини коренів; ретенція зуба 1.5; аномальне розташування зуба 3.8



Рис. 3.16 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта П.О., 32 роки. Амбулаторна карта № 1/39266. Діагноз: Діастема та тремі на верхній щелепі. Скупченість нижніх фронтальних зубів. Хронічний катаральний гінгівіт

б) *Наявність та роль зубощелепних аномалій і деформацій у розвитку захворювань тканин пародонта.* У 65% обстежених пацієнтів на тлі різних ЗЩА простежували функціональне перевантаження окремих груп зубів або однієї зі стінок лунки зуба, що зумовлювало негативний вплив на перебіг захворювань тканин пародонта. При піднебінному положенні верхніх різців (різця) нижні різці отримували незвичне для них навантаження у горизонтальному напрямку, що призводило до атрофії ясен, а пізніше і до прогресуючої резорбції кісткової тканини з вестибулярної сторони в ділянці нижніх різців (див. Рис. 3.13). При втраті кількох зубів решта зубів знаходилися у стані тривалого функціонального перевантаження. При відсутності своєчасного лікування та протезування це призводило до розвитку пародонтиту різного ступеня тяжкості.

При глибокому прикусі, поширеність якого становила 15% серед усіх обстежених (див. Рис. 3.1), перевантаження припадало лише на різці верхньої і нижньої щелеп. У зв'язку з тим, що ясна травмувалися при відкусуванні їжі та змиканні зубів, простежувався хронічний катаральний гінгівіт переважно у фронтальній ділянці обох щелеп (Рис. 3.17).



Рис. 3.17 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта Б.О. Вік 24 роки. Амбулаторна карта № 1/41856. Діагноз: Глибокий прикус, скупченість верхніх та нижніх фронтальних зубів. Хронічний катаральний гінгівіт. А, Б – глибокий прикус; ясна гіперемовані та набряклі

Глибокий травмуючий прикус в обстежених пацієнтів був поєднаний, в основному, з аномаліями II класу при порушеному різуче-горбковому контакті в



ділянці різців. Ймовірно, унаслідок цього простежувалося зубоальвеолярне видовження у фронтальній ділянці нижньої щелепи; збільшувався різцевий шлях та виникало істотне перевантаження тканин пародонта. При аномалії прикусу II класу 1-го підкласу простежували наявність хронічної травми пародонта з піднебінної сторони верхніх різців, при аномалії оклюзії II класу 2-го підкласу – у пришийковій ділянці з вестибулярної сторони нижніх різців, а інколи і з піднебінної сторони. Це проявлялося деструктивними процесами у тканинах пародонта: атрофією слизової оболонки, резорбцією кісткової тканини альвеолярного відростка.

При відкритому прикусі, який констатували у 11,4% обстежених пацієнтів (див. Рис. 3.1) і його поєднанням з іншими аномаліями простежувалися зміни в пародонті, що були пов'язані з функціональним недовантаженням. Це зумовлювало розвиток катарального гінгівіту (Рис. 3.18), а в окремих випадках гіпертрофічного гінгівіту та локалізованого пародонтиту в ділянці фронтальних зубів.



Рис. 3.18 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта Г.В., 20 років. Амбулаторна карта № 1/41219, 20 років. Діагноз: Відкритий прикус. Вторинна адентія зуба 2.2. Генералізований катаральний гінгівіт (хронічний перебіг); набряк

та гіперемія ясен на тлі не санованої порожнини рота; неякісні композитні реставрації зубів 1.2, 1.1, 2.1; гострий верхівковий періодонтит зуба 3.1

На рентгенограмах при ознаках формування пародонтальних кишень відмічали розширення періодонтальної щілини біля шийок зубів та прояви остеопорозу в центральних відділах міжальвеолярних перегородок.

7). *Травми ясен. Травматична оклюзія окремих зубів.* При піднебінному зміщенні одного з різців верхньої щелепи у пацієнтів констатували травматичну дію на нижні різці. Як результат травматична оклюзія зумовлювала пряме пошкодження пародонтальних тканин через несприятливі оклюзійні співвідношення. При даній аномалії порушувався різцевий шлях, на нижній різець припадало навантаження під кутом до осі зуба і відбувалося його вестибулярне зміщення, яке з часом під впливом оклюзійних сил лише збільшувалося. У результаті в пацієнтів простежували рецесії ясен з вестибулярної сторони нижнього різця.

Щодо опосередкованого травматичного впливу ЗЩА на стан тканин пародонта, то цю категорію становили пацієнти, зміни пародонта у яких патогенетично не були пов'язані із наявними ЗЩА. Це були легкий і середній ступінь скупченості зубів, дизоклюзія в ділянці окремих зубів, коли зуб при відсутності контакту з антагоністами не отримував жувального навантаження. Основними причинами розвитку патології пародонта на тлі згаданих аномалій були порушені процеси самоочищення зубів, застійні явища в тканинах пародонта, а в окремих випадках – затруднена індивідуальна гігієна порожнини рота. Якщо ж при легкому та середньому ступені скупченості зубів не простежували такого явища як скупченість коренів зубів, то трофіка тканин пародонта як правило не була порушена.

Поглиблений перебіг ХГП на тлі звуження верхнього зубного ряду та тортоаномалії зуба 2.1, представлено на Рис. 3.21 у пацієнтки. Д.О. молодого віку (32 роки).



Рис. 3.19 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів і ясен, прицільних Rtg-знімків та панорамної рентгенографії пацієнтки Д.О., 32 роки. Амбулаторна карта № 1/29548. Діагноз: Звуження верхнього зубного ряду. Тортоаномалія зуба 2.1. ХГП I-II-III ступеня тяжкості на тлі дефіциту місця у верхньому зубному ряду; А – аномальне положення зуба 2.1; Б – високе прикріплення вуздечки нижньої губи; формування рецесії в ділянці зуба 4.1; В – відкладання над-і під'ясенного каменя з язикового боку нижніх фронтальних зубів; Г, Д, Е – втрата кісткової тканини альвеолярних відростків на 1/2 і більше довжини коренів зубів 3.2, 3.1, 4.2, 4.1, 1.1, 2.1, 2.6; Є – простежується змішаний тип резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків; вертикальні кісткові кишені; фуркаційні дефекти I-III ступені зубів 2.6, 2.7, 3.7, 3.6, 4.6, 4.7

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено високий відсоток захворювань тканин пародонта в пацієнтів із різними ЗЩА.

Проаналізовано фактори, які мають найбільший поглиблюючий вплив на перебіг різних форм гінгівіту, генералізованого та локалізованого пародонтиту. Отримані дані свідчать про те, що пацієнти, перебіг патології пародонта у яких відбувається на тлі різних ЗЩА, потребують виважених підходів у розпрацюванні та вдосконаленні ЛПК з метою підготовки до активного періоду ортодонтичного лікування, враховуючи стрес-модулювальний вплив брекет-систем та метаболічні порушення у тканинах пародонтального комплексу, які виникають внаслідок цього.

### **3.2 Результати вивчення впливу незнімної ортодонтичної апаратури на стан тканин пародонта у пацієнтів із ЗЩА у процесі активного періоду ортодонтичного лікування**

Ортодонтичне лікування проводиться для вирішення численних проблем порожнини рота і стоматогнатичної системи в цілому. Проте, використання фіксованих ортодонтичних пристроїв також має і негативний стресорний вплив на тканини порожнини рота, особливо якщо таке лікування проводиться у пацієнтів із скомпроментованим пародонтом, які не перебувають під постійним контролем.

Серед переліку ортодонтичної апаратури, яка використовувалася в обстежених нами 115-ти пацієнтів різного віку (20-35 років), при лікуванні ЗЩА лікарі-ортодонти у 98% випадків надавали перевагу брекет-системам через високу ефективність їх використання та можливості корпусного переміщення зубів у потрібних напрямках. Проте помилки і ускладнення в активному періоді ортодонтичного лікування у 79% випадків були причиною розвитку первинних проявів захворювань тканин пародонта, або причиною прогресування, або загострення їх перебігу з огляду на втрату ремісії.

У першу чергу негативний вплив незнімної ортодонтичної апаратури на стан порожнини рота у 86% випадків супроводжувався погіршенням індивідуальної гігієни порожнини рота із посиленням ознак запального процесу з боку тканин пародонта. Найбільш поширеними ускладненнями ортодонтичного лікування були запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонта у вигляді катрального

та гіпертрофічного гінгівіту, локалізованого та генералізованого пародонтиту початкового-I ступеня тяжкості, утворення одиничних та множинних рецесій.

Своєрідною «ареною стратегічних дій» були ділянки зубного ряду, до яких застосовувався силовий вплив. Ортодонтичні конструкції (дуги і замкові кріплення) значно мірою змінюють рельєф зубного ряду, збільшуючи потенційну площу можливої адгезії мікроорганізмів, утруднюючи видалення зубної бляшки. Відтак пришийкова частина коронок зубів, та пародонтальні кишені, глибина яких не перевищувала 3 мм з надмірним відкладанням зубної бляшки та каменя, представляли найбільш контаміновані мікрофлорою біотопи порожнини рота.

У обстежених 115 пацієнтів із ЗЩА, які перебували на різних термінах активного періоду ортодонтичного лікування із встановленою незнімною ортодонтичною апаратурою, було виявлено наступні захворювання тканин пародонта: хронічний катаральний гінгівіт – 28,7% випадків; гіпертрофічний гінгівіт – 20,9%; ХГП початкового-I ступеня тяжкості – 26,1%; ХГП I ступеня тяжкості – 8,7%; локалізований пародонтит – 8,7%; рецесії ясен – 6,9% (Рис. 3.20).

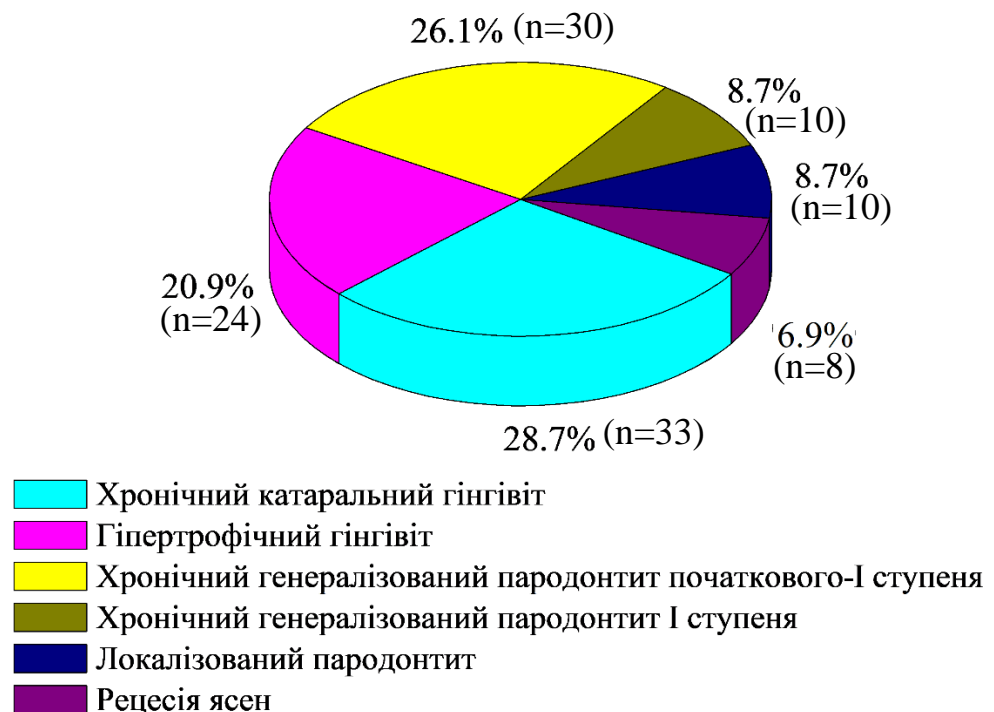


Рис. 3.20 Відсоток захворювань тканин пародонта у пацієнтів із ЗЩА різного віку, які перебували в активному періоді ортодонтичного лікування

Згідно отриманих результатів, найвищий показник, серед захворювань пародонта у пацієнтів із ЗЩА у віковій категорії 20-24 роки, належав катаральному гінгівіту (32 особи) та гіпертрофічному гінгівіту (20 осіб). У пацієнтів віком 25-29 років рівночасно діагностували катаральний (8 осіб), гіпертрофічний гінгівіт (7 осіб) та ХГП початкового-I ступеня (7 осіб). У пацієнтів віком 30-35 років переважав ХГП початкового-I ступеня тяжкості (9 осіб) (Таблиця 3.2 і Рис 3.21).

Таблиця 3.2

**Розподіл захворювань тканин пародонта в обстежених ортодонтчних пацієнтів залежно від віку в процесі активного періоду ортодонтчного лікування (абс.)**

Захворювання тканин пародонта (n = 115)	Вік обстежених пацієнтів		
	20-24 pp.	25-29 pp.	30-35 pp.
Хронічний катаральний гінгівіт (n=44)	32	8	4
Гіпертрофічний гінгівіт (n=30)	20	7	3
ХГП початкового-I ступеня тяжкості (n=22)	6	7	9
ХГП I ступеня тяжкості (n=8)	1	2	5
Локалізований пародонтит (n=5)	-	2	3
Рецесії ясен (n=6)	1	3	2

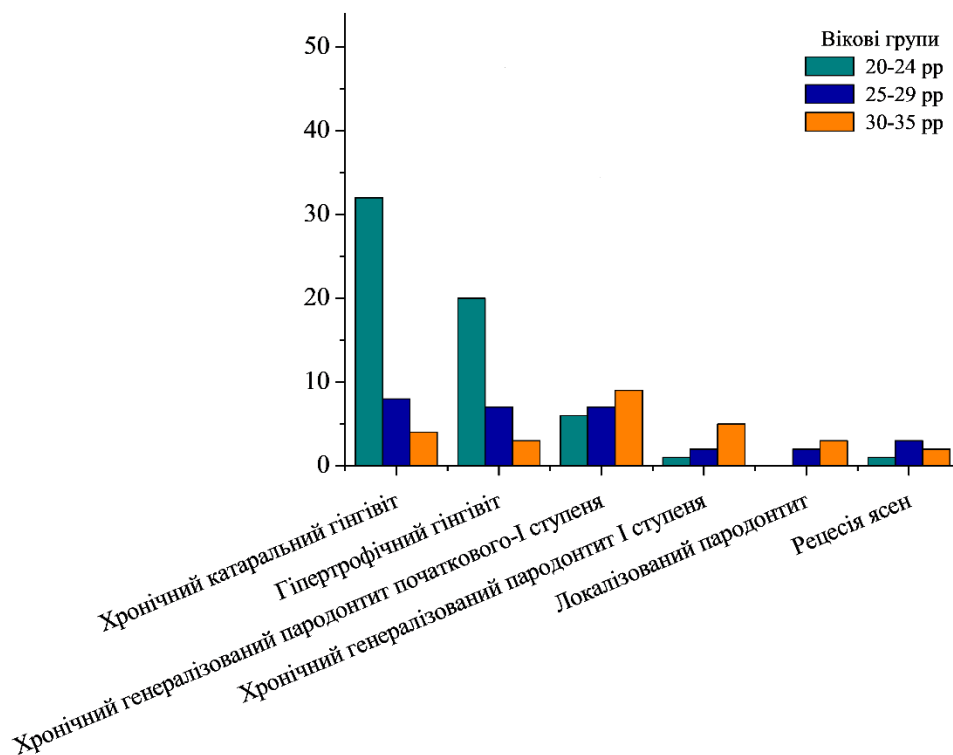


Рис. 3.21 Ситуаційний розподіл захворювань тканин пародонта у пацієнтів залежно від віку в процесі активного періоду ортодонтичного лікування (абс.)

Упродовж ортодонтичного лікування незнімна ортодонтична апаратура була сутєвим джерелом утворення і скупчення зубних бляшок із активним розвитком запалення ясенного краю, що істотно погіршувало прогноз проведення усього періоду ортодонтичного лікування, збільшуючи тривалість як активного, так і у подальшому, очевидно ретенційного періоду, оскільки уповільнюється процес ремоделювання зубоясенних волокон пародонта. Зі скарг пацієнтів під час активного періоду ортодонтичного лікування такі патологічні зміни в пародонті як набряк і кровоточивість з'являлися майже відразу після встановлення брекет-систем, що було констатовано у 72 % обстежених пацієнтів. У пацієнтів, які звертались за пародонтологічною допомогою у перші тижні після встановлення незнімної апаратури, відмічали скупчення зубних бляшок і виникнення кровоточивості ясен (Рис. 3.22 і Рис. 3.23).





Рис. 3.22 Фото вестибулярної поверхні зубів і ясен пацієнта П.А., 20 років. Амбулаторна карта №1/43271. Діагноз: Гострий катаральний гінгівіт. Виразкування ясенного краю зубів верхньої і нижньої щелеп на тлі носіння незнімної ортодонтичної апаратури впродовж 120-ти днів



Рис. 3.23 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів та ясен пацієнтки І.В. 24 років. Амбулаторна карта № 1/41321. Діагноз: Гострий катаральний гінгівіт,



що виник через 60 днів після встановлення брекет-системи; А, В – вигляд з вестибулярного і язикового боку – набряк ясен, гіперплазія сосочків (до нанесення ревелатора зубного нальоту); Б, Г – вигляд з вестибулярного і язикового боку після візуалізації надмірного відкладання немінералізованої зубної бляшки

У тих клінічних випадках, коли пацієнти отримували (з анамнезу) пародонтологічну допомогу до активного періоду ортодонтичного лікування і тканини пародонта знаходилися у стані редукції, незнімна ортодонтична апаратура виступала стрес-модулюючим агентом. Постійне механічне подразнення призводило до неминучої реакції з боку, у першу чергу, маргінальної частини ясенного краю у вигляді його виразкування, гіперплазії ясенних сосочків та потовщення тканин ясен різного ступеня тяжкості. Відсутність належної індивідуальної гігієни порожнини рота з використанням інтердентальних засобів та зубних паст з протизапальною дією лише посилювала ознаки гіпертрофічного гінгівіту, що простежувалися на усіх сегментах зубних дуг (Рис. 3.24).

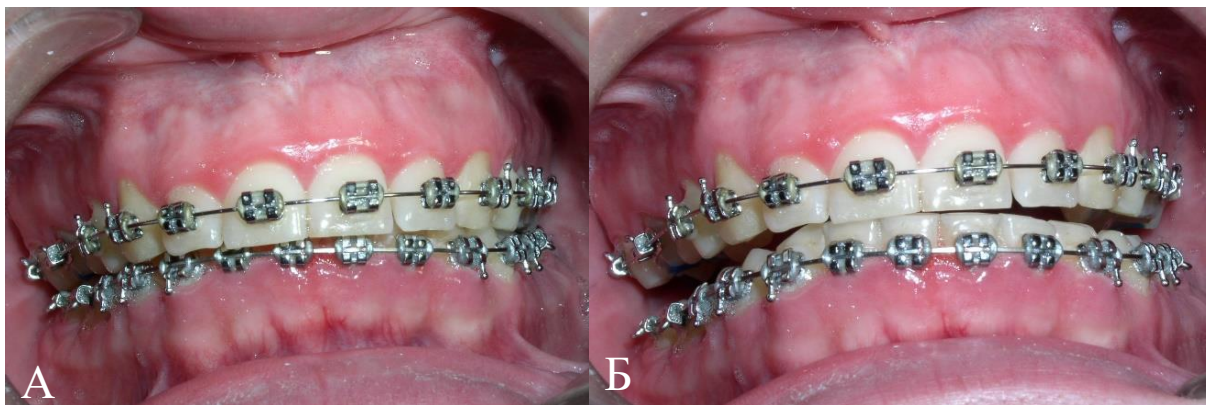


Рис. 3.24 Фото вестибулярної поверхні зубів і ясен пацієнта Л.Р., 25 років. Амбулаторна карта № 1/44933. Діагноз: Гіпертрофічний гінгівіт (середній ступінь) на тлі активного ортодонтичного лікування незнімною ортодонтичною апаратурою (6-ть місяців). А – ясна набряклі, пастозні; Б – розростання тканин ясен до половини висоти коронок нижньої щелепи

Серед 28% обстежених пацієнтів, які повідомили про наявність пролікованої патології тканин пародонта, у 24% відмічалось посилення патологічного процесу під впливом ортодонтичного лікування (Рис. 3.25, Рис. 3.26).



Рис. 3.25 Фото вестибулярної поверхні зубів та ясен пацієнта О.Р., 20 років. Амбулаторна карта № 1/43955. Діагноз: ХГП початкового ступеня тяжкості на тлі активного ортодонтичного лікування. Значний набряк ясенного краю та надмірні зубні відкладення. Втрата ремісії (з анамнезу: до активного періоду ортодонтичного лікування пацієнту проводили лікування патології пародонта)



Рис 3.26 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів і ясен пацієнта Ю.І., 20 років. Діагноз: Генералізований пародонтит початкового ступеня тяжкості (загострений перебіг). Посилене відкладання назубного каменя на тлі набряку та гіперемії ясен (через 8 міс. після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури). Втрата ремісії після лікування ХГП початкового ступеня традиційною схемою лікування до встановлення брекет-системи

Можна припустити, що в обстежених пацієнтів виникнення запальних та дистрофічно-запальних процесів з боку тканин пародонта у вигляді 26,1% ХГП початкового-I ступеня тяжкості, 8,7% ХГП I ступеня, 8,7 % локалізованого пародонтиту та 6,96% рецесій, було зумовлено кількома причинами. Серед яких, ймовірно некоректне використання лікарями-ортодонтами брекет-систем із прикладанням значної сили тяги та відсутність контролю за ремісією в тканинах пародонта. Це зумовлювало появу ушкоджень, які супроводилися формуванням пародонтальних кишень різної глибини, деструкцією кістки альвеолярних відростків щелеп та виникненням рецесій (одиничних та множинних різного ступеня тяжкості), (Рис. 3.27).

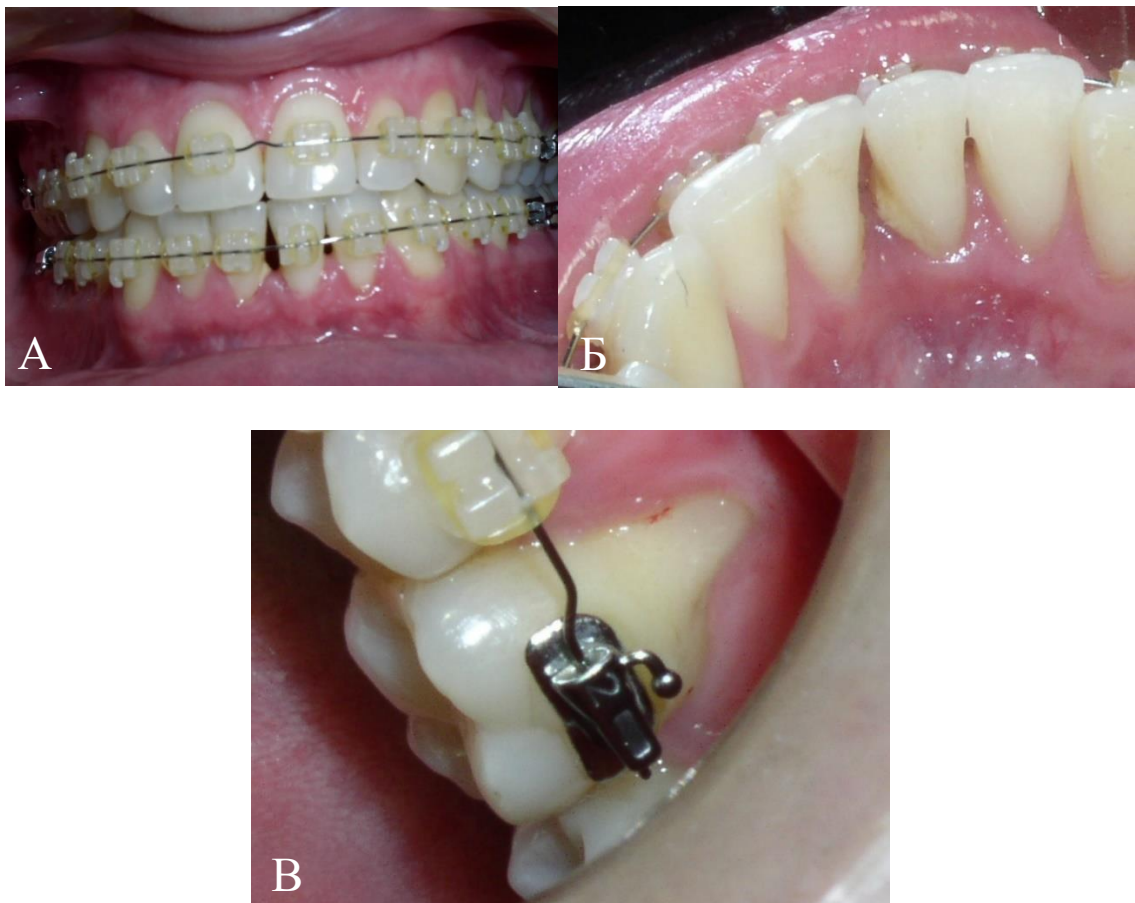


Рис. 3.27 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів і ясен пацієнта С.В., 31 рік. Амбулаторна карта № 1/19341. Діагноз: ХГП початкового-I ступеня тяжкості на тлі ЗЩА; А – пастозність ясен з ціанотичним відтінком; Б – формування над- і під'ясенних мінералізованих відкладень; В – локальна рецесія II класу зуба 2.6



Виникнення рецесій (одиночних та множинних) простежували на більш пізній завершальній стадії активного періоду ортодонтичного лікування пацієнтів (Рис. 3.28 і Рис. 3.29).



Рис. 3.28 Фото вестибулярної поверхні зубів і ясен пацієнтки М.Л., 24 роки. Амбулаторна карта: № 1/13275. Формування рецесій в ділянці зубів 4.3, 4.1, 3.1, 3.3 через 12 місяців після встановлення брекет-системи



Рис. 3.29 Фото вестибулярної поверхні зубів і ясен пацієнтки І.А., 26 років. Амбулаторна карта № 1/25223. Формування множинних рецесій I-II класу на завершальній стадії активного періоду ортодонтичного лікування (через 12 місяців після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури)

Таким чином, різні патологічні стани у порожнині рота є показаннями до застосування незнімної ортодонтичної апаратури, проте, її встановлення також має й негативний стресорний вплив на тканини пародонтального комплексу, особливо у випадках, коли пацієнт впродовж лікування не знаходиться під постійним пародонтологічним контролем. Зокрема, для практикуючих спеціалістів-ортодонтів, однією з актуальних і нерідко складновирішуваних проблем є саме підтримування адекватного рівня гігієнічного стану порожнини рота на етапах активного ортодонтичного лікування. З огляду на це, необхідним є ретельне обстеження тканин пародонта пацієнтів перед застосуванням брекет-систем та проведення повноцінного ефективного пародонтологічного лікування згідно показань. Рекомендації щодо індивідуальної гігієни порожнини рота, мотивація, сеанси підтримувальної терапії є вкрай важливими, так як і періодичний контроль лікування незнімною ортодонтичною апаратурою.

### Висновки до розділу 3.

1. За результатами обстеження 220 ортодонтичних пацієнтів із різними ЗЩА було встановлено, що патологія прикусу може виступати діагностичним маркером ризику розвитку захворювань тканин пародонта. Поширеними були прямий прикус (30,5 %); прогнатія (дистальний прикус) (21,8 % випадків), глибокий прикус (у 15 % випадків), перехресний прикус (у 13,2 %), відкритий прикус (11,4 %) та прогенія (мезіальний) (8,18 %).
2. Поряд із діагностованими ЗЩА у пацієнтів було встановлено різні прояви патології тканин пародонта у вигляді хронічного катарального гінгівіту (53,6 %), гіпертрофічного гінгівіту (3,64 %), виразкового гінгівіту (3,18 %), ХГП початкового-I ступеня тяжкості (53,6 %), II ступеня тяжкості (18,6 %) та III ступеня тяжкості (2,73 %).
3. У результаті проведених обстежень було встановлено, що вік обстежених ортодонтичних пацієнтів з різними ЗЩА, у яких не проводилось ортодонтичне лікування, мав вплив на тяжкість перебігу патології тканин пародонта.

4. Досліджено, що супутніми чинниками місцевого характеру, які в обстежених пацієнтів молодого віку із ЗЩА без соматичної патології могли бути потенційною причиною виникнення і прогресування перебігу захворювань тканини пародонта, виступають: 1). низький рівень індивідуальної гігієни порожнини рота; 2). звичка жування їжі на одній стороні щелеп; 3). короткі та аномально прикріплені вуздечки верхньої та нижньої губи; 4). мілкий присінок порожнини рота; 5). діастеми і трєми; 6). наявність та роль ЗЩА і деформацій у розвитку захворювань пародонта; 7). травми ясен; 8). травматична оклюзія окремих зубів.

5. Встановлено, що використання незнімної ортодонтичної апаратури має негативний стресорний вплив на тканини порожнини рота, особливо якщо таке лікування проводиться у пацієнтів із скомпроментованим пародонтом, які не перебувають під постійним пародонтологічним контролем.

6. У пацієнтів із ЗЩА, які перебували на різних термінах активного періоду ортодонтичного лікування із встановленою незнімною ортодонтичною апаратурою, було виявлено наступні захворювання тканин пародонта: хронічний катаральний гінгівіт – 28,7% випадків; гіпертрофічний гінгівіт – 20,9%; ХГП початкового-I ступеня тяжкості – 26,1%; ХГП I ступеня тяжкості – 8,7%; локалізований пародонтит – 8,7%; рецесії ясен – 6,9%.

7. Встановлено, що у тих клінічних випадках, коли пацієнти отримували пародонтологічну допомогу до активного періоду ортодонтичного лікування за загальноприйнятими схеми і тканини пародонта знаходилися у стані редукції, незнімна ортодонтична техніка виступала стрес-модулювальним агентом. Постійне механічне подразнення призводило до неминучої реакції з боку, у першу чергу, маргінальної частини ясенного краю у вигляді його виразкування, набряку та гіпертрофії різного ступеня тяжкості.

8. Можна припустити, що в обстежених пацієнтів виникнення запальних та дистрофічно-запальних процесів з боку тканин пародонта у вигляді 26,1% ХГП початкового-I ступеня тяжкості, 8,7% ХГП I ступеня, 8,7 % локалізованого пародонтиту та 6,9% рецесій, ймовірно було зумовлено такими причинами, як

некоректне використання лікарями-ортодонтами брекет-систем із прикладанням значної сили тяги та відсутність контролю за ремісією в тканинах пародонта.

9. Виникнення рецесій (одиночних та множинних) простежували на більш пізній завершальній стадії активного періоду ортодонтичного лікування пацієнтів.

10. Обстеження дозволило встановити, що необхідністю першої черги є ретельне обстеження тканин пародонта пацієнтів перед застосуванням брекет-систем. Рекомендації пацієнтам щодо індивідуальної гігієни порожнини рота, їх мотивація, сеанси підтримувальної терапії є вкрай важливими, так як і періодичний контроль самого лікування незмінною ортодонтичною апаратурою.

11. Отримані у процесі обстеження дані, доводять, що ортодонтичні пацієнти, перебіг патології пародонта у яких відбувається на тлі різних ЗЩА, потребують виважених підходів у розпрацюванні та вдосконаленні лікувально-профілактичного комплексу для їх підготовки до активного періоду ортодонтичного лікування, яке у свою чергу створює стрес-модулювальний вплив та провокує окисні метаболічні порушення у тканинах пародонтального комплексу.

Результати досліджень розділу 3 представлено у наступних публікаціях [15, 80, 131].

## РОЗДІЛ 4

### ОБГРУНТУВАННЯ ЛПК ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ХГП ПОЧАТКОВОГО-I СТУПЕНЯ НА ТЛІ ЗЩА ТА РЕЗУЛЬТАТИ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГКБ НА ОСНОВІ ФК ТА БГ

#### 4.1 Обґрунтування технології виготовлення ГКБ на основі ФК та БГ, включеної у розпрацьований ЛПК

У даній роботі, серед заходів, що спрямовані на підготовку ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня тяжкості до активного етапу ортодонтичного лікування та усунення/зниження ОС, спричиненого впливом незнімної ортодонтичної апаратури на тканини пародонтального комплексу, було реалізовано ЛПК, що включав зокрема фармако-фізіотерапевтичний метод місцевого спрямування (наясенний електрофорез з ГКБ) та загальнотерапевтичні патогенетично обумовлені засоби.

Застосування антиоксидантів та нестероїдних протизапальних препаратів у комплексному лікуванні патології пародонта пацієнтів із ЗЩА є патогенетично обґрунтованим. Лікарські засоби, що відносяться до даних груп, ефективно діють в умовах ОС та гіпоксії, спричинених процесами запального характеру та стрес-модулювальним впливом незнімної ортодонтичної апаратури, інгібують перекиси та проміжні продукти вільнорадикального окиснення ліпідів, виявляють протизапальну, знеболювальну та протинабрякову дію, прискорюють репаративні процеси [128, 153].

З огляду на це, при розпрацюванні пародонтальної гелевої композиції із запатентованою назвою «**Бензидафлазівердин**» (ГКБ) у її склад було включено оптимальне співвідношення бензидаміну гідрохлориду (БГ) у вигляді таблеток для розсмоктування «**T-Sept®**» ( ICN Polfa Rzeszow S.A., Poland). «**T-Sept®**» – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) на основі БГ для місцевого застосування у порожнині рота. За механізмом своєї дії НПЗП дещо поступаються стероїдам, але разом з тим мають низьку токсичність та інші переваги. НПЗП, в



основному, діють на фази ексудації та проліферації. Вони виступають інгібіторами ферменту циклооксигенази (ЦОГ), яка має вплив на арахідонову кислоту, у результаті чого утворюються важливі медіатори запалення та болю (простагландини і тромбоксани). Їх концентрація наростає пропорційно до тяжкості захворювання. Ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти веде до утворення ліпооксигенази – 5-ЛОГ. НПЗП володіють здатністю селективно інгібувати дві форми ферменту – ЦОГ-1 (циклооксигенази) і ЦОГ-2. Відповідно, це, великою мірою, знижує гіперемію, набряк і больову реакцію та сприяє нормалізації процесів мікроциркуляції. Разом з тим, НПЗП запобігають утворенню мікротромбів пригнічуючи синтез тромбоксанів, сповільнюючи активність гіалуронідази та блокуючи серотонінові рецептори судин. Серед механізмів дії НПЗП є здатність роз'єднувати окисне фосфорилування, сповільнювати формування макроергічних зв'язків за рахунок впливу на аденозинтрифосфат у вогнищі запалення. Пригнічення проліферації НПЗП пов'язане зі зниженням активності фібробластів і зменшенням проявів синтезу колагену. Незначний вплив мають НПЗП на процеси альтерації, та все ж ослаблюють утворення токсичних радикалів, які беруть участь у розвитку запального процесу. Отже, аналізуючи вищевикладене, можна вважати «Т-Sept®» лікарським засобом з активною протизапальною дією, знеболювальними та протиексудативними властивостями. При місцевому застосуванні у порожнині рота відбувається кумуляція БГ в запалених тканинах, де якраз і досягаються ефективні концентрації препарату «Т-Sept®» завдяки його здатності проникати крізь слизову оболонку.

У склад розпрацьованої ГКБ у якості ще одного активного компонента включено краплі «Протефлазід®» (ТОВ «НВК «Екофарм», Україна) – противірусний та протимікробний препарат прямої дії для внутрішнього застосування та місцевого – у вигляді аплікацій на слизові оболонки, 1 мл крапель якого містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia*

*caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96 %.

Флавоноїди, що є у складі препарату «Протефлазид<sup>®</sup>», володіють здатністю пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК- вірусів *in vitro* та *in vivo*. Доведеною є противірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатиту, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та різних гострих респіраторних інфекцій. Механізмом прямої противірусної його дії є інгібування вірусоспецифічних ферментів (ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази та нейрамінідази). Даний лікарський засіб має виражені імуотропні властивості, забезпечує захист слизових оболонок, нормалізує показники місцевого імунітету (секреторний імуноглобулін А, лізоцим, лактоферин та С<sub>3</sub> компонент комплементу). «Протефлазид<sup>®</sup>» є індуктором синтезу ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що, значною мірою, підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактерійної інфекцій [182, 87].

Разом з тим, «Протефлазид<sup>®</sup>» не чинить імунотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіпореактивності) імунної системи. Відсутність пригнічення синтезу α- та γ-інтерферонів дає можливість застосовувати даний лікарський засіб впродовж тривалого часу згідно показань. Важливим є те, що «Протефлазид<sup>®</sup>» володіє антиоксидантною активністю та може інгібувати перебіг вільнорадикальних процесів, запобігаючи накопиченню продуктів ПОЛ. Посилюється антиоксидантний статус клітини, зменшується інтоксикація, покращуються процеси відновлення організму у післяінфекційному періоді. «Протефлазид<sup>®</sup>» як модулятор апоптозу, підсилює дію апоптозіндукуючих речовин, активуючи каспазу 9. Це сприяє елімінації ушкоджених вірусом клітин та потенціює первинну профілактику виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій, запобігає рецидивам захворювання та пролонгує період ремісії.

**Альгінат натрію**, включений у ГКБ для гелевої основи, представляє натрієву сіль природньої альгінової кислоти, виділеної з коричневих морських водоростей. Натрію альгінат у вигляді порошку повільно розчиняється у воді (особливо добре

у присутності спирту), набухає, утворюючи високов'язкі розчини, що характеризуються незначною емульгуючою здатністю та використовуються як згущувач для різних лікарських форм (гелів, емульсій). Альгінат натрію екологічно нешкідливий, гіпоалергенний, не всмоктуються у кров, добре переноситься організмом, тому цю сполуку рекомендовано ВООЗ і FDA як допоміжні речовини в фармацевтиці та як харчові добавки.

У медицині солям альгінової кислоти притаманні наступні цілющі властивості:

- імуностимулювальна – захищає від інфекцій і пухлин;
- кровоспинна – загоєння ран, що кровоточать;
- адсорбуюча – виведення з організму радіонуклідів, важких металів;
- регенерувальна – відновлення шкіри та слизових оболонок при опіках,

пролежнях тощо;

- антигістамінна – запобігання виникнення алергії;
- зв'язуюча – виведення з організму холестерину.

Оскільки гідрогелі альгінату відносно легко розкладаються під впливом мікробного забруднення, слід використовувати консерванти. **Ніпагін** (метилпарабен, 0,1%), був введений до складу розпрацьованої ГКБ як консервант з антимікробною активністю.

Компоненти ГКБ володіють фармакологічним синергізмом. Для того, щоб запропоноване співвідношення вказаних середників ГКБ було оптимальним і забезпечило необхідну терапевтичну дію, дози медикаментозних речовин при розпрацьованні були встановлені експериментально наступним чином.

Роботу над ГКБ почали з створення 6-ти серій гелевих композицій що містили різні комбінації з основних компонентів (Таблиця 4.1). Препаратом порівняння обрано гель «Холісал» (Jelfa S.A. Poland), (серія 7), (Таблиця 4.1).

Склад гелю «Холісал»:

Активні компоненти	1 г
Холіну саліцилат	87,1 мг
Цеталконію хлориду	0,1 мг

Допоміжними речовинами виступають гідроксиетилцелюлоза, метилпарабен (у концентрації 0,15%), пропілпарабен (у концентрації 0,08%), гліцерин, олія анісова, етанол 96% та вода очищена.

Таблиця 4.1

**Експериментальне визначення комбінацій медикаментозних речовин при створенні ГКБ**

Серія	Склад	Комбінації медикаментозних речовин
Серія 1	основа-гель	альгінат натрію + ніпагін + вода
Серія 2	гель з БГ	гель основа + розчин «Tantum Verde®»
Серія 3	гель з БГ	гель основа + порошок «T-Sept®»
Серія 4	гель з БГ	гель основа + розчин «Tantum Verde®» + порошок «T-Sept®»
Серія 5	гель з Протефлазідом	гель основа + Протефлазід
Серія 6	гель з БГ + Протефлазід	гель основа + розчин «Tantum Verde®» + порошок «T-Sept®» + «Протефлазід®»
Серія 7	гель «Холісал»	Контроль

*Обґрунтування вибору концентрації БГ.*

Враховуючи те, що при використанні індивідуальних кап для пародонтальних пов'язок та під час процедури електрофорезу відбувається контакт ГКБ з ушкодженими ділянками ясен, з ротовою рідиною з можливістю заковтування засобу, було обрано оптимальну і допустиму дозу БГ, яку можна застосовувати *per os*. У порівняльному аспекті використано такі лікарські засоби як «Tantum Verde®» («Angelini Francesco A.C.R.A.F» S.p.A, Італія) – розчин для полоскання ротової порожнини і, відповідно, таблетки «T-Sept®» для розсмоктування, з діючою речовиною БГ. Згідно інструкції, 1 доза таблетки «T-Sept®» для розсмоктування = 1 таблетка, що еквівалентно дорівнює 3 мг БГ. За основу було взято дозування таблетованої форми лікарського засобу «T-Sept®» – 3 мг на одну процедуру електрофорезу.

Оптимальна і дозволена доза БГ для ГКБ становить 3 мг на одну процедуру, згідно інструкції лікарського засобу «T-Sept®».



Продовження Таблиці 4.2							
3.	Розчин «Tantum Verde®», 0,15 %	-	2 мл	-	1 мл	-	1мл
4.	«Т-Sept®», табл	-	-	0,73	0,365	-	0,365
5.	«Протефлазид®», краплі	-	-	-	-	1,5 мл	1,5 мл
6.	Води для ін'єкцій	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0
Гелеутворювач – Альгінат натрію 5%							
7.	Альгінат натрію	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
8.	Ніпагін	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
9.	Розчин «Tantum Verde®», 0,15 %	-	2 мл	-	1 мл	-	1мл
10.	«Т-Sept®», табл	-	-	0,73	0,365	-	0,365
11.	«Протефлазид®», краплі	-	-	-	-	1,5 мл	1,5 мл
12.	Води для ін'єкцій	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0
		9,5 мл	7,5 мл	8,7 мл	8,1 мл	8 мл	6,6 мл
Гелеутворювач – Альгінат натрію 1%							
1.	Альгінат натрію	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
2.	Ніпагін	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
3.	Розчин «Tantum Verde®», 0,15 %	-	2 мл	-	1 мл	-	1мл
4.	«Т-Sept®», табл	-	-	0,73	0,365	-	0,365
5.	«Протефлазид®», краплі	-	-	-	-	1,5 мл	1,5 мл
6.	Води для ін'єкцій	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0
		9,89 мл	7,89 мл	9,16 мл	8,53мл	8,34 мл	7,03 мл

*Особливості технологічного процесу виготовлення ГКБ (Таблиця 4.3).*

Таблиця 4.3

**Порівняльна характеристика кількості компонентів у шести серіях гелевих композицій**

№	Назва речовини	Серія 1	Серія 2	Серія 3	Серія 4	Серія 5	Серія 6
1.	Альгінат натрію	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
2.	Ніпагін	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
3.	Розчин «Tantum Verde®», 0,15 %	-	2 мл	-	1 мл	-	1 мл
4.	«T-Sept®», табл	-	-	0,73	0,365	-	0,365
5.	«Протефлазід®», краплі	-	-	-	-	1,5 мл	1,5 мл
6.	Води для ін'єкцій	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0	до 10,0
	-	9,5 мл	7,5 мл	8,7	8,1 мл	8 мл	6,6 мл

Візуально було отримано наступні результати:

Серія 1 – гель прозорий, в'язкий, з бульбашками, не текучий;

Серія 2 – гель прозорий, злегка блідо-зеленкуватого відтінку, в'язкий;

Серія 3 – гель молочно-зелений, однорідна маса, грудочок немає, не текучий, тримається форми;

Серія 4 – гель молочно-зелений без бульбашок, грудочок немає;

Серія 5 – гель жовтувато-коричнево зелений, спостерігається утворення грудочок;

Серія 6 – гель смарагдово-зеленого кольору з ледь помітними грудочками, не текучий, тримається форми;

Серія 7 – препарат порівняння – гель для ротової порожнини «Холісал».

Оскільки паралельно проведені дослідження на клітинних лініях дозволили встановити, що таблетована форма БГ «T-Sept®» має виразні переваги перед розчином на основі БГ «Tantum Verde®» – вибір зупинили на препараті «T-Sept®», як одному з активних компонентів ГКБ.

Таким чином, було встановлено остаточний варіант засобу у формі екстемпоральної ГКБ для лікування дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта в ортодонтичних пацієнтів, який містить як активні компоненти – БГ у таблетованій формі «Т-Sept®» та краплі «Протефлазід®» у складі гелевої основи, що складається з альгінату натрію, ніпагіну та води для ін'єкцій, при наступному співвідношенні компонентів, мас. % [11]:

Альгінат натрію	- 5,0
Ніпагін	- 0,15
Бензидаміну гідрохлорид, що відповідає вмісту 1 таблетки «Т-Sept®»	- 0,03
Протефлазід	- 15,0
Вода для ін'єкцій	- 79,82.

Перевагою запропонованого засобу лікування є доступність виготовлення композиції, простота виконання та зручна форма для застосування.

На основі вищезазначеної ГКБ був розпрацьований **лікувально-профілактичний комплекс**, призначений для лікування та профілактики ХГП початкового-І ступеня тяжкості в пацієнтів з ЗЩА до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування. Для цього із 220 обстежених ортодонтичних пацієнтів, які були скеровані на ортодонтичне лікування, було обрано 118 осіб віком 20-35 років обох статей порівну з ХГП початкового-І ступеня тяжкості та сформовано дві групи: основну – у яку було включено 60 пацієнтів і групу порівняння – 58 пацієнтів.

Підготовка пацієнтів **основної групи** до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури полягала у ретельній санації порожнини рота. Санацію починали з навчання пацієнтів раціональної гігієни та контрольованого чищення зубів. Важливим у підготовці пацієнтів із ЗЩА та ХГП початкового-І ступеня тяжкості до активного періоду ортодонтичного лікування – це усунення накопичень зубної бляшки і запалення в тканинах пародонта до ортодонтичного лікування, та їх контроль у процесі активного його періоду. Переміщення зубів внаслідок ортодонтичних заходів не є причиною деструктивного процесу, проте може прискорити розвиток внутрішньокісткових дефектів. Підготовчий етап перед



ортодонтичним лікуванням включав ініціальну фазу пародонтологічного лікування на якій, у першу чергу, проводили мотивацію пацієнтам обох груп щодо навчання особливостей догляду за порожниною рота і в тому числі при носінні незнімних ортодонтичних апаратів.

Пацієнтам основної групи призначали зубну пасту «VITIS ALOE VERA ЯБЛУКО» (DENTAID, Іспанія) з вмістом таких активних речовин як: 1). Алое вера – природний антисептик з протизапальною та регенерувальною дією, що є активним проти бактерій, грибів та вірусів; 2). Вітамін Е – бере участь у формуванні колагенових і еластичних волокон пародонта, зменшує ламкість капілярів укріплюючи ясна та має антиоксидантну дію; 3). Ксиліт (10%) – підвищує процеси слиновиділення, запобігає підвищенню кислотності слини, збільшує відносну кількість розчинних полісахаридів і утворює комплекси з кальцієм; перешкоджає процесам демінералізації емалі та прискорює її мінералізацію; 4). Фторид натрію - пригнічує патогенну мікрофлору та зміцнює емаль.

Додатково призначали інтердентальні засоби по догляду за порожниною рота у вигляді міжзубних йоршиків Interprox 4G, Interprox 2G (DENTAID) та зубної нитки VITIS (DENTAID). Для пацієнтів основної групи із ХГП початкового-І ступеня при виборі методу чищення в рамках індивідуальної гігієни обрали метод Bass. Робочу частину зубної щітки рекомендували нахилити під кутом 45° до осі зуба, так, щоб кінчики щетини входили у ясенну борозенку та/або у неглибокі пародонтальні кишені. Далі, створюючи помірний тиск і не виймаючи кінчиків щетини з ясенної борозенки/пародонтальної кишені, рекомендували проводити кругові вібруючі рухи вздовж зубного ряду. Внутрішні поверхні слід очищували аналогічно. Рекомендували робити плавні «вимітаючі» рухи від фронтальних зубів до премолярів і молярів, а жувальну поверхню зубів – чистити круговими рухами.

Професійна гігієна, що проводилась в основній групі, включала зрошення порожнини рота розчином «Tantum Verde®» («Angelini Francesco A.C.R.A.F» S.p.A, Італія), де активною речовиною є БГ, що володіє протиексудативними, протинабряковими, антиоксидантними та анальгезуючими властивостями [9, 10]. Місцева знеболювальна дія даного препарату, викликана стабілізацією сенсорних

рецепторів, при місцевому застосуванні триває 90 хв. Ефективність після місцевого застосування зумовлена здатністю проникати в епітелійну верству і досягати ефективних концентрацій у запалених тканинах. Антибактерійна здатність БГ проявляється за рахунок швидкого проникнення через зовнішні мембрани мікроорганізмів з наступним ушкодженням клітинних структур, порушенням метаболічних процесів і лізисом клітини [41]. Важливо, що антимікробна дія БГ посилюється у нейтральному і лужному середовищі (у пародонтальній кишені рН складає в середньому 8,0). БГ відновлює цілісність епітелію слизових оболонок, підвищує його опірність до патогених впливів [9]. Згідно інструкції при місцевому використанні у вказаних концентраціях БГ абсорбується слизовою оболонкою, однак його концентрація у плазмі крові настільки незначна, що не може провокувати виникнення будь-якого фармакологічного ефекту. Для полоскання порожнини рота пацієнтам основної групи рекомендували 15 мл (1 столову ложку або мірна скляночка з флакона) препарату «Tantum Verde®» 3-4 рази на день.

Місцеве знеболання проводили за потребою (аплікаційне, ін'єкційне). Візуалізація зубних відкладень полягала у нанесенні на поверхню фронтальних зубів і ясен йодовмісного розчину або застосовування таблетованої форми ревелатора зубної бляшки Mira-2-Ton («Miradent», HAGER Werken, Німеччина). Видалення назубних відкладень поєднували із протоколом SRP, який проводили інструментальним способом (кюрети Грейсі, Hu-Friedy, США та Kohler, Німеччина) у комбінації з ультразвуковим скейлером «Woodpecker UDS L» (Китай). Полірування поверхонь коронкової частини зубів та коренів проводили гумовими полірами (KENDA (Liechtenstein)) та щіточками. Контроль повноти видалення зубних відкладень здійснювали візуально, мануально та ревелаторами зубної бляшки.

Застосування місцевої пародонтальної терапії базувалось на розпрацьованій пародонтальній ГКБ, яку з метою пролонгації дії застосовували у двома способами: 1). В індивідуально виготовлених капах (залежно від клінічної ситуації таку капу заповнювали ГКБ, яку пацієнт одягав на 2 години). Перевагою кап є їх щільне прилягання до тканин ясен та утримання ГКБ у якості пародонтальної пов'язки в

ділянці ушкодження на визначений термін. Курс лікування становив 4-5 процедур після ініціальної пародонтальної терапії; 2) проведення 4-5 модифікованих процедур електрофорезу перед встановленням брекет-системи. Для реалізації цих способів у перше відвідування, після орошення порожнини рота розчином «Tantum Verde®», проводили сканування порожнини рота пацієнта за допомогою інтраорального сканера 3Shape TRIOS 3 Pod Basic («3Shape», Данія).

Сканували ротову порожнину 60-ти пацієнтів основної групи як до активного періоду ортодонтичного лікування, так і після встановлення брекет-систем з метою створення цифрових знімків-зліпків, вивчення та обробки їх на комп'ютері. Виготовлення моделей проводили методом роздруковування на 3D принтері Phrozen Sonic 4K 2022 («Phrozen», Тайвань). На приладі MINISTAR S® (SCHEUDENTAL GmbH, Germany) у зуботехнічній лабораторії виготовляли індивідуальні капи (на верхню і нижню щелепи).

Щодо електрофорезу – до комплектації приладу для цієї методики для проведення класичної процедури входить набір частково ізольованих внутрішньоротових і позаротових активних електродів, різних за формою та розмірами. Застосовуються поодинокі електроди або розщеплені для одночасного лікування на верхній та нижній щелепах. Згідно класичної методики під час електрофорезу на ясна накладають гідрофільну прокладку, просочену лікарською речовиною. Зверху накладається активний електрод, а пасивний – у вигляді квадратної пластинки фіксується на руці. Прокладку пасивного електроду змочують водою або ізотонічним розчином натрію хлориду. Залежно від заряду іонів, які вводять у тканини пародонта, активний електрод приєднують до позитивного або негативного полюсу приладу. Сила струму встановлюється індивідуально, але не більше ніж 0,1-0,3 мА на 1 см<sup>2</sup> площі активного електрода. Тривалість процедури – 10-20 хв, максимальний курс лікування – 5-6 процедур.

Стосовно металевих електродів для електрофорезу є сформульовані чіткі вимоги. На них мають бути відсутні гострі кути, шорохуватості і нерівності на їх поверхні, оскільки будь-які дефекти можуть порушити рівномірний розподіл струму вздовж поверхні і спровокувати больові відчуття у пацієнта.

Модифікована нами процедура проведення електрофорезу полягала у використанні індивідуально виготовлених кап для ГКБ та електродів з тонкого листового металу товщиною 0,5 мм. У капи встановлювали металеві пластини активних електродів з вестибулярного боку та пластини пасивних електродів з орального/піднебінного боку, (Рис. 4.1 – А, Б).

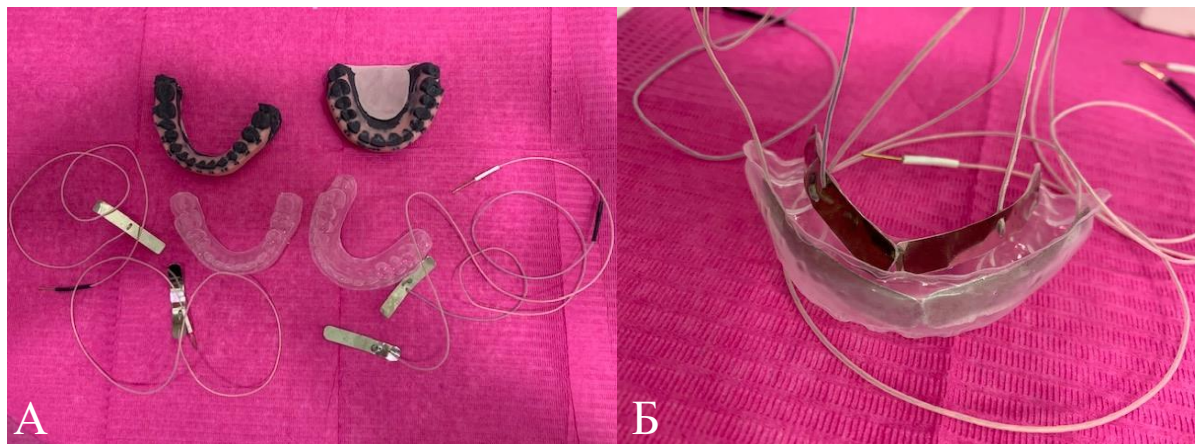


Рис. 4.1 А – моделі, виготовлені у результаті сканування порожнини рота; індивідуальні капи; активні і пасивні металеві електроди; Б – припасування електродів у індивідуальній капі з вестибулярного та орального боків

Капу з електродами, у яку наносили ГКБ (Рис. 4.2 – А), припасовували у порожнині рота (Рис. 4.2 – Б) і при закритому роті пацієнта вмикали прилад для електрофорезу.

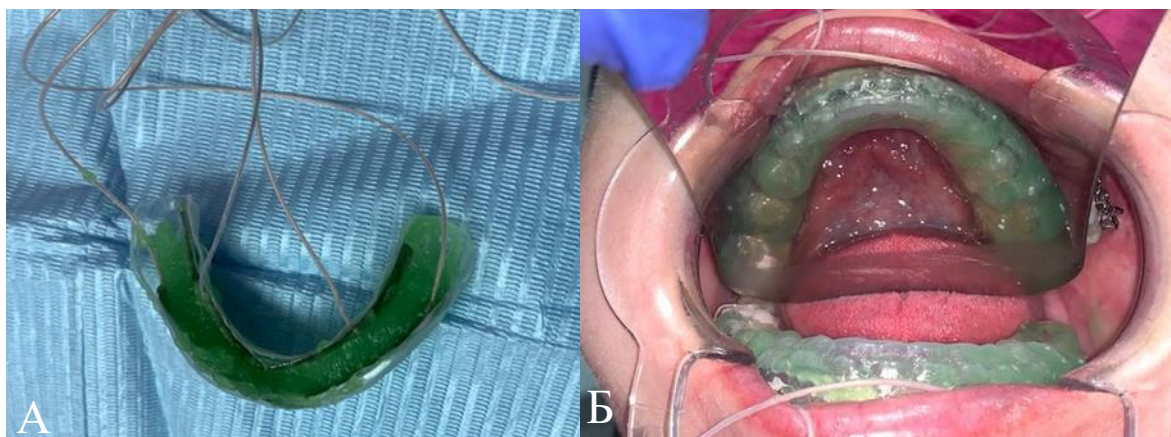


Рис. 4.2 А – естетпоральна ГКБ, що розподілена в індивідуально виготовленій капі; Б – капа з ГКБ, припасована у порожнині рота до включення приладу для електрофорезу

У роботі використовували два рівноцінні прилади для електрофорезу «ГЭ-5-03» і «Потік-1» (СЗМО), (Рис. 4.3 – А, Б).

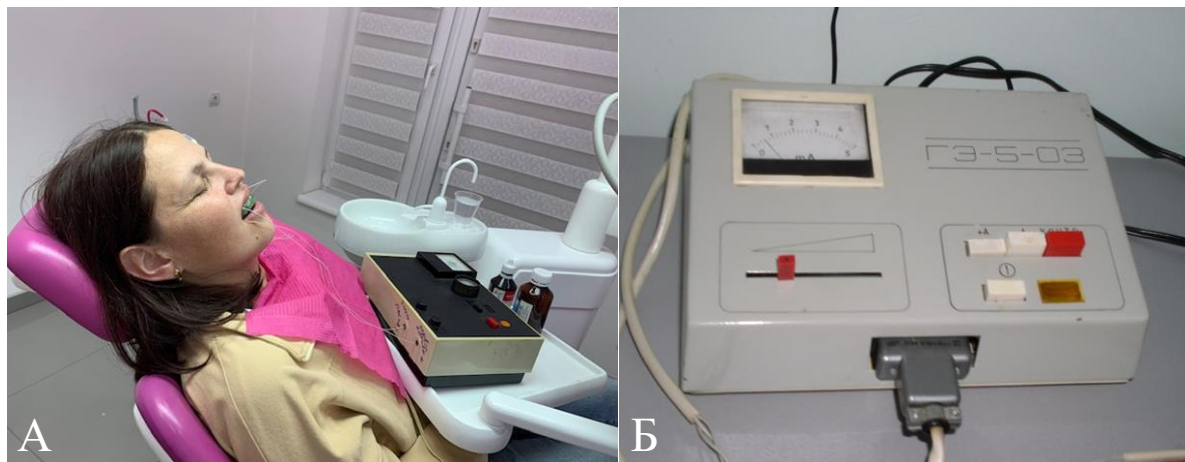


Рис. 4.3 Проведення процедур електрофорезу на приладах: А – «Потік-1» і Б – «ГЭ-5-03»

Тривалість однієї процедури електрофорезу з ГКБ становить, в середньому, 45-50 сек. для однієї щелепи. Даний часовий відрізок встановлений нами на експериментальній моделі електрофорезу *in vitro* з трьома типами тест-клітин (мишачі фібробласти лінії BALB-3T3, мишачі макрофаги лінії J774.2 та псевдонормальні кератиноцити людини лінії HaCaT), культивованих у середовищі з агаром. Це дослідження детально описане у підрозділі 2.1.7 (розділ 2) та у підрозділі 5.2 (розділ 5). Поведення процедур електрофорезу патогенетично обгрунтоване потребою у підготовці пацієнта до стресмодулювальної дії незнімної ортодонтичної техніки, а етап з електрофорезом та локальною доставкою ГКБ в глибокі тканини підходить для цього найкраще, забезпечуючи своєрідну адаптацію пародонтального комплексу.

Особливостями загальної медикаментозної терапії в основній групі було включення мультимінерального комплексу «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 BIO-530982» (Biotus, Україна). Кальцій, магній, цинк і вітамін D<sub>3</sub> є додатковим джерелом цих мінералів і вітаміну для підтримки їх оптимальних рівнів в організмі. Даний препарат з вмістом кальцію призначений для підтримки

нормального функціонування опорно-рухового апарату, підтримання стану зубів і кісток. Наявність цинку та магнію теж, значною мірою, відповідає за кісткову тканину, має вплив на основні функції імунної системи та відіграє важливе значення для структури клітинних мембран. Вітамін D<sub>3</sub> є необхідним для кращого засвоєння кальцію і бере участь у мінералізації, процесі росту та перебудови скелету. Даний препарат призначали по 1 капсулі 3 рази на день під час їжі (рекомендований курс лікування 3-4 тижні x два рази в рік).

Наступний препарат, яким доповнили загальну схему лікування пацієнтів основної групи, був природний антиоксидант «Ресвератрол» (GREEN PHARMA, Україна). Дана дієтична добавка, що містить ресвератрол – 150 мг, екстракт виноградної кісточки – 300 мг та желатин харчовий, була використана як додаткове джерело поліфенольних сполук (ресвератролу) з метою нормалізації метаболічних процесів та відновлення внутрішніх сил організму (по 1 капсулі 2-3 рази на день після їжі; рекомендований курс лікування – 4 тижні x два рази в рік).

У процесі активного ортодонтичного лікування виконання основних задач – створення паралельності опорних зубів у пацієнтів з дефектами зубних рядів; встановлення сприятливого співвідношення коронки і кореня зуба; відновлення оклюзійної лінії, іклового та різцевого оклюзійних шляхів, усунення супраконтактів та створення множинних оклюзійних контактів, досягалися у супроводі наступних лікувально-профілактичних заходів. Пацієнтам основної групи для індивідуального чищення зубів призначали зубну пасту з низькою абразивністю «VITIS orthodontic» (DENTAID), що містить хлорид цетилпіродину, фторид натрію, алое вера та алантоїн. Призначали міжзубні йоршики – Interprox 4G, Interprox 2G (DENTAID). Контроль рівня гігієни порожнини рота в основній групі проводили 1 раз в місяць і за потребою проводили професійне чищення зубів 1 раз в 1-1,5 міс використовуючи наступні лікувально-профілактичними засоби і заходи: полоскання порожнини рота «Tantum Verde<sup>®</sup>» (курсом 7-8 днів 1-2 рази на 2 міс; 3-4 процедури з використанням індивідуальних кап з ГКБ; 3-4 процедури електрофорезу з ГКБ. На Рис. 4.4 представлено алгоритм застосування ЛПК, розпрацьованого для ортодонтичних пацієнтів основної групи.



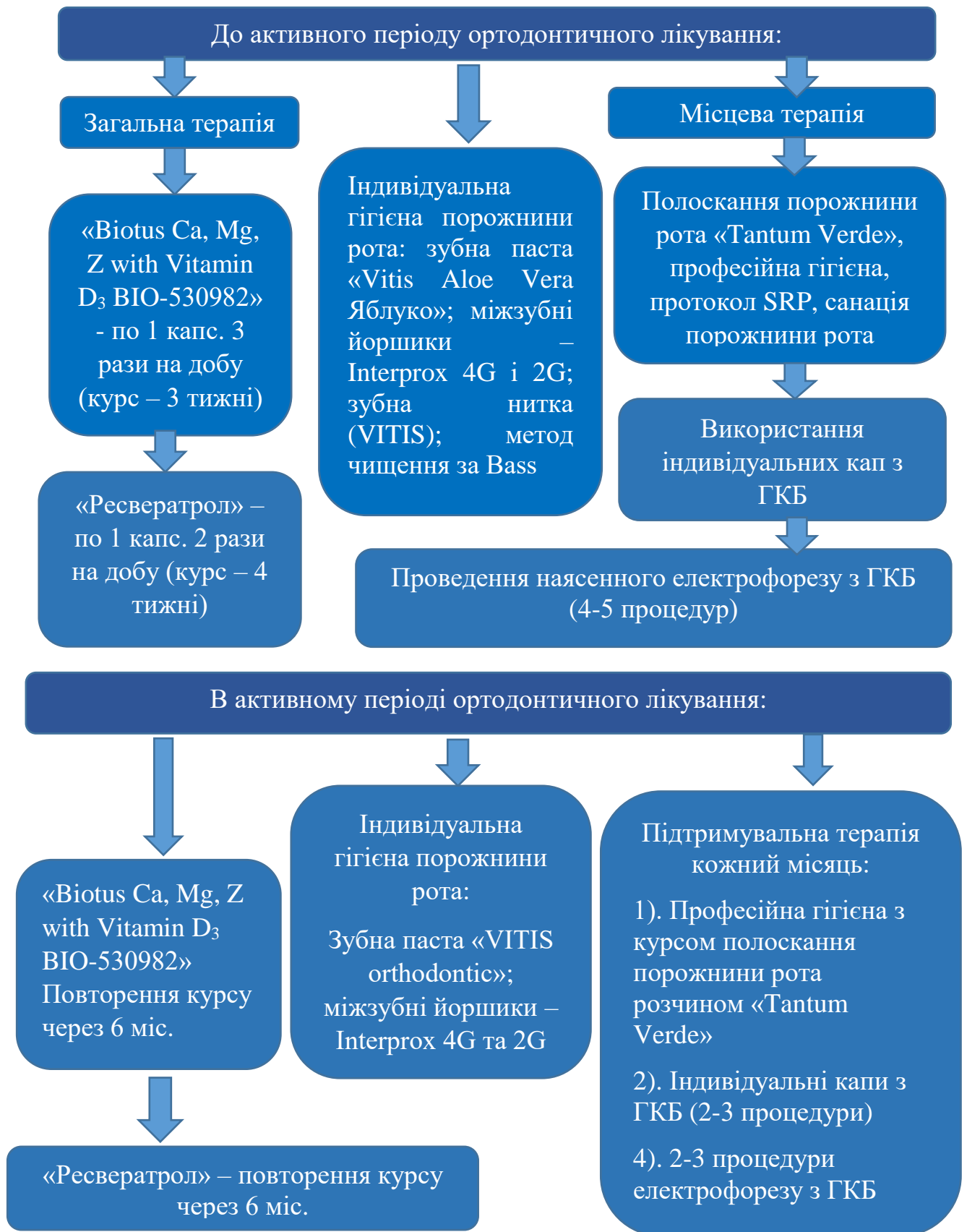


Рис. 4.4 Алгоритм застосування ЛПК, розпрацьованого для ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-І ступеня основної групи

Через 6 міс після постановки брекетів призначали повторний курс препаратів загального спрямування «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps BIO-530982» і «Ресвератрол» на 3 і 4 тижні, відповідно.

Пацієнти **групи порівняння** отримували традиційну схему лікування згідно «Протоколів надання медичної допомоги МОЗ України за спеціальністю «Терапевтична стоматологія» [17], яка включала навчання індивідуальної гігієни з призначенням зубної пасти «Пародонтакс». Для місцевого лікування перед процедурою професійної гігієни та протоколом SRP застосовували традиційний антимікробний засіб для орошення порожнини рота хлоргексидину біглюконат 0,05%, який теж призначали відповідно до протоколів загальноприйнятого лікування. Також пацієнтам наносили шпателем гель «Холісал» на слизову оболонку ясен, після чого рекомендували не полоскати порожнину рота і не вживати їжу впродовж 30 хвилин. Курс лікування становив 7 днів. У групі порівняння згідно традиційних підходів контроль гігієни проводили 1 раз у три місяці.

За показаннями, до активного періоду ортодонтичного лікування, пацієнтам обох груп проводили пластику вуздечки та поглиблення присінку. Ортодонтичне лікування розпочинали тільки після формування у пацієнтів обох груп стійких навичок по догляду за ротовою порожниною, а також після повного усунення запального процесу в тканинах пародонта.

Терміни спостереження в основній та порівняльній групах були наступними. Показники клінічних та біохімічних досліджень (пародонтальних індексів, ЛДГ, СОД, КА та КА у ротовій рідині) отримували до та після пародонтологічного лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості у пацієнтів із ЗЩА безпосередньо перед встановленням незнімної ортодонтичної апаратури (G&H® miniPrevail® TWIN Bracket System); далі – на 3-му та 6-му місяцях активного періоду ортодонтичного лікування.

Підтримувальну терапію проводили пацієнтам основної групи кожний місяць, а пацієнтам групи порівняння – один раз на 3 місяці.



## 4.2 Результати експериментальної оцінки гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії гелевої композиції на основі ФК та БГ

Перш ніж проводити клінічну апробацію лікувально-профілактичного комплексу, який включав пародонтальну гелеву композицію «Бензидафлазівердин» (ГКБ), нами були проведені поглиблені доклінічні випробування цього засобу. Дослідження характеру гострої токсичної дії ГКБ упродовж 14 діб дозволило встановити, що після внутрішньошлункового однократного його введення жодних ознак інтоксикації в експериментальних тварин не простежувалось. 80% тварин, задіяних в експерименті, були активними, реагували на світлові та звукові подразники, процеси сечовиділення та дефекації були в нормі, порушення дихання було відсутнім, рефлекторна збудливість – збережена. У решти 20% тварин клінічні прояви отруєння характеризувались не яскраво вираженими симптомами загальнотоксичної дії (незначна загальмованість). Динаміка маси тіла усіх тварин, які одержували досліджуваний засіб, перебувала в межах фізіологічної норми. Летальні випадки були відсутні упродовж усього періоду спостереження, після завершення якого, на розтині 5-ти рандомізовано обраних тварин, з боку внутрішніх органів не відмічали будь-яких відхилень (Таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

### Результати визначення гострої токсичності залежно від дози введеної ГКБ

№	Доза в мг/кг	% летал.	Симптоми загальнотоксичної дії	Час загибелі
1	3000	0/6	-	-
2	4000	0/6	-	-
3	5000	0/6	+	-
4	6000	0/6	+	-
5	7000	0/6	-	-

ЛД<sub>50</sub> для щурів та мишей обох статей перевищувала 5000 мг/кг. Згідно до токсикологічної класифікації розпрацьовану ГКБ віднесли до 4-го класу токсичності – практично нетоксичні речовини. Встановлено також, що ГКБ не володіє статевою та видовою чутливістю.

При дослідженні шкірно-резорбтивної дії, після аплікації на шкіру мурчаків досліджуваної ГКБ, симптомів інтоксикації не відмічали. При обстеженні обробленої ділянки шкіри хвостового відділу білих мишей не спостерігали ознак подразнювальної дії. Встановлено, що після нанесення на непошкоджену шкіру піддослідних тварин ГКБ такі функціональні зміни, як поява еритеми, набряку та тріщини, не виникали.

Іритативна дія ГКБ на слизову оболонку ока кроля проявлялась на другу добу гіперемією слизової оболонки (інтенсивність 0-1 бал), набряком (0 балів), виділеннями (0 балів). Симптоми подразнення зникали через 3-4-ри доби без медикаментозного втручання.

Таким чином, у результаті проведених досліджень, можна констатувати, що ГКБ є практично нетоксичним засобом при пероральному шляху надходження (середньосмертельна доза ЛД<sub>50</sub> > 7000 мг/кг (4 клас небезпеки)).

#### **4.3 Результати визначення подразнювальної дії гелевої композиції на основі ФК та БГ на хоріоалантоїсній оболонці курячих ембріонів**


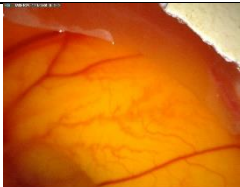
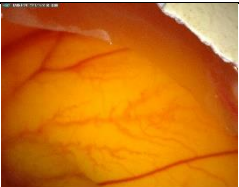





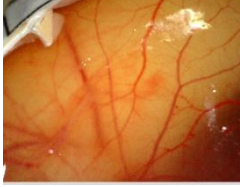



Дослідження подразнювальної дії ГКБ на альтернативній моделі – хоріоалантоїсній оболонці (ХАО) курячого ембріона дозволило отримати наступні результати (Таблиця 4.5, Рис. 4.5). Тестування фіз. розчину (0,9% розчину натрію хлориду), як негативного контролю продемонструвало лізис судин на 300-тій секунді в одному спостереженні експерименту. Аналіз судин ХАО після впливу ГКБ у двох спостереженнях на 120-тій секунді показав початок крововиливу судин. В одному спостереженні дрібні крововиливи досліджуваній засіб викликав на 300-тій секунді експерименту (Таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

### Прояви подразнювальної дії ГКБ на судинах ХАО

Ефект/ дослід	Лізис (бали)			Геморагія (бали)			Коагуляція (бали)		
	30 сек	120 сек	300 сек	30 сек	120 сек	300 сек	30 сек	120 сек	300 сек
ГКБ									
Спостереження 1	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Спостереження 2	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Спостереження 3	-	-	-	-	+	-	-	-	-

Тестування лауретсульфат натрію (1% розчин натрію додецилсульфату) як позитивного контролю показало крововилив та лізис судин на 30-тій секунді в усіх спостереженнях експерименту (Рис. 4.5, Таблиця 4.6).

Зразок	До впливу	Час експозиції		
		30 сек	120 сек	300 сек
0,9 % розчину натрію хлориду (негативний контроль)				
Ембріон №1				
Ембріон №2				
Ембріон №3				
ГКБ				

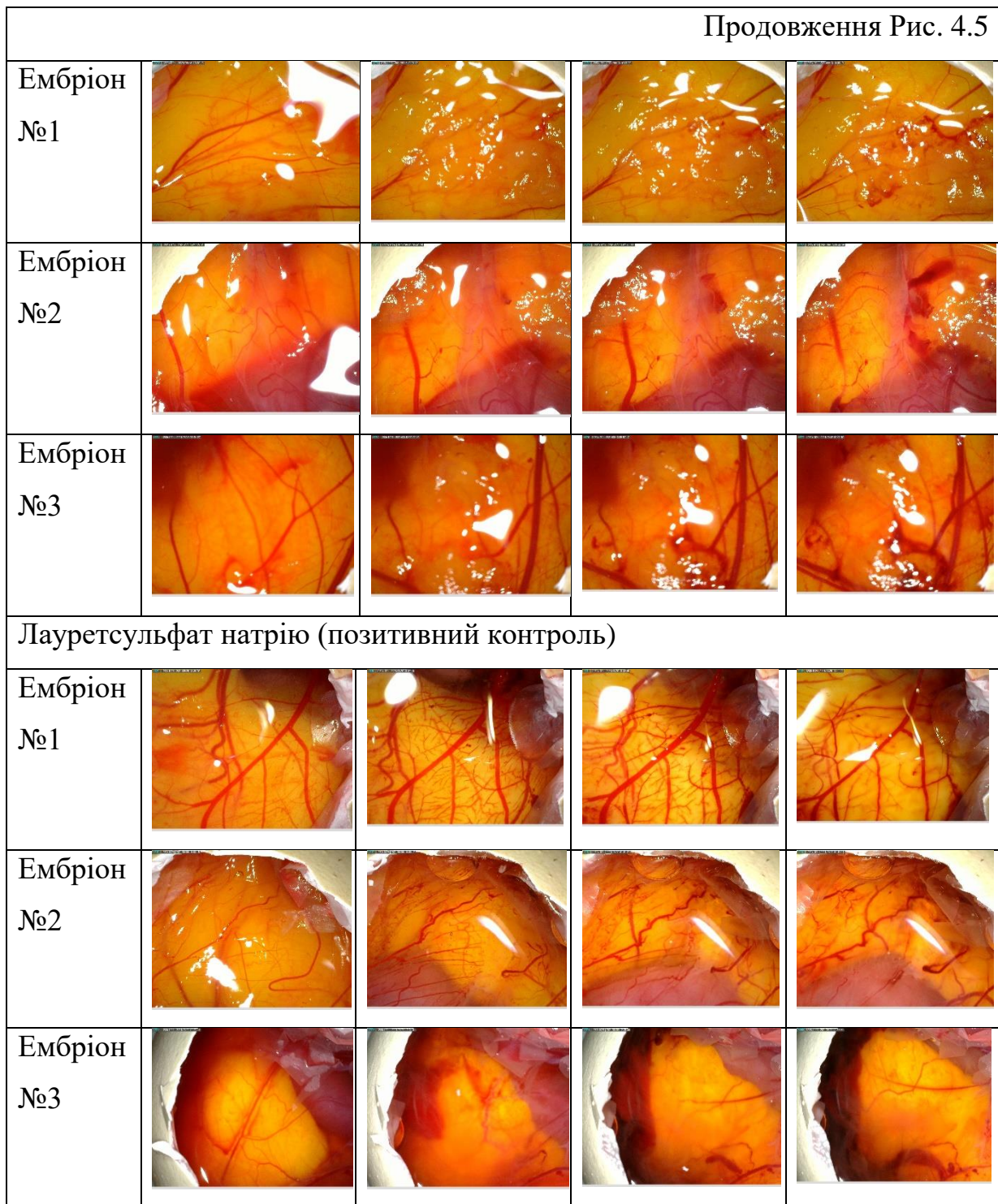


Рис 4.5 Фотофіксація реакцій на хоріоалантоїсній оболонці курячого ембріону при застосуванні ГКБ та препаратів порівняння

Отримані результати фіксації негативних змін на ХАО при застосуванні ГКБ та препаратів порівняння за конкретний часовий проміжок представлені у Таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Прояви подразнювальної дії на хоріоалантоїсній оболонці курячого ембріону при застосуванні ГКБ та препаратів порівняння**

Ефект/дослід	Лізис (бали)			Геморагії (бали)			Коагуляція (бали)			Сумарний бал
	30 сек	120 сек	300 сек	30 сек	120 сек	300 сек	30 сек	120 сек	300 сек	
<b>Фіз. розчин (0,9% розчину натрію хлориду)</b>										
<b>Негативний контроль</b>										
Спостереження 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Спостереження 2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Спостереження 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Індекс подразнення Me (Q1-Q3)										0 (0÷0,5)
<b>ГКБ у нативному стані</b>										
Спостереження 1	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3
Спостереження 2	-	-	-	-	5	-	-	-	-	5
Спостереження 3	-	-	-	-	5	-	-	-	-	5
Індекс подразнення Me (Q1-Q3)										5 (4÷5)
<b>Лауретсульфат натрію (1% розчин натрію додецилсульфату)</b>										
<b>Позитивний контроль</b>										
Спостереження 1	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Спостереження 2	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Спостереження 3	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Індекс подразнення Me (Q1-Q3)										12 (12÷12)



Отриманий індекс подразнення слугував критерієм для класифікації іритативної активності досліджуваної ГКБ. Встановлено, що коефіцієнт подразнювальної дії ГКБ становив показник 5 (середній бал  $Me (Q1 \div Q3)$  становив  $5 (4 \div 5)$ ), що у категорії небезпеки розвитку подразнювальної дії розцінюється як сполука з помірною подразнювальною дією на слизові оболонки.

#### **4.4 Вивчення кумулятивної активності ГКБ на основі ФК та БГ, процесів інтенсивності ПОЛ та стану антиоксидантної системи в крові експериментальних тварин**

Субхронічний експеримент з визначення кумулятивних властивостей ГКБ дозволив встановити, що впродовж усього досліду загальний стан і поведінка щурів були задовільними; тварини споживали корм і воду, адекватно реагували на зовнішні подразники, спостерігався приріст маси тіла. Загибелі дослідних тварин не зареєстровано. Коефіцієнт кумуляції перевищував ( $K_{\text{кум}} > 8,2$ ), що свідчило про слабку кумулятивну активність ГКБ.

Після субхронічного введення ГКБ, результати дослідження крові експериментальних тварин за показниками ПОЛ – активності каталази, концентрації малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, були наступними. Показник каталази (нмоль  $H_2O_2$ /мл\*хв) у тварин дослідної групи у середньому становив 3,4 (2,3 - 5) у порівнянні з показником 2,27 (2,1 – 3,2) у тварин контрольної групи (значення ймовірності  $p = 0,18$ ) ( $Me (Q1 \div Q3)$ ;  $M \pm m$ ). Показник малонового діальдегіду (МДА) у тварин дослідної групи у середньому становив  $89,38 \pm 46,1$  ммоль/л у порівнянні з показником  $62,24 \pm 11,6$  ммоль/л у тварин контрольної групи (значення ймовірності  $p = 0,088$ ). Показник дієнових кон'югатів (ДК) у тварин дослідної групи у середньому становив  $1,61 \pm 0,68$  Од А/мл у порівнянні з показником  $1,28 \pm 0,25$  Од А/мл у тварин контрольної групи (значення ймовірності  $p = 0,162$ ).

Результати досліджень показали, що у крові експериментальних тварин відбувалося незначне недостовірне збільшення медіанних або середніх значень

активності ферменту каталази, дієнових кон'югатів та кількості кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду порівняно із тваринами контрольної групи. Це свідчить про мінімальний вплив компонентів ГKB на систему ПОЛ.

При проведенні внутрішньошкірних проб сенсibilізованих мурчаків ГKB у дозах 1:10 та 1:100 (розчинник – фізрозчин) не спричинила змін на поверхні шкіри (Таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

**Результати гематологічних показників мурчаків при перкутанному впливові ГKB (Me (Q1÷Q3); M±m)**

Показники	Контрольні тварини (n=10)	Сенсibilізовані тварини (n=10)	Значення імовірності, p
Лейкоцити, Г/л	12,96±2,6	12,4±1,99	0,59
Базофіли, %	0 ( 0÷0)	0 ( 0÷1)	0,65
Базофіли, Г/л	0 ( 0÷0)	0 ( 0÷0,12)	0,69
Еозинофіли, %	3 (2÷3)	3 (2÷4)	0,18
Еозинофіли, Г/л	0,33±0,04	0,43±0,15	0,07
Нейтрофіли, %	17 (15÷23)	17,5 (16÷21)	0,82
Нейтрофіли, Г/л	1,93 (1,8÷3,24)	2,35 (2,3÷2,47)	0,31
Моноцити, %	3 (2÷3)	3 (2÷3)	0,56
Моноцити, Г/л	0,35±0,1	0,38±0,14	0,54
Лімфоцити, %	75,9±4,9	74,5±5,8	0,57
Лімфоцити, Г/л	9,8±1,6	9,7±1,97	0,96
ІСЛМ	26,4 (23,3÷39)	25,4 (24,5÷32,3)	0,57
ІСНМ	7,8 (5,7÷8,6)	6,2 (5,7÷7,1)	0,54
ІСНЕ	6,36 (5,7÷8,0)	5,33 (4,6÷8,5)	0,18

Як демонструють дані, наведені у Таблиці 4.7, значення абсолютної кількості лейкоцитів та відсоткового вмісту і абсолютної кількості базофілів, еозинофілів,

нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів у тварин дослідної групи у порівнянні з контрольною групою достовірно не змінилися.

#### 4.5 Оцінка сенсibiliзувальних властивостей ГКБ на основі ФК та БГ при комплексній сенсibiliзації лабораторних тварин

Сенсibiliзуюча дія ГКБ проявлялася зростанням значення реакцію специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ). У тварин, що піддавались впливу засобу в розведенні 1:10 відмічено стійку тенденцію до підвищення лейколізису. Перевищення його критичного значення у 10% спостерігалось у 70 % піддослідних тварин. В контролі він практично не перевищив критичні 10%. Середньогрупові значення даного показника у дослідних тварин перевищували контрольні показники у два рази, що характеризує розвиток в їх організмі механізмів алергічної реакції цитотоксичного типу. Водночас при розведенні 1:100 значення лізису у дослідній групі вказували на відсутність алергічної реакції, (Таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

#### Оцінка сенсibiliзувальної дії ГКБ в експериментальних тварин у алерготестах *in vitro*

Показники		Контроль	ГКБ	
			Розведення 1:10	Розведення 1:100
РСЛЛ	Н	1/10	7/10	0/10
	%	6,18±2,7	11,09±1,9 * (p-0,0002)	6,98±2,0
РСАЛ	Н	0/10	4/10	0/10
	%	1,2±0,07	1,4±0,1	0,89±0,2
ППН	Н	0/10	5/10	0/10
	%	0,025±0,008	0,045±0,008* (p-0,00005)	0,02 ±0,001

Примітки: Н – чисельник – кількість тварин з позитивними (наднормативними) результатами, знаменник – всього у досліді; \* достовірні відмінності в порівнянні з контролем при  $p > 0,05$  (Tukey's HSD test) і в таблиці його значення упустили



Феномен агломерації є першою фазою алергічної реакції клітин. Результати тесту реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) свідчили про розвиток алергічної реакції сповільненого типу під впливом ГКБ у розведенні 1:10. Розведення у сто разів не викликало достовірних змін показника в основній групі порівняно із контролем.

Для показників пошкодження нейтрофілів (ППН) у групі, для якої аналізували розведення 1:10, було відмічено коливання величини від 0,05 до 0,07 (перевищення критичного значення 0,05 відмічено у 50% тварин з основної групи), водночас медіана ППН у даній групі знаходилась у межах норми. У розведенні 1:100 та у тварин контрольної групи цей показник не перевищував 0,05 у всіх експериментальних мурчаків. Збільшення ППН, що простежувалося у деяких тварин в експерименті при дії ГКБ у розведенні 1:10, обумовлене впливом на приріст нейтрофільних гранулоцитів, які володіють амебоїдною активністю та свідчить про потенціал ГКБ до специфічної сенсibiliзації організму.

#### **4.6 Результати мікробіологічних методів оцінки антибактерійної активності ГКБ на основі ФК та БГ**

Добре виражена антибактерійна активність ГБК була отримана у результаті застосування модифікації суспензійного методу. Особливість даної модифікації полягала у розведенні рівних пропорцій ГКБ з бактерійною суспензією. Усі зразки препаратів – ГКБ, препарату порівняння «Холісал» (позитивний контроль) і стерильного 85% гліцерину (негативний контроль) – до початку дослідження були перевірені на відсутність контамінації сторонньою мікрофлорою. У ході перевірки активності консервантів ГБК спостерігали значне зниження концентрації КУО тест-штамів бактерій та грибів у зразках (Таблиця 4.9).

Згідно отриманих результатів можна стверджувати, що досліджувані зразки ГБК повною мірою відповідали вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для місцевого застосування.

Таблиця 4.9

**Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів ГКБ  
(n = 5, P = 95%)**

Тест-штам мікроорганізмів	Мікробне навантаження після інокуляції, Log10 CFU в мл	Log10 редуції вихідного мікробного навантаження							
		2 доби		7 діб		14 діб		28 діб	
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	5,80	2	3,3 1	3	НВ	НЗ	НВ	НЗ	НВ
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	5,74	2	3,2 2	3	НВ	НЗ	НВ	НЗ	НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 885 -653	5,56	-	2,3 1	-	3,82	2	НВ	НЗ	НВ
<i>A. brasiliensis</i>	5,60	-	3,2 9	-	2,94	2	НВ	НЗ	НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів

При визначенні спектру антимікробної активності спершу було випробувано стандартний метод «колодязів», регламентований ДФУ. Після 24-48 год інкубації посівів навколо колодязів з препаратом порівняння «Холісал» проглядались чіткі зони затримки росту тест-штамів мікроорганізмів. Згідно з вимогами ДФУ, це дає підстави для ствердження про достатню антимікробну активність даного

препарату. Водночас, навколо «колодязів» з внесеною ГКБ, утворення достатніх зон затримки росту тест-штамів мікроорганізмів не спостерігали. Це зумовило продовження дослідження із модифікацією суспензійного методу. На відміну від результатів, отриманих методом «колодязів», результати модифікованого суспензійного методу продемонстрували добре виражену антибактерійну активність ГБК (Таблиця 4.10, Рис 4.6), що не поступалася результатам препарату порівняння «Холісал».

Таблиця 4.10

**Зменшення концентрації КУО грамполозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida* в ході експозиції з ГБК та препаратом порівняння «Холісал» із застосуванням модифікації суспензійного методу**

Тест-штами мікроорганізмів	Концентрація бактерій реакційної суміші після інокуляції, Log <sub>10</sub> КУО в мл	Log <sub>10</sub> редукції КУО після експозиції впродовж 30 хв (Log <sub>10</sub> КУО в мл)	
		ГБК	«Холісал»
<i>S. aureus</i>	5,70 -5,90	2,03 - 2,22	1,99 - 2,10
<i>S. pyogenes</i>	5,68 -5,83	2,28- 3,04	2,21 - 2,34
<i>S. mutans</i>	5,68 -5,83	1,68- 1,92	1,27 -1,47
<i>E. faecalis</i>	5,62 -5,79	1,90 - 2,10	1,84 - 2,03
<i>P. aeruginosa</i>	5,69 -5,88	2,26 - 2,48	2,18-2,35
<i>Rothia sp</i>	5,55 -5,70	2,39-2,49	2,22 - 2,43
<i>Actinomycetaceae</i>	5,56 -5,79	2,41- 2,68	2,33 - 2,56
<i>C. albicans</i>	5,0 - 5,1	1,0 - 2,3	1,1 - 2,1



Рис. 4.6 Зони затримки росту тест-штамів мікроорганізмів отримані при застосуванні модифікації суспензійного методу: 1 – ГКБ, 2 – гель «Холісал» (позитивний контроль), 3 – стерильний 85% гліцерин (негативний контроль)

Було також встановлено, що активність ГКБ щодо метицилінрезистентного ізоляту *S. aureus* не виявляла різниці з такою щодо чутливих ізолятів. На підставі отриманих показників, активність ГКБ можна означити як видоспецифічну. Разом з тим, дія щодо окремих ізолятів одного виду відрізнялася несуттєво. Помітною є висока активність ГКБ щодо стрептококів та *Rothia sp.* Слід відмітити також і виражену дію ГКБ на псевдомонас (*P. aeruginosa*).

Отримані результати вказують на те, що обмеження досліджень лише одним методом, навіть регламентованим ДФУ (в нашому випадку – стандартний метод «колодязів»), може привести до відкидання потенційно перспективних препаратів ще на початкових етапах досліджень.

Аналіз отриманих результатів, дозволив констатувати відсутність статистично достовірних відмінностей між абсолютними значеннями  $\text{Log}_{10}$  редукції КУО для ГКБ та препарату порівняння «Холісал». Проте для ГКБ значення  $\text{Log}_{10}$  редукції КУО було дещо вищим практично у кожному досліді.

Підтвердження вищої активності ГКБ у порівнянні з відомими аналогами пародонтальних гелевих композицій потребує подальших досліджень.

Для *S. aureus*, *S. pyogenes* та *C. albicans* визначено динаміку зниження КУО у процесі експозиції з препаратом ГКБ впродовж 40 хв. Було встановлено той факт, що максимальна швидкість Log10 редукції КУО золотистого стафілокока та піогенного стрептокока відбувалася у перші 10-15 хвилин інкубації (Рис. 4.7 – А, Б).

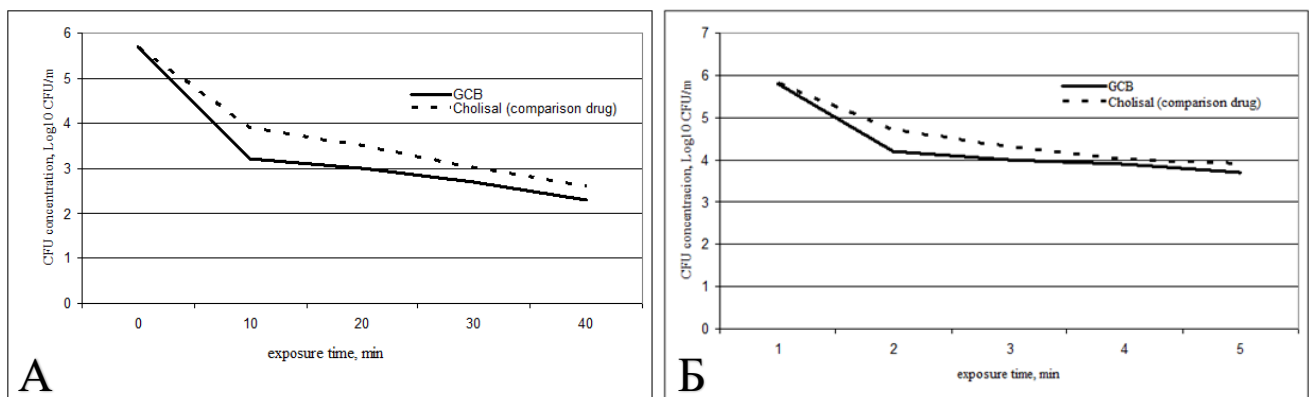


Рис. 4.7 Криві Log10 редукції вмісту КУО клінічних ізолятів: А – *S. pyogenes* та Б – *S. aureus* в ході експозиції з ГКБ (GCB) та «Холісал» (Cholisal).

Дещо повільніше відбувалась Log10 редукція кількості КУО грибів роду *Candida* (Рис. 4.8). Однак, основне зниження кількості КУО тест-штамів мікроорганізмів завжди відбувалось упродовж часового відрізка, що є меншим за 30 хв – планованого терміну мінімальної експозиції при клінічному застосуванні екстемпорального засобу ГКБ.

Підсумовуючи отримані результати, обговорення у першу чергу потребує невідповідність показників визначення антимікробної активності ГКБ, отриманої методом «колодязів» та суспензійним методом. Можна припустити, що ГКБ і препарат порівняння «Холісал» мають різну консистенцію (в ГКБ вона значно гущіша завдяки альгінату натрію).

Відсутність достатньої активності ГКБ за результатами дифузійного методу може бути спричинена сповільненим вивільненням компонентів гелю у товщу агару. Однак, для пародонтальних гелевих композицій така властивість як густа консистенція, слугує доброю ознакою пролонгованої дії засобу, зокрема під індивідуальною пародонтальною капою.

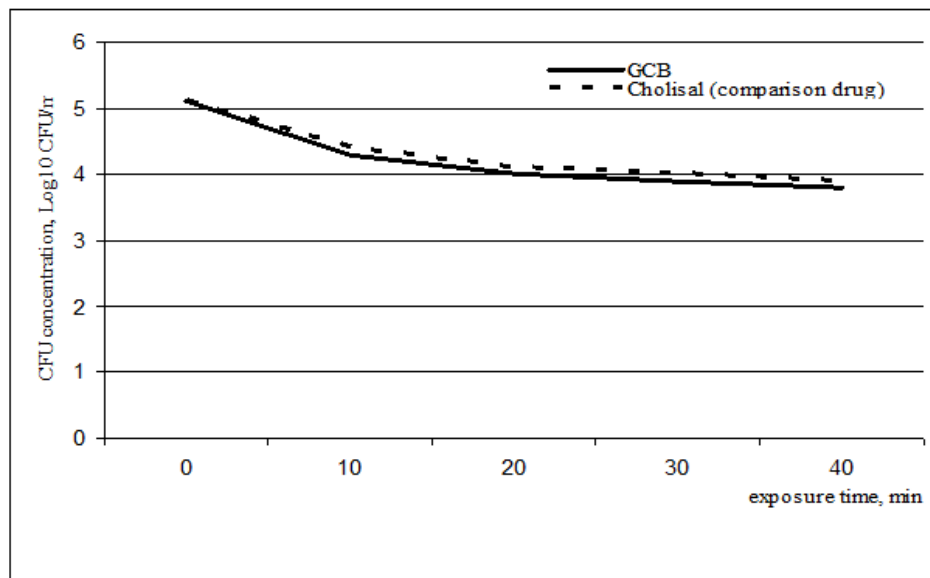


Рис. 4.8 Криві Log<sub>10</sub> редукції вмісту КУО клінічних ізолятів *C. albicans* у ході експозиції з ГКБ та гелем «Холісал»

Таким чином, отримані результати засвідчили високу доклінічну ефективність ГКБ та можливість її використання у клінічних умовах.

#### Висновки до розділу 4.

1. Для місцевого впливу на стрес-модульовані метаболічні зміни тканин пародонта ортодонтичних пацієнтів експериментально розпрацьовано ГКБ з протизапальними, знеболювальними, імунотропними, протиексудативними, протимікробними, а також антиоксидантними властивостями, активними

компонентами якої є БГ у вигляді таблеток «Т-Sept» та ФК – крапель «Протефлазід».

2. Отримані результати експериментальної оцінки гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії ГКБ засвідчили, що засіб є практично нетоксичним при пероральному шляху надходження.

3. Встановлено, що коефіцієнт подразнювальної дії ГКБ становив показник 5 (середній бал  $M_e (Q1 \div Q3) - 5 (4 \div 5)$ ), що у категорії небезпеки розвитку подразнювальної дії розцінюється як сполука з помірною подразнювальною дією на слизові оболонки.

4. У результаті проведених доклінічних досліджень було встановлено, що коефіцієнт кумуляції перевищував ( $K_{\text{кум}} > 8,2$ ), що свідчило про слабку кумулятивну активність ГКБ.

5. Отримані результати показали, що в експериментальних тварин дослідної групи відбувалося незначне недостовірне збільшення медіанних або середніх значень активності ферменту каталази, дієнових кон'югатів та кількості кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду порівняно із тваринами контрольної групи. Це свідчить про мінімальний вплив компонентів ГКБ на ПОЛ.

6. Результати тесту реакції специфічної агрегації лейкоцитів свідчили про розвиток алергічної реакції сповільненого типу під впливом ГКБ у розведенні 1:10. Розведення у сто разів не викликало достовірних змін показника у тварин основної групи порівняно із контролем.

7. Можна констатувати, що розпрацьована ГКБ за своїми антибактерійними властивостями повністю відповідає вимогам ДФУ за показником «антимікробна активність консервантів».

9. Активність ГКБ щодо стрептококів, *Rothia sp.* та псевдомонас (*P. aeruginosa*) була високою. Для таких мікроорганізмів як *S. aureus*, *S. pyogenes* та *C. albicans* було визначено динаміку зниження КУО у ході експозиції з препаратом ГКБ упродовж 40 хв.

8. Дослідження показали високу антимікробну активність ГКБ, яка не поступалася аналогічним властивостям препарату з аптечної мережі «Холісал», який у свою чергу містить такі консерванти як метилпарабени і 96% етиловий спирт.
9. На підставі отриманих даних можна припустити, що синергізм низької дози ніпагіну, який був уведений в склад ГКБ та антибактерійні властивості БГ, забезпечили високі протимікробні властивості розпрацьованої екстемпоральної ГКБ.
10. Результати доклінічних досліджень підтвердили той факт, що ГБК можна рекомендувати у клінічну практику для лікування захворювань тканин пародонта у пацієнтів із різними ЗЩА як у процесі їх підготовки до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури, так і для підтримання ремісії під час застосування брекет-систем.
10. Для пацієнтів основної групи розпрацьовано ЛПК з ГКБ, яку для пролонгації дії слід застосовувати у вигляді пародонтальних кап та наясенного електрофорезу. У комплекс додатково включені патогенетично обумовлені засоби загального спрямування – «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps BIO-530982» та «Ресвератрол».

Результати досліджень розділу 4 представлено в наступних публікаціях [9, 10, 11, 16, 183, 185, 193].



## РОЗДІЛ 5

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГКБ НА ОСНОВІ ФК ТА БГ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ

#### 5.1. Результати вивчення біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/антиоксидантної активності компонентів ГКБ на основі ФК та БГ на культивовані клітини людини та ссавців у порівняльному аспекті

Проведені доклінічні порівняльні дослідження рівня життєздатності, виміряних за допомогою МТТ-аналізу та тест-аналізу ДНК-комет (генотоксичного впливу) на різних лініях псевдонормальних клітин ссавців і людини, а саме мишачих фібробластів лінії BALB-3T3, людських кератиноцитів лінії HaCaT та мишачих макрофагів лінії J774.2, різних модифікацій ГКБ та препаратів порівняння дозволили отримати наступні результати. Застосовані методи дозволили встановити, що **Субстанція В** (Таблиця 5.1), яка представляла собою лише гель-основу ГКБ (альгінат натрію, ніпагін та вода для ін'єкцій) проявляла дещо токсичну дію на усі клітинні лінії. Рівень її цитопатичного впливу був співмірним з протипухлинним антибіотиком Доксорубіцином (**Субстанція І**) у концентрації 1 мкг (на 1 мл культурального середовища). Також було встановлено, що **Субстанція Г** (Таблиця 5.1) пригнічувала проліферацію фібробластів лінії BALB3T3 і ще більшою мірою макрофагів J774.2, проте достовірно не впливала на кератиноцити лінії HaCaT. **Субстанції Д, Е, Є, Ж та И** (препарат порівняння «Холісал»), не здійснювали статистично достовірного впливу на тестові клітинні лінії кератиноцитів та фібробластів, але пригнічували лінію макрофагів J774.2. Препарат «Холісал» (**Субстанція И**) чинив на клітини культури макрофагів J774.2 більш інтенсивну дію, ніж Доксорубіцин (**Субстанція І**) у концентрації 1 мкг. Чи даний характер впливу був цитотоксичним чи цитостатичним, а можливо й функціонально пригнічуючим – поки що нами не було з'ясовано.

Таблиця 5.1

**Складники досліджуваних зразків гелевих композицій та препаратів  
порівняння**

Зразки	Варіанти гелевої композиції «Бензидафлазівердин» та інші досліджувані субстанції
<b>А</b>	Контроль (культура нативних клітин)
<b>Б</b>	DMSO (кінцева концентрація = 0,1%)
Компоненти гелевих композицій (композицію додавали в кінцевій концентрації = 1%)	
<b>В</b>	гель-основа – альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл), вода для ін'єкцій (9,5 мл)
<b>Г</b>	<b>Зразок 1</b> – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл) вода для ін'єкцій (7,5 мл)), розчин «Tantum Verde®» 0,15% (2 мл)
<b>Д</b>	<b>Зразок 2</b> – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл) вода для ін'єкцій (8,7 мл)), порошок/таблетка «Т-Sept®» (0,73 г)
<b>Е</b>	гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл) вода для ін'єкцій (8,1 мл)), розчин «Tantum Verde®» 0,15% (1 мл), порошок/таблетка «Т-Sept®» (0,365 г)
<b>Є</b>	гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл), вода для ін'єкцій (8 мл)), «Протефлазид®» (1,5 мл)
<b>Ж</b>	гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл), вода для ін'єкцій (6,6 мл)), розчин «Tantum Verde®» 0,15% (1 мл), порошок/таблетка «Т-Sept®» (0,365 г), «Протефлазид®» (1,5 мл)
<b>З</b>	<b>Зразок 3</b> (розпрацьована гелева композиція «Бензидафлазівердин» (ГКБ) – гель-основа (альгінат натрію 5% (0,5 мл), ніпагін (0,01 мл), вода для ін'єкцій (8 мл)), порошок/таблетка «Т-Sept®» (0,73 г), «Протефлазид®» (1,5 мл)
<b>И</b>	Холісал (гель додавали в кінцевій концентрації = 1%)
<b>І</b>	Доксорубіцин (кінцева концентрація – 1 мг/мл)
Додатково, при визначенні про- та антиоксидантних властивостей досліджуваних зразків	
<b>DMSO</b>	Нульовий контроль
-	Альфа-Токоферол (віт. Е) як антиоксидант
-	Аскорбінова кислота (віт. С) як антиоксидант

Результати кількісної оцінки впливу на виживання псевдонормальних клітин у піддослідній культурі продемонстровано на Рис 5.1 – А. З отриманих результатів можна припустити, що саме **Зразок 3 (З)**, що представляв собою розпрацьовану ГКБ, найменше пригнічував клітини макрофаги, при прийнятливих характеристках впливу на кератиноцити і фібробласти. Це свідчить про те, що саме **Зразок 3 (З)** мав найвищий регенераторний потенціал у порівнянні із **Зразком 2 (Д)** (композиція без препарату «Протефлазид®»), **Зразком 1 (Г)** (гель-основа і розчин «Tantum Verde®») і препаратом порівняння «Холісал» (**И**).

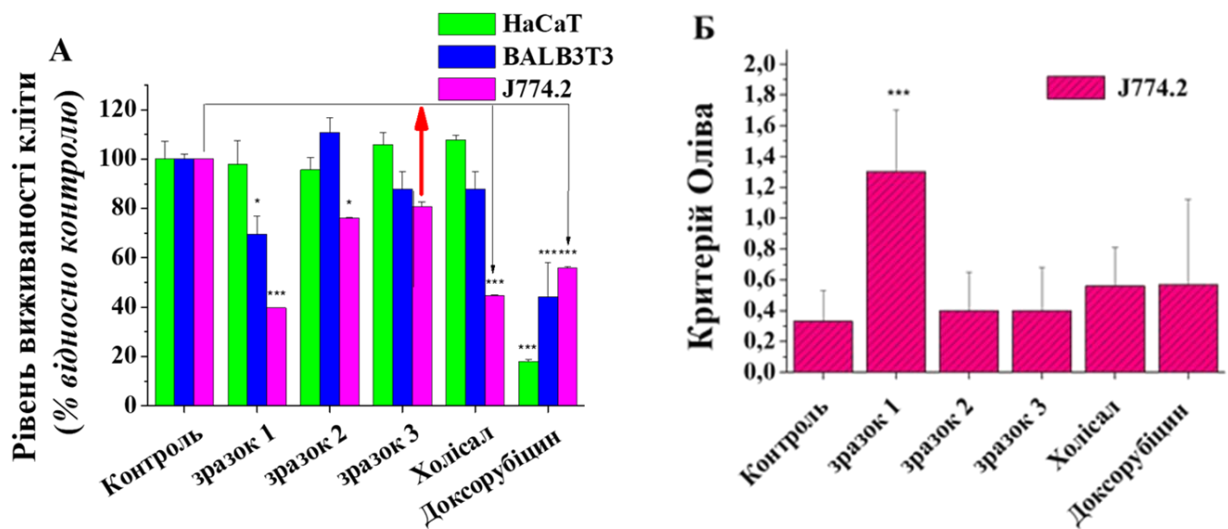


Рис. 5.1 Порівняння рівнів життєздатності, що були виміряні за допомогою МТТ-аналізу в різних лініях псевдонормальних клітин – мишачих фібробластів лінії BALB-3T3, людських кератиноцитів лінії НаСаТ і мишачих макрофагів лінії J774.2. А – МТТ-тест, Б – тест-аналіз ДНК-комет

Примітки: Контроль 0 – інтактна нативна культура клітин, (у Таблиці 5.1 – А); Зразок 1 – у Таблиці 5.1 – Г; Зразок 2 – у Таблиці 5.1 – Д; Зразок 3 – у Таблиці 5.1 – З; Препарат порівняння – «Холісал», (у Таблиці 5.1 – И); Токсикологічний контроль – Доксорубіцин, 1 мкг/мл, (у Таблиці 5.1 – І).

Достовірність різниці з необробленими (інтактними) контрольними клітинами: \*  $P < 0,05$ ; \*\*\*  $P < 0,001$

Згідно отриманих результатів МТТ-тесту також було з'ясовано, що **Г-Зразок 1** (включав гель-основу і БГ у рідкій формі – «Tantum Verde<sup>®</sup>»), виявився токсичним для усіх клітинних ліній, пригнічував проліферацію фібробластів лінії BALB3T3 і ще більше макрофагів J774,2, проте достовірно не впливав на кератиноцити лінії HaCaT. Інший зразок **Д – Зразок 2**, що включав БГ у вигляді порошку (таблетована форма «T-Sept<sup>®</sup>»), не здійснював статистично достовірного впливу на тестові клітинні лінії кератиноцитів та фібробластів, але пригнічував лінію макрофагів J774,2.

Результати оцінки генотоксичності (Рис. 5.1 – Б) продемонстрували наявність ДНК-пошкоджувального ефекту **Зразка 1 (Г)** (Таблиця 5.1) при відсутності виразного супресивного ефекту у випадку препарату порівняння «Холісал» (**И**) та протипухлинного антибіотика Доксорубіцину, який був застосований у терапевтичній дозі. Для оцінки ушкодження ДНК найвиразніше це було продемонстровано використаною медіаною критерію Оліва: хвостовий момент, що є показником міграції ДНК (співвідношення між відстанню, яку проходять фрагменти здеградованої ДНК та їх кількістю (хвіст комети) до розміру і вмісту ядра (ядро клітини як ядро комети), що отримало назву «Момент Олівового Хвоста» (Olive Tail Moment (OTL)), (ДНК у хвості проти ядра ДНК комети) [142].

Запропонований остаточний варіант гелевої композиції **З – Зразок 3 (ГКБ)**, не виявляв вираженого супресивного ефекту, що прямо корелювало з відсутністю генотоксичного ефекту на макрофагах мишей J774 враховуючи такі показники пошкодження ДНК як відсоток ДНК у «хвості комет» та показник OTL.

Оскільки найбільш виражені цитопатичні ефекти спостерігалися по відношенню до клітин псевдонормальних макрофагів J774,2, нами було здійснено поглиблене дослідження дії різних комбінацій компонентів зразків гелевої композиції. Результати цього дослідження представлені у Таблиці 5.2 і на Рис. 5.2.

Різні варіанти гелевих композицій, а саме **В** – гель-основа, **Д – Зразок 2** (гель-основа + «T-Sept<sup>®</sup>»), **Є** – гель-основа + «Протефлазід<sup>®</sup>», **З – Зразок 3** (ГКБ – гель-основа + «Протефлазід<sup>®</sup>» + «T-Sept<sup>®</sup>») та **И** – препарат порівняння «Холісал», не виявили значного генотоксичного ефекту на макрофагах мишей J774 враховуючи

такі показники пошкодження ДНК як відсоток ДНК у хвості комет (6%, 5%, 3%, 6%, 5% відповідно, контролю 4%) та ОТЛ (0,69, 0,4, 0,25, 0,4, 0,56 відповідно, контролю 0,33). Максимальну кількість ДНК у хвості (12%) спостерігали у клітинах, інкубованих із варіантом гелевої композиції **Ж**, яка містила БГ і в формі порошку («Т-Sept<sup>®</sup>»), і в рідкій формі («Tantum Verde<sup>®</sup>») у надлишковій кількості. У той час як культивування із варіантом гелевої композиції – **З** (**Зразок 3** – ГКБ), спричиняло значно менші пошкодження ДНК. Беручи до уваги форму «хвоста комет», є очевидним, що сполуки викликають фрагментацію ДНК великими фрагментами, які мають меншу міграційну здатність, утворюючи таким чином коротший «хвіст», але з більшою масою ДНК. Запропонований запатентований остаточний варіант ГКБ **З** – **Зразок 3**, а також препарат порівняння **И** – Холісал, не виявили генотоксичного ефекту на макрофагах мишей J774 враховуючи такі показники пошкодження ДНК як відсоток ДНК у «хвості» та ОТЛ. Крім того, варіант гелевої композиції **Є** («Протефлазид<sup>®</sup>») у поєднанні з гель-основою продемонстрував свою дію як протектор ДНК, спричинивши менші пошкодження, ніж у контролі (нормальний вигляд ядер з мінімальними пошкодженнями), Таблиця 5.2, Рис. 5.2.

Таблиця 5.2.

**Пошкодження ДНК у мишачих макрофагах J774.2 між контрольними та досліджуваними речовинами впродовж 72-х годин впливу (% ДНК у «хвості комет» і Момент Олівового Хвоста (OTL))**

Варіанти гелевої композиції «Бензидафлазівердин» та інші досліджувані субстанції (препарати порівняння)											
Субстанції (на фото клітин)	А	Б	В	Г	Д	Е	Є	Ж	З	И	І
Параметри відсотку ДНК у «хвості»	4%	8%	6%	8%	5%	7%	3%	12%	6%	5%	8%
OTL	0,33	0,33	0,69	1,3	0,4	0,61	0,25	0,48	0,4	0,56	0,57

На Рис. 5.1 – Б представлені результати кількісної обробки даних, представлених на Рис. 5.2. Як демонструє Рис. 5.1 – Б, досліджувані засоби не були генотоксичними (% ДНК у «хвості комет» і OTL) для мишачих макрофагів лінії J774.2. Ці показники біотолерантності (рівень пригнічення виживаності та генотоксичний ефект) були ідентичні з дією препарату «Холісал», який використано у цьому дослідженні як сертифікований препарат, що включений у традиційні протоколи лікування захворювань пародонта.

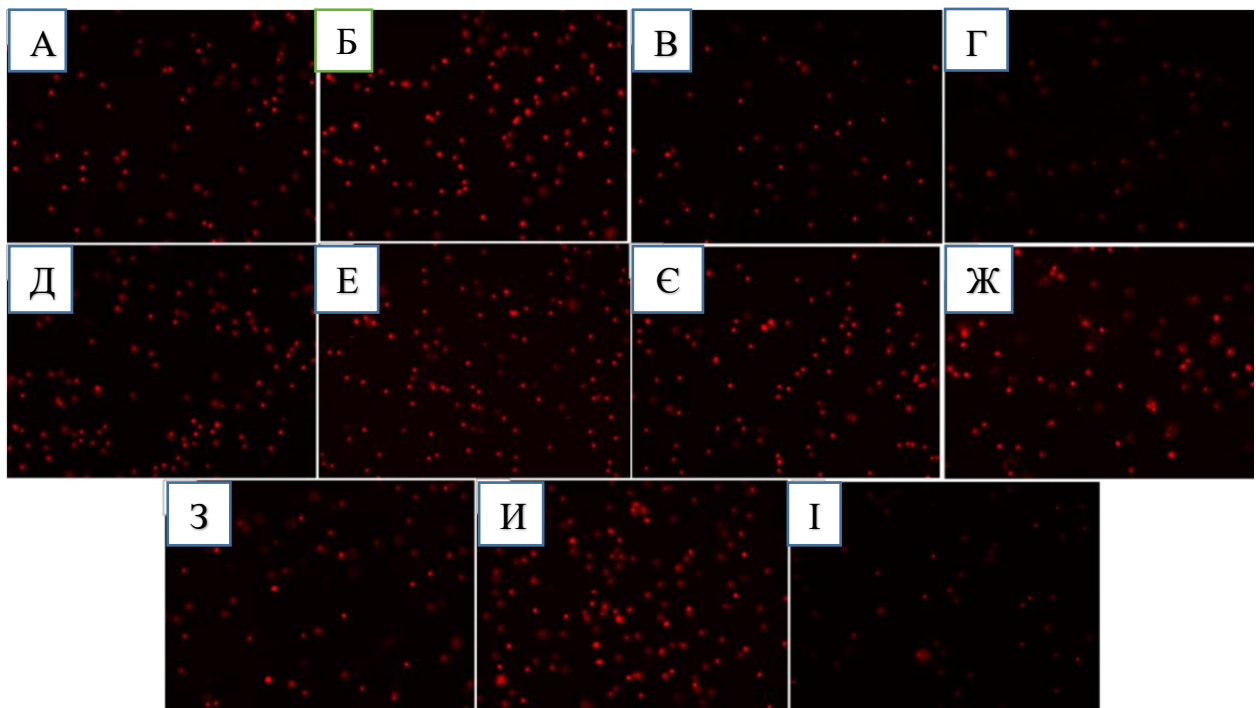


Рис. 5.2 Візуалізація результатів застосування методу ДНК комет для оцінки впливу тестованих варіантів гелевих композицій та інших досліджуваних субстанцій. **А** – контроль (культура нативних клітин), **Б** – DMSO, **В** – гель-основа, **Г** – **Зразок 1**, **Д** – **Зразок 2**, **Е** – гель-основа + БГ (в розчині і в порошок), **Є** – гель-основа + «Протефлазид®», **Ж** – гель-основа + БГ (у розчині і в порошок) + «Протефлазид®», **З** – **Зразок 3** (ГКБ), **И** – «Холісал», **І** – Доксорубіцин на клітини мишачих макрофагів, збільш. x100

Примітка: Наявність ДНК у хвості комети в макрофагах миші J774 впродовж 72 год обробки досліджуваними речовинами в кінцевій концентрації = 1 % у культуральному середовищі клітин

Таким чином, результати дослідження цито- і генотоксичності різних варіантів ГКБ засвідчили, що саме композиція Є («Протефлазид®» у поєднанні з гель-основою) була найменш токсичною для клітин ссавців і володіла найбільш ефективною дією, як протектор ДНК. Про це свідчить зменшення рівня пошкодження ДНК, порівняно з контролем (нормальна форма ядер з мінімальними пошкодженнями). Композиція Г (**Зразок 1**), що включала гель-основу, доповнену БГ у рідкій формі, пригнічувала виживання фібробластів лінії VALB3T3 і ще сильніше пригнічувала виживання макрофагів лінії J774,2, і при цьому достовірно не впливала на виживання кератиноцитів лінії HaCaT. Композиція Д (**Зразок 2**), що включала БГ у вигляді порошку з гель-основою, достовірно не впливала на рівень виживання кератиноцитів та фібробластів, але пригнічувала виживання макрофагів. Слід відзначити, що препарат порівняння Холісал (**И**) справляв на виживання макрофагів J774.2 навіть сильнішу дію, ніж Доксорубіцин (**И**) у концентрації 1 мкг. Єдине, що не вдалось остаточно з'ясувати, чи дія препарату «Холісал» – препарату порівняння (**И**) є цитотоксичною, цитостатичною, чи пригнічує функціональну активність клітин. Композиція З (**Зразок 3 – ГКБ**) завдяки поєднанню в її складі флавоноїдного комплексу і нестероїдного протизапального препарату володіє достатньою біотолерантністю.

На рис. 5.3 представлено диференційне інтерференційне контрастне зображення (ДІК) клітин, оброблених **Зразком 3 (ГКБ)** (З в Таблиці 5.1) та забарвлених флуоресцентним ДНК-специфічним барвником Hoechst-33342 (візуалізовані блакитним кольором – живі клітини) в поєднанні з флуоресцентним ДНК/РНК-специфічним барвником Пропідію йодидом (візуалізовані червоним кольором – мертві клітини) [142].

Представлені зображення візуалізують вплив **Зразку 3 (З – ГКБ)** на три типи клітин – кератиноцити людини лінії HaCaT, фібробласти миші лінії VALB3T3 та макрофаги миші лінії J774.2. Відсутність червоного забарвлення у випадку клітин макрофагів J774.2 та кератиноцитів HaCaT означала відсутність токсичного ефекту [142].



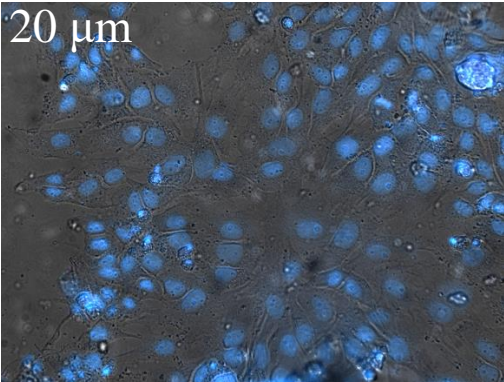
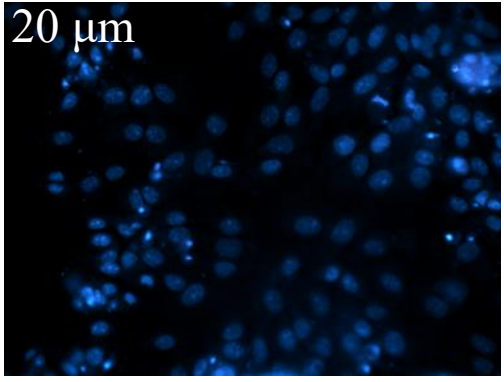
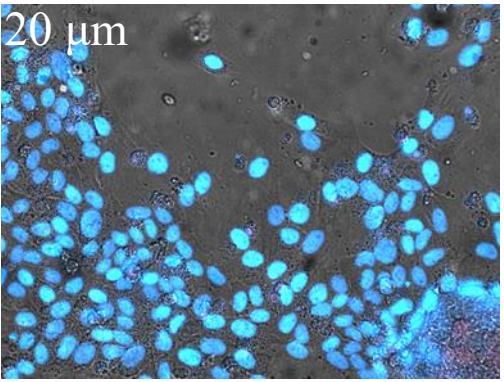
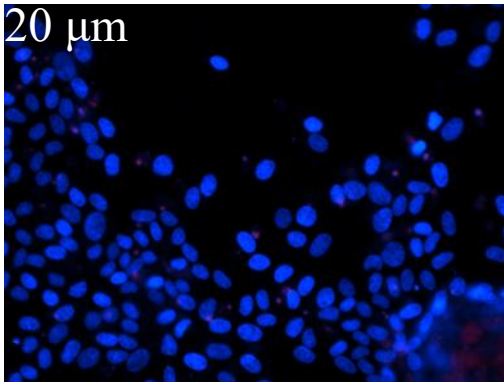
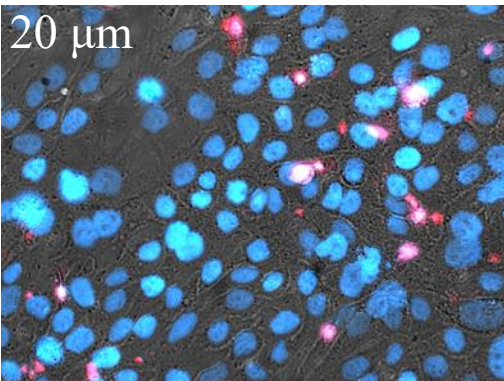
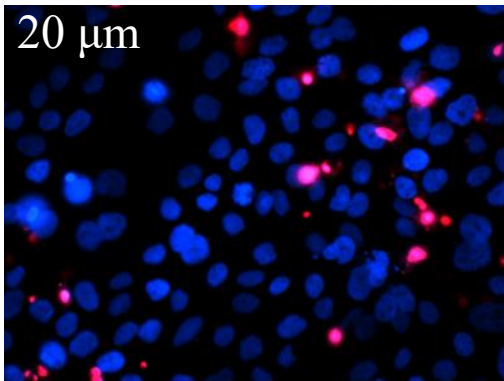
	ДІК і люмінесцентна мікроскопія	Люмінесцентна мікроскопія
HaCaT (кератиноцити)		
J774.2 (макрофаги)		
BALB-3T3 (фібробласти)		

Рис. 5.3 Флуоресцентні зображення клітин за присутності тестованого **Зразка 3 (З)**, що демонструють ефект біотолерантності. Фарбування Hoechst 33342 та Пропідію йодидом клітин, оброблених **Зразком 3 (З)** впродовж трьох днів. Блакитна флуоресценція (Hoechst 33342) – живі клітини та червона флуоресценція (Пропідію йодид) – мертві клітини



Деяка кількість червоного забарвлення в клітинній лінії фібробластів BALB-3Т3 ймовірно могла вказувати на стимуляцію проліферації одночасно з підвищеною загибеллю клітин. Це може бути наслідком явища контактного гальмування росту резидентних псевдонормальних клітин у культурі.

На підставі результатів цитоморфологічних досліджень, МТТ-тесту та ДНК-кометного аналізу, постає питання про визначення потенційних механізмів спостережуваних явищ у дії досліджуваних зразків. Визначення про- та антиоксидантних властивостей досліджуваних різних варіантів ГКБ та інших речовин, зазначених у Таблиці 5.1, свідчить про здатність досліджуваних **Зразків 1, 2 і 3** та речовин порівняння захоплювати вільні радикали або виступати донорами Гідрогену (Рис. 5.4) [142].

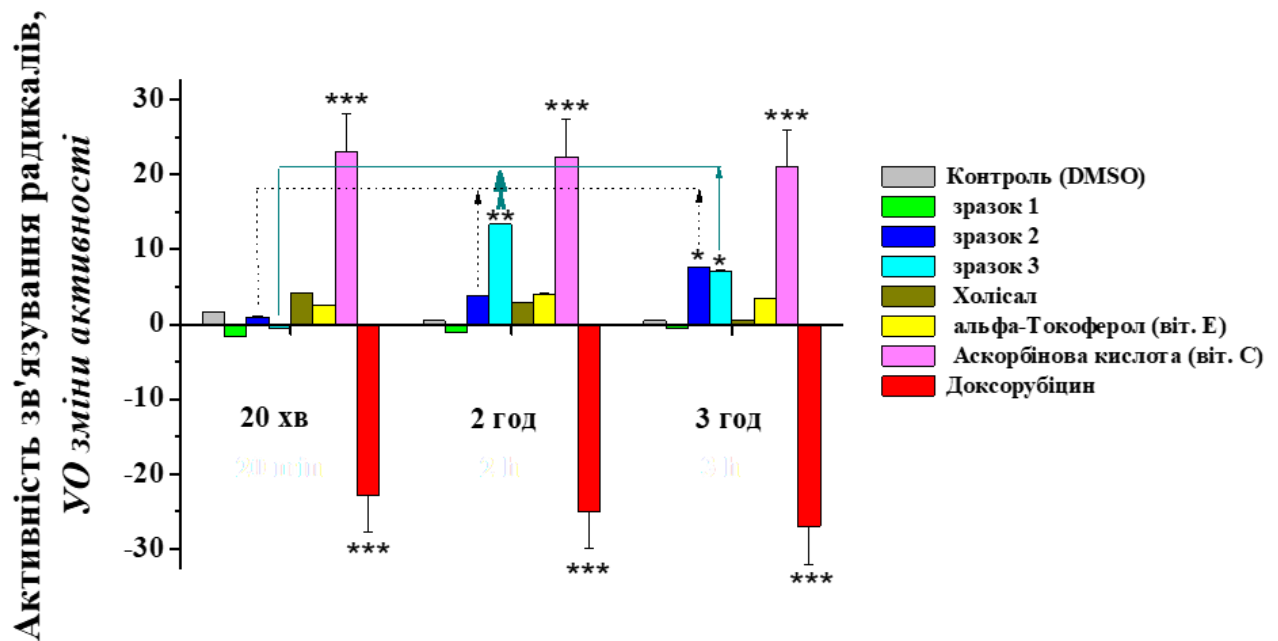


Рис. 5.4 Оцінка про- та антиоксидантної дії досліджуваних **Зразків 1, 2, 3** та речовин порівняння («Холісал», альфа-Токоферол, Аскорбінова кислота, Доксорубіцин)

Згідно отриманих результатів, **Зразок 1** проявив слабкі прооксидантні властивості від -1,6 YO (умовних одиниць) на 20-ту хв до 0,5 YO на 3-тю год

дослідю. З огляду на даний факт, БГ у формі розчину на противагу таблетованому препарату не була рекомендована для включення у пролонговану форму ГКБ.

**Зразки 2 і 3** – є антиоксидантами і їх властивості у часі збільшуються (для **Зразка 2**– від 0,98 УО до 3,9 УО на 2-гу годину і 7,6 УО на 3-тю годину). Антиоксидантні властивості **Зразка 3** досягали максимального рівня на 2-гу год. (13,3% УО), а вже на третю годину починали дещо знижуватися (7,2 УО).

**Зразки 1, 2, 3**, «Холісал» та альфа-Токоферол діяли як антиоксиданти, а Доксорубіцин – як прооксидант. Для перевірки здатності досліджуваних сполук діяти як акцептори вільних радикалів або донори водню, було застосовано метод експрес-вимірювання антиоксидантної ємності зразків за допомогою реагенту DPPH. На діаграмі на Рис. 5.4 представлені результати кількісної оцінки анти- та прооксидантних властивостей розроблених нами різних варіантів ГКБ та препаратів порівняння. Виходячи з цих даних встановлено, що **Зразок 3 (З – ГКБ)** виявився найбільш вираженим антиоксидантом. Максимум його ефекту спостерігали на 2-гу годину дії. **Зразок 2 (Д)** є слабшим антиоксидантом, який реагує повільніше. **Зразок 1 (Г)** виявився прооксидантом, тоді як Доксорубіцин був сильним окислювачем. «Холісал» (**И**) продемонстрував слабку антиоксидантну активність, яку можна порівняти з альфа-Токоферолом [142].

Альфа-Токоферол було використано як антиоксидантний контроль, оскільки часова динаміка його дії є співмірною з біологічними ефектами тестованих у цьому дослідженні зразків. Щодо аскорбінової кислоти, яка реагувала миттєво – з динамікою від кількох секунд до хвилини, на відміну від препаратів «Кверцитин» і «Рутин», що загалом реагують упродовж кількох годин. Максимальний їх ефект розвивається упродовж однієї доби. Тобто це не є співмірним із тестованими зразками.

Візуалізація досліджуваних явищ проводилась шляхом детекції наявності перекисних радикалів у клітинах-мішенях за умов дії досліджуваних зразків з використанням специфічного щодо перекису водню флуоресцентного барвника 2',7'-дихлорфлюоресцеїндіацетату (DCFDA-H2) (Рис. 5.5).

На фото-зображеннях продемонстровано біологічну дію трьох зразків найкращого дизайну тестованих гелевих композицій – **Зразків 1, 2 і 3** (Таблиця 5.1)

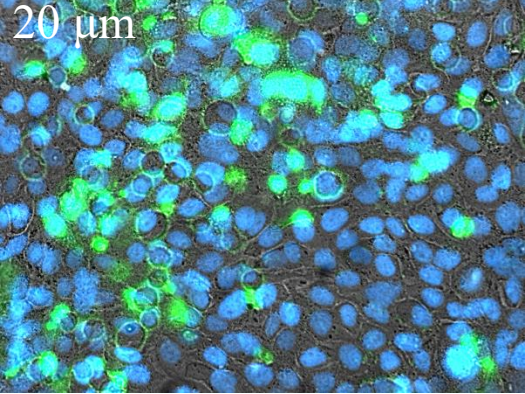
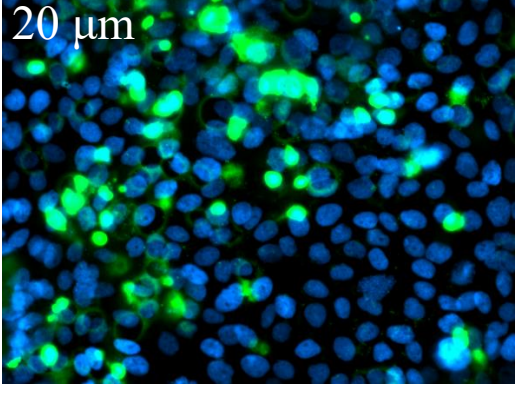
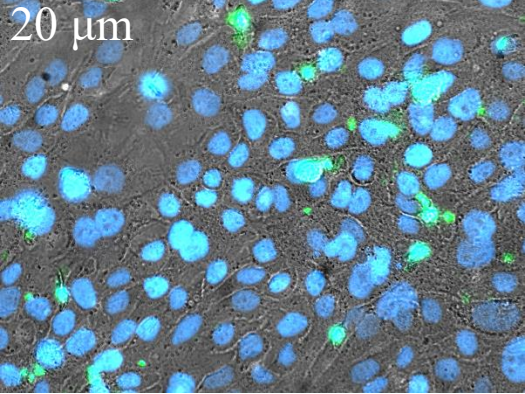
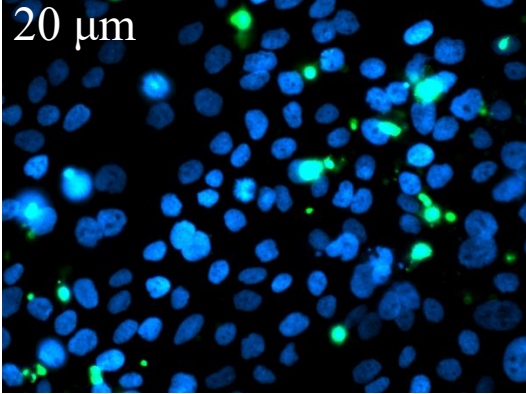
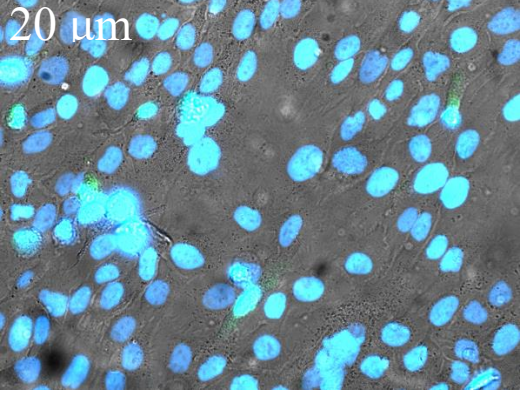
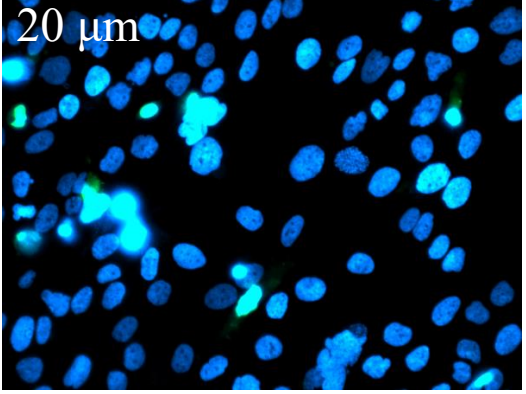
	ДІК і люмінесцентна мікроскопія	Люмінесцентна мікроскопія
Зразок 1		
Зразок 2		
Зразок 3		

Рис. 5.5 Результати цитоморфологічного дослідження утворення пероксиду водню з використанням флуоресцентних барвників Hoechst 33342 і DCFDA-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> у культивованих макрофагах J774.2, при дії **Зразка 1**, **Зразка 2** і **Зразка 3** на 3-й день

тестування. Синя флуоресценція (Hoechst 33342) – ядро живих клітин, зелена флуоресценція (DCFDA-H<sub>2</sub>) – генерований H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

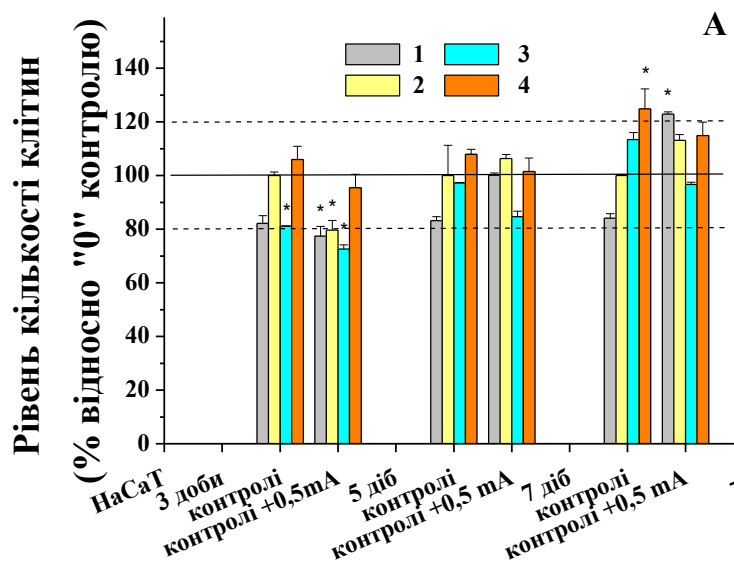
на макрофаги, за умов впливу впродовж трьох діб. Ядра живих клітин візуалізувалися у блакитній флуоресценції, у той час як зелена флуоресценція вказувала на концентрацію пероксидних радикалів. Необхідно зазначити, що у проведених експериментальних дослідженнях **Зразок 2** і **Зразок 3** діяли як антиоксиданти. Поява більш інтенсивної зеленої флуоресценції могла засвідчувати активацію макрофагів, що спостерігалася у випадку тестованого **Зразка 1**.

Отже, отримані дані щодо різних зразків ГКБ, а також препарату порівняння «Холісал», дозволили встановити, що вони не впливають на щільні тканини, представлені лініями кератиноцитів та фібробластів. Навпаки, макрофаги виявилися чутливими до супресивної дії препарату «Холісал» та **Зразків 1** і **2**. Також слід зробити припущення про те, що препарат «Протефлазид®» на основі ФК володіє здатністю призупиняти супресивну дію інших компонентів зразка на клітини лінії макрофагів. Підсумовуючи отримані результати, встановлено, що **Зразок 1** (гель-основа та БГ у формі розчину («Tantum Verde®»)) проявив слабкі прооксидантні властивості. У той час як **Зразки 2** (гель-основа, БГ у формі порошку («T-Sept®»)) і **3** (гель-основа, БГ у формі порошку («T-Sept®»)) і «Протефлазид®») демонстрували виразні антиоксидантні властивості. Оцінка про- та антиоксидантних властивостей різних модифікацій гелевої композиції (**Зразки 1, 2, 3**) з часовою розгорткою за допомогою реактиву DPPH дозволила встановити, що пролонгація ефекту екстемпоральної пародонтальної пов'язки ГКБ у ротовій порожнині на 2 години є оптимальною.

**5.2 Обґрунтування ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів ГКБ на основі ФК та БГ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин з використанням електрофорезу на тлі стрес-модулюючої ролі металевих елементів (брекетів) в мікрооточенні тестованих клітин *in vitro***

У результаті проведення першої частини цієї роботи – вивчення ефективності проникнення розпрацьованої ГКБ в імітаційне середовище тканин пародонта, що складалось з трьох типів клітин ссавців і людини у напіврідкому агарі з використанням процедури електрофорезу було встановлено, що даний засіб найкраще сприяв проліферативній активності усіх трьох типів піддослідних клітин (кератиноцити, фібробласти і макрофаги) і достовірно ( $p \leq 0,05$ ,  $P \leq 0,001$ ) переважав дію препаратів порівняння («Холісал» і додатково включеного у це дослідження препарату «Генгігель» (Гіалуронова Кислота)). Електрофорез клітинних систем потенціював цитостимулювальні і протекторні ефекти ГКБ за умови нанесення цього засобу на «+»-електрод.

На Рис. 5.6 (А, Б) представлено результати дослідження тестованих засобів як осібно так і після електрофоретичного впливу на клітини-мішені. Для кератиноцитів лінії HaCat процедура електрофорезу, не залежно від того, які препарати були застосовані, за присутності брекета, так само як і за його відсутності, достовірно не впливала на кількість клітин у тестованій популяції. На пізніх термінах досліду (7 діб) додавання ГКБ також не мало достовірного впливу, порівняно з дією нульового контролю і препаратів порівняння. У той же час, постійний електричний струм нівелював пригнічувальну дію препаратів «Холісал» і «Генгігель». Для пояснення можливих механізмів таких цитопротекторних ефектів необхідне проведення додаткових досліджень.



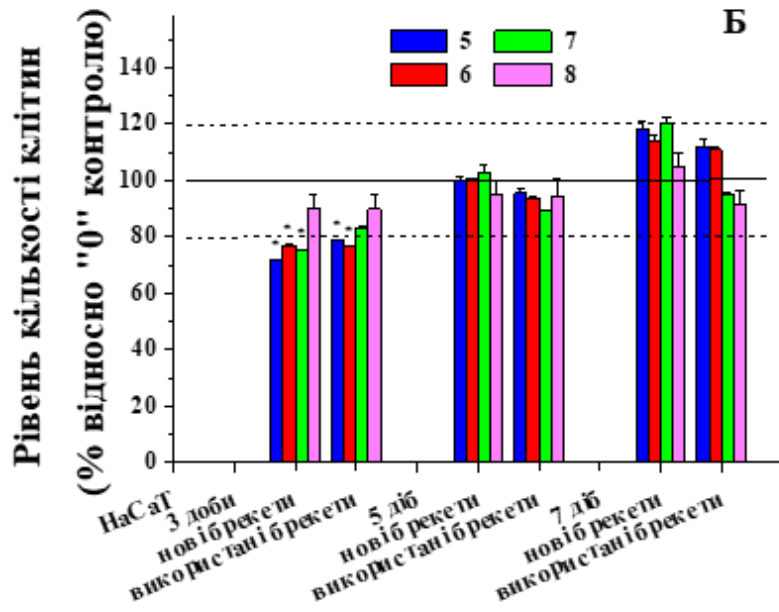


Рис. 5.6 Результати дослідження біосумісності ГКБ, препаратів порівняння і зразків брекетів щодо людських кератиноцитів лінії HaCaT (тест МТТ). А – представлений нульовий контроль (інтактні клітини) та результати дії ГКБ і препаратів порівняння, Б – зразки нових брекетів і брекетів, відпрацьованих у порожнині рота впродовж 18-20 місяців, для оцінки впливу присутності даних елементів у мікрооточенні тестованих клітин:

1 – препарат порівняння – «Холісал»; 2 – контроль «0» – інтактна культура клітин; 3 – препарат порівняння – «Генгигель»; 4 – дослідний препарат ГКБ; 5 – нанесення ГКБ на катод («-»); 6 – нанесення ГКБ на анод («+»); 7 – брекет без нанесення ГКБ під впливом електричного струму; 8 – брекет без нанесення ГКБ і без впливу електричного струму.

Примітка: зразки тестованих препаратів вносили в культуральне середовище у кількості 0,5% в об'ємних одиницях. \* –  $P \leq 0,05$ ; щодо контролю «0».

На Рис. 5.7 представлені результати дії тестованих засобів і нових та використаних брекетів у поєднанні з електрофорезом на фібробласти лінії NIN 3T3. У випадку використання цих клітин, як і у випадку кератиноцитів лінії HaCat, про-



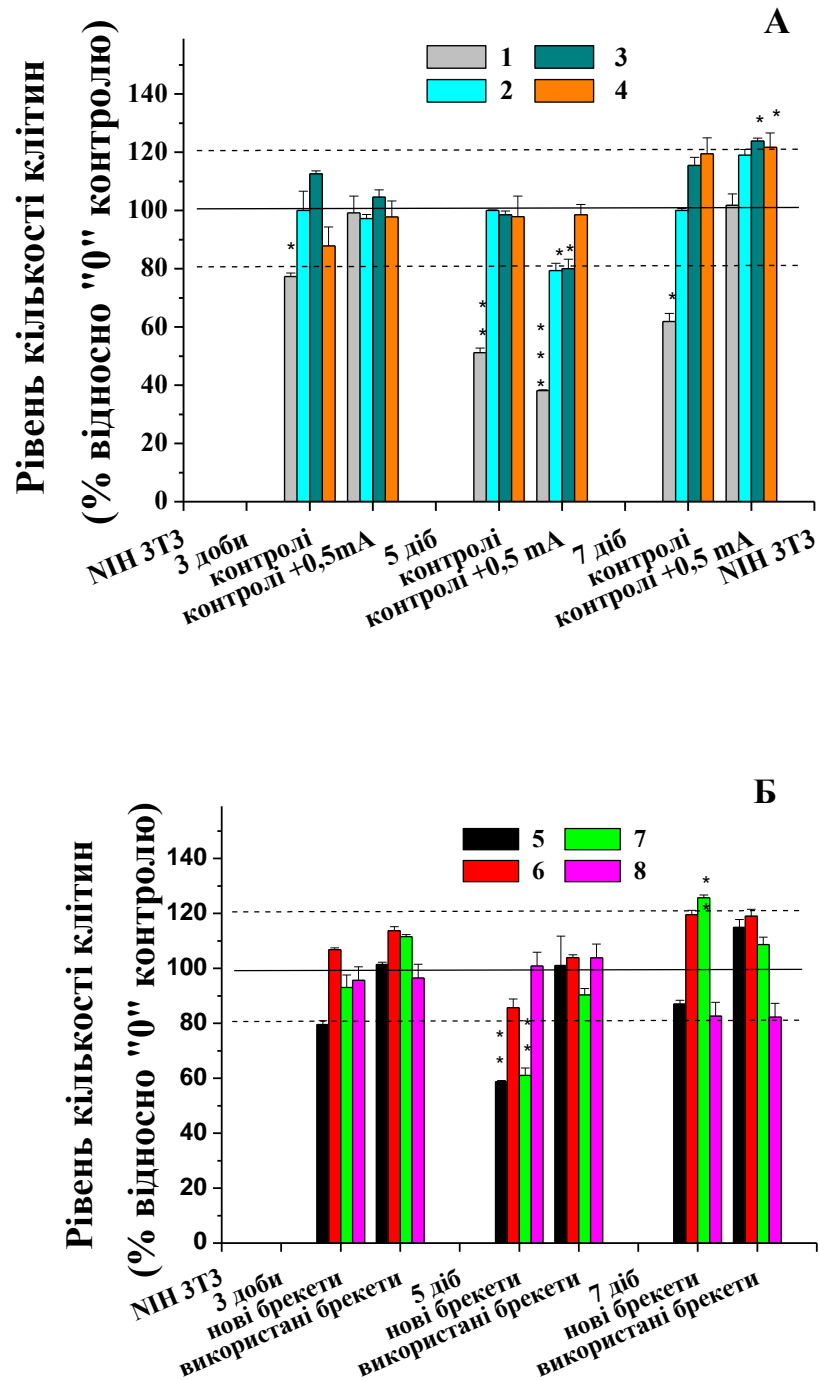


Рис. 5.7 Результати дослідження біосумісності досліджуваного ГКБ, препаратів порівняння і зразків брекетів щодо фібробластів лінії НІН ЗТЗ *in vitro* (тест МТТ). А – представлений нульовий контроль та результати дії ГКБ і препаратів порівняння, Б – зразки нових брекетів і брекетів, відпрацьованих у порожнині рота впродовж 18-20 місяців, для оцінки впливу присутності даних елементів у мікрооточенні тестованих клітин: 1 – препарат порівняння – «Холісал»; 2 –

контроль «0» (інтактна культура клітин); 3 – препарат порівняння «Генгігель»; 4 – дослідний препарат ГКБ; 5 – нанесення ГКБ на катод («-»); 6 – нанесення ГКБ на анод («+»); 7 – брекети без нанесення ГКБ під впливом електричного струму; 8 – брекети без нанесення ГКБ і без впливу електричного струму.

Примітка: зразки тестованих препаратів вносили в культуральне середовище у кількості 0,5% в об'ємних одиницях. \* –  $P \leq 0,05$ ; \*\* –  $P \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $P \leq 0,001$ , відносно контролю «0»

стежували ефект нівелювання постійним електричним струмом пригнічувальної дії препарату порівняння «Холісал» від 77,3% до 97,2%.

Для фібробластів лінії NIH 3T3 процедура електрофорезу залежно від того, як була застосована ГКБ (нанесення на «+» чи «-» електроди) на 3-тю добу досліджу за присутності нових брекетів негативно впливала на кількість клітин в популяції: 79,6% при нанесенні ГКБ «-» проти 106,8% за нанесення на «+» електрод, та 58,7% при застосуванні ГКБ – «-» проти 85,8% нанесення на «+» електрод на 5-ту добу. У той же час, на 7-ту добу у лунках з новими брекетами не було виявлено достовірного зниження кількості клітин. Зниження кількості клітин виявлено за присутності препарату порівняння «Холісал» – ефект був помітним на 3-тю (77,3%) і 7-му (61,9%) добу. Особливо це явище було виражене на 5-ту добу (зниження до 51,2%). Електрофорез частково ліквідував негативний ефект у вигляді зменшення кількості клітин у популяції при дії препарату порівняння «Холісал» на 3-тю добу (99,2%), причому цей ефект посилювався на 5-ту добу (38,1%). Було встановлено, що на 7-му добу досліджу відбувалася повна компенсація негативного впливу препарату «Холісал» (101,8%). З невідомих причин, на 5-ту добу досліджу негативний ефект був ще більше виражений, ніж без застосування електрофорезу. Серед найбільш ймовірних причин зазначеної динаміки у культурі клітин може бути вимивання катіонів металів з нових брекетів.

На Рис. 5.8 представлено результати вивчення впливу досліджуваних речовин у поєднанні з електрофорезом на макрофаги. Для цих клітин процедура електрофорезу має регуляторне значення. На 3-тю добу досліджу залишався вираже-



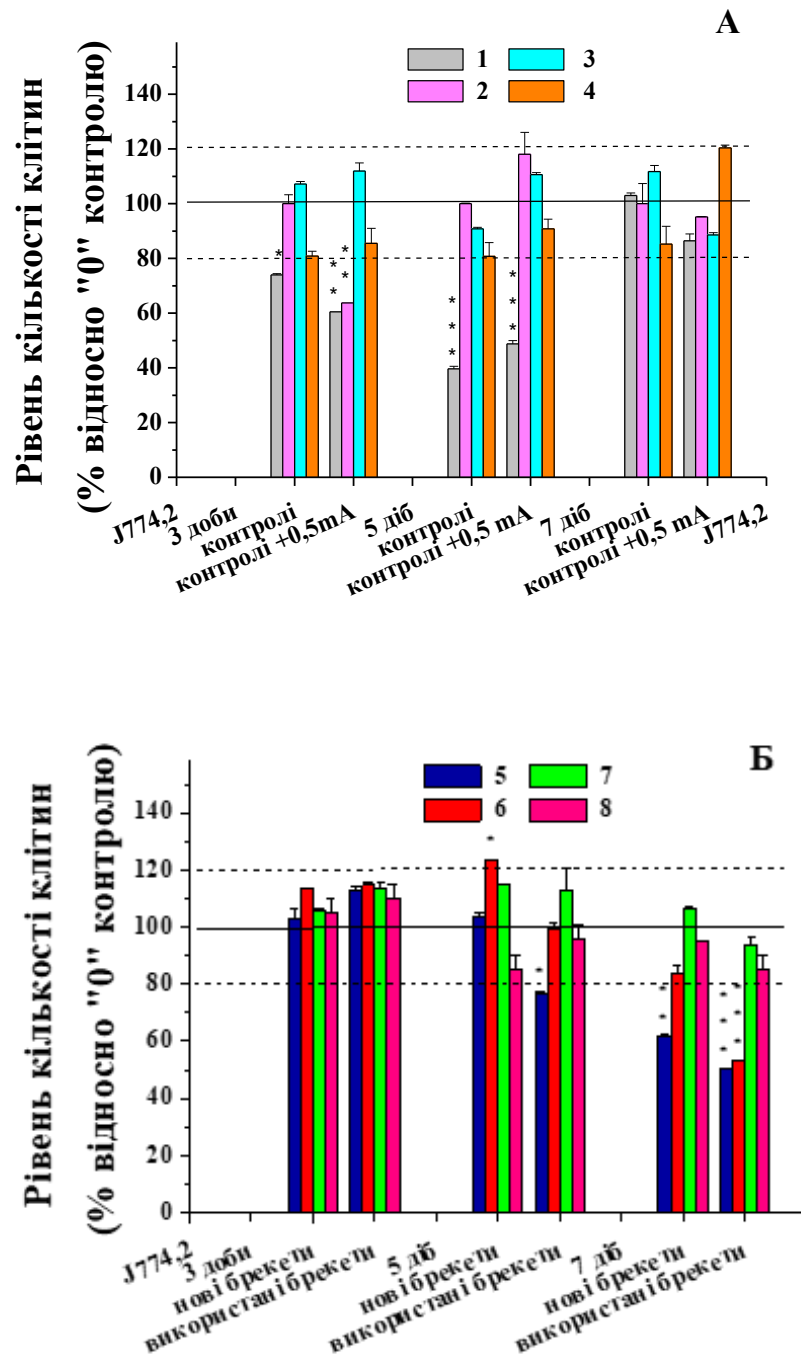


Рис. 5.8 Результати дослідження біосумісності дослідної ГКБ, препаратів порівняння та зразків брекетів щодо кількості макрофагів лінії J774.2 *in vitro* (тест МТТ). А – представлений нульовий контроль та результати дії ГКБ і препаратів порівняння, Б – зразки нових брекетів і брекетів, відпрацьованих в порожнині рота впродовж 18-20 місяців, для оцінки впливу присутності даних елементів у мікрооточенні тестованих клітин: 1 – препарат порівняння – «Холісал»; 2 – контроль «0» (інтактна культура клітин); 3 – препарат порівняння «Генгігель»; 4 –

дослідний препарат ГКБ; 5 – нанесення ГКБ на катод («-»); 6 - нанесення ГКБ на анод («+»); 7 – брекет без нанесення ГКБ під впливом електричного струму; 8 – брекет без нанесення ГКБ і без впливу електричного струму.

Примітка: зразки тестованих препаратів вносили у культуральне середовище в кількості 0,5% в об'ємних одиницях. \* –  $P \leq 0,05$ ; \*\* –  $P \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $P \leq 0,001$ , щодо контролю «0»

ним стресорний ефект від процедури електрофорезу (63,8%), який ефективно усувався за присутності ГКБ (85,5%) та препарату «Генгігель» (107,2%). На 5-ту добу означено закономірність зберігалась, проте відхилення вже не були достовірними. На 7-му добу виявлено зниження показників приросту кількості клітин в популяції за дії електрофорезу, що ефективно нівелювалося за присутності ГКБ (120,4% проти 88,5% – показник дії препарату «Генгігель», чи 95,2% – у контролі). У цьому випадку контролем слугував вплив електрофорезу без дії досліджуваних препаратів.

При дослідженні макрофагів, використовували інше поєднання електрофорезу та дії препаратів порівняння і при цьому постійний електричний струм не компенсував пригнічувальну дію препарату «Холісал». Пояснення механізмів таких цитомодулюючих впливів теж потребує додаткових досліджень.

Варто відзначити, що під впливом постійного електричного струму клітини сильніше реагували на присутність негативно заряджених молекул. За наявності нових і використаних брекетів, так і за їх відсутності, не виявлено достовірного впливу на кількість клітин у популяції як у тестовій точці в лунці планшета, так і протягом перших 3-х діб досліду. На 5-ту добу проявлялася супресивна дія використаних брекетів при нанесенні ГКБ на електрод «-» під час електрофорезу. А на 7-му добу цей ефект посилювався і починав проявлятися негативний ефект з електродом «-» за наявності в лунках нових брекетів.

Такий ефект міг виникнути внаслідок інтенсифікації метаболічних процесів за рахунок активації макрофагів, що супроводжувалося виснаженням поживних ресурсів культурального середовища, зокрема глюкози. На користь такого припущення можуть свідчити незначні (не достовірні) коливання кількості клітин

в популяції (менше 20%) як за присутності досліджуваних препаратів, впливу електрофорезу в поєднанні з препаратами і окремо, так і в контролях. Слід відзначити, що під час експерименту немає змоги замінити агаризоване культуральне середовище, не порушуючи клітинної біомаси. Загалом, результати, що представлені на Рис. 5.8, можуть свідчити про те, що макрофаги більш толерантно реагують на дію нових брекетів.

Отже, запатентована ГКБ виявляла кращу, ніж препарати порівняння «Холісал» та «Генгігель», спроможність сприяти проліферації усіх типів досліджуваних клітин. Процедура електрофорезу потенціювала цитостимулювальну і захисну дію ГКБ при нанесенні препарату на «+» електрод. Дослідження з використанням експериментальної моделі клітинних культур в імітаційному середовищі продемонструвало значний потенціал електрофоретичної процедури для посилення проникнення компонентів ГКБ вглиб моделі тканин пародонта. Це є доказом того, що тривалість процедури електрофорезу в клініці може бути скорочена зі стандартних 15-20 хв на одну щелепу до 20-50 сек. При цьому зберігалася пролонгація дії ГКБ і спрямоване локальне доставляння її активних компонентів (ФК та БГ) до тканин пародонта.

Аналіз результатів другої частини цього дослідження дозволив отримати розгорнуту картину щодо змін рівня клітинного стресу у відповідь на процедуру електрофорезу (загальна схема досліду – у **Додатку Б**). Для цього було здійснено визначення рівня продукування АФК з використанням світлової та люмінесцентної мікроскопії і флуоресцентного барвника DHE. На Рис. 5.9 представлено процес вивчення впливу ГКБ і гелів «Холісал» та «Генгігель», а також нових і використаних брекетів на макрофаги лінії J774.2 у порівнянні з контролем у мультичашках Петрі.

На Рис. 5.10 і Рис. 5.11 представлено результати вивчення впливу ГКБ і гелів «Холісал» та «Генгігель», а також нових і використаних брекетів на макрофаги лінії J774.2 у порівнянні з контролем. На Рис. 5.10 і Рис. 5.11 синім кольором візуалізований вміст ядер живих клітин (забарвлення ДНК клітин здійснювали за

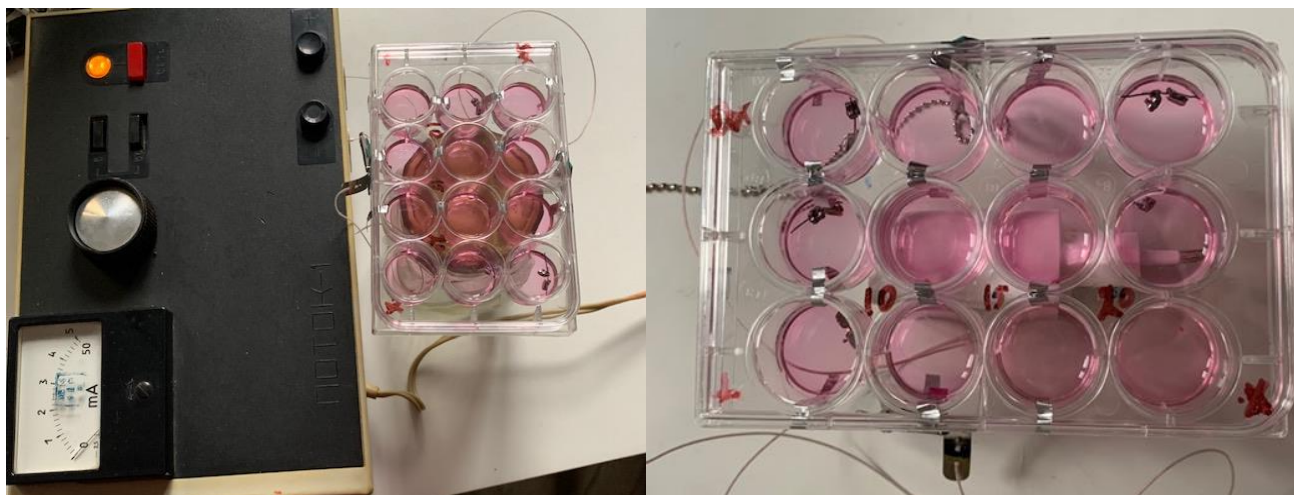


Рис. 5.9 Дослідження змін рівня клітинного стресу у відповідь на процедуру електрофорезу з використанням ГКБ, гелів «Холісал», «Генгігель», нових і використаних брекетів

допомогою люмінесцентного барвника Hoechst 33342, який акумулюється ядрами живих клітин. Помаранчева флуоресценція свідчить про концентрування вільних радикалів, які детектували за допомогою DHE.

У той же час, присутність у лунках відпрацьованих впродовж 18-20 місяців у порожнинах рота ортодонтичних пацієнтів брекетів, викликала деяке зростання рівня метаболічної активації на 3-тю добу експерименту. На 5-ту добу досліду, як у випадку нових брекетів, так і використаних брекетів, після нанесення ГКБ на «-» електрод спостерігали інтенсивнішу люмінесценцію дигідроетидію (DHE), ніж після нанесення ГКБ на «+» електрод, чи в контролі. На 7-му добу експерименту цей ефект ще більше посилювався. За присутності використаних брекетів, інтенсивність люмінесценції DHE була більшою, ніж за присутності нових брекетів в усіх дослідних групах.

Як видно із результатів, що представлені на Рис. 5.11, у випадку дослідження макрофагів наявність у культуральних лунках нових брекетів впродовж 3-х діб принципово не впливала на стан клітин.

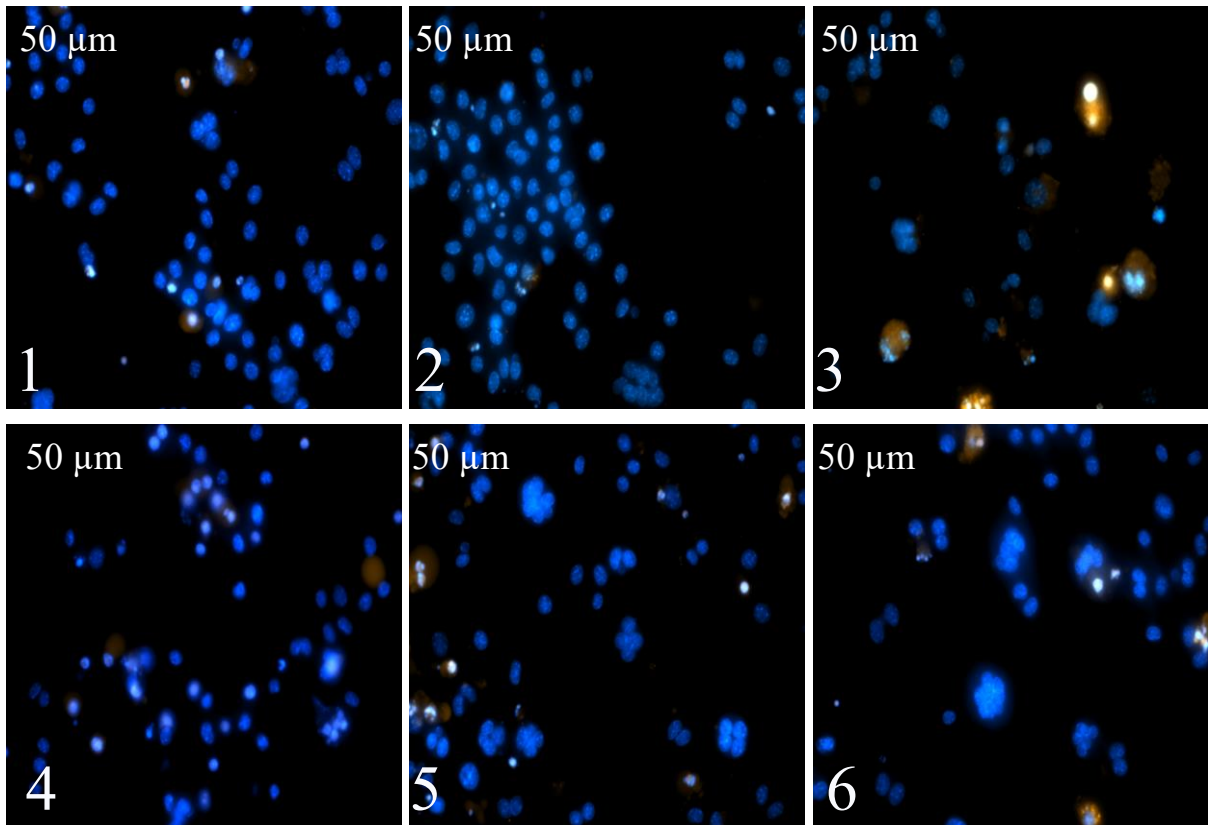


Рис. 5.10 Репрезентативне зображення інтенсивності стресу в макрофагах лінії J774.2 після їх фарбування флуоресцентними барвниками Ноеchst 33342 і DHE за присутності ГКБ, препарату «Генгігель» (гіалуронова кислота), нових і відпрацьованих брекетів, порівняно з дією препарату «Холісал». Синя флуоресценція за фарбування клітин барвником Ноеchst 33342 – візуалізує ядра живих клітин; помаранчева флуоресценція за фарбування клітин DHE – візуалізує вміст вільних радикалів в клітинах.

1 – контроль «0» (інтактна культура клітин); 2 – дослідний препарат ГКБ; 3 – препарат порівняння – «Холісал»; 4 – препарат порівняння «Генгігель» (гіалуронова кислота); 5 – новий брекет; 6 – використаний брекет

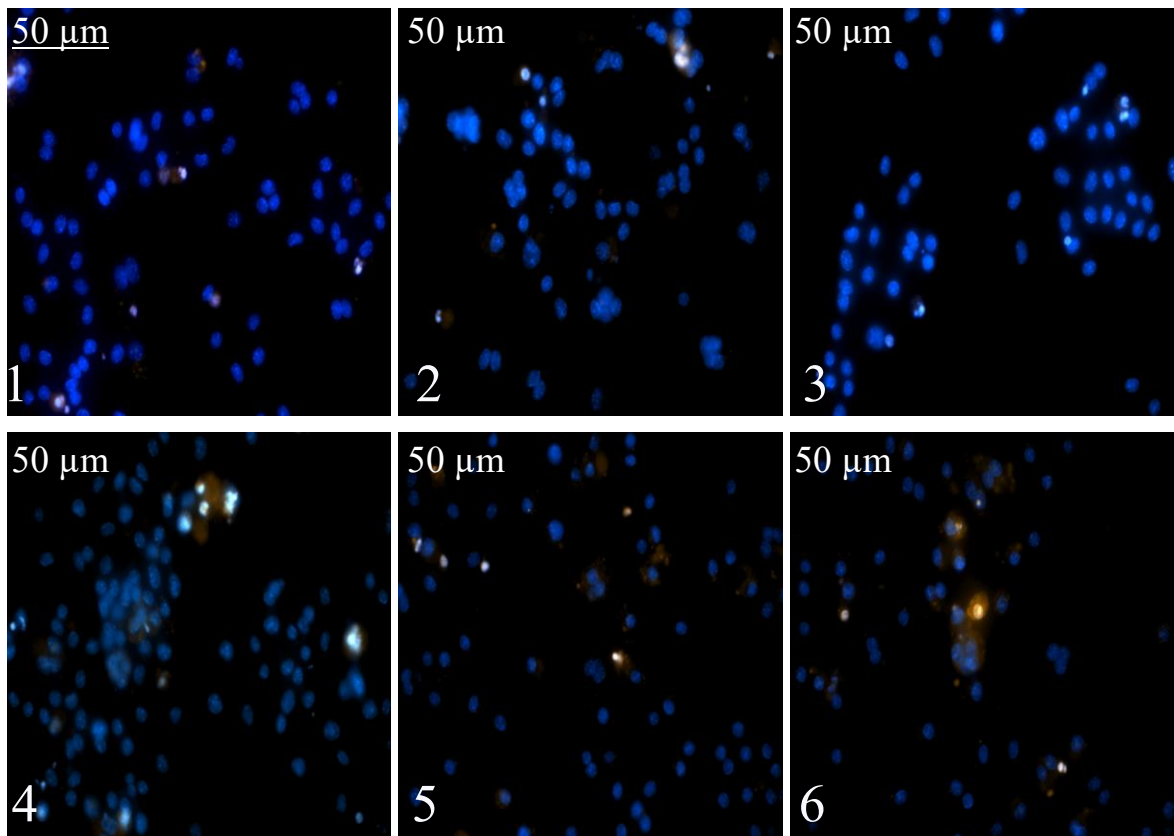


Рис. 5.11 Репрезентативне зображення інтенсивності стресу в макрофагах лінії J774.2 після їх фарбування флуоресцентними барвниками Hoechst 33342 і DHE за присутності ГКБ, препарату «Генгігель», нових і відпрацьованих брекетів. ГКБ – нанесена на «+» або «-» електрофоретичний електрод за наявності нових та використаних в порожнині рота брекетів. Синя флуоресценція за фарбування клітин барвником Hoechst 33342 – візуалізує ядра живих клітин; помаранчева флуоресценція за фарбування клітин DHE – візуалізує вміст вільних радикалів в клітинах: 1 – новий брекет і ГКБ, що нанесена на анод («+») під впливом електричного струму; 2 – новий брекет і ГКБ, що нанесена на катод («-») під впливом електричного струму; 3 – новий брекет під впливом електричного струму (без ГКБ); 4 – використаний брекет і ГКБ, що нанесена на анод («+») під впливом електричного струму; 5 – використаний брекет і ГКБ, що нанесена на катод («-») під впливом електричного струму; 6 – використаний брекет під впливом електричного струму (без ГКБ).

Важливим показником оцінки функціональної активності макрофагів є здійснення ними фагоцитозу. Одним із об'єктів фагоцитозу можуть бути клітини дріжджів. В роботі додатково досліджували поглинання дріжджів *Saccharomyces pastorianus* макрофагами лінії J774.2 за присутності тестованої ГКБ, препаратів порівняння «Холісал» та «Генгігель», нових та використаних брекетів як з процедурою електрофорезу, так і без неї. Результати цього дослідження представлені на Рис. 5.12. Генерацією АФК під час фагоцитозу дріжджових клітин макрофагами оцінювали після фарбування макрофагів флуоресцентним барвником дигідроетидієм. Як видно, найвищий рівень активації макрофагів, що супроводжується найбільш інтенсивною продукцією ними АФК, мав місце на 2-гу добу дослідження.

За присутності брекетів, відпрацьованих впродовж 18-20 місяців у порожнинах рота ортодонтичних пацієнтів, процес фагоцитозу був співмірним з фагоцитозом за присутності нових брекетів, при тому, що вони викликали вищий рівень метаболічної активації (на 3-тю добу експерименту). Відповідно, в усіх випадках, інтенсивність люмінесценції ДНЕ була більшою, ніж за присутності нових брекетів. За присутності в лунках як нових брекетів, так і використаних брекетів, при нанесенні ГКБ на «-» електрод спостерігали інтенсивнішу люмінесценцію ДНЕ, ніж при нанесенні ГКБ на «+» електрод, чи в контролі. Найвищі рівні фагоцитарної активності та метаболічної активації були виявлені нами за присутності препарату «Холісал» та використаних брекетів після нанесення ГКБ на «-» електрод. По завершенню 3-ох діб, в зазначених дослідних групах детектували прогресуючу деградацію (відмирання) макрофагів. В інших дослідних групах перебіг цього явища реалізовувався повільніше і завершувався на 5-6-ту добу.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що електрофорез, застосований до окремих типів клітин, стимулював життєздатність (МТТ-тест) фібробластів і кератиноцитів у віддаленому періоді (5-7 діб), але знижував інтенсивність функціонування макрофагів. Це може бути пов'язане з тим,



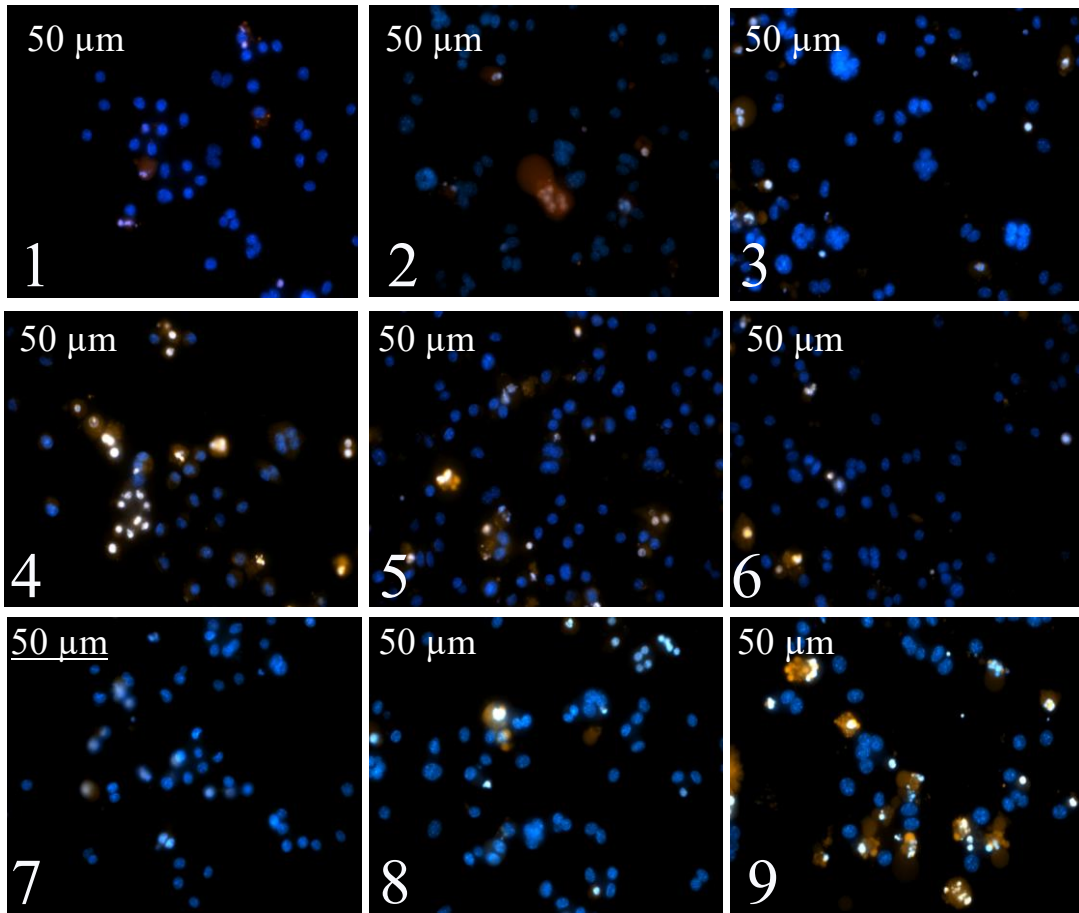


Рис. 5.12. Репрезентативне зображення інтенсивності стресу макрофагів лінії J774.2 після їх фарбування флуоресцентними барвниками Hoechst 33342 і DHE. Дослідження здійснювали після нанесення на «+» або «-» електрод ГКБ, препаратів порівняння і контролю та інкубації з дріжджовими клітинами *Saccharomyces pastorianus*. Синя флуоресценція за фарбування клітин барвником Hoechst 33342 – візуалізує ядра живих клітин; помаранчева флуоресценція за фарбування клітин DHE – візуалізує вміст вільних радикалів в клітинах.

1 - новий брекет і ГКБ, що нанесена на катод («-») під впливом електричного струму (з додаванням дріжджів); 2 - новий брекет і ГКБ, що нанесена на анод («+») під впливом електричного струму (з додаванням дріжджів); 3 - новий брекет під впливом електричного струму без ГКБ (з додаванням дріжджів); 4 – використаний брекет і ГКБ, що нанесена на анод («+») під впливом електричного струму (з додаванням дріжджів); 5 – використаний брекет і ГКБ, що нанесена на катод («-») під впливом електричного струму (з додаванням дріжджів); 6 – використаний брекет під впливом електричного струму без ГКБ (з додаванням дріжджів); 7 – препарат порівняння – «Холісал» з додаванням дріжджів; 8 – контроль «0» (інтактна культура клітин з додаванням дріжджів); 9 – препарат порівняння «Генгігель» з додаванням дріжджів.



що макрофаги активніше реагують впродовж перших годин впливу на них і це призводить до зниження їхньої метаболічної та проліферативної здатності. ГКБ на основі ФК збільшувала кількість проліферативно активних клітин й одночасно діяла як цитопротектор за рахунок антиоксидантних властивостей. Доречним і ефективним було поєднання ГКБ з електрофорезом, що дозволило безпосередньо впливати на клітини експериментального імітаційного середовища тканин пародонтального комплексу.

Підсумовуючи результати проведених нами досліджень, можна припустити, що в клінічних умовах, нові брекети, які лише зафіксовані, можуть більш інтенсивно втрачати катіони металів, як це було продемонстровано у культуральному середовищі, відтак, посилюючи тим самим ОС у порожнині рота. Запропонована ГКБ, швидше за все, модулює здатність клітин протистояти ОС, зумовленому вище переліченими чинниками. Відповідно процедура електрофорезу в клінічних умовах інтенсифікує проникнення компонентів ГКБ крізь тканини пародонта, тим самим знижуючи рівень ОС в клітинах тканин пародонтального комплексу після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури.

Запропонована нами експериментальна модель лікування захворювань тканин пародонта дозволила встановити, що процедура електрофорезу може мати скорочену тривалість експозиції (20-50 сек) замість стандартної тривалості – 15-20 хв на одну щелепу. При цьому забезпечується висока пролонгованість дії засобу ГКБ за рахунок спрямованої доставки ліків у тканини.

Отже, продемонстровано цитостимуляційні та цитопротекторні властивості ГКБ за стресової реакції експериментальних клітин під впливом електрофорезу та фагоцитарного процесу, що супроводжується надмірною метаболічною активацією. Ці властивості можуть бути зумовлені одним із активних компонентів ГКБ, а саме ФК («Протефлазід»), що забезпечує антиоксидантну дію. Цей препарат одержаний з природнього джерела – трави щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) і трави війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios L.*).

Висновки до розділу 5:

1. Встановлено, що присутність флавоноїдів у ГКБ мінімізує цитотоксичну та генотоксичну дію БГ, що дозволяє повніше реалізувати його протимікробну і протизапальну дію. БГ у рідкій формі, на відміну від таблетованого препарату, на підставі отриманих даних не може бути рекомендованим для включення у пролонговані форми пародонтальних гелевих композицій, які використовуються для місцевого лікування гінгівіту і пародонтиту.
2. Згідно отриманих результатів можна припустити, що вплив флавоноїдів є сприятливим саме у поєднанні з нестероїдним протизапальним чинником БГ на різні типи клітин пародонту, включаючи епітелійні клітини ясен, фібробласти ясен і фібробласти періодонтальних зв'язок, а також на остеобласти, щодо підтримують альвеолярну кістку.
3. Дослідження із тестами з барвниками DPPH і DCFDA надали змогу підтвердити гіпотезу щодо забезпечення цитопротекторної дії ГКБ для місцевого застосування у якості пародонтальної капи за рахунок антиоксидантної активності ФК, що досягає максимального рівня на 2-гу годину експозиції.
4. У дослідженнях *in vitro* оцінка цитопротекторної дії ГКБ для лікування захворювань пародонта в ортодонтичних пацієнтів дозволила встановити, що оптимальною є аплікація ГКБ на аноді («+» електрод) та експериментально доведено ефективність експозиції ГКБ у порожнині рота під час наясенного електрофорезу впродовж 20-50 сек на одну щелепу (сила струму 0,2-0,4 mA), на противагу стандартній тривалості класичної клінічної процедури впродовж 15-20 хв.
5. Встановлено, що ГКБ найкраще сприяє проліферації всіх трьох типів піддослідних клітин (фібробласти, кератиноцити, макрофаги) і має достовірну перевагу над препаратами порівняння («Холісал», «Генгігель»).
6. Зроблено припущення, що нові, щойно зафіксовані у порожнині рота брекети, можуть більш інтенсивно втрачати катіони металів у культуральному середовищі, посилюючи тим самим оксидативний стрес (ОС). Розпрацьована ГКБ модулює здатність клітин протистояти місцевому стресорному впливові за рахунок антиоксидантних властивостей та локального доставляння активних її

компонентів (флавоноїдного комплексу (ФК) та бензидаміну гідрохлорид (БГ)) у тканини пародонта.

7. ГКБ можна рекомендувати до клінічного застосування в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-І ступеня тяжкості.

Результати досліджень розділу 5 представлено у наступних публікаціях [192, 188, 186, 191, 190, 189].

## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІК ПАЦІЄНТІВ З ХГП ДО ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТА В УМОВАХ СТРЕС-МОДУЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ ОРТОДОНТИЧНОЇ АПАРАТУРИ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА

#### **6.1 Результати клінічної та індексної оцінки пародонтального статусу на тлі прогностичної ролі рівня ЛДГ ротової рідини в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня на етапі підготовки до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування**

В усіх 118 пацієнтів, які звернулись за ортодонтичною допомогою, при обстеженні, перед встановленням брекет-систем, було виявлено типові для ХГП початкового-I ступеня тяжкості скарги на кровоточивість та набряк ясен, неприємний запах з порожнини рота, почуття дискомфорту, незначна рухомість окремих зубів. Заповнення та аналіз пародонтальних карт дозволили встановити, що середня глибина при вимірюванні пародонтальних кишень становила 1,5-3,5 мм. У 40% пацієнтів констатували рухомість окремих зубів I ступеня. На рентген-знімках у ділянках фронтальних зубів та молярів була змішана ситуація, оскільки простежити повну втрату кортикального шару чи лише розволокнення верхівок міжальвеолярних перегородок фронтальних зубів у 67% пацієнтів обох груп (основної та порівняльної) викликало особливе утруднення через скупченість зубів.

У даному дослідженні ми опиралися на результати пародонтальних індексів та ферментів ротової рідини, які мають, на наш погляд, достатній прогностичний вектор. Терміни спостереження в основній та порівняльній групах були наступними. Зазначені вище показники отримували до та після пародонтологічного лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості у пацієнтів із ЗЩА, тобто безпосередньо перед встановленням незнімної ортодонтичної апаратури (G&N® miniPrevail® TWIN Bracket System); далі – на 3-му місяці активного періоду

ортодонтичного лікування – у проміжок найбільш вираженого стресорного впливу на пародонт незнімної ортодонтичної апаратури та через 6 місяців після встановлення брекет-систем.

До початку пародонтологічного лікування показники індексів ВОР, АРІ і GІ у пацієнтів обох груп не мали суттєвих відмінностей. Безпосередньо після проведеного лікування простежували статистично достовірні відмінності показників обох груп стосовно усіх трьох індексів. Якщо показник ВОР до лікування в обох групах, у середньому, становив 77,13%, то після лікувального курсу, що включав проведення процедур наясенного електрофорезу з ГКБ в основній групі, даний показник знижувався до  $1,83 \pm 0,71\%$  ( $p < 0,001$ ) на відміну від  $10,24 \pm 9,60\%$  – у групі порівняння, пацієнти якої отримували традиційне лікування. Відповідно у групі порівняння такі показники стали причиною відтермінування встановлення незнімної ортодонтичної апаратури, в середньому, до 4-5-ти місяців зумовлюючи продовження лікувального курсу на відміну від основної групи, де застосування розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) дозволяло завершити підготовку та отримати стабілізацію приблизно через 3-4 тижні (Таблиця 6.1, Рис. 6.1, Рис. 6.2, Рис. 6.3).

Середні показники індексів АРІ та GІ до пародонтологічного лікування в обох групах становили 77,32% (за шкалою оцінювання – це неприпустимий рівень щоденної індивідуальної гігієни порожнини рота) та 1,08 бали (згідно інтерпретації значень – запальний процес у тканинах ясен легкого-середнього ступеня тяжкості). У результаті пародонтологічного лікування пацієнтів основної групи і групи порівняння за допомогою різних лікувальних схем теж було отримано різні статистично достовірні дані. В основній групі показники індексів АРІ та GІ становили  $3,02 \pm 2,3\%$  та  $0,05 \pm 0,04$  балів на противагу показникам групи порівняння –  $27,13 \pm 9,09\%$  та  $0,39 \pm 0,21$  балів, що зумовлювало відтермінування початку активного періоду ортодонтичного лікування із встановленням незнімної ортодонтичної апаратури у цій групі та потребувало продовження застосування традиційної лікувальної схеми.

Таблиця 6.1

**Значення індексів ВОР, АРІ, GІ та рівня лактагедірогенази ротової рідини в ортодонтичних пацієнтів на тлі ХГП початкового-І ступеня до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування**

Показники	До лікування ХГП		Після лікування ХГП		Через 3 міс. після встановлення брекет-систем		Через 6 міс. після встановлення брекет-систем	
	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння
ВОР %	79,03±7,67	75,24±18,97	1,83±0,71 *** #	10,24±9,60 ***	7,85±3,18 *** ###	43,48±23,12	0,28±0,2 *** ##	17,45±9,94 ***
АРІ %	78,43±22,14	76,22±22,74	3,02±2,3 *** ##	27,13±9,09 **	11,13±10,12 *** ###	70,64±17,98	3,04±1,85 *** ###	73,96±29,89
GІ бали	0,99±0,32	1,18±0,28	0,05±0,04 *** #	0,39±0,21 **	0,07±0,05 *** #	0,59±0,33	0,06±0,06 ***	0,34±0,31 **
ЛДГ Од/л	1536,4±436,1	1446,1±441	353,1±94,7 *** ###	1040±217,1	424,52±103,5 *** ###	1687,6±240,8	375,8±102,4 *** #	774,5±177,8 *

Примітка: 1. \* - достовірність відмінностей між показниками груп «до лікування ХГП» і групами на етапах спостереження, де \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ;

2. # - достовірність відмінностей між показниками основної групи і групи порівняння на етапах спостереження, де # -  $p < 0,05$  ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$

Після початку активного періоду ортодонтичного лікування та встановлення брекет-систем у пацієнтів, незважаючи на високий рівень мотивації, завжди простежується тенденція до погіршення рівня індивідуальної гігієни внаслідок больової реакції і затрудненої адаптації місцевих тканин до нових динамічних умов. Проте у пацієнтів основної групи через 3 місяці після початку активного періоду ортодонтичного лікування, відбувалося мінімальне підвищення показників індексів ВОР ( $7,85 \pm 3,18\%$ ), АРІ ( $11,13 \pm 10,12\%$ ,  $p < 0,001$ ) та GІ ( $0,07 \pm 0,05$  балів,  $p < 0,05$ ), що свідчило про легку дестабілізацію ситуації, яка потребувала лише незначної корекції. У той час як у пацієнтів групи порівняння простежували активний ріст індексних показників – ВОР ( $43,48 \pm 23,12\%$ ), АРІ ( $70,64 \pm 17,98\%$ ) та GІ ( $0,59 \pm 0,33$  балів), що підтверджувало втрату ремісії та вимагало повторного курсу лікування за традиційною схемою.

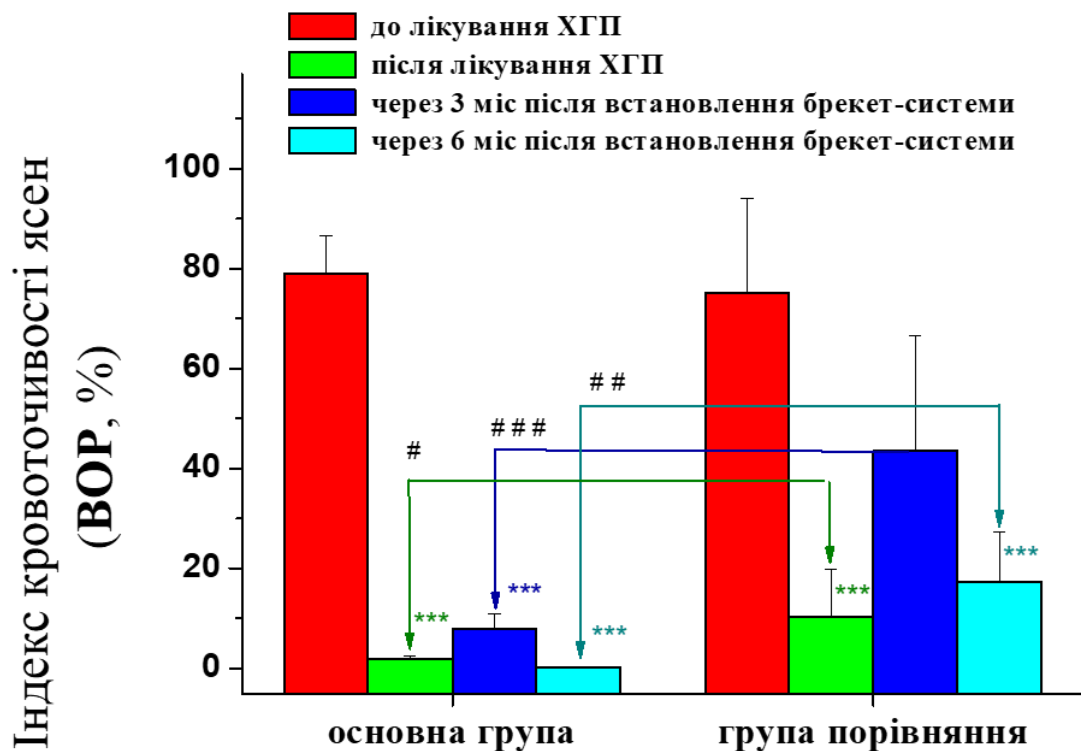


Рис. 6.1 Показники індексу ВОР в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня тяжкості на різних термінах спостереження

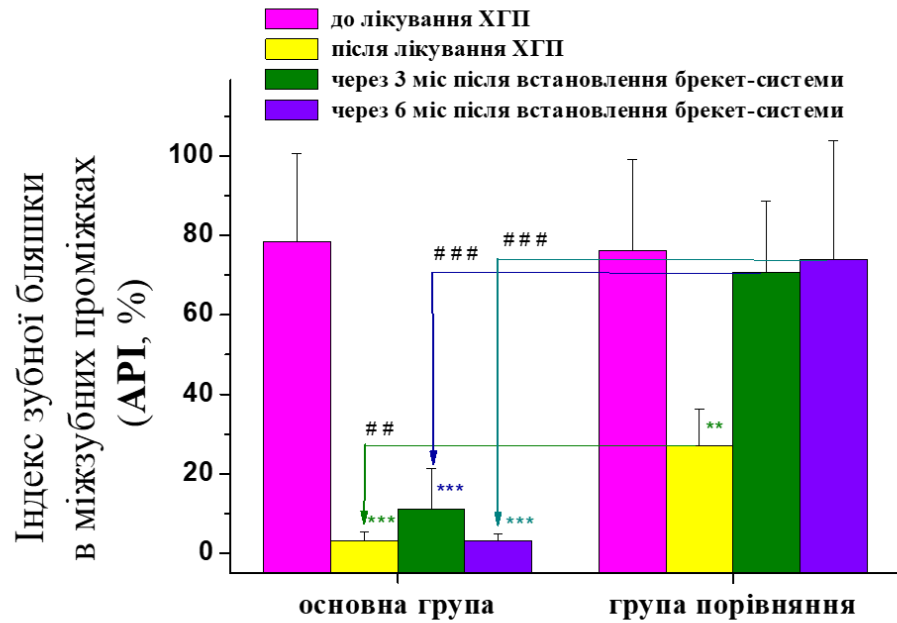


Рис. 6.2 Показники індексу API в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня тяжкості на різних термінах спостереження

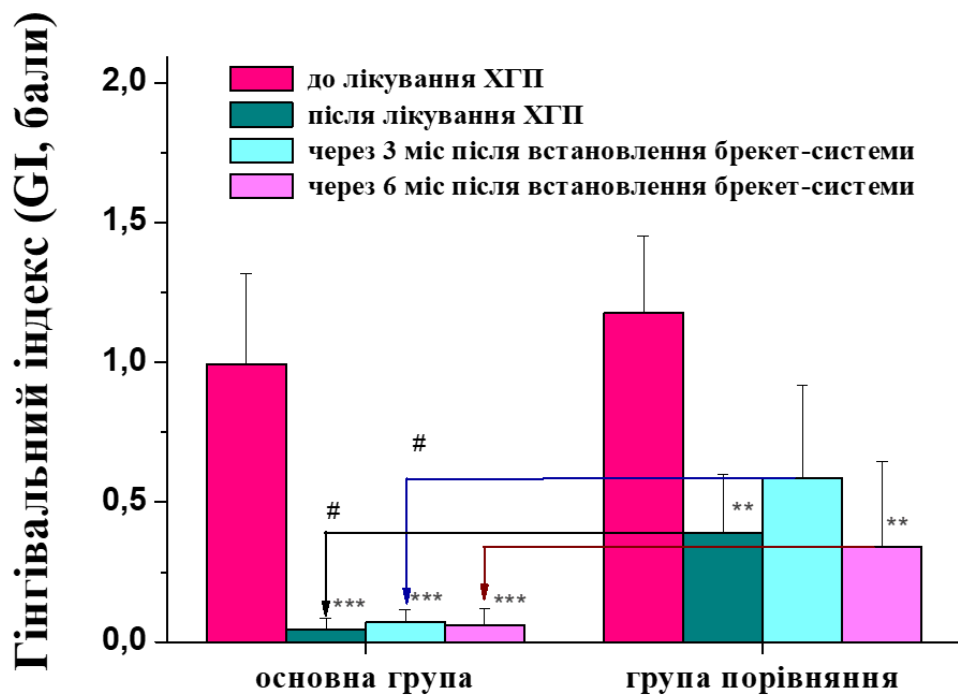


Рис. 6.3 Показники гінгівального індексу в ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня тяжкості на різних термінах спостереження



Через 6 місяців активного періоду ортодонтичного лікування повторне проведення пародонтальних індексів дозволило констатувати у пацієнтів основної групи практичну відсутність ознак запалення у вигляді набряку ясен та кровоточивості, про що свідчили дуже низькі залишкові показники індексу кровоточивості ВОР –  $0,28 \pm 0,2\%$  на противагу показникам пацієнтів групи порівняння –  $17,45 \pm 9,94\%$  ( $p < 0,001$ ), (Таблиця 6.1, Рис. 6.1, Рис. 6.2, Рис. 6.3). Відсутність запалення у тканинах пародонта пацієнтів основної групи дозволило отримати кращі показників індексів АРІ та GІ – відповідно  $3,04 \pm 1,85\%$  та  $0,06 \pm 0,06$  балів. У той час як у порівняльній групі на тлі загострення патологічного процесу в тканинах пародонта показник індексу АРІ статистично достовірно перевищував результат, що був отриманий у пацієнтів основної групи –  $73,96 \pm 29,89\%$  і практично не відрізнявся від попереднього показника «до лікування». Показники GІ теж засвідчували наявність стійкого запального процесу в тканинах ясен –  $0,34 \pm 0,31$  балів ( $p < 0,01$ ), (Таблиця 6.1).

Отже, аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що покращення показників ВОР після лікування ХГП початкового-I ступеня у 5,8 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці – ця різниця становила 5,8 рази, а через 6 міс – 6,5 разів.

Покращення показників АРІ та GІ в основній групі після лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості у 9,2 та 7,2 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці ця різниця становила у 6,5 та 7 разів і через 6 міс – дана різниця становила 8,5 та 4,7 разів.

Аналіз отриманих показників рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) ротової рідини дозволив припустити, що діагностована у пацієнтів патологія тканин пародонта у вигляді хронічного генералізованого пародонтиту початкового-I ступеня тяжкості, як і встановлення незнімної ортодонтичної апаратури були причиною зсуву в системі місцевого енергетичного метаболізму (Таблиця 1, Рис 6.4).

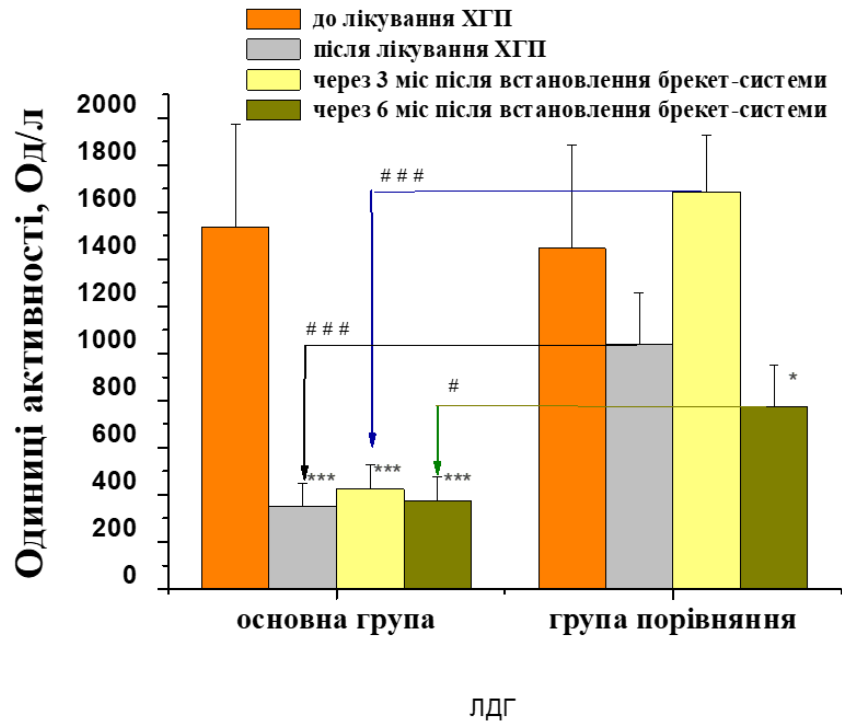


Рис. 6.4 Показники активності фермента лактатдегідрогенази у ротовій рідині ортодонтних пацієнтів з ХГП початкового-І ступеня тяжкості на різних термінах спостереження

Так, до початку пародонтологічного лікування в обох групах пацієнтів із ЗЩА на тлі ХГП початкового-І ступеня тяжкості відмічали зростання активності ЛДГ у ротовій рідині ( $1536,4 \pm 436,1$  Од/л – в основній групі та  $1446,1 \pm 441$  Од/л – у групі порівняння проти  $135,0$ - $214,0$  Од/л – еталонних показників норми ЛДГ у ротовій рідині), (Таблиця 1, Рис 6.4). Разом з тим, упродовж усього періоду дослідження в усіх пацієнтів основної групи та групи порівняння, які були соматично здоровими, показники ЛДГ сироватки крові не перевищували показники еталонної норми, а саме  $248$  Од/л.

На етапі пародонтологічного лікування застосування лікувальної схеми з наясним електрофорезом у поєднанні з ГКБ в основній групі допомогло суттєво знизити показники ЛДГ та максимально наблизити їх до нормальних показників –  $353,1 \pm 94,7$  Од/л ( $p < 0,001$ ) проти  $1040 \pm 217,1$  Од/л – показників групи порівняння. Після встановлення незнімної ортодонтної апаратури в основній групі через 3 та

6 міс, показники ЛДГ статистично достовірно відрізнялися від показників «до лікування» та були переконливим підтвердженням кількісного зниження оксидативного стресу в тканинах пародонтального комплексу ( $424,52 \pm 103,5$  Од/л,  $p < 0,001$  та  $375,8 \pm 102,4$  Од/л,  $p < 0,001$ ). У пацієнтів основної групи набряк, кровоточивість, пародонтальні кишені, рухомість зубів та больовий симптом були відсутніми. У той час як у групі порівняння встановлення брекет-систем зумовило різке підвищення показників ЛДГ – до  $1687,6 \pm 240,8$  Од/л, що певною мірою перевищило даний показник тієї ж групи до пародонтологічного лікування ( $1446,1 \pm 441$  Од/л). Отримані показники свідчили про наявність місцевої стрес-модулювальної реакції та недостатню ефективність традиційної схеми лікування. Пацієнти групи порівняння скаржились на виражений дискомфорт у порожнині рота, симптоматичний гінгівіт, що супроводжувався колбоподібним збільшенням міжзубних сосочків та їх кровоточивістю під час зондування. І лише через 6 місяців рівень ЛДГ ротової рідини у групі порівняння дещо знизився ( $774,5 \pm 177,8$  Од/л), ймовірно більшою мірою, по причині включення загальних адаптаційних механізмів.

Отже, покращення показників ЛДГ після лікування ХГП початкового-І ступеня тяжкості в пацієнтів основної групи у три рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці ця різниця становила – 4,2 рази і через 6 міс – у 2,2 рази.

*Клінічний приклад.* Пацієнтка П.М., 34 роки, амбулаторна карта № 1/37422, звернулася зі скаргами на наявність щілин між центральними зубами нижньої та верхньої щелеп, значне розходження центральних різців нижньої щелепи, естетичний дефект, на набряк та кровоточивість ясен, дискомфорт та неприємний запах з порожнини рота (Рис. 6.5 – А). Дана пацієнтка надала письмову згоду на лікування та участь у дослідженні. Була рандомно включена в основну групу, у якій застосовувався розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс, що включав індивідуально виготовлені пародонтальні капи та електрофорез з ГКБ, активними компонентами якої є ФК та БГ.



Рис. 6.5 Фото вестибулярної та оральної поверхні зубів і ясен та фото ортопантограми до початку лікування пацієнтки П.М., 32 роки. Амбулаторна карта №1/37422. Стан прикусу і тканин пародонта при первинному огляді (до та

після нанесення ревелатора на поверхню зубів та ясен для візуалізації зубної бляшки). Діагноз: А, В, Г, Д, Е – Діастеми та тріми на верхній і нижній щелепах; тортоаномалія зубів 3.1 і 4.1; травматична оклюзія. ХГП початкового-І ступеня тяжкості; А – високе прикріплення вуздечки нижньої губи; рецесії ясен в ділянці центральних різців нижньої щелепи; Б – візуалізація зубної бляшки; незадовільна гігієна; Є – на панорамному рентгензнімку – діастеми і тріми верхньої і нижньої щелеп; переважання горизонтального типу резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп; втрата верхівок міжзубних перегородок; середньо-петлиста будова кісткової тканини щелеп; гострий верхівковий періодонтит зуба 4.1

При об'єктивному обстеження тканин пародонта пацієнтки П.М. до лікування – набряк та кровоточивість ясен, поганий рівень індивідуальної гігієни, що підтверджувався надмірними м'якими та мінералізованими відкладеннями. Глибина пародонтальних кишень, у середньому, становила 2,2 мм з середнім рівнем прикріплення 2,3 мм (Рис. 6.6). Було встановлено пародонтологічний діагноз – ХГП початкового-І ступеня тяжкості.

Уперше пацієнтка П.М. звернулась за стоматологічною допомогою у 2019 році. У той період, на основі встановленого діагнозу, їй було запропоновано план заходів, що включав розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс, який планували реалізувати наступним чином:

1. Підготовка до активного періоду ортодонтичного лікування полягала у проведенні ініціальної пародонтальної терапії, що включала полоскання порожнини рота 0,15% розчином «Tantum Verde®», сканування порожнини рота для виготовлення індивідуальних кап, професійну гігієну порожнини рота з мотивацією щодо якісної індивідуальної гігієни порожнини рота та призначенням зубної пасти з антиоксидантними властивостями «VITIS ALOE VERA ЯБЛУКО» (DENTAID), засобів інтердентальної гігієни – міжзубні йоршики – Interprox 4G, Interprox 2G (DENTAID); застосування протоколу SRP, пародонтальні пов'язки з ГКБ в індивідуальних капах з пролонгованою дією (у кількості – 5-ть процедур) та

# Пародонтальна карта

Дата 2019-01-20

Прізвище [REDACTED]

Ім'я Марія

Дата народження 1986

Первинне обстеження

Контрольне обстеження

Лікар Годований Олег

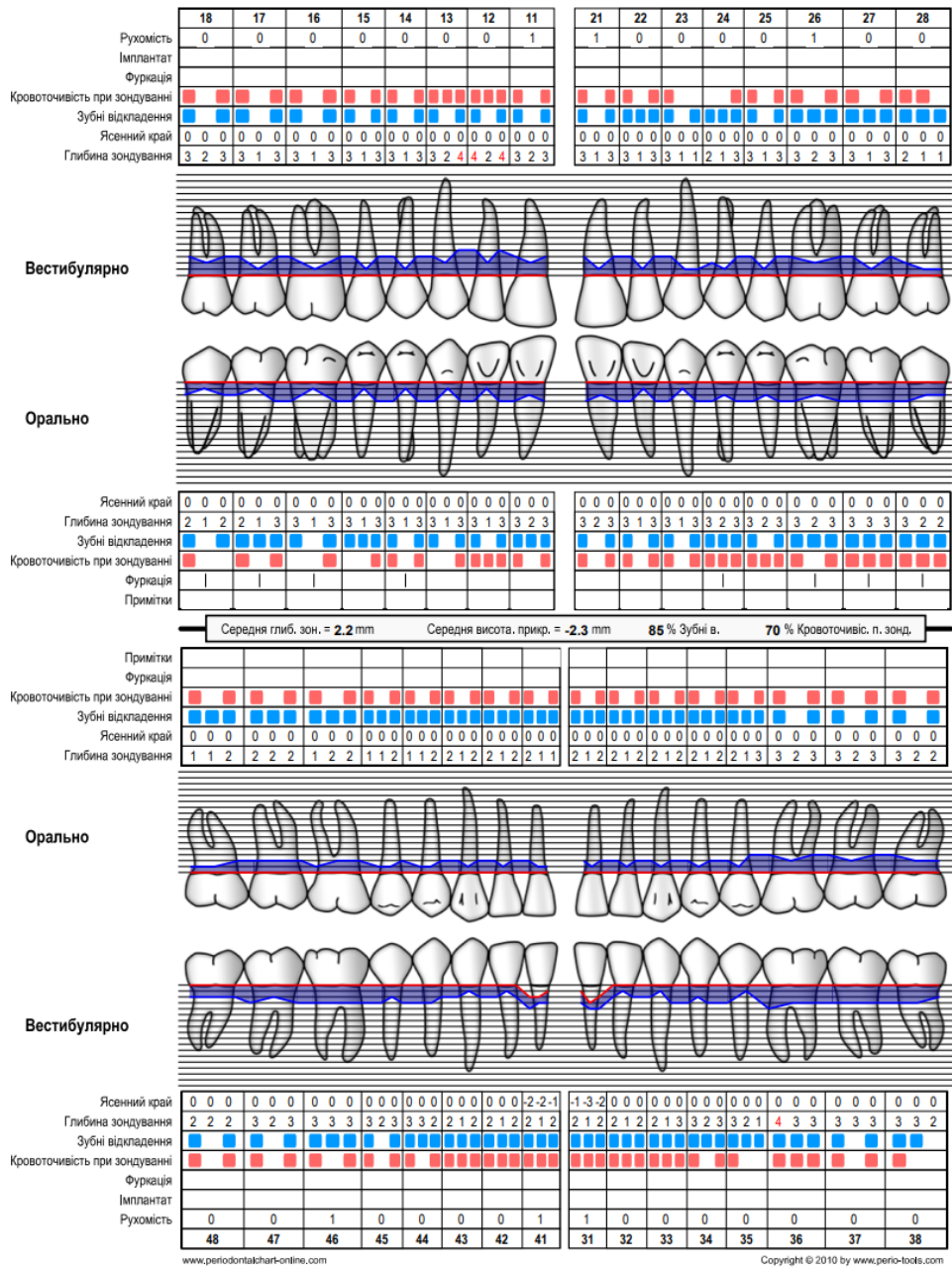


Рис 6.6 Пародонтальна карта пацієнтки П.М. до лікування

4-ри процедури електрофорезу з ГКБ у рамках стоматологічної санації порожнини рота; призначення курсу препаратів загального спрямування «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps BIO-530982» і «Ресвератрол»;

2. Здійснення операції френулотомії в ділянці вузечки нижньої губи у поєднанні з компактостеотомією (Рис. 6.7).



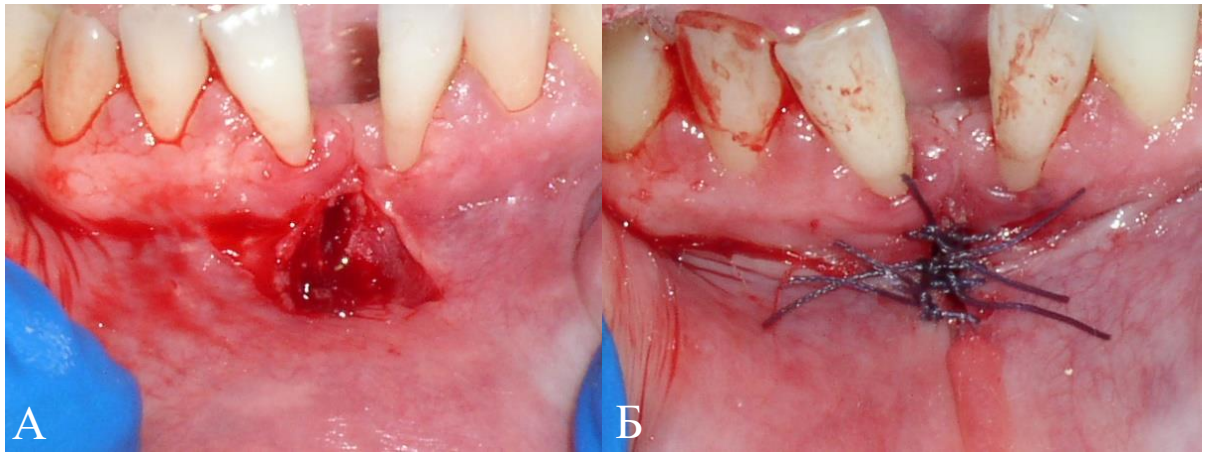


Рис 6.7. Фото вестибулярної ділянки зубів 3.1 та 4.1 пацієнтки П.М. А – операція френулектомії в ділянці вуздечки нижньої губи у поєднанні з компактостеотомією; Б – накладання швів (Vicryl)

3. Встановлення незнімної ортодонтичної апаратури (G&H® miniPrevail® TWIN Bracket System);
4. Сканування порожнини рота і виготовлення кап: призначення трьох процедури з ГКБ в капах та проведення 3-х-4-х процедур наясного електрофорезу з ГКБ через 1 місяць після встановлення брекет-системи;
5. У цей самий період призначення повторного курсу препаратів загального спрямування «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps BIO-530982» і «Ресвератрол»;
6. Після завершення активного ортодонтичного лікування проведення хірургічного закриття рецесій в ділянці зубів 3.1 і 4.1 у ретенційному періоді.

Лікувально-профілактичні заходи у підготовці до активного ортодонтичного лікування в даної пацієнтки тривали чотири тижні (включаючи операцію френулектомії та видалення зубів 1.8. та 2.8). Після завершення даного періоду часу пацієнтка перестала скаржитись на кровоточивість та набряк ясен. Об'єктивно ясна були блідо-рожевого кольору, пародонтальні кишені та рухомість зубів – відсутні (Рис. 6.8).



Рис 6.8 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів та ясен через один місяць підготовки то активного періоду ортодонтчного лікування

Проте пацієнтка за сімейними обставинами вимушена була відкласти ортодонтчне лікування та переїхати жити за кордон на три роки. Пацієнтці було рекомендовано отримувати підтримувальну терапію за місцем проживання кожні пів року. Упродовж цього трирічного періоду пацієнтка не мала змоги відвідувати сеанси підтримувальної терапії, проте два рази на рік приймала призначені їй препарати загального спрямування, що входили у розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс: «Ресвератрол» та «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps BIO-530982».

Через три роки, коли пацієнтка повернулась з поїздки та з'явилась з намірами розпочати ортодонтчне лікування, у неї було виявлено часткову втрату ремісії у вигляді скарг на дискомфорт у яснах, їх набряк та кровоточивість під час чищення зубів, неприємний запах з порожнини рота. Об'єктивно в ділянці нижніх фронтальних зубів простежувалось поглиблення на 2 мм рецесії I класу зубів 3.1 і 4.1 з виразкуванням маргінального краю. З'явилась рухомість цих зубів II ступеня (Рис. 6.9).

Через три тижні після застосування у повному обсязі розпрацьованого нами лікувально-профілактичного комплексу, клінічна картина демонструвала готовність тканин пародонта до активного періоду ортодонтчного лікування та встановлення незнімної ортодонтчної апаратури (Рис. 6.10).





Рис. 6.9 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів та ясен пацієнтки П.М. через три роки. А, Б, В – втрата ремісії, зумовлена відсутністю підтримувальної терапії; Г – на панорамному знімку – стан зубів та кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп через три роки; нерівномірна висота міжзубних перегородок з частковим розволокненням та уривчастістю компактної пластини; відсутність зубів 1.8 та 2.8; задовільний стан зуба 4.1 після лікування гострого верхівкового періодонтиту



Рис. 6.10 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів та ясен пацієнтки П.М. А, Б – відсутність ознак запального процесу в тканинах ясен.

У перший місяць після встановлення брекет-системи пацієнтка практично не скаржилась на больову реакцію на тлі полоскань порожнини рота розчином «Tantum Verde» та пародонтальних кап з ГКБ, які застосовувались відразу після встановлення брекет-техніки. Проте впродовж перших місяців різко погіршилась індивідуальна гігієна порожнини рота. Це вимагало проведення додаткових мотиваційних заходів та підтверджувало правильність включених у розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс щомісячних сеансів підтримувальної терапії з проведенням професійної гігієни та сеансів електрофорезу з ГКБ (Рис. 6.11 – А, Б, В).





Рис 6.11 Фото вестибулярної та язикової поверхні зубів і ясен через 3 міс після встановлення брекет-системи; А, Б – відсутність ознак запалення у вигляді набряку ясен та кровоточивості; В – візуалізація зубної бляшки на язиковій поверхні нижніх фронтальних зубів

Через 3 міс активного періоду ортодонтичного лікування (з щомісячним контролем стану тканин пародонта) пацієнтці повторно з профілактичною метою було призначено чотири процедури електрофорезу з ГКБ та препарати загального спрямування – «Ресвератрол» і «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps ВІО-530982».

Стан тканин пародонта через 6 місяців був повною мірою стабільним, що підтверджувалось клінічною картиною у порожнині рота (Рис. 6.12), результатами пародонтальних індексних показників та показників ферментів ротової рідини (ЛДГ, СОД, КА та АА).

Якщо до пародонтологічного лікування індекси ВОР, АРІ та GІ становили 74,21%, 82,14% та 1,27 балів відповідно, то після застосування ЛПК дані показники змінились в кращу сторону: 1,56%, 0% та 0 балів, відповідно. Через три місяці після встановлення брекет-системи, у критичний період найбільших проявів ОС та метаболічних порушень у тканинах пародонта унаслідок перевантаження редукованих тканин пародонтального комплексу, профілактичне застосування ЛПК дозволило втримувати клінічну ситуацію даної пацієнтки у стабільному стані, що теж було підтверджене індексними показниками: ВОР – 6,25%, АРІ – 10,71% та GІ – 0,76 балів.



Через 6 місяців активного ортодонтичного лікування клінічна ситуація у пацієнтки покращилась та повною мірою стабілізувалась, що засвідчувало завершення критичного стресмодулювального для пародонтальних тканин періоду. Індексні показники демонстрували наступну картину, що не викликала занепокоєння: ВОР – 0,78%, АРІ – 3,57% та GI – 0 балів.



Рис. 6.12 Фото вестибулярної та оральної поверхні зубів та ясен пацієнтки П.М. Стан через 6 міс. Стабілізація клінічної ситуації в тканинах пародонта

Такі досліджувані біохімічні показники ротової рідини, такі як ЛДГ, СОД, а також КА та АА були наступними. До пародонтологічного лікування показники ЛДГ ротової рідини сягали 1931,4 Од/л, що значно перевищувало нормативні значення – 240-480 Од/л. Після застосованого лікування показник ЛДГ повернувся до норми і становив 287,3 Од/л, лише дещо підвищившись через три місяці

активного ортодонтичного лікування до рівня 398,6 Од/л та повною мірою стабілізувавшись через 6 місяці носіння брекет-системи – 276 Од/л.

Показники рівня СОД та КА у ротовій рідині до лікування на тлі ХГП початкового-I ступеня тяжкості із ЗЩА демонстрували значні відхилення від норми: СОД – 87% (при нормі 30%), КА – 41 Од/мл (при нормі 180-200 Од/л). Покращання показників після застосування ЛПК було очевидним стосовно СОД – 28%. Показники КА були дещо заниженими і становили 100 Од/л, що ймовірно було пов'язане з виснаженням антиоксидантного потенціалу ротової рідини. Через три місяці застосування незнімної ортодонтичної техніки простежувалося незначне статистично недостовірне зростання показника СОД – 38% та через 6 місяців відбулась його повна нормалізація – 29%. Біохімічний показник КА в аналогічні терміни спостереження демонстрував статистично недостовірне підвищення – 130 Од/мл та через 6 міс – 146 Од/мл, що, однак, засвідчувало покращення.

Якщо до пародонтологічного лікування АА становила 2986 Од/л (при нормальних показниках 10000-11000 Од/л), то вже після застосування ЛПК даний показник сягав статистично достовірного до покращення рівня – 8892 Од/л. Через 3 та 6 міс показники АА були стабільними та максимально наближеними до нормативних показників – 9680 Од/л та 9198 Од/л (при нормі 10000-11000 Од/л).

Використання процедур наясенного електрофорезу дозволяло ефективно підтримувати стан тканин пародонту під час переміщення зубів (Рис. 6.13).



Рис 6.13 Приклад припасованих кап з ГКБ та електродами на верхній і нижній щелепах пацієнтки П.М. під час процедури електрофорезу на різних термінах активного ортодонтичного лікування



Через 12 та 16 місяців активного ортодонтчного лікування клінічних та рентгенологічних ознак втрати ремісії не виявлено (Рис. 6.14, Рис. 6.15, Рис. 6.16).



Рис 6.14 Фото ортопантомограми пацієнтки П.М. через 12 міс. активного ортодонтчного лікування. Відсутність явищ деструкції кісткової тканини альвеолярних відростків. Відновлення неперервності компактної пластинки та стабілізація висоти міжальвеолярних перегородок. Посилення кісткового рисунку





Рис 6.15 Фото вестибулярної та оральної поверхні зубів та ясен пацієнтки П.М. Стан через 16 місяців після встановлення брекет-системи. Відсутність набряку та гіперемії тканин ясен. Досягнення стабілізації патологічного процесу

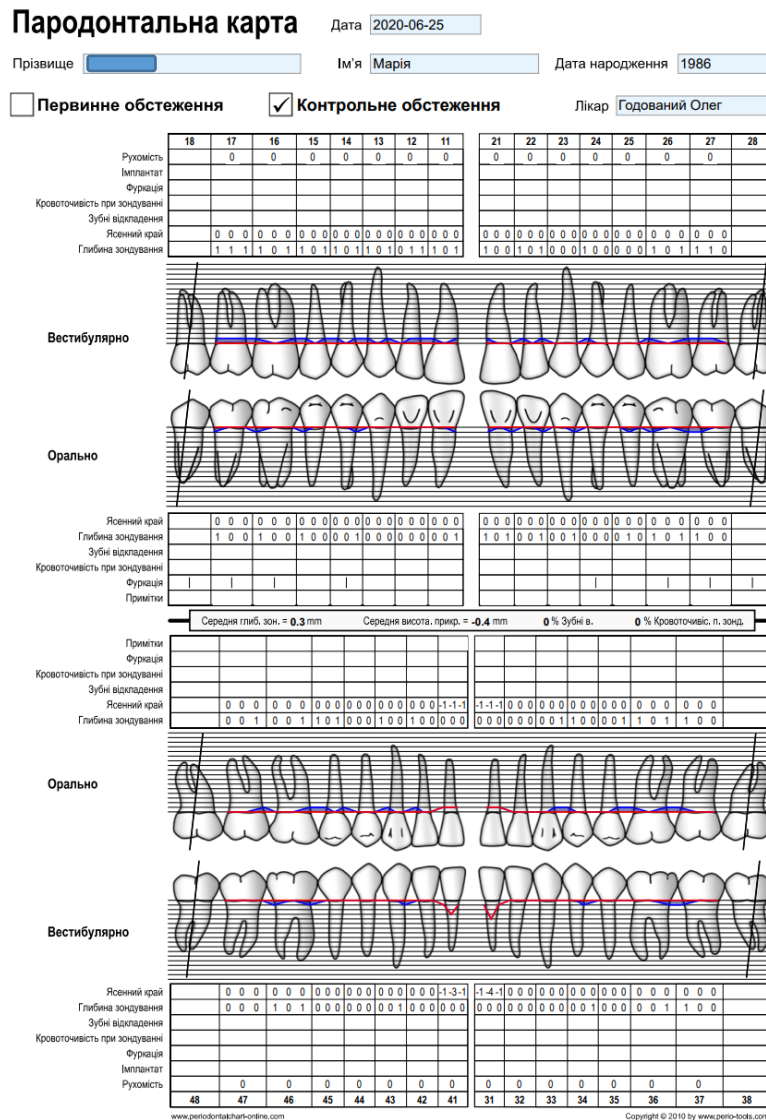


Рис 6.16 Пародонтальна карта пацієнтки П.М. через 16 міс. після встановлення брекет-системи та застосованого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК)

Таким чином, застосований ЛПК, що був розпрацьований для ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня тяжкості до активного ортодонтичного періоду, дозволив досягнути стійкої ремісії у пацієнтів основної групи. Це є дуже важливою умовою, оскільки переміщення зубів при патології пародонта може призвести до швидкого і, часто, не оберненого погіршення підтримувального апарату зуба.

Група порівняння, у якій застосували традиційну схему лікування потребувала довшого періоду, що тривав близько 4-х-5-ти місяців, для припинення усіх ознак запального процесу, перш ніж починати переміщення зубів, на відміну від основної групи, у якій на підготовку до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури та досягнення ремісії було витрачено лише близько 1-го місяця.

## **6.2 Результати біохімічних показників рівня СОД, КА та АА у ротовій рідині до та після лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості на тлі впливу незнімної ортодонтичної техніки у процесі активного періоду ортодонтичного лікування**

На сучасному рівні простеження основних аспектів патогенезу патології пародонта в ортодонтичних пацієнтів неможливе без глибокого розуміння ролі метаболічних механізмів, зокрема в системі перекисне окиснення ліпідів-антиоксидантний захист, які становлять основу багатьох патологічних реакцій в організмі людини. З огляду на це, біохімічні показники ферментів антиоксидантного захисту – КА та СОД ротової рідини у пацієнтів із ЗЩА на тлі патології пародонта, виступають важливим біомаркером ефективності проведеного лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості, та контролю за станом редукованого пародонта на тлі оксидативного стресу спричиненого незнімною ортодонтичною технікою.

Аналіз отриманих показників рівня СОД та КА ротової рідини дозволив припустити, що наявність у пацієнтів ХГП початкового-I ступеня тяжкості та



встановлення незнімної ортодонтичної апаратури були причиною зсуву в системі місцевого окисного метаболізму (Таблиця 6.2). Так, до початку пародонтологічного лікування в обох групах пацієнтів із ЗЩА на тлі ХГП початкового-I ступеня тяжкості відмічали низький рівень КА у ротовій рідині ( $40,04 \pm 25,03$  Од/мл у пацієнтів основної групи та  $39,56 \pm 24,67$  Од/мл у групі порівняння проти 180-200 Од/мл – показників нормативних значень). У той час як показники СОД демонстрували відхилення від норми майже у тричі ( $89 \pm 6,675\%$  та  $91 \pm 6,825\%$  у пацієнтів основної та порівняльної груп проти 30% – основного показника нормативних значень), ( $p < 0,001$ ), (Таблиця 6.2, Рис. 6.17 і 6.18)

На етапі пародонтологічного лікування, проведення підготовки тканин пародонта до активного періоду ортодонтичного лікування із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу, що включав призначення препаратів загальної дії – мультимінерального комплексу «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 ВІО-530982», природного антиоксиданта «Ресвератрол» та заходи місцевої терапії з розпрацьованою ГКБ в індивідуально виготовлених капах та її локальне доставляння в тканини під час процедур наясенного електрофорезу, у пацієнтів основної групи допомогло суттєво покращити показники СОД максимально наблизивши їх до нормальних –  $29 \pm 2,175\%$  та підвищити рівень КА до показника  $101,2 \pm 18,9$  Од/мл, ( $p < 0,001$ ).

На противагу основній групі у пацієнтів групи порівняння після застосування традиційного місцевого лікування показники СОД все ще у двічі перевищували показник норми –  $65 \pm 4,875\%$  ( $p < 0,01$ ), а показник КА становив лише  $58,7 \pm 14,025$  Од/мл, ( $p < 0,001$ ) що практично у тричі було нижчим за показник норми та суттєво відтермінувало початок активного ортодонтичного лікування (Таблиця 6.2, Рис. 6.17 і Рис. 6.18).

Через три місяці носіння пацієнтами обох груп незнімної ортодонтичної техніки, був проведений плановий забір ротової рідини на предмет визначення рівнів СОД та КА під впливом оксидативного стресу. Отримані результати дозволили констатувати, що показник СОД в основній групі не мав значного змі -

Таблиця 6.2

**Значення рівнів супероксиддисмутази, каталазної та амілазної активності ротової рідини в ортодонтичних пацієнтів на тлі ХГП початкового-І ступеня до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування**

Показники	До лікування ХГП початкового-І ступеня		Після лікування ХГП початкового-І ступеня		Через 3 міс після встановлення брекет-системи		Через 6 міс після встановлення брекет-системи	
	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння
Амілазна активність (Од/л)	2997±831,75	3002±831,75	8958±436,22 *** ###	5897±433,92 **	9673 ±536,75 *** ###	4072±532,55	9242±336,43 *** ###	5003±633,25 *
Каталазна активність (Од/мл)	40,04±25,03	39,56±24,67	101,2±18,9 *** ###	58,7±14,025 ***	134,2 ±10,65 *** ###	65±24,875 **	148,6±11,45 *** ###	59,5±34,625 *
СОД (%)	89±6,675	91±6,825	29±2,175 *** ##	65±4,875	38 ± 2,85 *** ###	79±5,925	31±2,325 *** ###	82±6,15

Примітки: 1. \* достовірність відмінностей між показниками груп «до лікування ХГП» і групами на етапах спостереження, де \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001

2. # достовірність відмінностей між показниками основної групи і групи порівняння на етапах спостереження, ## p<0,01, ### p<0,001

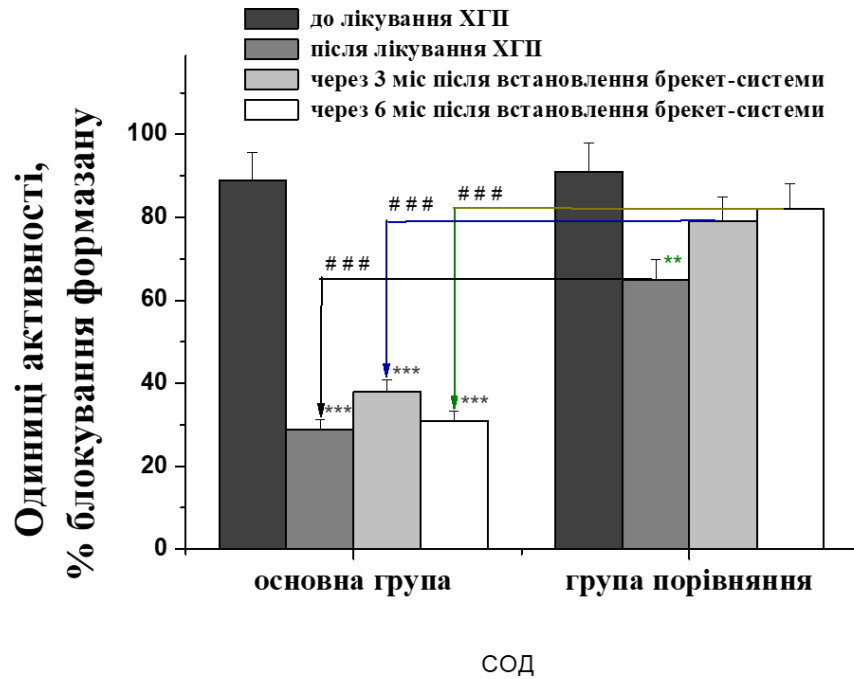


Рис. 6.17 Показники активності фермента супероксиддисмутази у ротовій рідині ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-І ступеня тяжкості на різних термінах спостереження

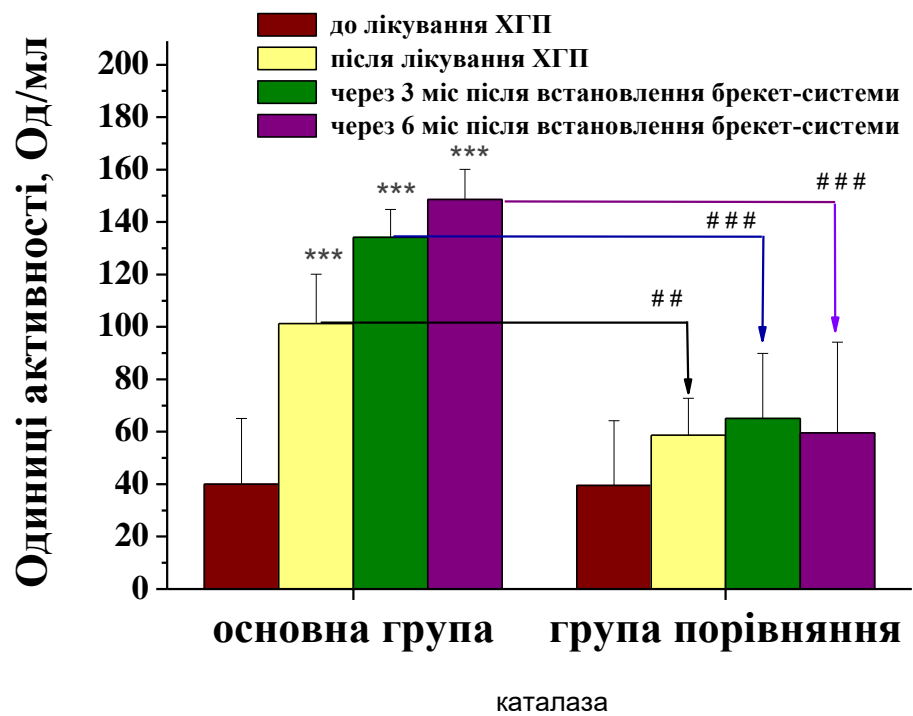


Рис. 6.18 Показники рівня каталазної активності у ротовій рідині ортодонтичних пацієнтів з ХГП початкового-І ступеня тяжкості на різних термінах спостереження

щення порівняно з показником після лікування ХГП до встановлення брекет-системи та становив  $38 \pm 2,85$  %, статистично достовірно перевищуючи показник групи порівняння ( $79 \pm 5,925$  %,  $p < 0,001$ ). Показник рівня КА через три місяці активного ортодонтичного лікування становив  $134,2 \pm 10,65$  Од/мл, достовірно перевищуючи показник групи порівняння –  $65 \pm 25,875$  Од/мл ( $p < 0,001$ ) (Таблиця 6.2, Рис. 6.17, Рис. 6.18).

Така ж ситуація простежувалась через 6 місяців активного ортодонтичного лікування на тлі регулярного проведення лікувально-профілактичних заходів, що входили у розпрацьований для основної групи комплекс – показники СОД та КА в основній групі становили  $31 \pm 2,325$  % та  $148,6 \pm 11,45$  Од/мл, що свідчило про стабілізацію клінічної ситуації та відсутність метаболічних зсувів місцевого характеру. На противагу показникам основної групи, у пацієнтів групі порівняння показники СОД та КА становили  $82 \pm 6,15$  % та  $59,5 \pm 34,625$  Од/мл, що у середньому у 2,5-1,5 рази перевищувало показники нормативних значень. Даний результат свідчив про втрату ремісії на тлі порушення окисного метаболізму в порівняльній групі, (Таблиця 6.2, Рис. 6.17, Рис. 6.18).

Отже, покращення показників СОД та КА після лікування ХГП до встановлення брекет-систем у пацієнтів основної групи у 2,2 та 1,7 разів перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці ця різниця становила в 2 рази і через 6 міс – дана різниця становила, у середньому, 2,5 рази.

У даному дослідженні визначали ще один біомаркер місцевої стресорної реакції – амілазну активність (АА). Даний показник ротової рідини до лікування ХГП початкового-І ступеня у пацієнтів основної та порівняльної груп до лікування вірогідно знижувався ( $2997 \pm 831,75$  Од/л та  $3002 \pm 831,75$  Од/л, відповідно проти 10000-11000 Од/л – показників нормативних значень). (Таблиця 6.2, Рис. 6.19). Ймовірно це могло бути зумовлено ушкодженням секреторних клітин слинних залоз внаслідок перебігу метаболічних процесів при оксидативному стресі та їх негативному впливу на тканини пародонтального комплексу. У свою чергу зазначені порушення володіють здатністю спричиняти зсув Ph у кислу сторону та

спонукати зниження АА, оскільки дана активність проявляється при нейтральних або слаболужних значеннях Ph.

Після застосування розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів основної групи безпосередньо перед початком активного періоду ортодонтчного лікування було встановлено достовірне зростання показників АА –  $8958 \pm 436,22$  Од/л ( $p < 0,001$ ) на противагу результатам пацієнтів групи порівняння –  $5897 \pm 433,92$ , що свідчило про відсутність покращання клінічної ситуації. Через три місяці після встановлення незнімної ортодонтчної апаратури в пацієнтів основної групи, показник АА ще більшою мірою нормалізувався та був максимально наближений до нормативних значень –  $9673 \pm 536,75$  Од/л проти  $4072 \pm 532,55$  Од/л у групі порівняння ( $p < 0,001$ ), (Таблиця 6.2, Рис. 6.19).

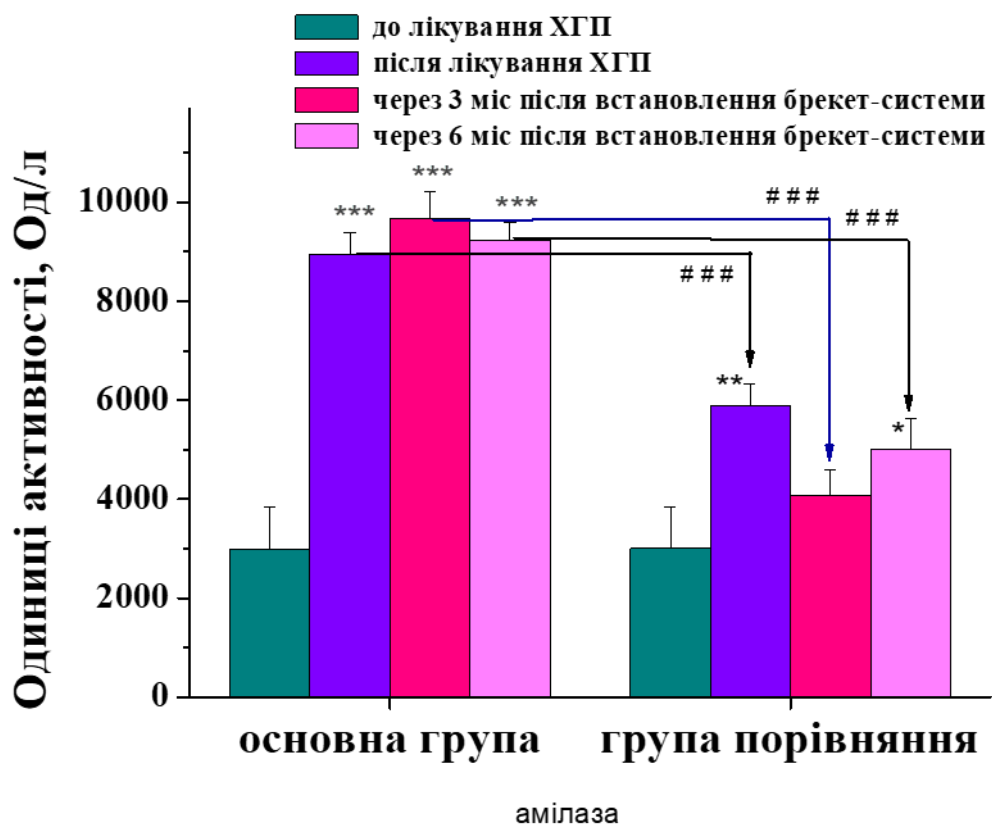


Рис. 6.19 Показники рівня амілазної активності у ротовій рідині ортодонтчних пацієнтів з ХГП початкового-І ступеня тяжкості на різних термінах спостереження

Через 6 місяців активного ортодонтчного лікування різниця щодо показників в основній та порівняльній групах залишалась практично на такому ж рівні –  $9242 \pm 336,43$  Од/л в основній групі проти  $5003 \pm 633,25$  Од/л – показників групи порівняння (Таблиця 6.2, Рис. 6.19).

Отже, покращення показників АА після лікування ХГП початкового-І ступеня до становлення незнімної ортодонтчної апаратури у 1,5 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці активного ортодонтчного лікування ця різниця становила 2,4 рази і через 6 міс – 1,9 рази.

Таким чином, отримані результати підтвердили ефективність розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу, що був застосований в основній групі. У той час як у пацієнтів групи порівняння під впливом традиційної схеми місцевого лікування рівень оксидативного стресу та місцевих окисних метаболічних порушень залишались високим.

#### Висновки до розділу 6.

1. Керуючись результатами клінічної та індексної оцінки пародонтального статусу в ортодонтчних пацієнтів основної групи, а також отриманими показниками ЛДГ ротової рідини, було встановлено, що розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс дозволив скоротити у 3-3,5 рази термін підготовки до активного ортодонтчного періоду.

2. Важлива роль у цьому клінічному дослідженні належить індексній оцінці стану тканин пародонта, а саме індексу кровоточивості (ВОР), індексу наявності зубної бляшки у міжзубних проміжках (АРІ) та гінгівальному індексу (GІ), які з високою точністю дозволили:

- 
- визначити схильність пацієнтів до розвитку захворювань пародонту;
  - поставити правильний діагноз;
  - визначати ступінь тяжкості захворювання пародонта;
  - адекватно планувати лікувальні та профілактичні заходи та оцінити їх ефективність;

- прогнозувати розвиток патологічного процесу в основній та порівняльній групах.

3. Проведені клінічні дослідження показали, що ортодонтичне лікування дорослих пацієнтів з ушкодженими тканинами пародонта може відбуватись без втрати прикріплення, якщо застосовується адекватна лікувально-профілактична схема та підтримувальна терапія, особливо під час переміщення зубів.

4. Практичну відсутність порушення ремісії патологічного процесу в пародонті простежували у пацієнтів основної групи завдяки комбінованим заходам – засобам загального та місцевого спрямування – препарату «Ресвератрол» і «BIOTUS Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps BIO-530982», локального доставляння в тканини пародонта ГКБ в індивідуальних капах та шляхом наясенного електрофорезу. Це дозволило якісно підготувати тканини пародонтального комплексу до активного періоду ортодонтичного лікування, адаптувавши тканини пародонта до встановлення брекет-систем і знизивши рівень ОС після їх встановлення, на відміну від групи порівняння, де простежувалася стійка втрата ремісії вже через 2-3 міс після початку активного періоду ортодонтичного лікування.

5. Адекватним діагностичним і прогностичним біомаркером у лікуванні ХГП I-початкового ступеня до початку активного ортодонтичного періоду, виявився фермент ЛДГ у ротовій рідині, що найбільш точно відтворює характер змін у біологічних тканинах ясен в умовах стрес-модулювальної дії незмінної ортодонтичної апаратури.

6. У різні терміни після встановлення незмінної ортодонтичної апаратури показники ЛДГ теж дозволили забезпечити адекватний контроль ефективності лікувально-профілактичних заходів, що були застосовані в основній та порівняльній групах.

7. Біохімічні показники ферментів антиоксидантного захисту – КА та СОД та біомаркер місцевої стресорної реакції – АА ротової рідини, виступають адекватними індикаторами ефективності проведеного лікування ХГП початкового-

I ступеня тяжкості, та контролю за станом редукованого пародонта на тлі ОС спричиненого незнімною ортодонтичною технікою.

8. Таким чином, ГКБ можна рекомендувати як новий стоматологічний засіб у клінічній пародонтології та ортодонтії для пародонтальних пов'язок, застосованих у капах та для «інтенсивної» фізіотерапії з використанням наясного електрофорезу у підготовці ортодонтичних пацієнтів до активного періоду ортодонтичного лікування у якості місцевої терапії після протоколу SRP чи інших хірургічних втручань та на тлі використання незімної ортодонтичної апаратури.

Результати досліджень розділу 6 представлено у наступних публікаціях [9, 10, 11, 12, 16].



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність та високий рівень частоти зубощелепних аномалій (ЗЩА) у пацієнтів різного віку становить актуальну проблему сучасної стоматології [100, 114]. Перебіг не діагностованих ЗЩА у дорослому віці значною мірою обтяжується приєднанням патології тканин пародонта, тому ортодонтичне лікування таких пацієнтів є серйозним викликом для лікаря-ортодонта. Разом з тим, в активному періоді ортодонтичного лікування сили, що забезпечують необхідний рух зуба, поряд із залишковим хронічним запальним процесом і оклюзійною травмою, можуть спричиняти побічні ефекти у вигляді прогресування запальних та дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта із втратою епітелійного прикріплення, формуванням пародонтальних абсцесів та прогресуючої деструкції кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп [90, 173].

Важлива біологічна реакція на ортодонтичне лікування брекет-системами у вигляді оксидативного стресу, визначається як зміна балансу між продукуванням активних форм кисню (АФК) (вільних радикалів) і системою антиоксидантного захисту, яка їм протистоїть. Під час ортодонтичного лікування співіснують різні фактори, що можуть викликати оксидативний стрес (ОС): з одного боку, встановлена незнімна ортодонтична апаратура, а з іншого – біомеханіка руху зубів, зокрема на тлі редукованого пародонта [94, 164]. Згідно літературних даних, період ортодонтичного лікування терміном у 3-4 тижні - 3 місяці, можна означити як критичний, і в плані стрес-модульованої реакції, і з огляду на максимальний рівень бактерійної контамінації поверхонь зубів і тканин, що їх оточують [110, 194, 223]. Разом з тим, розпрацювання ефективних лікувально-профілактичних схем з метою усунення наслідків ОС місцевого характеру та використання адекватних діагностично-прогностичних маркерів його регулювання є важливим перспективним напрямком у лікуванні ортодонтичних пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта.

Проведений аналітичний огляд літератури дозволив окреслити невирішені питання, що стосувались поширеності і частоти ЗЩА та їх впливу на перебіг захворювань пародонта, сучасних уявлень про механізми місцевого стрес-

модулювального впливу незнімної ортодонтичної апаратури на пародонт та розвитку метаболічних порушень, зумовлених виникненням ОС та лікувально-профілактичних заходів щодо їх корекції [114, 116]. Це дозволило сформулювати мету і завдання та визначити методи дослідження. Метою дослідження було підвищення ефективності диференційованого лікування та профілактики захворювань пародонта до- та у процесі ортодонтичної корекції ЗЩА за умов місцевих стрес-індукованих порушень метаболізму пародонтальних тканин.

За результатами обстеження 220 ортодонтичних пацієнтів (112 жінок і 108 чоловіків віком від 20 до 35 років) із ЗЩА було встановлено, що патологія прикусу може виступати діагностичним маркером ризику розвитку захворювань тканин пародонта. Серед обстеженої кількості пацієнтів простежувався прямий прикус (30,5 %), як різновид фізіологічного прикусу; патологічні прикуси: прогнатія або дистальний прикус – у 21,8 % випадків, глибокий прикус – у 15 %, перехресний прикус – у 13,2 %, і рідше – відкритий прикус (11,4 %) та прогенія (мезіальний прикус) – у 8,1 %. Разом з тим, в обстежених пацієнтів аномалії прикусу поєднувались із такими аномаліями положення зубів як вестибулярним і оральним, мезіальним та дистальним, тортоаномалією, супра-та інфрапозицією, а також діастемами, тремами і скупченням зубів. Поряд із діагностованими ЗЩА у пацієнтів встановлено різні прояви патології тканин пародонта у вигляді хронічного катарального гінгівіту (18,25 %), гіпертрофічного гінгівіту (3,64 %), виразкового гінгівіту (3,18 %), хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) початкового-I ступеня тяжкості (53,6 %), II ступеня тяжкості (18,6 %) і III ступеня тяжкості (2,73 %).

Згідно отриманих результатів найвищий показник серед захворювань тканин пародонта в ортодонтичних пацієнтів, що перебували у віковому проміжку 20-24 роки стосувався ХГП початкового-I ступеня тяжкості (40 осіб) та хронічного катарального гінгівіту (29 осіб). У пацієнтів віком 25-29 років найчастіше діагностували ХГП початкового-I ступеня (50 осіб) та ХГП II ступеня тяжкості (27 осіб). У пацієнтів віком 30-35 років теж переважав ХГП початкового-I ступеня тяжкості (28 осіб) та ХГП II ступеня (14 осіб).

Встановлено, що супутніми чинниками місцевого характеру, які в обстежених ортодонтичних пацієнтів без соматичної патології могли бути потенційною причиною виникнення і прогресування перебігу захворювань тканини пародонта на тлі ЗЩА, виступають: 1) низький рівень індивідуальної гігієни порожнини рота; 2) звичка жування їжі на одній стороні щелеп; 3) короткі вуздечки верхньої та нижньої губи; 4). мілкий присінок порожнини рота; 5) діастеми і тріми; 6) наявність та роль ЗЩА та деформацій у розвитку захворювань пародонта; 7) травми ясен та травматична оклюзія окремих зубів.

В обстежених 115 пацієнтів із ЗЩА, які перебували на різних термінах активного періоду ортодонтичного лікування із встановленою незнімною ортодонтичною апаратурою, було виявлено наступні захворювання тканин пародонта: хронічний катаральний гінгівіт – 28,7% випадків; гіпертрофічний гінгівіт – 20,9%; ХГП початкового-I ступеня тяжкості – 26,1%; ХГП I ступеня тяжкості – 8,7%; локалізований пародонтит – 8,7%; рецесії ясен – 6,9%. Згідно отриманих результатів найвищий показник серед захворювань пародонта в ортодонтичних пацієнтів у віковій категорії 20-24 роки належав катаральному гінгівіту (32 особи) та гіпертрофічному гінгівіту (20 осіб). У пацієнтів віком 25-29 років рівночасно діагностували катаральний (8 осіб), гіпертрофічний гінгівіт (7 осіб) та ХГП початкового-I ступеня (7 осіб). У пацієнтів віком 30-35 років переважав ХГП початкового-I ступеня тяжкості (9 осіб). Серед 28% обстежених пацієнтів, які повідомили про наявність пролікованої патології тканин пародонта, у 24% відмічалось посилення патологічного процесу під впливом ортодонтичного лікування.

Таким чином, було встановлено, що використання незнімної ортодонтичної апаратури має очевидний негативний стресорний вплив на тканини пародонтального комплексу, особливо у випадках, коли лікування не знаходиться під постійним пародонтологічним контролем. Отримані у процесі обстеження дані, доводять, що ортодонтичні пацієнти, перебіг патології пародонта у яких відбувається на тлі різних ЗЩА, потребують виважених підходів у розпрацюванні та лікувально-профілактичного комплексу для їх підготовки до активного періоду

ортодонтичного лікування, яке у свою чергу створює стрес-модулювальний вплив та провокує окисні метаболічні порушення у тканинах пародонтального комплексу.

З огляду на це доклінічний етап роботи передбачав створення пародонтальної гелевої композиції під запатентованою назвою «Бензидафлазівердин» (ГКБ) з патогенетично обґрунтованими активними компонентами – флавоноїдного комплексу (ФК) («Протефлазид<sup>®</sup>») та бензидаміну гідрохлориду (БГ) (нестероїдного протизапального препарату «Т-Sept<sup>®</sup>») для використання у капах та з наясним електрофорезом. ГКБ спрямована на ліквідацію запальних явищ у тканинах пародонта ортодонтичних пацієнтів з ХГП-початкового-I ступеня тяжкості до активного ортодонтичного лікування та усунення наслідків місцевого ОС спричинених незмінною ортодонтичною апаратурою.

Проведення експериментального вивчення гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії на доклінічному етапі дослідження з лабораторними тваринами дозволило встановити, що ГКБ є практично нетоксичним засобом при пероральному шляху надходження (середньосмертельна доза ЛД<sub>50</sub> > 7000 мг/кг (4 клас безпеки)), не володіє статевою та видовою чутливістю. Вивченням подразнювальної дії ГКБ на альтернативній моделі – хоріоалантоїсній оболонці (ХАО) курячого ембріона виявлено, що коефіцієнт подразнювальної дії ГКБ становив показник 5 (середній бал Me (Q1÷Q3) становив 5 (4÷5)), що у категорії безпеки розвитку подразнювальної дії розцінюється як сполука з помірною подразнювальною дією на слизові оболонки. Дослідженнями кумулятивної активності ГКБ, процесів інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стану антиоксидантної системи (АОС) у крові експериментальних тварин встановлено слабку кумулятивну активність при коефіцієнті кумуляції, що перевищував K<sub>кум</sub>>8,2; ГКБ має мінімальний вплив на систему ПОЛ, що дозволяє припустити здатність ГКБ знижувати ОС у тканинах пародонта. Простежували також незначне недостовірне збільшення медіанних або середніх значень активності ферменту каталази, дієнових кон'югатів та кількості кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду порівняно із тваринами контрольної групи. А результати тесту реакції специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) при оцінці

сенсibiliзувальних властивостей, свідчили про розвиток алергічної реакції сповільненого типу під впливом ГКБ у розведенні 1:10. Розведення у сто разів не викликало достовірних змін показника у тварин основної групи порівняно із контролем.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження на лабораторних тваринах свідчать про відсутність токсичного ефекту та відносну безпечність розпрацьованої ГКБ завдяки двом активним компонентам. Це препарат «Т-Sept®» на основі БГ, що є ефективним при місцевому застосуванні у порожнині рота та відноситься до нестероїдних протизапальних препаратів. І препарат «Протефлазид®», що характеризується значною антиоксидантною активністю, пов'язаною з наявністю вільних та глікозидованих флавоноїдів, важливою властивістю яких є участь в окислювально-відновних реакціях у якості донорів або акцепторів електронів та протонів [87]. «Протефлазид®» має широкий спектр біологічної дії та впливає на патогенетичні ланки гіпоксичного пошкодження тканин, у тому числі запобігає блокаді судин мікроциркуляції лейкоцитарними пробками, зменшує проникність капілярів, відновлює чутливість тромбоцитів, зменшує адгезивну властивість елементів крові, захищає від пошкодження ендотеліоцити, зменшує периваскулярний набряк [182]. Крім того, даний препарат має позитивний вплив на стан шлунково-кишкового тракту, усуває вегето-судинні розлади, проявляє детоксикаційну дію, здатний підвищувати неспецифічну резистентність за рахунок індукції ендогенних  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонів [87, 182].

Низький сенсibiliзувальний потенціал ГКБ було встановлено за допомогою таких тестів як реакція специфічного лізису лейкоцитів, реакція специфічного лізису лейкоцитів та тест пошкодження нейтрофілів, що дають можливість виявити алергічну реакцію сповільненого типу [170, 24].

Оскільки існують обґрунтовані докази того, що запалення тканин пародонта є одним із основних джерел АФК у ротовій порожнині [222], цілком ймовірно, що асептичне запалення в ортодонтичних пацієнтів також може бути пов'язане з пошкодженнями, викликаними ОС. Тому визначальним є включення «Протефлазид®» у склад ГКБ, як препарату, що має виражені антиоксидантні

властивості, не спричиняє імунотоксичної дії та не зумовлює рефрактерності (гіпореактивності) імунної системи. Препарат інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, запобігає накопиченню продуктів ПОЛ, посилює антиоксидантний статус клітин, а відтак зменшує стресорну інтоксикацію [222]. У даному дослідженні це підтверджено активністю основного ензиму антиоксидантного захисту – каталази та досліджуваним рівнем первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів, вторинних продуктів – малонового діальдегіду (МДА), що відповідають за пошкодження клітинних мембран і стінок судин, як одного із провідних факторів розвитку запального процесу та його хронізації [165].

Застосування модифікації суспензійного методу, продемонструвало виражену антибактерійну активність ГБК, показники якої практично не відрізнялись від результатів препарату «Холісал». Активність ГБК щодо метицилінрезистентного ізоляту *S. aureus* не поступалася показникам такої активності щодо чутливих ізолятів. Антибактерійна активність ГБК представлена як видоспецифічна, а її вплив на окремі ізоляти одного виду не мав суттєвої різниці. Високою була активність ГБК щодо стрептококів, *Rothia sp.* та псевдомонас (*P. aeruginosa*). Для *S. aureus*, *S. pyogenes* та *C. albicans* визначено динаміку зниження колонієутворюючих одиниць (КУО) при експозиції з препаратом ГБК протягом 40 хв. Продемонстровано, що максимальна швидкість Log10 редукції КУО золотистого стафілокока та піогенного стрептокока відбувалася у перші 10-15 хвилин інкубації.

Аналіз отриманих показників у результаті проведених мікробіологічних досліджень, дозволив простежити відсутність статистично достовірних відмінностей між абсолютними значеннями Log10 редукції КУО для ГБК та препарату «Холісал» (препарат порівняння). Проте для ГБК значення Log10 редукції КУО було дещо вищим практично у кожному досліді.

За результатами вивчення біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/антиоксидантної активності компонентів ГБК на культивовані клітини людини та ссавців, встановлено, що розпрацьована композиція найменше пригнічувала клітини макрофаги, при прийнятливих характеристиках впливу на

кератиноцити і фібробласти. Це свідчить про те, що саме ГКБ проявляла найвищий регенераторний потенціал за рахунок двох активних компонентів (ФК і БГ) у порівнянні з іншими зразками. ГКБ також не виявляла вираженого супресивного ефекту спричиняючи значно менші пошкодження ДНК. Беручи до уваги форму «хвоста комет», є очевидним, що сполуки викликають фрагментацію ДНК великими фрагментами, які мають меншу міграційну здатність, утворюючи таким чином коротший «хвіст», але з більшою масою ДНК [134]. У порівнянні з іншими зразками ГКБ і «Холісал», не виявили генотоксичного ефекту на макрофагах мишей J774 враховуючи такі показники пошкодження ДНК як відсоток ДНК у «хвості» та OTL.

ГКБ завдяки поєднанню в її складі ФК та БГ володіє достатньою біотолерантністю. У дослідженнях [120, 163] з використанням експериментальних моделей гризунів різними авторами виявлено різноплановий вплив флавоноїдів на клітини і тканини пародонту, включаючи регуляцію запальної реакції і потенційні консервативні ефекти в періодонтальних зв'язках та кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп.

Таким чином за допомогою клітинних технологій встановлено, що присутність флавоноїдів у ГКБ мінімізує цитотоксичну та генотоксичну дію БГ, що дозволяє повніше реалізувати його протимікробну, протизапальну, знеболювальну та протиексудативну дію. Місцеве застосування ГКБ у вигляді екстемпоральної пародонтальної пов'язки з пролонгованою дією забезпечує кумуляцію БГ у вогнищі запалення з реалізацією його ефективної концентрації завдяки здатності проникати крізь слизові оболонки [105].

Можна припустити, що вплив флавоноїдів є сприятливим саме у поєднанні з нестероїдним протизапальним чинником БГ на різні типи клітин пародонту, включаючи епітелійні клітини ясен, фібробласти ясен і фібробласти періодонтальних зв'язок, а також на остеобласти, щодо підтримують альвеолярну кістку. Тобто препарат «Протефлазід®» на основі ФК призупиняє супресивну дію інших компонентів тестованого зразка на клітини лінії макрофагів.

Аналіз результатів, що були отримані у роботі з клітинними лініями, дозволив встановити, що **Зразок 1** (гель-основа та БГ у формі розчину («Тантум Верде<sup>®</sup>»)) демонстрував незначні прооксидантні властивості. У той час як **Зразки 2** (гель-основа, БГ у формі порошку («T-Sept<sup>®</sup>»)) і **3** (гель-основа, БГ у формі порошку («T-Sept<sup>®</sup>»)) і «Протефлазід<sup>®</sup>» виявляли посилену антиоксидантну дію. Таким чином, оцінюючи рівень про- та антиоксидантних властивостей різних модифікацій гелевої композиції (Зразки 1, 2, 3) з часовою розгорткою за допомогою реактиву DPPH, можна припустити, що пролонгація ефекту пародонтальної пов'язки у ротовій порожнині упродовж 2-х години є оптимальною. Клінічні дослідження, що були проведені різними авторами у різні періоди, дозволили встановити, що за умов добового прийому (враховуючи вікові дози і відповідні схеми), застосування препарату «Протефлазід<sup>®</sup>» не має імуносупресивної дії та не зумовлює появу рефрактерності (гіпореактивності) імунної системи [87, 131, 182].

У результаті вивчення ефективності проникнення розпрацьованої ГКБ в імітаційне середовище тканин пародонта, що складалось з трьох типів клітин ссавців і людини у напіврідкому агарі з використанням процедури електрофорезу було встановлено, що даний засіб найкраще сприяв проліферативній активності усіх трьох типів піддослідних клітин (кератиноцити, фібробласти і макрофаги) і достовірно ( $p \leq 0,05$ ,  $P \leq 0,001$ ) переважав дію препаратів порівняння («Холісал» і додатково включеного у це дослідження препарату «Генгігель» (Гіалуронова Кислота)). Електрофорез клітинних систем потенціював цитостимулювальні і протекторні ефекти ГКБ за умови нанесення цього засобу на «+»-електрод.

Для фібробластів лінії NIN 3T3 процедура електрофорезу залежно від того, як була застосована ГКБ (нанесення на «+» чи «-» електроди) на 3-тю добу досліджу за присутності нових брекетів негативно впливала на кількість клітин в популяції: 79,6% при нанесенні ГКБ «-» проти 106,8% за нанесення на «+» електрод, та 58,7% при застосуванні ГКБ – «-» проти 85,8% нанесення на «+» електрод на 5-ту добу. У той же час, на 7-ту добу у лунках з новими брекетами не було виявлено достовірного зниження кількості клітин. Зниження кількості клітин виявлено за присутності препарату порівняння «Холісал» – ефект був помітним на 3-тю (77,3%)



і 7-му (61,9%) добу. Особливо це явище було виражене на 5-ту добу (зниження до 51,2%). Електрофорез частково усував негативний ефект у вигляді зменшення кількості клітин у популяції за дії препарату порівняння «Холісал» на 3-тю добу (99,2%), причому цей ефект посилювався на 5-ту добу (38,1%).

Встановлено, що під впливом постійного електричного струму макрофаги сильніше реагували на присутність негативно заряджених молекул. За наявності нових і використаних брекетів, так і за їх відсутності, не виявлено достовірного впливу на кількість клітин у популяції як у тестовій точці в лунці планшета, так і протягом перших 3-х діб досліджу. На 5-ту добу проявлялася супресивна дія використаних брекетів при нанесенні ГКБ на електрод «-» під час електрофорезу. А на 7-му добу цей ефект посилювався і починав проявлятися негативний ефект з електродом «-» за наявності в лунках нових брекетів. Такий ефект міг виникнути унаслідок інтенсифікації метаболічних процесів за рахунок активації макрофагів, що супроводжувалося виснаженням поживних ресурсів культурального середовища, зокрема глюкози.

Важливим показником оцінки функціональної активності макрофагів є здійснення ними фагоцитозу. Одним із об'єктів фагоцитозу можуть бути клітини дріжджів. В роботі додатково досліджували поглинання дріжджів *Saccharomyces pastorianus* макрофагами лінії J774.2 за присутності тестованої ГКБ, препаратів порівняння «Холісал» та «Генгігель», нових та використаних брекетів як з процедурою електрофорезу, так і без неї. Найвищий рівень активації макрофагів, що супроводжується найбільш інтенсивною продукцією ними АФК, мав місце на 2-гу добу досліджу.

За присутності у лунках брекетів, які були зафіксовані на поверхнях зубів впродовж 18-20 місяців та зняті після завершення активного періоду ортодонтичного лікування для цього дослідження, процес фагоцитозу був співмірним з фагоцитозом за присутності нових, не використовуваних у порожнині рота брекетів (в інших лунках), при тому, що вони викликали вищий рівень метаболічної активації (на 3-тю добу експерименту). Відповідно, в усіх випадках, інтенсивність люмінесценції DHE була більшою, ніж за присутності нових

брекетів. За присутності в лунках як нових брекетів, так і використаних брекетів, при нанесенні ГКБ на «-» електрод спостерігали інтенсивнішу люмінесценцію ДНЕ, ніж при нанесенні ГКБ на «+» електрод, чи в контролі. Найвищі рівні фагоцитарної активності та метаболічної активації були виявлені нами за присутності препарату «Холісал» та використаних брекетів після нанесення ГКБ на «-» електрод. По завершенню 3-ох діб, в зазначених дослідних групах детектували прогресуючу деградацію (відмирання) макрофагів. В інших дослідних групах перебіг цього явища реалізовувався повільніше і завершувався на 5-6-ту добу.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що електрофорез, застосований до окремих типів клітин, стимулював життєздатність (МТТ-тест) фібробластів і кератиноцитів у віддаленому періоді (5-7 діб), але знижував інтенсивність функціонування макрофагів. Це може бути пов'язане з тим, що макрофаги активніше реагують впродовж перших годин впливу на них і це призводить до зниження їхньої метаболічної та проліферативної здатності. ГКБ на основі ФК збільшувала кількість проліферативно активних клітин й одночасно діяла як цитопротектор за рахунок антиоксидантних своїх властивостей. Ефективним було поєднання ГКБ з електрофорезом, що дозволило безпосередньо впливати на клітини експериментального імітаційного середовища тканин пародонтального комплексу.

Впливаючи на обширне рецепторне поле слизової оболонки порожнини рота, електрофорез чинить рефлекторну дію, сприятливо впливаючи на функціонування нервової системи, зокрема її вегетативний відділ і гемодинаміку. Унаслідок цього, в пародонті покращуються крово- та лімфообіг, трофіка та обмін речовин, пригнічується ріст грануляцій у пародонтальних кишнях, зменшуються запальні та застійні явища. Крім того, відбувається підвищення активності елементів сполучної тканини, фагоцитарної активності лейкоцитів і елементів ретикулоендотеліальної системи, а також прискорюється процес регенерації. Важливою властивістю електрофоретичної фізіотерапії є стимуляція неспецифічної реактивності тканин і захисних сил організму [222]. У пацієнтів із

ЗЩА слід застосовувати електрофорез під час комплексних лікувальних заходів при захворюваннях пародонта з хронічним перебігом або після усунення явищ гострого запалення в пародонтальних тканинах.

Важливий аспект у вирішенні проблемних питань лікування патології пародонта пацієнтів із ЗЩА полягає у вимушеній тривалій наявності металевих конструкцій у порожнині рота. Це зумовлює постійне надходження катіонів металів, що вимиваються з брекет-систем. Як відомо, фібробласти та клітини інших типів тканин і органів ссавців чутливі до різних катіонів металів [117]. Чутливість фібробластів залежить від типу металу, його концентрації та тривалості впливу. Загалом, фібробласти більш чутливі до низьких концентрацій металів, ніж до високих [74, 118]. Фібробласти ссавців чутливі до катіонів хрому, нікелю, кобальту, молібдену, вольфраму, марганцю та титану які застосовують у залізних сплавах для потреб медицини і стоматології. Ця чутливість може бути як позитивною, так і негативною. Наприклад, катіони нікелю можуть як стимулювати проліферацію фібробластів, так і викликати ОС, призводячи до загибелі клітин при високих концентраціях. Катіони хрому і кобальту стимулюють проліферацію фібробластів і синтез колагену, захищаючи клітини від ОС [117, 202]. Катіони молібдену, вольфраму і марганцю необхідні для синтезу деяких ензимів, важливих у метаболізмі клітин. Ці ензими також можуть захищати клітини від ОС [72]. Слід підкреслити, що катіони титану нетоксичні у низьких концентраціях [71, 107].

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна припустити, що нові брекети більш інтенсивно втрачають катіони металів у культуральному середовищі, а, відповідно, і в порожнині рота, посилюючи тим самим ОС. Запропонована нами ГКБ, швидше за все, модулює здатність клітин протистояти ОС, зумовленому вище переліченими чинниками. Відповідно процедура електрофорезу в клінічних умовах здатна інтенсифікувати проникнення компонентів ГКБ крізь тканини пародонта, тим самим знижуючи рівень ОС в клітинах парадонтального комплексу після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури. Запропонована нами експериментальна модель дозволила встановити, що процедура електрофорезу може мати скорочену

тривалість експозиції (15-50 сек) замість стандартної тривалості - 15-20 хв на одну щелепу. При цьому забезпечується висока пролонгованість дії засобу ГКБ та спрямована доставка ліків у тканини.

Отже, виявлені цитостимуляційні та цитопротекторні властивості ГКБ за стресової реакції експериментальних клітин під впливом електрофорезу та фагоцитарного процесу, що супроводжується надмірною метаболічною активацією, можуть бути зумовлені одним із активних компонентів, а саме препаратом «Протефлазід<sup>®</sup>» – ФК (з природнього джерела – трави щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) і трави війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios L.*)), що забезпечує антиоксидантну дію [73, 112].

Отримавши розгорнуті результати доклінічного вивчення ГКБ, на її основі для пацієнтів основної групи із різними ЗЩА на тлі ХГП початкового-I ступеня був розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), який застосовували у підготовці до активного періоду ортодонтичного лікування з метою ліквідації запальних явищ та адаптації тканин пародонта до порушення окисного метаболізму, а також у якості профілактичних заходів для зниження стрес-індукованої дії незнімної ортодонтичної апаратури. Застосовано патогенетично обгрунтовані засоби загальної медикаментозної терапії – мультимінеральний комплекс «Biotus Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 BIO-530982» (Biotus, Україна) та природний антиоксидант «Ресвератрол» (GREEN PHARMA, Україна). Заходи місцевої терапії до активного періоду ортодонтичного лікування включали призначення зубної пасти «Vitis Aloe Vera Яблуко»; міжзубних йоршиків – Interprox 4G і 2G; зубної нитки(VITIS), полоскання порожнини рота «Tantum Verde<sup>®</sup>», професійну гігієну, протокол SRP, санацію порожнини рота, використання індивідуальних кап з ГКБ, наясенний електрофорез з ГКБ (4-5 процедур). В активному періоді ортодонтичного лікування після отримання стійкої ремісії ХГП початкового-I ступеня тяжкості пацієнтам призначали повторний курс препаратів «Biotus Ca, Mg, Z with Vitamin D<sub>3</sub> BIO-530982» та «Ресвератрол»; для індивідуальної гігієни рекомендували зубну пасту «VITIS Orthodontic». Підтримувальна терапія, яку проводили кожний місяць, включала професійну

гігієну з курсом полоскання порожнини рота розчином «Tantum Verde®», індивідуальні капи з ГКБ та електрофорез з ГКБ.

Пацієнти групи порівняння отримували традиційну схему лікування згідно «Протоколів надання медичної допомоги МОЗ України за спеціальністю «Терапевтична стоматологія», яка включала призначення зубної пасти «Пародонтас», професійну гігієну та протокол SRP, хлоргексидину біглюконат 0,05% та гель «Холісал» на слизову оболонку ясен, після чого рекомендували не полокати порожнину рота і не вживати їжу впродовж 30 хвилин. У групі порівняння згідно традиційних підходів контроль гігієни проводили 1 раз у три місяці.

Показники пародонтальних індексів, дані щодо рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), супероксиддисмутази (СОД), каталазної активності (КА) та амілазної активності (АА) у ротовій рідині отримували до та після пародонтологічного лікування ХГП початкового-I ступеня у пацієнтів із ЗЩА обох груп безпосередньо перед встановленням незнімної ортодонтичної апаратури; далі – на 3-му та 6-му місяцях активного періоду ортодонтичного лікування.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що до початку пародонтологічного лікування показники індексів ВОР, API і GI у пацієнтів обох груп не мали суттєвих відмінностей. Безпосередньо після проведеного лікування простежували статистично достовірні відмінності показників обох груп стосовно усіх трьох індексів. Якщо показник ВОР до лікування в обох групах у середньому становив 77,13%, то після лікувального курсу, що включав проведення процедур наясенного електрофорезу з ГКБ в основній групі, даний показник знижувався до  $1,83 \pm 0,71\%$  ( $p < 0,001$ ) на відміну від  $10,24 \pm 9,60\%$  – у групі порівняння, пацієнти якої отримували традиційне лікування. Відповідно у групі порівняння такі показники відтерміновували встановлення незнімної ортодонтичної апаратури в середньому до 4-5-ти місяців зумовлюючи продовження лікувального курсу на відміну від основної групи, де застосування розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу дозволяло завершити підготовку та отримати стабілізацію приблизно через 3-4 тижні.

Середні показники індексів API та GI до пародонтологічного лікування в обох групах становили 77,32% (неприпустимий рівень гігієни) та 1,08 бали (запальний процес легкого-середнього ступеня тяжкості). У результаті пародонтологічного лікування в основній групі показники індексів API та GI становили  $3,02 \pm 2,3\%$  та  $0,05 \pm 0,04$  балів на противагу показникам групи порівняння –  $27,13 \pm 9,09\%$  та  $0,39 \pm 0,21$  балів, що зумовлювало відтермінування встановлення незнімної ортодонтичної апаратури у цій групі та зумовлювало продовження застосування традиційної лікувальної схеми.

В основній групі через 3 місяці після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури, відбувалося мінімальне підвищення показників індексів ВОР ( $7,85 \pm 3,18\%$ ), API ( $11,13 \pm 10,12\%$ ,  $p < 0,001$ ) та GI ( $0,07 \pm 0,05$  балів,  $p < 0,05$ ), що свідчило про легку дестабілізацію ситуації, яка потребувала лише незначної корекції. У той час як у пацієнтів групи порівняння простежували активний ріст індексних показників – ВОР ( $43,48 \pm 23,12\%$ ), API ( $70,64 \pm 17,98\%$ ) та GI ( $0,59 \pm 0,33$  балів), що підтверджувало втрату ремісії та вимагало повторного курсу лікування за традиційною схемою.

Через 6 місяців активного періоду ортодонтичного лікування повторне проведення пародонтальних індексів дозволило констатувати у пацієнтів основної групи практичну відсутність ознак запалення у вигляді набряку ясен та кровоточивості, про що свідчили дуже низькі залишкові показники індексу кровоточивості ВОР –  $0,28 \pm 0,2\%$  на противагу показникам групи порівняння –  $17,45 \pm 9,94\%$  ( $p < 0,001$ ). Відсутність запальних явищ у тканинах пародонта пацієнтів основної групи сприяла отриманню кращих показників індексів API та GI – відповідно  $3,04 \pm 1,85\%$  та  $0,06 \pm 0,06$  балів. Рівночасно, у пацієнтів порівняльної групи на тлі загострення патологічного процесу в тканинах пародонта, показники індексу API статистично достовірно перевищували показники, що були отримані у пацієнтів основної групи –  $73,96 \pm 29,89\%$  і які практично не відрізнялися від показників, які були отримані «до лікування». Показники GI аналогічно засвідчували наявність стійкого запального процесу в тканинах ясен –  $0,34 \pm 0,31$  балів ( $p < 0,01$ ).

Отже, отримані результати дозволили встановити, що покращення показників ВОР після лікування ХГП початкового-I ступеня у 5,8 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці – ця різниця становила 5,8 рази, а через 6 міс – 6,5 разів. Покращення показників АРІ та GІ в основній групі після лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості у 9,2 та 7,2 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці ця різниця становила у 6,5 та 7 разів і через 6 міс – дана різниця становила 8,5 та 4,7 разів.

ЛДГ слугує цінним прогностичним маркером, оскільки зміни рівня ізоферментів ЛДГ простежуються у процесі життєдіяльності людського організму, при змінах біологічних умов і у відповідь на патологічні процеси [227]. Активність ЛДГ у сироватці крові збільшується як маркер клітинного некрозу при різноманітних патологічних станах людського організму. А в ротовій рідині активність ЛДГ може слугувати специфічним індикатором ушкодження слизової оболонки порожнини рота, зокрема тканин ясен при їх руйнуванні в умовах ОС. Профіль ізоферментів ЛДГ у ротовій рідині має схожість до такого профілю в епітелії порожнини рота, що вказує на те, що основним джерелом ЛДГ в ротовій рідині, ймовірно, є епітелійні клітини [72].

Ортодонтичне переміщення зуба створює механічні сили для періодонтальної зв'язки та альвеолярної кістки. Сили корелюють із початковими реакціями тканин пародонта і включають багато метаболічних змін. Однією з таких змін, виявлених у ротовій рідині, є активність ЛДГ. У літературі є суперечливі дані, які демонструють оцінку кореляції між застосуванням переривчастих ортодонтичних сили, активністю ЛДГ та відстанню переміщення зуба та захворюваннями тканин пародонта [78, 149].

Аналіз отриманих показників рівня ЛДГ ротової рідини дозволив припустити, що наявність у пацієнтів ХГП початкового-I ступеня тяжкості і встановлення незнімної ортодонтичної апаратури були причиною зсуву в системі місцевого енергетичного метаболізму. Так, до початку пародонтологічного лікування в обох групах пацієнтів із ЗЩА на тлі ХГП початкового-I ступеня тяжкості відмічали зростання активності ЛДГ у ротовій рідині ( $1536,4 \pm 436,1$  Од/л

– в основній групі та  $1446,1 \pm 441$  Од/л – у групі порівняння проти  $135,0-214,0$  Од/л – еталонних показників норми ЛДГ у ротовій рідині). Разом з тим, упродовж усього періоду дослідження в усіх пацієнтів основної групи та групи порівняння, які були соматично здоровими, показники ЛДГ сироватки крові не перевищували показники еталонної норми, а саме  $248$  Од/л. На етапі пародонтологічного лікування застосування лікувальної схеми з наясненням електрофорезом у поєднанні з ГКБ в основній групі допомогло суттєво знизити показники ЛДГ та максимально наблизити їх до нормальних показників –  $353,1 \pm 94,7$  Од/л ( $p < 0,001$ ) проти  $1040 \pm 217,1$  Од/л – показників групи порівняння.

Після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури в основній групі через 3 та 6 міс, показники ЛДГ статистично достовірно відрізнялися від показників «до лікування» та були переконливим підтвердженням кількісного зниження ОС в тканинах пародонтального комплексу ( $424,52 \pm 103,5$  Од/л,  $p < 0,001$  та  $375,8 \pm 102,4$  Од/л,  $p < 0,001$ ). Пацієнти основної групи не висловлювали скарг на наявність набряку ясен, їх кровоточивості. При зондуванні відсутніми були біль, пародонтальні кишени та рухомість зубів. Рівночасно у групі порівняння встановлення брекет-систем зумовлювало різке підвищення показників ЛДГ – до  $1687,6 \pm 240,8$  Од/л, що певною мірою перевищувало даний показник тієї ж групи до пародонтологічного лікування ( $1446,1 \pm 441$  Од/л). Отримані показники свідчили про наявність місцевої стрес-модулювальної реакції та недостатню ефективність традиційної схеми лікування. Пацієнти групи порівняння скаржились на виражений дискомфорт у порожнині рота, симптоматичний гінгівіт, що супроводжувався колбоподібним збільшенням міжзубних сосочків та їх кровоточивістю під час зондування. І лише через 6 місяців рівень ЛДГ ротової рідини у цій групі дещо знизився ( $774,5 \pm 177,8$  Од/л), ймовірно більшою мірою, по причині включення загальних адаптаційних механізмів.

Таким чином, покращення показників ЛДГ після лікування ХГП початкового-I ступеня тяжкості в пацієнтів основної групи у три рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці ця різниця становила – 4,2 рази і через 6 міс – у 2,2 рази. Група порівняння, у якій застосували традиційну



схему лікування потребувала довшого періоду, що тривав близько 4-х-5-ти місяців, для припинення усіх ознак запального процесу, перш ніж починати переміщення зубів, на відміну від основної групи, у якій на підготовку до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури та досягнення ремісії було витрачено лише близько 1-го місяця.

У літературних джерелах є повідомлення про те, що порушення локальних та/або загальних показників ОС є одним із механізмів етіопатогенезу пародонтиту [83, 94]. Людський організм, який використовує кисень у своїх метаболічних процесах, оснащений механізмами захисту від АФК. Їх зазвичай називають «антиоксидантним бар'єром». Серед основних ферментативних антиоксидантів, які широко вивчаються в ясенній рідині, ротовій рідині та сироватці крові пацієнтів з пародонтитом, є СОД і КА. Повідомлення щодо активності цих ферментів при різному перебігу пародонтиту (хронічний чи загострений) та на різних його стадіях є доволі різними. У тканині ясен активність каталази зазвичай була підвищена, а в ротовій рідині – знижена. Ці відмінності могли бути наслідком різних методів біохімічної оцінки їх активності та не відображати стадію та/або ризик прогресування пародонтиту [221].

Аналіз отриманих показників рівня СОД та КА ротової рідини дозволив припустити, що наявність у пацієнтів ХГП початкового-І ступеня тяжкості та встановлення незнімної ортодонтичної апаратури були причиною зсуву в системі місцевого окисного метаболізму. Так, до початку пародонтологічного лікування в обох групах пацієнтів із ЗЩА на тлі ХГП початкового-І ступеня тяжкості відмічали низький рівень КА у ротовій рідині ( $40,04 \pm 25,03$  Од/мл у пацієнтів основної групи та  $39,56 \pm 24,67$  Од/мл у групі порівняння проти 180-200 Од/мл – показників нормативних значень). У той час як показники СОД демонстрували відхилення від норми майже у трічі ( $89 \pm 6,67$  % та  $91 \pm 6,825$  % у пацієнтів основної та порівняльної груп проти 30% – основного показника нормативних значень).

На етапі пародонтологічного лікування, проведення підготовки тканин пародонта до активного періоду ортодонтичного лікування із застосуванням ЛПК у пацієнтів основної групи дозволило істотно поліпшити показники СОД з

максимальним їх наближенням до нормальних показників –  $29 \pm 2,175$  % та підвищити рівень КА до  $101,2 \pm 18,9$  Од/мл. На противагу показникам основної групи, у пацієнтів порівняльної групи після застосування традиційного місцевого лікування показники СОД все ще у двічі перевищували показник норми –  $65 \pm 4,875$  %, а показник КА становив лише  $58,7 \pm 14,025$  Од/мл, що практично у тричі було нижчим за показник норми та суттєво відтермінувало початок активного ортодонтчного лікування. Через три місяці носіння пацієнтами обох груп незнімної ортодонтчної техніки, був проведений плановий забір ротової рідини на предмет визначення рівнів СОД та КА під впливом ОС. Отримані результати дозволили констатувати, що показник СОД в основній групі не мав значного зміщення порівняно з показником після лікування ХГП до встановлення брекет-системи та становив  $38 \pm 2,85$  %, статистично достовірно перевищуючи показник групи порівняння ( $79 \pm 5,925$  %,  $p < 0,001$ ). Показник рівня КА через три місяці активного ортодонтчного лікування становив  $134,2 \pm 10,65$  Од/мл, достовірно перевищуючи показник групи порівняння –  $65 \pm 25,875$  Од/мл ( $p < 0,001$ ). Така ж ситуація простежувалась через 6 місяців на тлі регулярного проведення лікувально-профілактичних заходів, що входили у розпрацьований для основної групи комплекс – показники СОД та КА в основній групі становили  $31 \pm 2,325$  % та  $148,6 \pm 11,45$  Од/мл, що свідчило про стабілізацію клінічної ситуації та відсутність метаболічних зсувів місцевого характеру. На противагу показникам основної групи, у пацієнтів групі порівняння показники СОД та КА становили  $82 \pm 6,15$  % та  $59,5 \pm 34,625$  Од/мл, що у середньому у 2,5-1,5 рази перевищувало показники нормативних значень. Даний результат свідчив про втрату ремісії на тлі порушення окисного метаболізму в порівняльній групі. Отже, покращення показників СОД та КА після лікування ХГП до встановлення брекет-систем у пацієнтів основної групи у 2,2 та 1,7 разів перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці ця різниця становила в 2 рази і через 6 міс – дана різниця становила, у середньому, 2,5 рази.

Ще один біомаркер місцевої стресорної реакції АА ротової рідини до лікування ХГП початкового-І ступеня у пацієнтів основної та порівняльної груп до

лікування вірогідно знижувався ( $2997 \pm 831,75$  Од/л та  $3002 \pm 831,75$  Од/л, відповідно проти 10000-11000 Од/л – показників нормативних значень). Ймовірно це могло бути зумовлено ушкодженням секреторних клітин слинних залоз внаслідок перебігу метаболічних процесів при ОС та їх негативному впливу на тканини пародонтального комплексу [8, 79]. У свою чергу зазначені порушення володіють здатністю спричиняти зсув Ph у кислу сторону та спонукати зниження АА, оскільки дана активність проявляється при нейтральних або слаболужних значеннях рН [79].

Після застосування ЛПК у пацієнтів основної групи, безпосередньо перед встановленням незнімної ортодонтичної апаратури, констатували достовірне зростання показника АА –  $8958 \pm 436,22$  Од/л ( $p < 0,001$ ), проти показника у групі порівняння –  $5897 \pm 433,92$  Од/л, що засвідчувало відсутність покращення клінічної ситуації при лікуванні традиційною схемою. Через три місяці після розпочатого активного ортодонтичного лікування в основній групі показник АА ще більшою мірою нормалізувався та був максимально наближений до нормативних значень –  $9673 \pm 536,75$  Од/л проти  $4072 \pm 532,55$  Од/л у групі порівняння ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців активного ортодонтичного лікування різниця щодо показників в основній та порівняльній групах залишалась практично на такому ж рівні –  $9242 \pm 336,43$  Од/л в основній групі проти  $5003 \pm 633,25$  Од/л – показників групи порівняння.

Отже, покращення показників АА після лікування ХГП початкового-I ступеня до становлення незнімної ортодонтичної апаратури у 1,5 рази перевищувало показники групи порівняння; через 3 місяці активного ортодонтичного лікування ця різниця становила 2,4 рази і через 6 міс – 1,9 рази.

Таким чином, розпрацьований ЛПК, є клінічно ефективним щодо зниження місцевих стрес-індукованих порушень метаболізму в тканинах пародонтального комплексу. Досягнення стійкої ремісії є дуже важливою умовою, оскільки переміщення зубів при патології пародонта може призвести до швидкого і, часто, необерненого погіршення підтримувального апарату зуба.

## ВИСНОВКИ

У даній дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання сучасної стоматології – доклінічне та клінічне обґрунтування заходів лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на корекцію стрес-індукованих метаболічних порушень тканин пародонта в ортодонтичних пацієнтів із ЗЩА на тлі ХГП початкового-І ступеня тяжкості та зниження явищ оксидативного стресу на етапі активного ортодонтичного лікування на підставі системного аналізу експериментальних та клітинних технологій *in vitro*, а також клінічно-інструментальних та лабораторних результатів досліджень.

1. За результатами обстеження 220 ортодонтичних пацієнтів із ЗЩА встановлено, що аномалії прикусу можуть виступати діагностичним маркером ризику розвитку захворювань тканин пародонта. Поширеними були прямий прикус – 30,5% (як різновид фізіологічного прикусу); патологічні прикуси: прогнатія (дистальний прикус) – 21,8%, глибокий прикус – 15%, перехресний прикус – 13,2%, відкритий прикус – 11,4% та прогенія (мезіальний прикус) – 8,1%. На тлі ЗЩА встановлено такі прояви патології тканин пародонта як хронічний катаральний гінгівіт (18,25%), гіпертрофічний гінгівіт (3,64%), виразковий гінгівіт (3,18%), ХГП початкового-І ступеня (53,6%), II ступеня (18,6%) та III ступеня тяжкості (2,73%), а також їх залежність від віку та місцевих обтяжливих факторів.

2. У 115 пацієнтів із ЗЩА, які перебували на різних термінах активного періоду ортодонтичного лікування із встановленою незнімною ортодонтичною апаратурою, виявлено наступні захворювання тканин пародонта: хронічний катаральний гінгівіт (28,7%); гіпертрофічний гінгівіт (20,9%); ХГП початкового-І ступеня (26,1%); ХГП I ступеня (8,7%); локалізований пародонтит (8,7%); рецесії ясен (6,9%).

3. Отримані результати експериментальної оцінки гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії ГКБ, розпрацьованої для ЛПК, засвідчили, що засіб є практично нетоксичним при пероральному шляху надходження; коефіцієнт

подразнювальної дії становив показник 5 (середній бал  $Me (Q1 \div Q3) - 5 (4 \div 5)$ ), що у категорії небезпеки розцінюється як сполука з помірною подразнювальною дією на слизові оболонки; коефіцієнт кумуляції перевищував ( $K_{\text{кум}} > 8,2$ ), що свідчило про слабку кумулятивну активність. В експериментальних тварин незначне недостовірне збільшення медіанних або середніх значень активності ферменту каталази, дієвних кон'югатів та кількості кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду свідчило про мінімальний вплив компонентів ГКБ на ПОЛ. Високою була активність ГКБ щодо стрептококів, *Rothia sp.* та псевдомонас (*P. aeruginosa*). Для *S. aureus*, *S. pyogenes* та *C. albicans* визначено динаміку зниження КУО при експозиції з препаратом ГКБ упродовж 40 хв.

4. За результатами доклінічних порівняльних досліджень рівня життєздатності, вимірних за допомогою МТТ-аналізу та тест-аналізу ДНК-комет (генотоксичного впливу) на різних лініях псевдонормальних клітин ссавців і людини (мишачих фібробластів лінії BALB-3T3, людських кератиноцитів лінії HaCaT та мишачих макрофагів лінії J774.2) різних модифікацій ГКБ було встановлено, що саме запатентований засіб на рівні з препаратом порівняння «Холісал» не виявив генотоксичного ефекту на макрофагах мишей J774, враховуючи такі показники пошкодження ДНК як відсоток ДНК у «хвості» (6%) та OTL (0,4). Цито- і генотоксичності різних варіантів ГКБ засвідчили, що саме зразок з препаратом «Протефлазид®» у поєднанні з гель-основою був найменш токсичним для клітин і володів найбільш ефективною дією, як протектор ДНК. Оцінка про- та антиоксидантних властивостей ГКБ з часовою розгорткою за допомогою реактиву DPPH свідчила, що пролонгація лікувального ефекту пародонтальної пов'язки з ГКБ у ротовій порожнині упродовж 2-х годин є оптимальною. Антиоксидантні властивості ГКБ досягали максимального рівня на 2-гу год. (13,3 %), дещо знижуючись на 3-тю годину (7,2 %).

5. Вивчення ефективності проникнення розпрацьованої ГКБ в імітаційне середовище тканин пародонта, що складалось з трьох типів клітин ссавців і людини у напіврідкому агарі з використанням процедури електрофорезу дозволило встановити, що даний засіб найкраще сприяв проліферативній активності усіх

трьох типів піддослідних клітин (кератиноцити, фібробласти і макрофаги) і достовірно ( $p \leq 0,05$ ,  $P \leq 0,001$ ) переважав дію препаратів порівняння («Холісал» і «Генгігель»). Електрофорез клітинних систем потенціював цитостимулювальні і протекторні ефекти ГКБ за умови нанесення цього засобу на «+»-електрод. Дослідження з використанням експериментальної моделі клітинних культур в імітаційному середовищі продемонструвало значний потенціал електрофоретичної процедури для посилення проникнення компонентів ГКБ вглиб моделі тканин пародонта. Це є доказом того, що тривалість процедури електрофорезу в клініці може бути скорочена зі стандартних 15-20 хв на одну щелепу до 20-50 сек. Встановлено, що нові брекети більш інтенсивно втрачають катіони металів у культуральному середовищі, а, відповідно, і в порожнині рота, посилюючи тим самим ОС. Відтак ГКБ модулює здатність клітин протистояти ОС.

5. Керуючись результатами клінічної та індексної оцінки пародонтального статусу в пацієнтів основної групи, а також отриманими показниками ЛДГ ротової рідини, було встановлено, що застосування ЛПК дозволило скоротити у 3-3,5 рази термін підготовки до активного ортодонтичного періоду. Через 6 місяців активного періоду ортодонтичного лікування у пацієнтів основної групи простежували відсутність набряку ясен та кровоточивості, про що свідчили низькі залишкові показники ВОР, АРІ та GI –  $0,28 \pm 0,2\%$ ,  $3,04 \pm 1,85\%$  та  $0,06 \pm 0,06$  балів на противагу показникам групи порівняння –  $17,45 \pm 9,94\%$  ( $p < 0,001$ ),  $73,96 \pm 29,89\%$ ,  $0,34 \pm 0,31$  балів ( $p < 0,01$ ) та показники ЛДГ –  $375,8 \pm 102,4$  Од/л проти  $774,5 \pm 177,8$  Од/л у порівняльній групі, ( $p < 0,05$ ).

6. У пацієнтів із ЗЩА після початку активного періоду ортодонтичного лікування з встановленням незнімної ортодонтичної апаратури формується ОС, що зумовлено активацією процесів ПОЛ на тлі недостатньою активністю ферментативної ланки антиоксидантної системи. Визначення активності ферментів антиоксидантного захисту (СОД –  $89 \pm 6,675\%$  до лікування в основній групі та через три міс після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури –  $38 \pm 2,85\%$  проти показників порівняльної групи –  $91 \pm 6,825\%$  та  $79 \pm 5,925\%$  відповідно ( $p < 0,001$ ) та КА –  $40,04 \pm 25,03$  Од/мл до лікування та  $134,2 \pm 10,65$  Од/мл через три

місяці активного ортодонтичного періоду проти відповідних показників порівняльної групи –  $39,56 \pm 24,67$  Од/л та  $65 \pm 24,875$  Од/л, ( $p < 0,001$ ), а також біомаркер місцевої стресорної реакції – АА ротової рідини (аналогічні показники в основній групі –  $2997 \pm 831,75$  Од/л та  $9673 \pm 536,75$  Од/л проти показників порівняльної групи –  $3002 \pm 831,75$  та  $4072 \pm 532,55$  О Од/л,  $p < 0,001$ ) можуть слугувати додатковими, проте не менш важливими діагностичними та прогностичними критеріями активності ОС, спричиненого незнімною ортодонтичною апаратурою та клінічної ефективності застосованого ЛПК, спрямованого на корекцію окисних метаболічних порушень в тканинах пародонта.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова КВ. Визначення активності ферментів в біологічних середовищах. Одиниці активності ферментів. Ензимопатії. В: Александрова КВ, Шкода ОС, Васильєв ДА. Медична ензимологія: методичний посібник з дисципліни «Біологічна хімія» для викладачів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. с. 45.
2. Білоклицька ГФ, Горголь КО, Киряченко СП. Оцінка прогностичної значимості поліморфізму G894T гену eNOS у осіб молодого віку (18-25 років) у виникненні захворювань тканин пародонта. Вісник стоматології. 2018;(1):36-41.
3. Біохімія зуба і слини: метод. указ. / укл.: Жуков ВІ, Горбач ТВ, Денисенко СА. Харків: ХНМУ; 2012. 40 с.
4. Бойцанюк СІ, Фалінський ММ, Островський ПЮ. Поширеність зубощелепних аномалій серед дітей шкільного віку міста Тернополя. Молодий вчений. 2017;(5):57-60.
5. Борисенко АВ, Батіг ІВ, Кузняк НБ, Батіг ВМ. Вплив ортодонтичного лікування на пародонт (огляд літератури). Сучасна стоматологія. 2022;(1-2):68-75. DOI: 10.33295/1992-576X-2022-1-2-68.
6. 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):32-36.
7. Волянський ЮЛ, Широбоков ВП, Бірюкова СВ. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації. Київ; 2004. 38 с.
8. Воронкова ГВ, Смаглюк ЛВ. Зміни біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів, які знаходяться на ортодонтичному лікуванні брекет-системою. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(3):199-202.
9. Годований ОВ, Годована ОІ. Застосування препаратів «Тантум Верде®» у профілактиці ушкоджень слизової оболонки порожнини рота при застосуванні незнімної ортодонтичної техніки. Сучасна стоматологія. 2019;(3):102-105. DOI: 10.33295/1992-576X-2019-3-102.



10. Годований ОВ, Годована ОІ. Особливості застосування розчину Тантум Верде® у підготовці пародонтологічних хворих до ортодонтичного лікування. Сучасна стоматологія. 2018;(5):44-48.
11. Годований ОВ, Годована ОІ, Шандра МС, Ключівська ОЮ, Стойка РС, винахідники; Годований ОВ, патентовласник. Засіб у формі гелевої композиції «Бензидафлазівердин» з пролонгованою дією для лікування захворювань тканин пародонта. Патент України на винахід № 125272. 2022 Лют 09.
12. Годований ОВ. Комплексні підходи до лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями та деформаціями на тлі захворювань тканин пародонту. Світ ортодонції. 2019;(2):42. [Матеріали науково-практичної міжнародної конференції молодих ортодонтів. 2019 Жовтень 6; Київ.].
13. Годований О, Мартовлос А, Годована О. Захворювання пародонту та аномалії і деформації зубощелепної системи у хворих різного віку (стан проблеми та шляхи її вирішення) = Hodovanyi O, Martovlos A, Hodovana O. Periodontal diseases and dentoalveolar anomalies and deformations in patients of different ages (state of the problem and ways to resolve it). Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки. 2019;55(1):10-30. DOI: 10.25040/ntsh2019.01.02
14. Годований ОВ. Простеження факторів ризику захворювань тканин пародонта у пацієнтів з брекет-системами. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Мультидисциплінарний підхід в ортодонтичному лікуванні, присвяченої 100-річчю Української медичної стоматологічної академії та 30-річчю кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів; 2020 Лист 12-13; Полтава. Полтава; 2020. с. 8.
15. Годований ОВ. Профілактика запальних процесів тканин пародонту при лікуванні зубощелепних аномалій. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології; 2020 Трав 4-5; Чернівці. Чернівці; 2020. с. 60-61.
16. Голованова ІА, Белікова ІВ, Ляхова НО. Основи медичної статистики: навч. посіб. Полтава; 2017. 113 с.

17. Данилевський МФ, Борисенко АВ, Антоненко МЮ. Терапевтична стоматологія : підручник : у 4-х томах. Т. 3. Захворювання пародонта. 2-е вид., переробл. і допов. Київ: Медицина; 2018. 624 с.
18. Данко ЕМ, Пантьо ВВ, Нестеренко МЛ. Оцінка факторів ризику у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта. Вісник проблем біології і медицини. 2022;(2, додаток):81-82. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-81-82.
19. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. Т. 1. 1128 с.
20. Дорошенко СІ, Савонік СМ. Поширеність зубощелепних аномалій у дітей віком 4–17-ти років. Сучасна стоматологія. 2020;(5):70-73. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-5-70.
21. ДСанПіН (Державні санітарні правила та норми) 2.2.9.027-99 Санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості: затв. 01.07.99 р. [Інтернет] Київ. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0027588-99#Text>
22. ДСТУ EN 1040:2004 Засоби хімічні дезінфекційні та антисептичні. Основна бактерицидна активність. Частина 1. Метод випробовування та вимоги (стадія 1). Науково-виробниче підприємство ТОВ «Лабораторія меддезкомп». Київ: Держспоживстандарт України; 2005. 26 с.
23. ДСТУ EN 1275:2004 Засоби хімічні дезінфекційні та антисептичні. Основна фунгіцидна активність. Метод випробовування та вимоги (стадія 1). Науково-виробниче підприємство ТОВ «Лабораторія меддезкомп». Київ: Держспоживстандарт України; 2005. 24 с.
24. Електронний посібник до вивчення курсу «Основи загальної клінічної лабораторної діагностики» / ТМ. Шевченко, ПМ. Полушкін, Д.: ДНУ; 2016. 138 с.
25. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 квітня 1996 року: офіційний

переклад [Інтернет]. Доступно: [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137)

26. Задорожна ГО, Хоменко ОМ. Методичний посібник для виконання експериментальних робіт із використанням щурів. Дніпро; 2019. 40 с. <https://www.biochemistrydnu.dp.ua/wpcontent/downloads/metodichki/eksper-rob-z-vykor-schuriv.pdf>
27. Закалата ТР, Ісакова НМ, Шінкарук-Диковицька ММ. Ортодонтичне лікування пацієнтів із захворюваннями пародонту. Сучасна стоматологія. 2017;(4):62-64.
28. Зубачик ВМ, Різник ЮБ. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу пародонтиту. Сучасна стоматологія. 2013;(4):50-53.
29. Калібабчук ВО, Чекман ІС, Галинська ВІ. Медична хімія: підручник. Київ: Медицина; 2016. 336 с.
30. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник / За заг. ред. Кузнецової ЛВ, Фролова ВМ, Бабаджана ВД. Київ: Поліграф плюс; 2012. 922 с.
31. Клітинська ОВ. Тантум Верде® – препарат вибору при комплексній терапії стоматологічних захворювань. Сучасна стоматологія. 2017;(1):40-41.
32. Ковач ІВ, Алексеєнко НВ, Зелінський АЛ. Основні фактори ризику виникнення запальних захворювань пародонту у осіб молодого віку. Вісник стоматології. 2019;32(2):66-71. DOI: 10.35220/2078-8916-2019-32-2-65-68.
33. Ковач ІВ, Лавренюк ЯВ. Стан мікробіоценозу порожнини рота у дітей з незнімною ортодонтичною технікою. Інновації в стоматології. 2016;(1):15-19.
34. Костенко ЄЯ, Мельник ЄС, Горзов ЛФ. Вплив незнімної ортодонтичної апаратури на тканини пародонта. Молодий вчений. 2016;(12):311-313.
35. Костенко ЄЯ, Мельник ВС. Поширеність та структура зубощелепних аномалій у дітей Закарпатської області. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. Ужгород; 2016. Вип. 1. с. 102-105.
36. Кузьмінов БП, Туркіна ВА, Чемодурова НЄ. Оцінки подразнювальної дії хімічних речовин на хоріоалантоїсній оболонці курячого ембріону: методичні рекомендації. Львів; 2021. 19 с.

37. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗ України 42-4.0:2016 / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова, Вид. офіц. Київ; 2016. 336 с.
38. Лучинський МА. Частота зубощелепних аномалій та деформацій у дітей різних адаптивних типів Прикарпаття. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2013;(1):31-34.
39. Маєвські С, Віснєвська Г, Моєвські П. Фізіологічні функції порожнини рота і рефлекторні та адаптаційні механізми у межах стоматогнатичної системи. Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. 2019;(1):47-52.
40. Максименко Ю, Вискушенко Д. Біоетика та біобезпека: навчальний посібник. Житомир: Вид-во ЖДУ імені Івана Франка; 2022. 126 с.
41. Марушко ЮВ, Асонов АО. Узагальнення даних застосування бензидаміну гідрохлориду та цетилпіридинію хлориду в клінічній практиці. Сучасна педіатрія. 2018;(7):83-87.
42. Масна ЗЗ, Масна-Чала ОЗ, Павлів ХІ, Ступницький ІР. Частота зустрічання різних видів прикусу в поєднанні з аномаліями положення зубів у підлітків м. Львова. Експериментальна і клінічна медицина. 2014;(3):95-97.
43. Мельник ВС, Горзов ЛФ. Поширеність і структура зубощелепних аномалій у дітей та підлітків районних центрів Закарпаття. Вісник стоматології. 2019;33(3):38-42. DOI 10.35220/2078-8916-2019-33-3-38-42.
44. Мельник ВС, Горзов ЛФ, Ізай МЕ. Зміни орального мікробіому дітей при лікуванні незнімною ортодонтичною апаратурою. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(1):343-347. DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-343-347.
45. Мірчук БМ. Показники кісткового метаболізму та морфологічні зміни тканин пародонту у динаміці переміщення зубів під дією ортодонтичної сили в експерименті. Новини стоматології. 2009;(1):76-81.
46. Мірчук БМ, Суслєва ОВ, Дєньга АЕ. Вплив ортодонтичного переміщення зубів на механізми ремоделювання кісткової тканини (огляд літератури). Вісник стоматології. 2011;(4):88-92.

47. Міськів АЛ, Безвушко ЕВ. Структура зубощелепних аномалій у дітей Львівської області. *Acta medica Leopoliensia*=Львівський медичний часопис. 2015;2(2):10-13.
48. Ортодонтія. Зубо-щелепні аномалії та деформації / Фліс ПС, Леоненко ГП, Філоненко ВВ, Дорошенко НМ. Київ: Медицина; 2015. 176 с.
49. Остапченко ЛІ, Компанець ІВ, Скопенко ОВ. Біоорганічна хімія. Практикум: навч. посіб. Київ: Київський університет; 2019. 400 с.
50. Петрушанко ТО, Попович ІЮ, Мошель ТМ. Оцінка дії хвороботворних факторів у пацієнтів із генералізованим пародонтитом. *Клінічна стоматологія*. 2020;(2):24-32. DOI 10.11603/2311-9624.2020.2.11398.
51. Петрушанко ТО, Скрипников ПМ, Литовченко ІЮ, Коломієць СВ. Тактика місцевого лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;4(4):351-354.
52. Підручна СР, Степанова ГМ, Ярошенко ТЯ. Активність ферментів антиоксидантного захисту в щурів різного віку в ранній та пізній періоди після моделювання політравми. *Медична та клінічна хімія*. 2017;19(3):120-126.
53. Попович ІЮ, Петрушанко ТО. Особливості підтримуючої терапії хворих з генералізованим пародонтитом. *Сучасна стоматологія*. 2019;(5):20-23.
54. Попович ІЮ, Расин МС, Петрушанко ТА. Системное воспаление низкой интенсивности как причина и следствие воспалительно-дистрофических болезней пародонта. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;1(4):65-69.
55. Потапчук АМ, Мельник ВС, Горзов ЛФ, Алмаші ВМ. Поширеність та структура зубощелепних аномалій у дітей забруднених територій екосистеми Верхнього Потисся. *Сучасна стоматологія*. 2019;(2):50-55.
56. Рябушко НО, Дворник ВМ, Баранова АФ, Баля ГМ. Зміни активності а-амілази ротової рідини в процесі комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з дефектами зубних рядів. *Український стоматологічний альманах*. 2016;(2):48-50.

- 57.Саранчук ОВ. Ортодонтичне лікування дорослих пацієнтів із зубощелепними аномаліями і деформаціями на тлі запальних захворювань пародонта. Український стоматологічний альманах. 2015;(3):38-41.
- 58.Сірман ЯВ, Савицький ІВ, Прейс НІ. Динаміка рівня малонового діальдегіду при експериментальній діабетичній ретинопатії та способах її корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(4):95-100.
- 59.Смаглюк ЛВ, Куліш НВ, Нестеренко ОМ. Міждисциплінарний підхід у лікуванні пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями. Український стоматологічний альманах. 2022;(2):28-33. DOI: <https://doi.org/10.31718/2409-0255.2.2022.05>
- 60.Смоляр НІ, Фур МБ. Поширеність та структура зубощелепних аномалій серед дітей шкіл – інтернатів. Львівський клінічний вісник. 2015;(2-3):46-50.
- 61.Фалінський ММ, Бойцанюк СІ, Островський ПЮ. Стан тканин пародонта в пацієнтів з ортодонтичною патологією. Український стоматологічний альманах. 2016;(4):69-71.
- 62.Фастовець ОО, Малиновський ВГ. Оклюзійна травма та захворювання пародонта (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2014;(2):66-71.
- 63.Фастовець ОО, Самойленко ВА. Донозологічна діагностика пародонтологічних ускладнень у ортодонтичних хворих при застосуванні незнімної апаратури. Вісник стоматології. 2016;(2):56-60.
- 64.Фастовець ОО, Самойленко ВА. Стан тканин маргінального пародонта у ортодонтичних хворих при застосуванні брекет-систем. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції Сучасні принципи планування стоматологічного лікування. Запоріжжя; 2016. с. 76-77.
- 65.Фліс ПС, Савичук ОВ, Новаковська ГВ, Опанасенко ОО, Немирович ЮП, Новаковська ОК. Незнімна ортодонтична техніка – фактор ризику розвитку хвороб твердих тканин зубів і тканин пародонта. Український стоматологічний альманах. 2017;(4):37-39.

66. Фліс ЛС, Філоненко ВВ, Дорошенко НМ. Частота і поширеність аномалій та деформацій зубощелепного апарату в період змінного прикусу. Український стоматологічний альманах. 2016;1(1):75-78.
67. Цубер ВЮ. Вплив психоемоційного стресу на активність альфаамілази та вміст загального білка в ротовій рідині молодих людей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2010;10(4):165-168.
68. Чухрай НЛ, Годований ОВ. Оцінка стоматологічного статусу пацієнтів молодого віку із зубощелепними аномаліями. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Українська ортодонтитчна школа: вчора, сьогодні, завтра, присвяченої 85-річчю з дня народження професора С.І. Дорошенко; 2021 Бер 26; Київ. Київ; 2021. с. 84-86.
69. Шинчуковська ЮО. Аналіз чинників ризику захворювань пародонтау підлітків. Вісник проблем біології і медицини. 2012;(1):220-223.
70. Щеголева МГ. Електрохімічні процеси в порожнині рота у пацієнтів, що знаходяться на ортодонтитчному лікуванні. ScienceRise. 2015;12(3):72-76. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57236
71. Abdelrahman RSh, Al-Nimri KS, Al Maaitah EF. Pain experience during initial alignment with three types of nickel-titanium archwires: a prospective clinical trial. Angle Orthod. 2015;85(6):1021-1026. DOI: 10.2319/071614-498.1.
72. Abdul Wahab RM, Abu Kasim N, Senafi S, Jemain AA, Zainol Abidin IZ, Shahidan MA, et al. Enzyme activity profiles and ELISA analysis of biomarkers from human saliva and gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement using self-ligating brackets. Oral Health Dent. Manag. 2014;13(2):194-199.
73. Abou Baker DH. An ethnopharmacological review on the therapeutical properties of flavonoids and their mechanisms of actions: A comprehensive review based on up to date knowledge. Toxicol Rep. 2022;9:445-469. DOI: 10.1016/j.toxrep.2022.03.011.
74. Alsalhi R, Alkhedhairi L, Isaikhan S, Bilal R, Ghneim S. Epithelial cells in patients with fixed orthodontic appliances. J College Physic Surg Pakistan. 2019;29(10):1012-1014. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.10.1012.

75. Alshammari A, Almotairy N, Kumar A, Grigoriadis A. Effect of malocclusion on jaw motor function and chewing in children: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2022;26(6):2335-2351.
76. Alsulaimani L, Alqarni H, Akel M, Khalifa F. The Orthodontics-Periodontics Challenges in Integrated Treatment: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;5(5):e38994. DOI: 10.7759/cureus.38994.
77. Altalibi M, Saltaji H, Roduta Roberts M, Major MP, MacLean J, Major PW. Developing an index for the orthodontic treatment need in paediatric patients with obstructive sleep apnoea: a protocol for a novel communication tool between physicians and orthodontists. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005680. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005680.
78. Ansari Moghadam S, Ahmadi Moghadam FS, Alijani E. Diagnostic Accuracy of Salivary Biomarkers including Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin A1c for Screening Chronic Periodontitis. *Disease Markers*. 2022;2022:1119038. DOI: 10.1155/2022/1119038.
79. Antonio-Zancajo L, Montero J, Albaladejo A, Oteo-Calatayud MD, Alvarado-Lorenzo A. Pain and Oral-Health-Related Quality of Life in Orthodontic Patients During Initial Therapy with Conventional, Low-Friction, and Lingual Brackets and Aligners (Invisalign): A Prospective Clinical Study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2088. DOI: 10.3390/jcm9072088.
80. Ardizzoni A, Boaretto G, Pericolini E, Pinetti D, Capezzone de Joannon A, Durando L, et al. Effects of benzydamine and mouthwashes containing benzydamine on *Candida albicans* adhesion, biofilm formation, regrowth, and persistence. *Clin Oral Investigations*. 2022;26:3613-3625. DOI: 10.1007/s00784-021-04330-8.
81. Arnold S, Koletsi D, Patcas R, Eliades T. The effect of bracket ligation on the periodontal status of adolescents undergoing orthodontic treatment. A systematic review and meta-analysis. *J. Dent*. 2016;54:13-24. DOI: 10.1016/j.jdent.2016.08.006.
82. Asatiani MD, Elisashvili VI, Wasser SP, Reznick AZ, Nevo E. Free-radical scavenging activity of submerged mycelium extracts from higher basidiomycetes mushrooms. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(12):3090-92.



83. Atuğ Özcan SS, Ceylan I, Ozcan E, Kurt N, Dağsuyu IM, Canakçi CF. Evaluation of oxidative stress biomarkers in patients with fixed orthodontic appliances. *Dis Markers*. 2014;2014:597892. DOI: 10.1155/2014/597892.
84. Banabilh SM. Orthodontic view in the diagnoses of obstructive sleep apnea. *J Orthod Sci*. 2017;6(3):81-85. DOI: 10.4103/jos.JOS\_135\_16.
85. Barbaud A, Weinborn M, Garvey LH, Testi S, Kvedariene V, Bavbek S, et al. Intradermal Tests With Drugs: An Approach to Standardization. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:156. DOI: 10.3389/fmed.2020.00156.
86. Baxter SJ, Sydorak I, Ma PX, Hatch NE. Impact of pharmacologic inhibition of tooth movement on periodontal and tooth root tissues during orthodontic force application. *Orthod Craniofac Res*. 2020;23(1):35-43. DOI: 10.1111/ocr.12350.
87. Beketova G, Kuznetsova L, Grynevych O, Broun T, Momotiuk L, Motuzka O, et al. Analysis of the clinical trial results of the flavonoid effects on some cellular immunity indicators in children and adults. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2021;49:44-53.
88. Bergamo AZ, Nelson-Filho P, Romano FL, da Silva RA, Saraiva MC, da Silva LA, et al. Gingival crevicular fluid volume and periodontal parameters alterations after use of conventional and self-ligating brackets. *J Orthod*. 2016;43(4):260-267. DOI: 10.1080/14653125.2016.1221214.
89. Berridge MV, Tan AS. Characterization of the Cellular Reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): Subcellular Localization, Substrate Dependence, and Involvement of Mitochondrial Electron Transport in MTT Reduction. *Arch Biochem Biophys*. 1993;303(2):474-482. DOI: 10.1006/abbi.1993.1311.
90. Betsy ST, Mohan A. Orthodontics and the Periodontium: A Symbiotic Relationship [Internet]. In : Bourzguin F., edited. *Current Trends in Orthodontics*. 2021:1-17. DOI: 10.5772/intechopen.100801. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/79100>
91. Boelen GJ, Boute L, d'Hoop J, EzEldeen M, Lambrichts I, Opdenakker G. Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. *Clin Oral Investig*. 2019;23(7):2823-2835. DOI: 10.1007/s00784-019-02915-y.

92. Brockhaus J, Craveiro RB, Azraq I, Niederau C, Schröder SK, Weiskirchen R, et al. In Vitro Compression Model for Orthodontic Tooth Movement Modulates Human Periodontal Ligament Fibroblast Proliferation, Apoptosis and Cell Cycle. *Biomolecules*. 2021;11(7):932.
93. Brown LR, Barber S, Benson PE, Littlewood S, Gilthorpe MS, Wu J, et al. PLATOON: Premature Loss of bAby Teeth and its impact On Orthodontic Need - protocol. *J. Orthod*. 2019;46(2):118-125. DOI: 10.1177/1465312519843305.
94. Buczko P, Knaś M, Grycz M, Szarmach I, Zalewska A. Orthodontic treatment modifies the oxidant-antioxidant balance in saliva of clinically healthy subjects. *Adv Med Sci*. 2017;62(1):129-135. DOI: 10.1016/j.advms.2016.11.004.
95. Cabrita JP, Bizarra MF, Graça SR. Prevalence of malocclusion in individuals with and without intellectual disability: A comparative study. *Spec Care Dentist*. 2017;37(4):181-186. DOI: 10.1111/scd.12224.
96. Cardoso Mde A, Saraiva PP, Maltagliati LÁ, Rhoden FK, Costa CC, Normando D, et al. Alterations in plaque accumulation and gingival inflammation promoted by treatment with self-ligating and conventional orthodontic brackets. *Dental Press J Orthod*. 2015;20(2):35-41. DOI: 10.1590/2176-9451.20.2.035-041.oar.
97. Carvalho AP, Moura MF, Costa FO, Cota LO. Correlations between different plaque indexes and bleeding on probing: A concurrent validity study. *J Clin. Exp Dent*. 2023;15(1):e9-e16. DOI: 10.4317/jced.60039.
98. Carvalho CV, Saraiva L, Bauer FPF, Kimura RY, Souto MLS, Bernardo CC, Pannuti CM, Romito GA, Pustiglioni FE. Orthodontic treatment in patients with aggressive periodontitis. *Am J Orthodont Dentofac Orthoped*. 2018;153(4):550-557. DOI: 10.1016/j.ajodo.2017.08.018.
99. Celik D, Kantarci A. Vascular Changes and Hypoxia in Periodontal Disease as a Link to Systemic Complications. *Pathogens*. 2021;10(10):1280. DOI: 10.3390/pathogens10101280.
100. Cenzato N, Nobili A, Maspero C. Prevalence of Dental Malocclusions in Different Geographical Areas: Scoping Review. *Dent. J*. 2021;9:117.

101. Cerroni S, Pasquantonio G, Condò R, Cerroni L. Orthodontic Fixed Appliance and Periodontal Status: An Updated Systematic Review. *Open Dent J.* 2018;12:614-622. DOI: 10.2174/1745017901814010614.
102. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect. Tissue Res.* 2018;59:99-107. DOI: 10.1080/03008207.2017.1290085.
103. Chen Y, Gulinuer A, Zhao J. Lipopolysaccharide induces oxidative stress and inhibits osteogenic differentiation in periodontal ligament stem cells through downregulating Nrf2. *Molecular Cell Toxicol.* 2022;19(6):1-8. DOI: 10.1007/s13273-022-00253-x.
104. Choi YY. Relationship between orthodontic treatment and dental caries: results from a national survey. *Int. Dent. J.* 2020;70(1):38-44. DOI: 10.1111/idj.12515.
105. Chorny V, Georgiyants V. Development and validation of the method for simultaneous determination of benzydamine hydrochloride and methyparaben in benzydamine dosage form by GC. *Scripta Scientifica Pharmaceutica.* 2019;6(1):28-35.
106. Chukhray N, Hodovanyi O, Borowicz J, Shybinskyy V, Martovlos A., Martovlos O. Index assessment of periodontal tissue condition in orthodontic patients. In: VIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką; 2023 12-13.05; Kazimierz Dolny nad Wisłą. Kazimierz Dolny nad Wisłą; 2023. p. 30-31.
107. Chukwuebuka NB, Elias DTM, Ijega AE, Peggy OE, Ejime AC, Omeru O, et al. Changes in Antioxidant Enzymes Activities and Lipid Peroxidase Level in Tissues of Stress-induced Rats. *Biomed Pharmacol J.* 2021.14(2):583-596. DOI: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2161>
108. Consolaro A. Extreme root resorption in orthodontic practice: teeth do not have to be replaced with implants. *Dental Press J Orthod.* 2019;24(5):20-28. DOI: 10.1590/2177-6709.24.5.020-028.ojn.
109. Cultrera G, Lo Giudice A, Santonocito S, Ronsivalle V, Conforte C, Reitano G, et al. MicroRNA Modulation during Orthodontic Tooth Movement: A Promising

- Strategy for Novel Diagnostic and Personalized Therapeutic Interventions. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15501. DOI: 10.3390/ijms232415501.
110. Dallel I, Ben Salem I, Merghni A, Bellalah W, Neffati F, Tobji S, et al. Influence of orthodontic appliance type on salivary parameters during treatment. *Angle Orthod.* 2020;90(4):532-538. DOI: 10.2319/082919-562.1.
111. D'Apuzzo F, Cappabianca S, Ciavarella D, Monsurrò A, Silvestrini-Biavati A, Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *Sci World J.* 2013;2013:8. DOI: 10.1155/2013/105873.105873.
112. Dirjanska K, Dejanova B, Petrovska S, Srejavic I, Selakovic D, Joksimovic J, et al. Periodontal disease related to oxidative stress. *Serbian J Exp Clin Res.* 2013;14(2):49-53. DOI: 10.5937/SJECR14-3787.
113. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26>
114. Drenski Balija N, Aurer B, Meštrović S, Lapter Varga M. Prevalence of Dental Anomalies in Orthodontic Patients. *Acta Stomatol Croat.* 2022;56(1):61-68. DOI: 10.15644/asc56/1/7.
115. Elgezawi M, Haridy R, Almas K, Abdalla MA, Omar O, Abuohashish H, et al. Matrix Metalloproteinases in Dental and Periodontal Tissues and Their Current Inhibitors: Developmental, Degradational and Pathological Aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8929. DOI: 10.3390/ijms23168929.
116. Erbe C, Heger S, Kasaj A, Manfred Berres M, Wehrbein H. Orthodontic treatment in periodontally compromised patients: a systematic review. *Clin Oral Invest.* 2023;27:79-89. DOI: 10.1007/s00784-022-04822-1
117. Espinoza-Montero PJ, Montero-Jiménez M, Fernández L, Paz JL, Piñeiros JL, Ceballos SM. In vitro wearing away of orthodontic brackets and wires in different conditions: A review. *Heliyon.* 2022;8(9):e10560. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10560.

118. Feller L, Khammissa RAG, Schechter I, Thomadakis G, Fourie J, Lemmer J. Biological Events in Periodontal Ligament and Alveolar Bone Associated with Application of Orthodontic Forces. *The Scientific World Journal*. 2015;2015(876509):1-7. DOI: 10.1155/2015/876509.
119. Feller L, Khammissa RA, Schechter I, Moodley A, Thomadakis G, Lemmer J. Periodontal Biological Events Associated with Orthodontic Tooth Movement: The Biomechanics of the Cytoskeleton and the Extracellular Matrix. *Sci World J*. 2015;2015:894123. DOI: 10.1155/2015/894123.
120. Fernández-Rojas B, Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids exert multiple periodontic benefits including anti-inflammatory, periodontal ligament-supporting, and alveolar bone-preserving effects. *Life Sci*. 2018;15(209):435-454. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.029.
121. Festa P, Mansi N, Varricchio AM, Savoia F, Calì C, Marraudino C, et al. Association between upper airway obstruction and malocclusion in mouth-breathing children. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(5):436-442. DOI: 10.14639/0392-100X-N1225.
122. Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. The Chick Embryo Chorioallantoic Membrane Model: A Research Approach for Ex Vivo and In Vivo Experiments. *Curr Med Chem*. 2022;29(10):1702-1717. DOI: 10.2174/0929867328666210625105438.
123. Francis PG, Thomas M, Antony V, Shaloob M, Hassan KJ, Roshan G. Cytomorphometric Analysis on the Effects of Components of Orthodontic Appliances on the Epithelial Cells of the Buccal Mucosa. *J Int Society Preventive Community Dent*. 2017;7(3):142-146. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD\_58\_17.
124. Fujita A, Morimatsu M, Nishiyama M, Takashiba S, Naruse K. Effects of Mechanical Stress on Periodontal Ligament. *Biophys J*. 2018;114(3):143A DOI: 10.1016/j.bpj.2017.11.802.
125. Gharbi A, Hamila A, Bouguezzi A, Dandana A, Ferchichi S, Chandad F, et al. Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with

- periodontal disease. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):225. DOI: 10.1186/s12903-019-0912-4.
126. Ginaldi L, Mengoli LP, Sirufo MM, De Martinis M. Osteoporosis, Inflammation, and Aging. In: Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G, editors. *Handbook of Immunosenescence*. Springer; 2019. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-64597-1\\_64-2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64597-1_64-2)
127. Giraudi M, Romano F, Aimetti M. An Update on Herbal Anti-inflammatory Agents in Periodontal Therapy. *Clinical Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Drugs*. 2015;2(1):27-37. DOI: 10.2174/221270380201160517185849.
128. Gómez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Quercitrin for periodontal regeneration: effects on human gingival fibroblasts and mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*. 2015;5:16593. DOI: 10.1038/srep16593.
129. Graber LW, Vanarsdall RL, Huang GJ. *Orthodontics: current principles and techniques*. 6th edition. St. Louis : Elsevier; 2017. 928 p.
130. Grewal H, Sapawat P, Modi P, Aggarwal S. Psychological impact of orthodontic treatment on quality of life - A longitudinal study. *Int Orthod*. 2019;17(2):269-276. DOI: 10.1016/j.ortho.2019.03.009.
131. Grynevych OS, Kramarev S, Matyash V. PROTEFLAZID®: Specific activity in Epstein-Barr virus infection in a preclinical study; efficacy and safety in the clinic (systematic review). *Jap Educat Scientif Rev*. 2015;1(9):113-126.
132. Gupta N, Khoiyangbam RS, Niveta J. Environmental Chemistry. In: Khoiyangbam RS, Gupta N, editors. *Introduction to Environmental Sciences*. New Delhi: TERI Press; 2015. p. 15-49. [https://www.academia.edu/37899541/ENVIRONMENTAL\\_CHEMISTRY](https://www.academia.edu/37899541/ENVIRONMENTAL_CHEMISTRY)
133. Gutiérrez-Sánchez M, Romero-Castro A, Correa-Basurto J, Rosales-Hernández MC, Padilla-Martínez II, Mendieta-Wejbe JE. Preclinical Pharmacokinetics and Acute Toxicity in Rats of 5-[[[(2E)-3-Bromo-3-carboxyprop-2-enoyl]amino]-2-hydroxybenzoic Acid: A Novel 5-Aminosalicylic Acid Derivative with Potent Anti-Inflammatory Activity. *Molecules*. 2021;26(22):6801. DOI: 10.3390/molecules26226801.

134. Hellman B, Vaghef H, Boström B. The concepts of tail moment and tail inertia in the single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*. 1995;336(2):123-31. DOI: 10.1016/0921-8777(94)00047-a.
135. Hemanth M, Deoli S, Raghuvver HP, Rani MS, Hegde C, Vedavathi B. Stress Induced in the Periodontal Ligament under Orthodontic Loading (Part I): A Finite Element Method Study Using Linear Analysis. *J. Int. Oral Health*. 2015;7(8):129-133.
136. Hemanth M, Deoli S, Raghuvver HP, Rani MS, Hegde C, Vedavathi B. Stress Induced in Periodontal Ligament under Orthodontic Loading (Part II): A Comparison of Linear Versus Non-Linear Fem Study. *J. Int. Oral Health*. 2015;7(9):114-118.
137. Hodovanyi OV, Chukhray NL, Kuzminov BP, Motyka OI, Martovlos OI. Determination of the antimicrobial activity of a gel composition based on a flavonoid complex and benzidamine hydrochloride intended for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Клінічна стоматологія*. 2023;(2-3):84-94. DOI 10.11603/2311-9624.2023.2-3.14004.
138. Hodovanyi OV, Chukhray NL, Martovlos AI, Martovlos OI. Dentoalveolar anomalies and modern views on the mechanisms of local stress-modeling effect of orthodontic appliances on periodontal tissues (literature review). *Запорізький медичний журнал*. 2023;25(6):548-556. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.6.281832.
139. Hodovanyi OV. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. *Сучасна стоматологія*. 2023;(5):54-61. DOI: 10.33295/1992-576X-2023-5-54.
140. Hodovanyi O, Ivasechko I, Martovlos O, Klyuchivska O, Stoika R. Biocompatibility testing of dental gel composition in cell culture. In: *Materials of the International Medical Conference Biomedical perspectives III at the Medical institute of Sumy State University*; 2021 Oct 26-28; Sumy. Sumy; 2021. p. 108.
141. Hodovanyi OV. Non-surgical periodontal treatment as an important component of effective periodontal diseases prevention measures = Годований О.В. Нехірургічне пародонтальне лікування як важлива складова ефективних заходів

- профілактики захворювань пародонту. Вісник проблем біології і медицини. 2022;(3):523-539. DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-523-539.щ
142. Hodovanyi O, Chukhray N, Martovlos O, Klyuchivska O, Ivasechko I, Stoika R. Study of cytocompatibility of different supplements in compositions of gel used for treatment of periodontal diseases in orthodontic patients via exploration of mechanisms of their cytopathic and cytoprotective effects in cultured human and mouse cells = Годований О, Чухрай Н, Мартовлос О, Ключівська О, Івасечко І, Стойка Р. Дослідження цитосумісності різних складників у композиціях гелю для лікування захворювань пародонта в ортодонтичних пацієнтів шляхом вивчення механізмів їх цитопатичної та цитопротекторної дії в культивованих клітинах людини та миші. Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;(1):1-13. DOI: 10.25040/ntsh2023.01.08.
143. Hodovanyi OV, Chukhray NL, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Experimental *in vitro* study of the penetration of gel composition into the biological environment by electrophoresis. In: II International Scientific and Theoretical Conference Modern tools and methods of scientific investigations; 2023 Dec 08; Antwerp. Antwerp; 2023. p. 282-284. DOI: <https://doi.org/10.36074/scientia-08.12.2023>.
144. Hodovanyi OV, Chukhray NL, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Starykovych MO, Stoika RS. Oxidative stress in evaluation of response of target cells of different genesis. In: Materials of 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference; 2023 April 20-21; Budapest. Budapest; 2023. p. 40.
145. Hodovanyi OV, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Evaluation of antioxidant properties and biotolerance of gel compositions based on benzydamine and flavonoid complex to be used for treatment of periodontal disease in orthodontic patients. In: Materials of 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Annual Conferences; 2022 April 6-9; Prague. Prague; 2022. p. 129.
146. Hodovanyi OV, Chukhray NL, Martovlos OI, Martovlos AI, Myhal OO, Klyuchivska OYu, et al. Comparative study of biotolerance characteristics of different gels composed of benzidamine and flavonoids that were developed for treatment of



- periodontal diseases in orthodontic patients. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;76(9):2000-2007. DOI: 10.36740/WLek202309114.
147. Hodovanyi OV, Chukhray NL, Mrochko OI, Martovlos OI. Preclinical evaluation of a gel composition based on a flavonoid complex for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Запорізький медичний журнал*. 2023;25(4):352-359. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.4.274894.
148. Hua R, Zhang J, Riquelme MA, Jiang JX. Connexin Gap Junctions and Hemichannels Link Oxidative Stress to Skeletal Physiology and Pathology. *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19(1):66-74. DOI: 10.1007/s11914-020-00645-9.
149. Husin E, Tjandrawinata R, Juliani M, Roeslan B. Orthodontic Force Application in Correlation with Salivary Lactate Dehydrogenase Activity. *J Dent Indonesia*. 2012;19(1):10-13. DOI:10.14693/jdi.v19i1.123.
150. Ionel A, Lucaciu OP, Flaviu T, Berce C, Toader S, Hurubeanu L, et al. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the systemic inflammatory response. *Histology and histopathol*. 2017;32(4):379-384. DOI: 10.14670/HH-11-803.
151. Iranzo-Cortés JE, Montiel-Company JM, Bellot-Arcis C, Almerich-Torres T, Acevedo-Atala C, Ortolá-Siscar JC, et al. Factors related to the psychological impact of malocclusion in adolescents. *Sci Rep*. 2020;10(1):13471. DOI: 10.1038/s41598-020-70482-4.
152. Isola G, Matarese G, Cordasco G, Perillo L, Ramaglia L. Mechanobiology of the tooth movement during the orthodontic treatment: a literature review. *Minerva Stomatol*. 2016;65(5):299-327.
153. Izzi V, Masuelli L, Tresoldi I, Sacchetti P, Modesti A, Galvano F, et al. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(7):2396-418. DOI: 10.2741/4061.
154. Johal A, Ashari AB, Alamiri N, Fleming PS, Qureshi U, Cox S, et al. Pain experience in adults undergoing treatment: A longitudinal evaluation. *Angle Orthod*. 2018;88(3):292-298. DOI: 10.2319/082317-570.1.

155. Johal A, Fleming PS, Al Jawad FA. A prospective longitudinal controlled assessment of pain experience and oral health - related quality of life in adolescents undergoing fixed appliance treatment. *Orthod. Craniofac. Res.* 2014;17(3):178-186. DOI: 10.1111/ocr.12044.
156. Kakali L, Giantikidis I, Sifakakis I, Kalimeri E, Karamani I, Mavrogonatou E, et al. Fluctuation of bone turnover markers' levels in samples of gingival crevicular fluid after orthodontic stimulus: a systematic review. *Syst Rev.* 2022;11(1):3. DOI: 10.1186/s13643-021-01860-w.
157. Kandasamy S, Rinchuse DJ, Greene CS, Johnston JrLE. Temporomandibular disorders and orthodontics: What have we learned from 1992-2022?. *Am. J Orthodont Dentofac Orthoped.* 2022;161(6):769-774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2021.12.011>.
158. Kapoor P, Monga N, Kharbanda OP, Kapila S, Miglani R, Moganty R. Effect of orthodontic forces on levels of enzymes in gingival crevicular fluid (GCF): A systematic review. *Dental Press J. Orthod.* 2019;24:40.e1–40.e22. DOI: 10.1590/2177-6709.24.2.40.e1-22.onl.
159. Khabazian A, Tavakoli A, Soltani S, Karami E, Mohaghegh N. Comparison of Benzylamine Hydrochloride Mouthwash 0.15% and Ibuprofen in Reducing Postoperative Pain during 24 hours after Crown Lengthening: a Randomized Clinical Trial. *Open Dent J.* 2020;14:66-70. DOI: 10.2174/1874210602014010066.
160. Kobylinska L, Klyuchivska O, Lesyk R, Stoika R. Targeting of the pro-oxidant-antioxidant balance in vitro and in vivo by 4-thiazolidinone-based chemotherapeutics with anticancer potential. *Ukr. Biochem. J.* 2019;91(2):7-17. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj91.02.007>
161. Koskela A, Neittaanmäki A, Rönnerberg K, Palotie A, Ripatti S, Palotie T. The relation of severe malocclusion to patients' mental and behavioral disorders, growth, and speech problems. *Eur J Orthod.* 2021;43(2):159-164. DOI: 10.1093/ejo/cjaa028.

162. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, Recher M, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Allergic Contact Dermatitis. *Immunol. Allergy. Clin. North Am.* 2017;37(1):141-152. DOI: 10.1016/j.iac.2016.08.014.
163. Kozłowska A, Szostak-Wegierek D. Flavonoids--food sources and health benefits. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny.* 2014;65(2):79-85.
164. Kovac V, Poljsak B, Perinetti G, Primožic J. Systemic Level of Oxidative Stress during Orthodontic Treatment with Fixed Appliances. *Biomed Res Int.* 2019;2019:5063565. DOI: 10.1155/2019/5063565.
165. Kubesy AA, Salem NY, Jaheen AH. Altered blood oxidative stress biomarkers in association with canine pyoderma and allergic contact dermatitis. *Comparative Clin Pathol.* 2017;26(3):643-646. DOI: 10.1007/s00580-017-2418-2.
166. Kumar AA, Saravanan K, Kohila K, Kumar SS. Biomarkers in orthodontic tooth movement. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(2):S325-30. DOI: 10.4103/0975-7406.163437.
167. Kumar BD, Singh N, Verma SK, Singh S, Thakur S. A Study to Analyze the Alkaline Phosphatase and Lactate Dehydrogenase Enzyme Activity in Gingival Crevicular Fluid During Orthodontic Tooth Movements. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022;14(1):S490-S493. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs\_51\_22.
168. Kuznietsova H, Byelinska I, Dziubenko N, Lynchak O, Milokhov D, Khilya O, et al. Suppression of systemic inflammation and signs of acute and chronic cholangitis by multi-kinase inhibitor 1-(4-Cl-benzyl)-3-chloro-4-(CF<sub>3</sub>-phenylamino)-1H-pyrrole-2,5-dione. *Molecular Cell Biochem.* 2021;476(8):3021-3035. DOI: 10.1007/s11010-021-04144-y.
169. Lakshmanan P, Priya SB, DilipS, Srinivas S, Kumar SA, Mathews SP. Evaluation of lactate dehydrogenase levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement an in-vivo study. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2015;6(5):877-888.
170. Laposata M. *Laposata's Laboratory Medicine Diagnosis of Disease in Clinical Laboratory.* 3rd Edition by Michael Laposata. New York: McGraw Hill/ Medical; 2018. 592 p.

171. Leavy KM, Cisneros GJ, LeBlanc EM. Malocclusion and its relationship to speech sound production: Redefining the effect of malocclusal traits on sound production. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150(1):116-123. DOI: 10.1016/j.ajodo.2015.12.015.
172. Li Q, Ouyang X, Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:998313. DOI: 10.3389/fcimb.2022.998313.
173. Li Y, Jacox L, Little S, Ko C-C. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(4):207-214. DOI: 10.1016/j.kjms.2018.01.007.
174. Li Y, Zhan Q, Bao M, Yi J, Li Y. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. *Int J Oral Sci.* 2021;13(1):20. DOI: 10.1038/s41368-021-00125-5.
175. Liao W, McNutt MA, Zhu W-G. The Comet assay: A sensitive method for detecting DNA damage in individual cells. *Methods.* 2009;48(1):46-53. DOI: 10.1016/j.ymeth.2009.02.016.
176. Lim MK, Kim JY, Jeong J, Han EH, Lee SH, Lee S, et al. Evaluation of Subchronic Toxicity and Genotoxicity of Ethanolic Extract of *Aster glehni* Leaves and Stems. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:1018101. DOI: 10.1155/2021/1018101.
177. Liu Z, Liu Y, Song Y, Shang X, Wang S, Wang Z. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: a meta-analysis. *Disease Markers.* 2014;(4):931083. DOI: 10.1155/2014/931083.
178. Lucchese A, Bondemark L, Marcolina M, Manuelli M. Changes in oral microbiota due to orthodontic appliances: a systematic review. *J Oral Microbiol.* 2018;10(1):1476645. DOI: 10.1080/20002297.2018.1476645.
179. Lyakhova NA. Analysis of risk factors of orthodontic pathology: literature review. *Wiadomosci Lekarskie.* 2018;71(5):1084-1088.

180. Manuelli M, Marcolina M, Nardi N, Bertossi D, De Santis D, Ricciardi G, et al. Oral mucosal complications in orthodontic treatment. *Minerva Stomatol.* 2019;68(2):84-88. DOI: 10.23736/S0026-4970.18.04127-4.
181. Matarese M, Manuelli M, Grassi L, Caldara G, Liguori A, Matarese G, et al. Molecular evaluation of tissue proteins in vivo during controlled orthodontic movement. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019;33(5):1465-1470. DOI: 10.23812/19-136-A.
182. Matyash V, Grynevych O, Broun T. PROTEFLAZID®: clinical studies as evidence base of its antiviral activity. *Polski Mercuriusz Lekarski.* 2019;46(271):30-31.
183. Menéndez López-Mateos C, Menéndez López-Mateos ML, Aguilar-Salvatierra A, Gómez-Moreno G, Carreño JC, Khaldy H, et al. Salivary Markers of Oxidative Stress in Patients Undergoing Orthodontic Treatment with Clear Aligners versus Self-Ligating Brackets: A Non-Randomized Clinical Trial. *J Clin Med.* 2022;11(12):3531. DOI: 10.3390/jcm11123531.
184. Mester A, Onisor F, Mesaros AS. Periodontal Health in Patients with Self-Ligating Brackets: A Systematic Review of Clinical Studies. *J Clin Med.* 2022;11(9):2570. DOI: 10.3390/jcm11092570.
185. Mihaela SS, Gianina I, Liliana P, Georgeta SI, Ioana M, Ionuț L, et al. Risk predictors in periodontal disease. *Roman J Oral Rehabilitat.* 2017;9(3):89-96.
186. Miles P. Accelerated orthodontic treatment - what's the evidence?. *Austral Dent J.* 2017;62(1):63-70. DOI: 10.1111/adj.12477.
187. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, et al. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta odontol Scand.* 2014;72(1):42-47. DOI: 10.3109/00016357.2013.795659.
188. Muniz FW, Nogueira SB, Mendes FL, Rösing CK, Moreira MM, de Andrade GM, et al. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2015;60(9):1203-14. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.05.007.

189. Murugan S, Solanki H, Purusothaman D, Bethapudi B, Ravalji M, Mundkinajeddu D. Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NR-INF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6671853. DOI: 10.1155/2021/6671853.
190. Nakamura S, Tanimoto K, Bhawal UK. Ribosomal Stress Couples with the Hypoxia Response in Dec1-Dependent Orthodontic Tooth Movement. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):618. DOI: 10.3390/ijms24010618.
191. Nemeč M, Bartholomaeus HM, Bertl MH, Behm C, Ali Shokoohi-Tabrizi H, Jonke E, et al. Behaviour of Human Oral Epithelial Cells Grown on Invisalign® SmartTrack® Material. *Materials (Basel).* 2020;13(23):5311. DOI: 10.3390/ma13235311.
192. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, edited. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology.* 13-th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. 5032 p.
193. Panchuk RR, Lehka LV, Terenzi A, Matselyukh BP, Rohr J, Jha AK, et al. Rapid generation of hydrogen peroxide contributes to the complex cell death induction by the angucycline antibiotic landomycin E. *Free Radical Biology Medicine.* 2017;106:134-147. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.024.
194. Papageorgiou SN, Xavier GM, Cobourne MT, Eliades T. Effect of orthodontic treatment on the subgingival microbiota: A systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2018;21(4):175-185. DOI: 10.1111/ocr.12237.
195. Passali D, Arezzo MF, De Rose A, De Simone G, Forte G, Jablko-Musial M, et al. Benzylamine hydrochloride for the treatment of sore throat and irritative/inflammatory conditions of the oropharynx: a cross-national survey among pharmacists and general practitioners. *BMC Prim Care.* 2022;23(1):154. DOI: 10.1186/s12875-022-01762-3.
196. Patil A, Shetty A, Setty S, Thakur S. Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach. *J Indian Soc Periodont.* 2013;17(3):309-318. DOI: 10.4103/0972-124X.115648.

197. Peluso I, Raguzzini A. Salivary and urinary total antioxidant capacity as biomarkers of oxidative stress in humans. *Pathol Res Int.* 2016;2016:14. DOI: 10.1155/2016/5480267.5480267.
198. Perillo L, d'Apuzzo F, Illario M, Laino L, Spigna GD, Lepore M, et al. Monitoring Biochemical and Structural Changes in Human Periodontal Ligaments during Orthodontic Treatment by Means of Micro-Raman Spectroscopy. *Sensors (Basel).* 2020;20(2):497. DOI: 10.3390/s20020497.
199. Pinto AS, Alves LS, Zenkner JE, Zanatta FB, Maltz M. Gingival enlargement in orthodontic patients: Effect of treatment duration. *Am J Orthod. Dentofacial Orthop.* 2017;152(4):477-482. DOI: 10.1016/j.ajodo.2016.10.042.
200. Plotkin LI. Connexin 43 hemichannels and intracellular signaling in bone cells. *Front Physiol.* 2014;5:131 DOI: 10.3389/fphys.2014.00131.
201. Pokhodylo N, Manko N, Finiuk N, Klyuchivska O, Matiychuk V, Obushak M, et al. Primary discovery of 1-aryl-5-substituted-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamides as promising antimicrobial agents. *J Mol Struct.* 2021;1246:131146. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.Art. 131146.
202. Primožič J, Poljšak B, Jamnik P, Kovač V, Čanadi Jurešić G, Spalj S. Risk Assessment of Oxidative Stress Induced by Metal Ions Released from Fixed Orthodontic Appliances during Treatment and Indications for Supportive Antioxidant Therapy: A Narrative Review. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1359. DOI: 10.3390/antiox10091359.
203. Rai A, Kumari M, Kumar T, Rai S, Gupta H, Singh R. Analytical study of the psychosocial impact of malocclusion and maxillofacial deformity in patients undergoing orthodontic treatment. *J Med Life.* 2021;14(1):21-31. DOI: 10.25122/jml-2020-0022.
204. Rakhshan H, Rakhshan V. Pain and discomfort perceived during the initial stage of active fixed orthodontic treatment. *Saudi Dent J.* 2015;27(2):81-87. DOI: 10.1016/j.sdentj.2014.11.002.
205. Rochette L, Mazini L, Malka G, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The Crosstalk of Adipose-Derived Stem Cells (ADSC), Oxidative Stress, and Inflammation in

- Protective and Adaptive Responses. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9262. DOI: 10.3390/ijms21239262.
206. Roslan AA, Rahman NAb, Alam MK. Dental anomalies and their treatment modalities/planning in orthodontic patients. *J Orthodont Sci.* 2018;7(1):16-25. DOI: 10.4103/jos.JOS\_37\_18.
207. Sara Thomas B, Alexander M. Orthodontics and the Periodontium: A Symbiotic Relationship [Internet]. *Current Trends in Orthodontics.* IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.100801>
208. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000*;2020;84(1):45-68. DOI: 10.1111/prd.12342.
209. Semenoff-Segundo A, Borges ÁH, Bandeca MC, Porto AN, Pedro FL, Santos RS, et al. Effect of chronic stress on ligature-induced periodontitis in inbred and noninbred rats: a radiographic study. *J Contemporary Dent Pract.* 2014;15(5):556-60. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1578.
210. Seshan H, Shanavas S, Ashwini S. Effective evaluation of benzydamine hydrochloride as a mouth wash in subjects with plaque induced gingival inflammation. *Int J Sci Res.* 2016;2:161-170. DOI: 10.5958/2395-499X.2016.00032.0.
211. Severin E, Gabriel Moldoveanu G, Moldoveanu A. Failure of Tooth Development: Prevalence, Genetic Causes and Clinical Features [Internet]. In: Gil de Bona A, Karaaslan H, edited. *Human Tooth and Developmental Dental Defects – Compositional and Genetic Implications.* 2022. DOI: 10.5772/intechopen.99419. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/78407>
212. Shen H, Shao S, Zhang J, Wang Z, Lv D, Chen W, et al. Fixed orthodontic appliances cause pain and disturbance in somatosensory function. *Eur J Oral Sci.* 2016;124(1):26-32. DOI: 10.1111/eos.12234.
213. Sifakakis I, Eliades T. Adverse reactions to orthodontic materials. *Aust Dent J.* 2017;62(1):20-28. DOI: 10.1111/adj.12473.



214. Sim HY, Kim HS, Jung DU, Lee H, Lee JW, Han K, et al. Association between orthodontic treatment and periodontal diseases: Results from a national survey. *Angle Orthod.* 2017;87(5):651-657. DOI: 10.2319/030317-162.1.
215. Singh S, Sharma M, Rohilla N, Salgotra V, Kumar V, Sharma RK. Assessment of Salivary Catalase,  $\alpha$ -Amylase, and Cotinine Levels in Chronic Smokers: A Comparative Study. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19(3):253-256.
216. Smaglyuk LV, Voronkova HV, Karasiunok AY, Liakhovska AV, Solovei KO. Interdisciplinary approach to diagnostics of malocclusions (review). *Wiadomości Lekarskie.* 2019;72(5 cz 1):918-922.
217. Sofyanti E, Boel T, Sihombing ARN. The correlation between back posture and sagittal jaw position in adult orthodontic patients. *J Taibah Univ Med Sci.* 2020;16(1):63-69. DOI: 10.1016/j.jtumed.2020.10.009.
218. Sun C, Janjic Rankovic M, Folwaczny M, Otto S, Wichelhaus A, Baumert U. Effect of Tension on Human Periodontal Ligament Cells: Systematic Review and Network Analysis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;(9):695053. DOI: 10.3389/fbioe.2021.695053.
219. Tang Q, Su YW, Xian CJ. Determining Oxidative Damage by Lipid Peroxidation Assay in Rat Serum. *Bio Protoc.* 2019;9(12):e3263. DOI: 10.21769/BioProtoc.3263.
220. Tice RR, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, et al. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen.* 2000;35(3):206-21. DOI: 10.1002/(sici)1098-2280(2000)35:3<206::aid-em8>3.0.co;2-j.
221. Toczewska J, Konopka T. Activity of enzymatic antioxidants in periodontitis: A systematic overview of the literature. *Dent Med Probl.* 2019;56(4):419-426. DOI: 10.17219/dmp/112151.
222. Tóthová L, Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front Physiol.* 2017;8:1055. DOI: 10.3389/fphys.2017.01055.

223. Tóthová L, Kamodyová N, Červenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:73. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00073.
224. Ugawa Y, Yamamoto T, Kawamura M, Yamashiro K, Shimoe M, Tomikawa K, et al. Rho-kinase regulates extracellular matrix-mediated osteogenic differentiation of periodontal ligament cells. *Cell Biol Int.* 2017;41(6):651-658. DOI: 10.1002/cbin.10769.
225. Ullrich N, Schröder A, Jantsch J, Spanier G, Proff P, Kirschneck C. The role of mechanotransduction versus hypoxia during simulated orthodontic compressive strain-an in vitro study of human periodontal ligament fibroblasts. *Int J Oral Sci.* 2019;11(4):33. DOI: 10.1038/s41368-019-0066-x.
226. Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol 2000.* 2020;82(1):205-213. DOI: 10.1111/prd.12317.
227. Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S, Amato M, Polizzi A, Mascitti M, et al. The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *J Pers Med.* 2023;13(2):166. DOI: 10.3390/jpm13020166.
228. Vincent-Bugnas S, Borsa L, Gruss A, Lupi LL. Prioritization of predisposing factors of gingival hyperplasia during orthodontic treatment: the role of amount of biofilm. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):84. DOI: 10.1186/s12903-021-01433-2.
229. Voronkova AV, Smaglyuk LV. Changes in biochemical parameters of oral fluid in patients during the orthodontic treatment with a bracket system under the action of a developed mucosal gel with probiotic. *Wiad Lek.* 2018;71(3 pt 1):496-500.
230. Wang HL, Decker AM. Effects of Occlusion on Periodontal Wound Healing. *Compendium of Continuing Education in Dentistry.* 2018;39(9):608-612; quiz 613.
231. Wang CW, Yu SH, Mandelaris GA, Wang HL. Is periodontal phenotype modification therapy beneficial for patients receiving orthodontic treatment? An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2020;91(3):299-310. DOI: 10.1002/JPER.19-0037.

232. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Front Physiol.* 2017;8:910. DOI: 10.3389/fphys.2017.00910.
233. Wang Z, Feng J, Wang Q, Yang Y, Xiao J. Analysis of the correlation between malocclusion, bad oral habits, and the caries rate in adolescents. *Transl Pediatr.* 2021;10(12):3291-3300. DOI: 10.21037/tp-21-531.
234. Welsby PD, Weatherall M. Statistics: an introduction to basic principles. *Postgraduate Med J.* 2022;98:793-798. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139446
235. Wesley S, Patil S. Microbial Evaluation of a Single Subgingival Irrigation with Chlorhexidine and Benzylamine in Advanced Periodontitis. *World J Dent.* 2014;5:37-41. DOI: 10.5005/JP-JOURNALS-10015-1255.
236. Williams P, Clerehugh V, Worthington H. V, Shaw W. C. Comparison of two plaque indices for use in fixed orthodontic appliance patients. *J Dent Res.* 1991;70:703.
237. Yamaguchi M, Fukasawa S. Is Inflammation a Friend or Foe for Orthodontic Treatment?: Inflammation in Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption and Accelerating Tooth Movement. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2388. DOI: 10.3390/ijms22052388.
238. Yamyar S, Daokar S. Oxidative Stress Levels in Orthodontic Patients and Efficacy of Antioxidant Supplements in Combating Its Effects- A Randomized Clinical Study. *Orthodont J Nepal.* 2019;9(2):29-34. DOI: 10.3126/ojn.v9i2.28409
239. Yuan FL, Wu QY, Miao ZN, Xu MH, Xu RS, Jiang DL, et al. Osteoclast-Derived Extracellular Vesicles: Novel Regulators of Osteoclastogenesis and Osteoclast-Osteoblasts Communication in Bone Remodeling. *Front Physiol.* 2018;9:628. DOI: 10.3389/fphys.2018.00628.
240. Zanatta FB, Ardenghi TM, Antoniazzi RP, Pinto TM, Rösing CK. Association between gingivitis and anterior gingival enlargement in subjects undergoing fixed orthodontic treatment. *Dental Press J Orthod.* 2014;19(3):59-66. DOI: 10.1590/2176-9451.19.3.059-066.oar.
241. Żukowski P, Maciejczyk M, Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Arch Oral Biol.* 2018;92:8-17. DOI: 10.1016/j.archoralbio.

## ДОДАТКИ

## Додаток А1

Таблиця Додатку А – Дизайн доклінічних досліджень

Етапи досліджень	Методики досліджень	Основні групи / ГКБ	Групи/ препарати порівняння	Терміни дослід/у/ взяття матеріалу
1. Розпрацювання паро-донтальної гелевої композиції «Бензидафлазівердин»	Експериментальні серії з різними компонентами	-	Гель «Холісал»	-
2. Визначення гострої токсичності ГКБ	Введення ГКБ внутрішньошлунково із визначенням ступеня і характеру гострої пероральної токсичності	щурі (n=24), миші (n=24)	-	Через 14 діб
3. Оцінка шкірно-резорбтивної та іритативної дії ГКБ	10-кратне 4-х годинне занурення хвостів тварин у нативний розчин ГКБ. Аплікації ГКБ на шкіру та нанесення в кон'юнктивальний мішок ока	миші (n=10); мурчаки (n=10); криль (n=1)	-	Через 5 діб

<b>Додаток А2</b>				
4. Визначення подраزنювальної дії ГКБ	На хоріоалантоїсній оболонці 9-денних курячих ембріонів	ГКБ	Негативний контроль – 0,9 % р-ну NaCl; Позитивний контроль – 1% р-н додецил сульфату натрію	Ресстрація змін на ХАО у балах через: 30, 120 і 300 сек. від часу нанесення речовин
5. Вивчення кумулятивної активності ГКБ	Метод «субхронічної токсичності»	щурі (n=10)	-	Через 28 діб
6. Визначення процесів інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи	За показником вмісту активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) в крові; За рівнем первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів та вторинних продуктів – малонового діальдегіду (МДА); Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази	щурі (n=10)	щурі (n=10)	Аналіз крові

## Додаток А3

7. Оцінка сенсibiliзуювальних властивостей ГКБ з розрахунком гематологічних індексів	Комплексна сенсibiliзація шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг (в 0,02 мл) засобу в зовнішню поверхню вуха та нанесення на ліву половину тулуба тварин впродовж 10 днів	мурчаки (n=10)	мурчаки (n=10)	Через 20-30 хв., 4-5 год та 24 год
8. Мікробіологічне дослідження антибактерійної активності ГКБ	1). Стандартний метод «колодязів», регламентований ДФУ. 2). Модифікація суспензійного методу визначення специфічної активності антимікробних речовин і сполук.	ГКБ	Гель «Холісал» (позитивний контроль); стерильний 85% гліцерин (негативний контроль)	Посіви інкубували впродовж 72 год, переглядаючи кожні 24 год.
9. Дослідження біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/анти-оксидантної активності компонентів ГКБ на культивовані клітини людини та ссавців	1). Клітини: мишачі фібробласти лінії BALB-3T3; мишачі макрофаги лінії J774.2; псевдонормальні кера-тиноцити людини лінії HaCaT; 2). Кількість живих клітин визначали за допомогою тесту з реактивом МТТ; 3). Метод тест-аналізу ДНК-комет у лужних умовах.	ГКБ	Експериментальні варіанти ГКБ (зразки 1 і 2 – підрозділ 2.1.7); Доксорубіцин; Альфа-токоферол; культура нативних клітин.	24 год для стабілізації культури після посіву; Дослідна експозиція – 1-3, 5, 7 діб.

Додаток А4			
	Лізис клітин та горизонтальний електрофорез ДНК для біохімічних досліджень	ГКБ	
10. Дослідження ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів ГКБ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин	1). Експериментальна модель <i>in vitro</i> імітаційного міжклітинного середовища біологічних пародонтальних тканин, з трьох типів тест-клітин: мишачі фібробласти лінії VALB-3T3, мишачі макрофаги лінії J774.2 та псевдонормальні людські кератиноцити лінії HaCaT.	Препарати порівняння: позитивний контроль – «Холісал» і «Генгігель»; негативний контроль – доксорубіцин	24 год для стабілізації культури після посіву; Тривалість експозиції електрофорезу – від 10 до 20 сек при силі струму 0,2-0,4 mA; Дослідна експозиція – 1-3, 5, 7 діб.
використанням електрофорезу	2). Використання приладу для електрофорезу «ГЭ-5-03»; 3). Вплив препаратів та різних режимів електрофорезу на життєздатність клітинних культур за допомогою методу МТТ-тестування; 2). Визначали рівень продукування АФК фарбуванням клітин пероксидспецифічним люмінесцентним зондом DHE		

## Додаток Б

Загальна схема дослідження інтенсифікації локального доставляння компонентів гелевої композиції на основі ФК та БГ в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин з використанням електрофорезу на тлі стрес-модуючої ролі металевих елементів (брекетів) в мікроогоченні тестованих клітин

## Додаток Б1

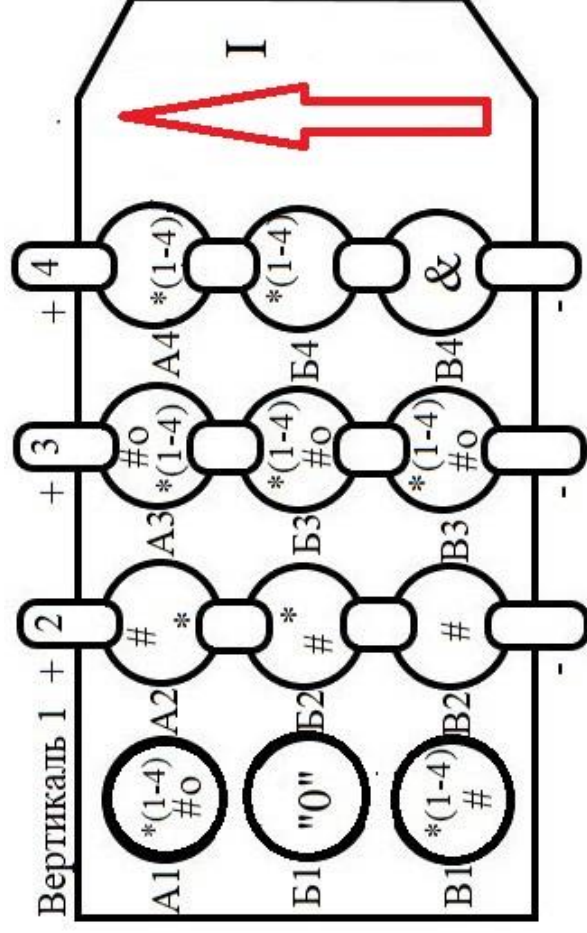


Рис. Б1 Загальна схема дослідження експериментального електрофорезу в імітаційному середовищі. Схематичне зображення лунок мультичашок Петрі (вид зверху) з розміткою полярності електродів та імітаційним середовищем тканин пародонта *in vitro* (культура клітин в агаризованому поживному середовищі)



## Додаток Б2

Примітки:

1: \*1 – ГКБ; \*2 – Холісал (позитивний контроль); \*3 – Генгігель (позитивний контроль); \*4 – Доксорубіцин (негативний контроль); # – новий брекет; #o – використаний брекет;

2: **Вертикаль 1:** A1 – в лунку вносили одночасно один із варіантів лік. засобів (\*1-4) і використаний брекет #o;

B1 – «нульовий контроль» – нагивна культура тестованих клітин;

B1 – в лунку вносили один із лік. засобів (\*1-4) і новий брекет #.

**Вертикаль 2:** A2 – в лунку вносили новий брекет #. Лік. засіб вносили на поверхню агаризованого поживного середовища у місцях контакту з електродом «-»; B2 – -----“ ”----- з електродом «+»; B2 – в лунку вносили тільки новий брекет.

**Вертикаль 3:** A3 – в лунку вносили використаний брекет. Лік. засіб вносили на поверхню агаризованого поживного середовища в місцях контакту з електродом «-»; B3 – в лунку вносили використаний брекет. Лік. засіб вносили на поверхню агаризованого поживного середовища в місцях контакту з електродом «+»; B3 – в лунку вносили тільки використаний брекет.

**Вертикаль 4:** В лунки вносили тільки один з лік. засобів (\*1-4).

A4 – лік. засіб вносили на поверхню агаризованого поживного середовища в місці контакту з електродом «-»;

B4 – -----“ ”----- «+»;

B4 – & – контроль оцінки проходження електричного струму (лунка порожня)

I ↑ – вектор сили струм.

## Додаток Б3

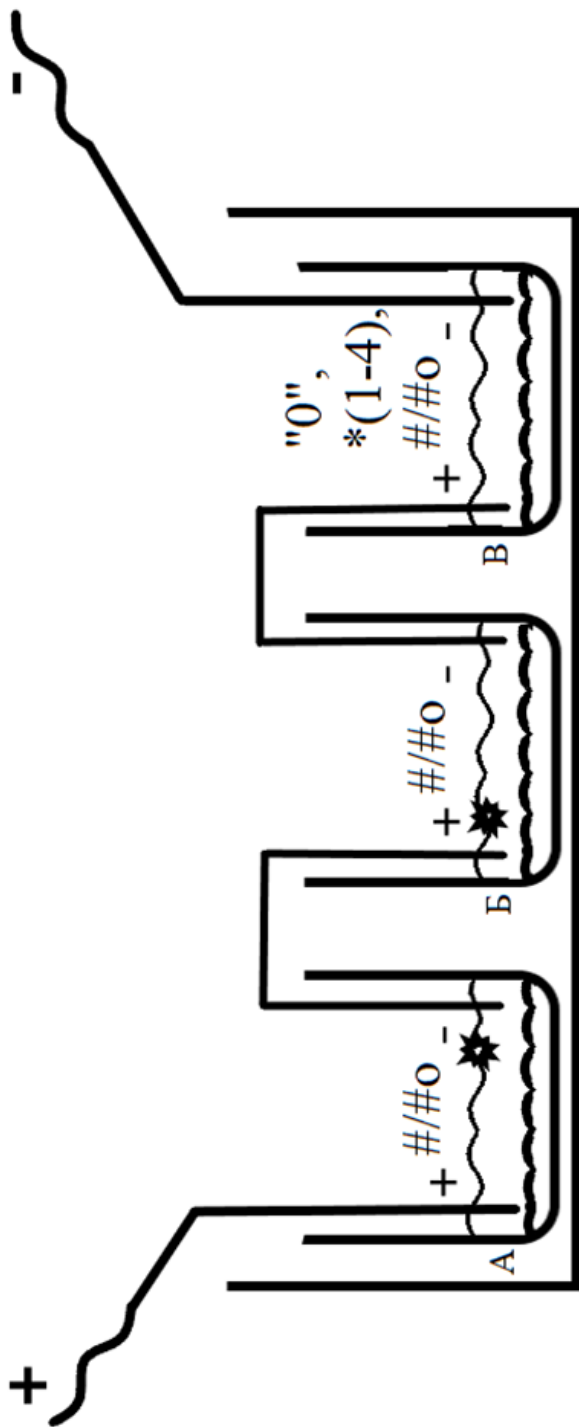


Рис. Б2 Схематичне зображення мультитуночкового планшета у розрізі з розміткою полярності і нанесення точок тестованих зразків.

Примітка: 1 – тестовані препарати

2 – \*(1-4), «0», #, #o – як у примітці до Рис. Б1

Додаток В

Патент

Додаток В1



## Додаток Г

### Список публікацій здобувача

1. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos OI, Martovlos AI, Myhal OO, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Comparative study of biotolerance characteristics of different gels composed of benzidamine and flavonoids that were developed for treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;LXXVI(9):2000-2007. DOI: 10.36740/WLek202309114 (**SCOPUS**). (Особистий внесок: здобувачу належить концепція та дизайн проведеного дослідження; збір та аналіз даних; статистичне опрацювання результатів; написання статті).
2. **Hodovanyi O**, Chukhray N, Martovlos O, Klyuchivska O, Ivasechko I, Stoika R. Study of cytocompatibility of different supplements in gel compositions used for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients via exploration of mechanisms of their cytopathic and cytoprotective effects in cultured human and mouse cells = Годований О, Чухрай Н, Мартовлос О, Ключівська О, Івасечко І, Стойка Р. Дослідження цитосумісності різних складників у композиціях гелю для лікування захворювань пародонта в ортодонтичних пацієнтів шляхом вивчення механізмів їх цитопатичної та цитопротекторної дії в культивованих клітинах людини та миші. Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2023;(1):1-13. DOI: 10.25040/ntsh2023.01.08. (**SCOPUS**). (Особистий внесок: здобувачу належить створення концепції, проведення досліджень, статистичне опрацювання, формулювання висновків, написання статті).
3. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Mrochko OI, Martovlos OI. Preclinical evaluation of a gel composition based on a flavonoid complex for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Запорізький медичний журнал*. 2023; 25(4): 352-359. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.4.274894. (**WEB of SCIENCE**) (Особистий внесок: здобувачу належить концепція та дизайн дослідження; збір даних, їх аналіз та інтерпретація; написання статті).



4. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos AI, Martovlos OI. Dentoalveolar anomalies and modern views on the mechanisms of local stress-modeling effect of orthodontic appliances on periodontal tissues (literature review). *Запорізький медичний журнал*. 2023;25(6):548-556. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.6.281832. **(WEB of SCIENCE)**. *(Особистий внесок: здобувачу належить концепція та дизайн дослідження; збір даних літератури, їх аналіз та інтерпретація; формулювання висновків; написання статті)*.
5. Hodovanyi OV. Non-surgical periodontal treatment as an important component of effective periodontal diseases prevention measures = Годований О.В. Нехірургічне пародонтальне лікування як важлива складова ефективних заходів профілактики захворювань пародонту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022; (3): 523-539. DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-523-539
6. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Kuzminov BP, Motyka OI, Martovlos OI. Determination of the antimicrobial activity of a gel composition based on a flavonoid complex and benzidamine hydrochloride intended for the treatment of periodontal diseases in orthodontic patients. *Клінічна стоматологія*. 2023;(2-3):84-94. DOI 10.11603/2311-9624.2023.2-3.14004 (DOI: <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2023.2-3.14004>) *(Особистий внесок: брав участь у плануванні дослідження, провів збір матеріалу, статистично опрацював результати, сформулював висновки, підготував матеріал до друку)*.
7. Hodovanyi OV. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. *Сучасна стоматологія*. 2023;(5):54-61. DOI: 10.33295/1992-576X-2023-5-54
8. **Годований ОВ**, Годована ОІ. Застосування препаратів «Тантум Верде®» у профілактиці ушкоджень слизової оболонки порожнини рота при застосуванні незнімної ортодонтичної техніки. *Сучасна стоматологія*. 2019;(3):102-105. DOI: 10.33295/1992-576X-2019-3-102 *(Брав участь у плануванні дослідження, проводив обстеження та лікування хворих, статистично опрацював отримані результати, провів їх аналіз та узагальнення, сформулював висновки)*.

9. **Годований ОВ**, Годована ОІ. Особливості застосування розчину Тантум Верде® у підготовці пародонтологічних хворих до ортодонтичного лікування. *Сучасна стоматологія*. 2018;(5):44-48. (Особистий внесок: брав участь у плануванні дослідження, самостійно провів збір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).
10. **Годований ОВ**, Годована ОІ, Шандра МС, Ключівська ОЮ, Стойка РС. Засіб у формі гелевої композиції «Бензидафлазівердин» з пролонгованою дією для лікування захворювань тканин пародонта: *Патент на винахід №125272*, Україна, МПК, А61К 9/00, № а 2020 08196. - Заявл. 21.12.2020; Опубл. 09.02.2022. - Бюл. №6. (Особистий внесок: брав участь у формулюванні ідеї, плануванні дослідження, здійсненні експериментальної частини, обстеженні та лікуванні пацієнтів, проведенні статистичного опрацювання, підготовці опису патенту та формули винаходу).
11. Годований О.В. Комплексні підходи до лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями та деформаціями на тлі захворювань тканин пародонту. *Світ ортодонтії*. 2019;(2):42. [Матеріали науково-практичної міжнародної конференції молодих ортодонтів. 2019 Жовтень 6; Київ.].
12. Годований ОВ. Простеження факторів ризику захворювань тканин пародонта у пацієнтів з брекет-системами. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Мультидисциплінарний підхід в ортодонтичному лікуванні, присвяченої 100-річчю Української медичної стоматологічної академії та 30-річчю кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів; 2020 Лист 12-13; Полтава. Полтава; 2020. с. 8.
13. Годований ОВ. Профілактика запальних процесів тканин пародонту при лікуванні зубощелепних аномалій. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології». В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології; 2020 Трав 4-5; Чернівці. Чернівці; 2020. с. 60-61.

14. **Hodovanyi O**, Ivasechko I, Martovlos O, Klyuchivska O, Stoika R. Biocompatibility testing of dental gel composition in cell culture. In: Materials of the International Medical Conference «Biomedical perspectives III» at the Medical institute of Sumy State University; 2021 Oct 26-28; Sumy. Sumy; 2021. p. 108.
15. Чухрай НЛ, **Годований ОВ**. Оцінка стоматологічного статусу пацієнтів молодого віку із зубощелепними аномаліями. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Українська ортодонтична школа: вчора, сьогодні, завтра, присвяченої 85-річчю з дня народження професора С.І. Дорошенко; 2021 Бер 26; Київ. Київ; 2021. с. 84-86.
16. **Hodovanyi OV**, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Evaluation of antioxidant properties and biotolerance of gel compositions based on benzydamine and flavonoid complex to be used for treatment of periodontal disease in orthodontic patients. In: Materials of 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Annual Conferences; 2022 April 6-9; Prague. Prague; 2022. p. 129.
17. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Starykovych MO, Stoika RS. Oxidative stress in evaluation of response of target cells of different genesis. In: Materials of 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference; 2023 April 20-21; Budapest. Budapest; 2023. p. 40.
18. Chukhray N, **Hodovanyi O**, Borowicz J, Shybinsky V, Martovlos A, Martovlos O. Index assessment of periodontal tissue condition in orthodontic patients. In: VIII Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Lekarzy Dentystów Między funkcją a estetyką; 2023 12-13.05; Kazimierz Dolny nad Wisłą. Kazimierz Dolny nad Wisłą; 2023. p. 30-31.
19. **Hodovanyi OV**, Chukhray NL, Martovlos OI, Klyuchivska OYu, Stoika RS. Experimental *in vitro* study of the penetration of gel composition into the biological environment by electrophoresis. In: II International Scientific and Theoretical Conference Modern tools and methods of scientific investigations; 2023 Dec 08; Antwerp. Antwerp; 2023. p. 282-284. DOI: <https://doi.org/10.36074/scientia-08.12.2023>.

Продовж. Додатку Г  
Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практична міжнародна конференція молодих ортодонтів (Київ, 6 жовтня 2019 р., форма участі – усний виступ, публікація тез);
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в ортодонтичному лікуванні», присвячена 100-річчю Української медичної стоматологічної академії та 30-річчю кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів (Полтава, 12-13 листопада 2020 р., форма участі – усний виступ, публікація тез);
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології» (Чернівці, 4-5 травня 2020 р., форма участі – усний виступ, публікація тез);
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і перспективи клінічної пародонтології. Наука-практиці» (Київ, 14 листопада 2020 р., форма участі – усний виступ);
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Українська ортодонтична школа: вчора, сьогодні, завтра», присвячена 85-річчю з дня народження професора С.І. Дорошенко (Київ, 26 березня 2021 р., форма участі – публікація тез);
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ортодонтія сьогодні. Вкотре про головне», присвячена 100-річчю Полтавського державного медичного університету (Полтава, 21 травня 2021 р., форма участі – стендова доповідь);
7. International Medical Conference «Biomedical perspectives III» at the Medical institute of Sumy State University (Sumy, Ukraine, October 26-28, 2021 р., форма участі – стендова доповідь, публікація тез);



8. 17th RECOOP Bridges in Life Sciences Annual Conferences (Prague, Czech Republic, April 6-9, 2022 p., форма участі – усна доповідь, публікація тез);
9. 18th RECOOP Bridges in Life Sciences Conference (Budapest, Hungary, April 20-21, 2023 p., форма участі – усна доповідь, публікація тез);
10. VIII Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Lekarzy Dentystów «Między funkcją a estetyką» (Kazimierz Dolny nad Wisłą, Poland, 12-13.05., 2023 p., форма участі – стендова доповідь, публікація тез).
11. II International Scientific and Theoretical Conference «Modern tools and methods of scientific investigations» (Antwerp, Belgium, 08.12.2023 p., форма участі – публікація тез);

**Додаток Д**  
**Акти впровадження**  
**Додаток Д1**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
Олена СОЛОНИНКО



\_\_\_\_\_ 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва впровадження:** «Клінічна оцінка ефективності електрофорезу із пародонтальною гелевою композицією на основі флавоноїдного комплексу за умов стрес-модулюючого впливу незнімної ортодонтичної техніки на тканини пародонта».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69в.
3. **Автори:** Годований О.В.
4. Джерело інформації, автори: Hodovanyi O.V. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. Сучасна стоматологія. 2023;5:54-61.
5. **Впроваджено** в навчальний процес кафедри ортодонції Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69в.
6. **Терміни впровадження:** 2022-2023 рр.
7. Ефективність впровадження: впроваджено у навчальний (в лекційний матеріал, та матеріал практичних занять) та лікувальний процес кафедри для підвищення якості лікування хворих з генералізованим пародонтитом початкового-I ступеня важкості, хронічного перебігу до та в активному періоді ортодонтичного лікування.
8. Зауваження, пропозиції: пропонується подальше впровадження у навчальний процес

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри ортодонції  
ЛНМУ імені Данила Галицького  
д. мед. н., професор

Чухрай Н. Л.

## Додаток Д2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з навчально-педагогічної роботи



2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Клінічна оцінка ефективності електрофорезу із пародонтальною гелевою композицією на основі флавоноїдного комплексу за умов стрес-модулюючого впливу незнімної ортодонтичної техніки на тканини пародонта».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69в, кафедра ортодонтії.
3. **Автори:** Годований О.В.
4. Джерело інформації, автори: Hodovanyi O.V. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. Сучасна стоматологія. 2023;5:54-61.
5. **Впроваджено** в навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69.
6. **Терміни впровадження:** 2022-2023 рр.
7. Ефективність впровадження: впроваджено у навчальний (в лекційний матеріал, та матеріал практичних занять) та лікувальний процес кафедри для підвищення якості лікування хворих з генералізованим пародонтитом початкового-I ступеня важкості, хронічного перебігу до та в активному періоді ортодонтичного лікування.
8. Зауваження, пропозиції: пропонується подальше впровадження у навчальний процес

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології  
пародонтології та стоматології ФПДО  
ЛНМУ імені Данила Галицького  
канд. мед. наук, доцент

Тарас ПУПІН

## Додаток ДЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
доцент Олена СОЛОНИНКО



2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Клінічна оцінка ефективності електрофорезу із пародонтальною гелевою композицією на основі флавоноїдного комплексу за умов стрес-модуючого впливу незнімної ортодонтичної техніки на тканини пародонта».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69в.
3. **Автори:** Годованій О.В.
4. Джерело інформації, автори: Hodovanyi O.V. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. Сучасна стоматологія. 2023;5:54-61.
5. **Впроваджено** в навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69в.
6. **Терміни впровадження:** 2022-2023 рр.
7. Ефективність впровадження: впроваджено у навчальний (в лекційний матеріал, та матеріал практичних занять) та лікувальний процес кафедри для підвищення якості лікування хворих з генералізованим пародонтитом початкового-І ступеня важкості, хронічного перебігу до та в активному періоді ортодонтичного лікування.
8. Зауваження, пропозиції: пропонується подальше впровадження у навчальний процес

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри ортопедичної стоматології  
ЛНМУ імені Данила Галицького  
к.мед.н., доцент

Кухта В.С.

## Додаток Д4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор



Стоматологічного медичного центру  
ЛНМУ імені Данила Галицького  
к.мед.н. доц. Шибінський В.Я.

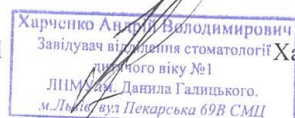
2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Клінічна оцінка ефективності електрофорезу із пародонтальною гелевою композицією на основі флавоноїдного комплексу за умов стрес-модулюючого впливу незнімної ортодонтичної техніки на тканини пародонта».
2. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69., Годованій О.В.
3. **Джерело інформації:** Hodovanyi O.V. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. Сучасна стоматологія. 2023;5:54-61.
4. **Впроваджено:** у лікувальну роботу Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69 В.
5. **Терміни впровадження:** з лютого 2023 року по вересень 2023 року.
6. **Ефективність впровадження:** запропонований лікувально-профілактичний комплекс, який застосовувався в ортодонтичних пацієнтів молодого віку з хронічним генералізованим пародонтитом початкового-I ступеня тяжкості у підготовці до активного періоду ортодонтичного лікування, так і з профілактичною метою впродовж цього періоду та включав наясенний електорфорез з пародонтальною гелевою композицією «Бензидафлазівердин» на основі флавоноїдного комплексу та бензидаміну гідрохлориду, сприяв досягненню швидкого клінічного ефекту щодо усунення усіх ознак запалення в тканинах пародонта, стійкої ремісії та стабілізації патологічного процесу. Побічні явища і ускладнення не спостерігалися.
7. **Пропозиції:** пропонується подальше впровадження у стоматологічну практику.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення стоматології дитячого віку №1



Харченко А.В.

„26” 12 2023 р.



## Додаток Д5



2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Клінічна оцінка ефективності електрофорезу із пародонтальною гелевою композицією на основі флавоноїдного комплексу за умов стрес-модуючого впливу незнімної ортодонтичної техніки на тканини пародонта».

1. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69., Годований О.В.

2. **Джерело інформації:** Hodovanyi O.V. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. Сучасна стоматологія. 2023;5:54-61.

3. **Впроваджено:** у лікувальну роботу КП «Луцька міська клінічна стоматологічна поліклініка»

4. **Терміни впровадження:** з березня 2023 року по жовтень 2023 року.

5. **Ефективність впровадження:** запропонований лікувально-профілактичний комплекс, який застосовувався в ортодонтичних пацієнтів молодого віку з хронічним генералізованим пародонтитом початкового-I ступеня тяжкості у підготовці до активного періоду ортодонтичного лікування, так і з профілактичною метою впродовж цього періоду та включав наяснений електорфорез з пародонтальною гелевою композицією «Бензидафлазівердин» на основі флавоноїдного комплексу та бензидаміну гідрохлориду, сприяв досягненню швидкого клінічного ефекту щодо усунення усіх ознак запалення в тканинах пародонта, стійкої ремісії та стабілізації патологічного процесу. Побічні явища і ускладнення не спостерігалися.

6. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для застосування у клінічній стоматологічній практиці.

Відповідальний за впровадження

« 21 » 12 2023 р.

## Додаток Д6

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Т.в.о.директора  
 КП «Волинська обласна  
 стоматологічна поліклініка»  
 Дворко І.Л.  
 \_\_\_\_\_ 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Клінічна оцінка ефективності електрофорезу із пародонтальною гелевою композицією на основі флавоноїдного комплексу за умов стрес-модулюючого впливу незнімної ортодонтичної техніки на тканини пародонта».
1. **Установа-розробник, автори:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, 79010, вул. Пекарська 69., Годований О.В.
  2. **Джерело інформації:** Hodovanyi O.V. Clinical evaluation of the effectiveness of electrophoresis with a periodontal gel composition based on a flavonoid complex under the conditions of stress-modulating effect of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues. Сучасна стоматологія. 2023;5:54-61.
3. **Впроваджено:** у лікувальну роботу КП «Волинська обласна стоматологічна поліклініка»
  4. **Терміни впровадження:** з лютого 2023 року по вересень 2023 року.
  5. **Ефективність впровадження:** запропонований лікувально-профілактичний комплекс, який застосовувався в ортодонтичних пацієнтів молодого віку з хронічним генералізованим пародонтитом початкового-I ступеня тяжкості у підготовці до активного періоду ортодонтичного лікування, так і з профілактичною метою впродовж цього періоду та включав наясенний електорфорез з пародонтальною гелевою композицією «Бензидафлазвердин» на основі флавоноїдного комплексу та бензидаміну гідрохлориду, сприяв досягненню швидкого клінічного ефекту щодо усунення усіх ознак запалення в тканинах пародонта, стійкої ремісії та стабілізації патологічного процесу. Побічні явища і ускладнення не спостерігалися.
  6. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для застосування у клінічній стоматологічній практиці.

„ 18 ” 12 2023 р.

Відповідальний за впровадження

\_\_\_\_\_ Гладкова Н.В.

