МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МИКИТЕНКО АНДРІЙ ОЛЕГОВИЧ

УДК 616.314.17-002.2-092-085.242-092.9(043.3)

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МУЛЬТИПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

(експериментально-клінічне дослідження)

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Суми-2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава).

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Непорада Каріне Степанівна, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), завідувач кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Кононенко Надія Миколаївна**, Національний фармацевтичний університет МОЗ України (м. Харків), завідувач кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Ганчева Ольга Вікторівна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 02 жовтня 2015 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий 01 вересня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, доцент М.В. Погорєлов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Захворювання тканин пародонта належать до найпоширеніших стоматологічних хвороб у світі [Gurkan A., 2008; Cardoso A.M., 2014; Natto Z.S., 2014; Peter K.P., 2014; Eke P.I. et al., 2015; Liu Y. et al., 2015]. Аналіз захворюваності свідчить про те, що запальні хвороби пародонта займають чільне місце в загальній структурі стоматологічних хвороб [Haridas R. et al., 2014; Özçaka Ö. et al., 2014; Sharma A. et al., 2014] із тенденцією до росту поширеності серед населення, збільшення кількості проявів і підвищення інтенсивності перебігу процесу, формування хронічного одонтогенного вогнища інфекції та несприятливого його впливу на організм у цілому [Iwasaki M. et al., 2015; Izuora K. et al., 2015; Saengtipbovorn S., 2015]. Поміж інших запальних хвороб пародонта особливе місце відводять хронічному генералізованому пародонтиту, який є гострою медичною, соціальною й економічною проблемою навіть для розвинених країн Європи і США [Panasiuk L. et al., 2013; Shen J. et al., 2013; Kassebaum N.J. et al., 2014; Özçaka Ö. et al., 2014; Zhan Y. et al., 2014]. Причина цього – втрата зубів, ускладнення пародонтиту, в тому числі в осіб молодого віку, що призводить до стійких морфофункціональних змін у жувальному апараті, негативно впливає на роботу шлунково-кишкового тракту, порушує естетику обличчя, жування і мовлення [Richards D. et al., 2014; Yu G. et al., 2014]. Останнім часом з'явилося багато публікацій про роль пародонтопатогенів у розвитку серцево-судинних і аутоімунних хвороб [Forna N.C. et al., 2013; Ledić K. et al., 2013].

За узагальненими даними останніх епідеміологічних досліджень незалежних експертів ВООЗ, інтактний пародонт виявлений лише у 2-10% досліджень, а запальні захворювання пародонта спостерігаються в 90-95% дорослого населення [ВООЗ, 1990] і призводять до патологічних змін у зубощелепній системі, які пов'язані з втратою зубів, у 5 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу [Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., 2000; Иванов В.С., 2001; Грудянов А.И. и др., 2006].

Причиною такої ситуації є недостатня профілактика, наявність шкідливих звичок у населення [Michaud D.S. et al., 2013; Batchelor P., 2014] та неадекватність лікування, яке полягає в руйнації захисних бар'єрів слизової оболонки порожнини рота, що стає першопричиною розвитку хронічного генералізованого пародонтиту. Сучасне лікування хронічного генералізованого пародонтиту базується на знищенні пародонтопатогенів за допомогою антибіотиків та антисептиків після місцевого видалення зубних відкладень і застосування в ролі відновлювальної терапії цитопротекторів,

імуномодуляторів та остеотропних препаратів. Відповідно до сучасної концепції порожнина рота має три рівні захисту: перший – біофільм, який у нормі має бути в динамічній рівновазі конкурентного антагонізму пародонтопатогенів і симбіонтної нормофлори; другий – природний бар'єр, який представлений епітелієм слизової оболонки порожнини рота; третій – система місцевого і загального імунітету [Вольф Г.Ф. и др., 2008; Савичук Н.О., 2011]. Руйнація під дією різних факторів однієї з ланок захисту призводить до порушення балансу між ними і неповноцінного захисту в цілому. Зважаючи на це, вважаємо, що така терапія призводить до руйнації першої ланки захисту – порушення мікробіоценозу мікробіоти порожнини рота. Тому мультипробіотикотерапія «Симбітер омега» - це альтернатива традиційній терапії, оскільки дає можливість на фоні антагоністичної боротьби колоній родів *Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Propionibacterium* та *Acetobacter* із пародонтопатогенами (*Actinobacillus actynomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus)* відновити всі рівні захисту слизової оболонки порожнини рота. Пародонтопротекторний ефект «Симбітер омега» підсилюють омега–3 і –6 есенціальні поліненасичені жирні кислоти та смектит, що входить до складу мультипробіотика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» "Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення" (державний реєстраційний номер 0109U007982) і «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція» (державний реєстраційний номер 0113U005913). Автор є безпосереднім виконавцем фрагмента цих комплексних тем.

Мета і завдання дослідження. На основі вивчення механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта за умов дисбіозу порожнини рота патогенетично обґрунтувати доцільність мультипробіотикотерапії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання дослідження:**

1. На моделі омепразол-індукованого дисбіозу вивчити патологічні зміни в тканинах пародонта щурів.

2. Експериментально обґрунтувати використання мультипробіотика у тварин за умов довготривалого введення омепразолу.

3. Проаналізувати зміни пародонтальних індексів у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після

мультипробіотикотерапії препаратами групи «Симбітер» та традиційного лікування.

4. Дослідити біохімічні зміни ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після мультипробіотикотерапії препаратами групи «Симбітер» та традиційного лікування.

5. Проаналізувати мікробіоценоз пародонтальних кишень хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після мультипробіотикотерапії препаратами групи «Симбітер».

Об'єкт дослідження – патологічні зміни в тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення інгібітора протонної помпи, механізми розвитку хронічного генералізованого пародонтиту; експериментальна і клінічна ефективність мультипробіотиків.

Предмет дослідження – стан протеїназно-інгібіторного потенціалу, NO-системи, інтенсивність вільнорадикального окиснення, вміст маркерів деполімеризації біополімерів у тканинах пародонта і ротовій рідині.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, мікробіологічні, математично-статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше доведено, що використання мультипробіотика «Симбітер омега» за умов довготривалого введення омепразолу нормалізувало протеїназно-інгібіторний потенціал, NO-ергічну систему, запобігало розвитку оксидативного стресу та деполяризації колагенових і неколагенових білків тканин пародонта.

Уперше встановлено, що мультиштамний пробіотик групи «Симбітер» у хворих на хронічний генералізований пародонтит сприяє відновленню окисно-антиоксидантної рівноваги ротової рідини, нормалізує протеїназно-інгібіторний баланс, підвищує активність орнітиндекарбоксилази і нормалізує NO-систему.

Уперше доведено, що мультипробіотикотерапія у хворих на хронічний генералізований пародонтит суттєво нормалізує мікробіоценоз пародонтальних кишень, про що свідчить сукцесія пародонтопатогенів симбіонтною мікрофлорою.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені експериментальні дослідження мають теоретичне і практичне значення в галузях медицини: патологічній фізіології, клінічній біохімії, гастроентерології, стоматології.

Результати досліджень доповнюють і розширюють уявлення про механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта при гіпоацидитеті та гіпергастринемії, які є наслідками довготривалого

застосування омепразолу. Розроблено спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості за допомогою мультипробіотика (патент на корисну модель № 80668, A61K 35/74 №u201213765; заявл. 03.12.12; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. – 4 с.). Результати роботи розширюють можливості профілактики і терапії хвороб тканин пародонта шляхом застосування мультипробіотика для нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри патологічної фізіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедри медичної біохімії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача в розробку нових наукових результатів. Дисертація є самостійною науковою роботою. Автор особисто здійснив інформаційний і патентний пошук, реферування й аналіз літературних джерел з обраної теми, виконання експериментальних і клінічних досліджень, збір матеріалу, проведення біохімічних методів дослідження, математично-статистичний аналіз одержаних даних, оформлення наукових статей до друку, які відображають основні наукові положення дослідження, написання всіх розділів дисертаційної роботи й автореферату, представлення результатів дослідження на наукових з'їздах, пленумах і конференціях.

Спільно з науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, постановку мети і завдань дослідження, планування експерименту і клінічних досліджень, інтерпретацію одержаних результатів і формулювання висновків та практичних рекомендацій.

Мультипробіотики надані д.біол.н., проф. Янковським Д.С. (НВК «О.Д. Пролісок»). Моделювання омепразол-індукованого гіпоацидитету здійснено на базі НДЛ «Фармакології і експериментальної патології» відділення біологічних і біомедичних технологій Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України. Автор висловлює глибоку вдячність д.біол.н., професору Береговій Т.В. та всім співробітникам лабораторії.

Мікробіологічні дослідження проведені на базі науково-дослідної лабораторії Харківського науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова МОЗ України.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації доповідалися та обговорювалися на: VI конгресі патофізіологів

України (Сімферополь-Ялта, 2012); VI міжнародній науковій конференції, присвяченій 170-річчю кафедри фізіології людини і тварини та 100-річчю школи електрофізіології Київського університету "Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології" (Київ, 2012); конференції "Медична наука – 2012" (Полтава, 2012); II Слобожанському стоматологічному форумі «Мультидисциплінарний підхід у стоматології» (Харків, 2012); 7th conference of Experimental and Clinical Biochemistry (Lviv, 2013); международной междисциплинарной научной конференции «Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, Крым, 2013); конференції "Медична наука – 2013" (Полтава, 2013); VI Українському гастроентерологічному тижні (Полтава, 2013); міжнародній науковій конференції «Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті» (Київ, 2014); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Сучасні можливості стоматології» (Луганськ, 2014); конференції "Медична наука – 2014" (Полтава, 2014); VI пленумі наукового товариства патофізіологів України та науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (Вінниця, 2014); XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014).

Публікації. Результати дослідження опубліковані в 17 працях: 7 статей у фахових журналах України (згідно з переліком МОН України), що реферуються міжнародними наукометричними базами даних *РІНЦ, Index Copernicus International, Google Scholar, Science index (eLIBRARY.RU),* 1 стаття у фаховому журналі за кордоном (USA), 7 робіт опубліковано у матеріалах конгресів і конференцій. Отриманий 1 патент на спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит (№ 80668, A61K 35/74, 10.06.2013).

Обсяг і структура дисертації. Робота містить 142 сторінки і складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 19 таблицями і 6 графіками. Список використаних джерел охоплює 270 найменування, з них вітчизняних – 156, іноземних – 114.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень

Дослідження виконано на 46 статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували в акредитованому віварії Навчально-наукового

центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно з рекомендаціями щодо проведення медико-біологічних досліджень із використанням тварин відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), постанови Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3446 – IV від 21.02.2006 р. та рішень біоетичної комісії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 116 від 04.06.2014 р.).

Усі тварини були розподілені на 3 групи. Перша група – контрольні тварини (n=12), яким протягом 28 діб внутрішньоочеревинно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Тваринам другої групи (n=17) один раз за добу протягом 28 діб уводили омепразол (інгібітор протонної помпи – 0104, «Omeprazole», ANTRA: Gastrolac: H^+/K^+-ATP-ase inhibitor // "Sigma", USA) (14 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно). Тваринам третьої групи (n=17) один раз за добу протягом 28 діб уводили омепразол і мультипробіотик «Симбітер омега» (0,14 мл/кг маси тіла перорально). Завершивши експеримент (29-а доба), проводили забій тварин під уретановим наркозом шляхом кровопускання.

Мультипробіотик «Симбітер омега» розроблений науково-виробничою компанією "О.Д. Пролісок". До його складу входять 18 штамів пробіотичних бактерій родів *Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Propionibacterium* та *Acetobacter* у формі стійкого мутуалістичного симбіозу. Додатково до складу препарату входять високоочищений гель бентоніту й олії льону і паростків пшениці, які є цінним джерелом омега-3 та омега-6 поліенових незамінних жирних кислот. Мультипробіотик «Симбітер омега» містить у одній дозі (10 $см^3$) не менше $2*10^{10}$ живих клітин пробіотичних бактерій і показаний дітям віком старше 3-х років і дорослим. До складу однієї дози «Симбітер омега» (10 $см^3$) входить концентрована біомаса живих клітин симбіозу мікроорганізмів, КУО/$см^3$, не менше: *лактобацили і лактококи* – $1,0*10^{10}$, *пропіоновокислі бактерії* – $1,0*10^9$, *біфідобактерії* – $1,0*10^{10}$, *оцтовокислі бактерії* – $1,0*10^6$.

Для вирішення поставлених завдань проводили комплексне клінічне дослідження і лікування 86 хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості з хронічним перебігом: 1) група практично здорових пацієнтів (n=20); 2) пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступенів тяжкості (традиційне лікування), які протягом 5 діб застосовували місцево гель «Метрогіл-дента» й ополіскувач порожнини рота «Фітодент» (n=15); 3) хворі з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступенів тяжкості, які протягом 5 діб застосовували місцево гель «Метрогіл-дента» й

ополіскувач порожнини рота «Фітодент» і додатково вживали мультипробіотик «Симбітер ацидофільний концентрований» перорально та застосовували місцево за допомогою дентоальвеолярних кап на ніч протягом 22 діб (n=15); 4) хворі з генералізованим пародонтитом I-II ступенів тяжкості, які протягом 20 діб застосовували місцево за допомогою дентоальвеолярних кап на ніч мультипробіотик «Симбітер омега» (n=36).

Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний концентрований» розроблений науково-виробничою компанією "О.Д. Пролісок" (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №5.03.03.-04/37/92 від 08.09.2003 р.). До складу мультипробіотика входять 14 штамів пробіотичних бактерій родів *Bifidobacterium, Lactobacillus* та *Lactococcus, Propionibacterium* і *Acetobacter,* які перебувають у симбіозі між собою. Мультипробіотик «Симбітер» містить у одній дозі (10 $см^3$) не менше 10^{12} живих клітин пробіотичних бактерій. До складу однієї дози «Симбітер» (10 мл) входить концентрована біомаса живих клітин симбіозу мікроорганізмів, КУО/$см^3$, не менше: лактобацили і лактококи – $6,0x10^{10}$, пропіоновокислі бактерії - $3,0x10^{10}$, біфідобактерії - $1,0x10^{10}$, оцтовокислі бактерії - $1,0x10^6$.

Пацієнтам усіх груп проводили професійну гігієну порожнини рота.

Для лікування використовували препарати, зареєстровані в Україні. Стоматологічний гель для ясен «Метрогіл-дента», виробник «Юнік Фармасьютикал Лабараторіз», Індія (реєстраційне посвідчення № UA/2871/01/01), діючими речовинами якого є метронідазолу бензоат і хлоргексидину глюконат. Ополіскувач порожнини рота «Фітодент», настойка лікарських рослин, виробник ВАТ «ХФЗ «Червона зірка»», Україна (реєстраційне посвідчення № UA/3681/01/01), діючими речовинами якого є суміш лікувальної рослинної сировини: кореневище лепехи, квіти календули, листя кропиви, квіти ромашки, плоди софори японської, трава чистотілу, плоди шипшини.

З метою об'єктивної оцінки стану тканин пародонта в пацієнтів усіх груп визначали гігієнічний індекс (ГІ) за Федоровим-Володкіною (1971), папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (PMA) в модифікації Parma (1960), гінгівальний індекс (проба Шіллера-Писарева), пародонтальний індекс (ПІ) за Russel (1956), індекс кровоточивості ясен (Sulcus Bleeding Index - SBI) за H.R. Mühlemann A.S. Mazor (1985); для визначення наявності гною в пародонтальних кишенях застосовували пробу Кетчке; глибину пародонтальних кишень вимірювали за допомогою градуйованого зонда, визначали ступінь патологічної рухомості зубів.

Загальну активність NO-синтази [КФ 1.14.13.19] визначали методом (Hevel J.M. et al., 1991); уміст нітритів-аніонів - методом Гріса (Green L.C., 1982).

Протеїназно-інгібіторний баланс вивчали за показниками загальної протеолітичної активності (Уголев А.М., Тимофеев П.М., 1969) і загальної антитриптичної активності (Веремеенко К.Н., 1988).

Уміст молекул середньої маси визначали за Габриэлян Н.И. (1983); уміст окиснювальної модифікації протеїнів - за методикою Е.Е. Дубининой, С.О. Бурмистрова (1995); уміст ТБК-реактантів - методом Стальной И. (1977); активність каталази [КФ 1.11.1.6] - за Королюк М. А. і співавт. (1988); активність супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1] - за Брусовим О.С. (1976); активність орнітиндекарбоксилази - методом Chinard у модифікації Храмова В.А. (1997).

Уміст вільного оксипроліну в тканинах пародонта щурів визначали методом Тетянець С.С. (1985); уміст глікозаміногліканів у тканинах пародонта щурів - методом Шараєва П.Н. (1987); уміст вільної фукози в тканинах пародонта щурів - методом Шараєва П.Н. і співавт. (1997).

Мікробіологічні дослідження виконані на базі Харківського науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова МОЗ України відповідно до методичних рекомендацій Дяченко В.Ф. та ін., 2000.

Отримані результати експериментальних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то достовірність їх різниці при порівнянні середньоарифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок; достовірними даними вважали ті, що відповідають $p<0,05$. Якщо ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Манна-Вітні. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на ПК «Intel Pentium 4» із застосуванням програми «Microsoft Exel» для «Windows Professional», яка містила визначення середніх значень параметрів (M) і середньої похибки (±m).

Результати досліджень та їх обговорення

Порожнина рота - це відкритий біотоп, який постійно контактує з великою кількістю мікрофлори. Відомо, що мікрофлора порожнини рота має дві форми: приепітеліальна біоплівка і мікрофлора в нефіксованому стані. Біоплівки орального біотопу - це високоорганізовані та високовпорядковані спільноти мікроорганізмів, які здатні не тільки формувати мутуалістичні

консорціуми, а і впливати на систему колонізаційної резистентності, через яку формується антиінфекційна резистентність.

Нормальний мікробіоценоз порожнини рота необхідний для функціонування тканин пародонта і відіграє важливу роль у захисті від агресії транзиторної мікрофлори. Загальновідомо, що основною патогенетичною ланкою, гранню перетворення захисної біоплівки, утвореної індигенною мікробіотою порожнини рота, є подолання представниками мікробіоти епітеліального покриву і поширення запального інфільтрату в сполучній тканині пародонта за зубоясенні з'єднання sulkus gingival. Тому, на нашу думку, сучасна терапія хронічного генералізованого пародонтиту не приводить до стійкої ремісії. Вважаємо, що основою патогенетичного лікування хвороб тканин пародонта є саме мультиштамні живі пробіотики, які здатні нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота і за рахунок високої антагоністичної дії сприяти сукцесії пародонтопатогенів.

Сучасний фармацевтичний ринок має широкий спектр пробіотичних препаратів, але більшість їх не є мультиштамними, а мікроорганізми перебувають у ліофілізованому стані, що є протипоказанням до застосування в стоматологічній практиці. Тому для корекції та лікування хвороб тканин пародонта ми обрали сучасний вітчизняний мультиштамний пробіотик «Симбітер омега». Основні переваги його такі: 1. Живі культури; 2. Мультиштамність за рахунок мутуалістичного симбіозу; 3. Найвища концентрація живих клітин $2*10^{10}$ КУО; 4. 200 мг високоочищеного гелю бентоніту, основою якого є глина монтморилоніт; 5. 250 мл олії льону й паростків пшениці, які є джерелом ω-3 і ω-6 полієнових жирних кислот.

Вважаємо, що пробіотична концепція корекції колонізаційної резистентності порожнини рота має за мету стійке відновлення фізіологічного дисбалансу мікробіологічної та імунологічної ланок колонізаційної резистентності з урахуванням особливостей даної мікробіоти.

Для моделювання дисбіозу порожнини рота в щурів використовували модель омепразол-індукованого гіпоацидитету. Незважаючи на деяку специфічність мікробіоценозів у різних біотопах, слід ураховувати тісний взаємозв'язок між локальними мікробними системами, кожна з яких є частиною загальної мікроекологічної системи, об'єднаної в єдине ціле складними, широко розгалуженими ланцюгами взаємодії між локальними біоценозами та кожної мікробної екосистеми з макроорганізмом у цілому. Тому порушення мікробної екології в будь-якому біотопі неминуче буде залучати в патологічний процес інші біотопи, а також взаємно пов'язані та залежні від мікробної екології органи і системи.

Нами встановлено, що вміст глікозаміногліканів (ГАГ) у м'яких тканинах пародонта в умовах тривалого введення омепразолу підвищився в 1,37 разу ($p<0,05$) порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 діб на тлі омепразол-індукованого гіпоацидитету сприяло вірогідному зниженню вмісту ГАГ у м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції (табл. 1).

Уміст вільної фукози в м'яких тканин пародонта щурів за умов довготривалого введення омепразолу при застосуванні мультипробіотика «Симбітер омега» знизився в 1,61 разу ($p<0,05$) на 28 день експерименту порівняно зі щурами контрольної групи і в 1,97 разу ($p<0,05$) порівняно зі щурами без корекції (табл. 1).

Уміст оксипроліну в м'яких тканинах пародонта при 28-денному введенні омепразолу підвищився в 1,87 разу ($P<0,05$) порівняно з контролем, за умов використання мультипробіотика «Симбітер омега» на тлі тривалого гіпоацидитету спостерігали зниження порівняно з тваринами без корекції в 1,49 разу ($P<0,05$) (табл. 1).

Отже, за умов довготривалого введення інгібітора протонної помпи в тканинах пародонта щурів відбувається деполімеризація макромолекул сполучної тканини, про що свідчить вірогідне підвищення вмісту ГАГ та оксипроліну в порівнянні з контролем. Уведення мультиштамного пробіотика «Симбітер омега» тваринам за умов 28-денного введення омепразолу сприяло вірогідному зниженню вмісту ГАГ, вільної фукози й оксипроліну в тканинах пародонта в порівнянні зі щурами за цих умов без корекції.

Дослідження загальної антитриптичної активності в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу свідчать про достовірне її зниження в 1,22 разу ($p<0,05$) порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 діб на тлі омепразол-індукованої гіпоацидності шлункового соку сприяло вірогідному зниженню загальної антитриптичної активності в м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції в 10,8 разу (табл. 1).

Активність загальної NO-синтази в тканинах пародонта при 28-денному введенні омепразолу достовірно не змінилася в порівнянні з контролем, а вміст нітрит-аніонів підвищився в 1,06 разу. Корекція мультипробіотиком «Симбітер омега» підвищила загальну активність NO-синтази порівняно зі щурами без корекції в 8,64 разу ($p<0,05$). Уміст нітрит-аніонів у тканинах пародонта при корекції мультипробіотиком «Симбітер омега» за умов омепразол-індукованого гіпоацидитету підвищився порівняно зі щурами без корекції в 3,15 разу ($p<0,05$).

Таблиця 1

Біохімічні показники в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу та корекції мультипробіотиком «Симбітер омега», (M±m)

№	Біохімічні показники	1. Контроль (n=12)	2. Омепразол 28 діб (n=17)	3. Омепразол + «Симбітер омега» 28 діб (n=17)	Статистичний показник
1	Уміст ГАГ, мкмоль/г	1,117±0,067	1,526±0,106	0,809 ± 0,016	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
2	Уміст фукози, мкмоль/г	1,757±0,259	1,219±0,333	1,091 ± 0,843	$P_{1-2}>0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
3	Уміст оксипроліну, мкмоль/г	3,292±0,142	6,151±0,205	4,140 ± 0,150	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
4	Антитриптична активність, г/кг	39,798±0,542	32,503±0,961	3,010±0,050	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
5	Активність NO-синтази, нмоль $[NO_2]$/г*хв	0,123±0,020	0,103±0,031	0,89 ± 0,047	$P_{1-2}>0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
6	Уміст NO^{2-}, ммоль/г	0,062±0,012	0,066±0,010	0,208 ± 0,006	$P_{1-2}>0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
7	Уміст ОМБ, у.о.	0,059 ± 0,008	0,211 ± 0,007	0,056 ± 0,003	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}>0,05$ $P_{2-3}<0,05$
8	Уміст молекул середньої маси, у.о.	0,174 ± 0,002	0,185 ± 0,004	0,071 ± 0,005	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$

Уміст окисно-модифікованих білків у м'яких тканинах пародонта щурів в умовах довготривалого введення омепразолу підвищився в 3,58 разу ($p<0,05$) порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 діб на тлі омепразол-індукованого гіпоацидитету

сприяло вірогідному зниженню вмісту окисно-модифікованих білків у м’яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції.

Уміст молекул середньої маси в м’яких тканинах пародонта при 28-денному введені омепразолу підвищився в 1,06 разу ($p<0,05$) порівняно з контролем. Уведення протягом 28 діб мультипробіотика «Симбітер омега» на тлі довготривалого пригнічення шлункової секреції сприяло зниженню їхнього вмісту в 2,61 разу ($p<0,05$) у тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції.

Ґрунтуючись на вищенаведених результатах експериментального дослідження, можна стверджувати, що застосування мультипробіотика «Симбітер омега» зменшує вільнорадикальне окиснення в тканинах пародонта, викликане довготривалим застосуванням інгібітора протонної помпи.

Таким чином, уведення протягом 28 діб мультипробіотика «Симбітер омега» на тлі тривалої гіпоацидності шлункового соку запобігало розвитку оксидативного стресу, підвищенню катаболізму колагенових і неколагенових білків сполучної тканини пародонта, сприяло активації NO-системи.

Концепція нашого лікування ґрунтувалася на ліквідації зубних відкладень і речовин, які є інтермедіатами та кінцевими метаболітами життєвого циклу пародонтопатогенів – лімітуючого фактора в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту, та підсиленні захисних бар’єрів тканин пародонта: відновлення мікробіофільму слизової оболонки порожнини рота, цитопротекція та імуномодуляція.

Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступенів тяжкості, які 5 діб застосовували місцево гель «Метрогіл-дента» й ополіскувач порожнини рота «Фітодент», під час лікування особливостей не помічали. Суттєвого покращення чи погіршення клінічного стану ясен жоден пацієнт не відчував. Після лікування пацієнти помітили незначне покращення зовнішнього вигляду ясен і зменшення кровоточивості ясен під час чищення зубів.

Хворі на хронічний генералізований пародонтит, яких лікували мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний концентрований» перорально і місцево за допомогою дентоальвеолярних кап на ніч упродовж 22-х діб, помічали появу кровоточивості ясен уранці на 3-4 добу застосування кап, підвищену чутливість зубів на 6-7 добу. Ці явища спостерігались у 13 % пацієнтів. З іншого боку, пацієнти цієї групи помітили суттєве покращення зовнішнього вигляду ясен на 2–3 добу лікування. Усі пацієнти суб'єктивно помітили покращення самопочуття, позитивні зміни в порожнині рота. Наприкінці лікування всі хворі на хронічний генералізований пародонтит I–II

ступенів тяжкості, які застосовували мультипробіотик «Симбітер ацидофільний концентрований» перорально і місцево за допомогою дентоальвеолярних кап на ніч, помічали зникнення кровоточивості ясен.

Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом, які вносили мультипробіотик «Симбітер омега» в дентоальвеолярні капи на ніч протягом 20 діб, підвищену чутливість зубів помічали перші 10-14 діб, після чого стан значно покращувався і чутливість знижувалася. Посилення кровоточивості ясен спостерігали в одного пацієнта на третю добу лікування.

Об'єктивно в пацієнтів усіх груп, де проводили традиційне лікування і використовували мультипробіотики групи «Симбітер», виявляли зменшення запалення ясен, ясенних сосочків і глибини пародонтальних кишень.

Аналіз клінічних індексів у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування свідчить про покращення стану тканин пародонта після лікування.

Нами встановлено, що в усіх групах пацієнтів, де проводили лікування, загальна протеолітична активність ротової рідини у хворих на хронічний генералізований пародонтит вірогідно знизилась у порівнянні з цим показником до лікування. У пацієнтів, де проводили традиційне лікування, - в 1,19 разу; в групі хворих, де використовували «Симбітер ацидофільний концентрований», - у 1,71; у групі хворих, де застосовували «Симбітер омега», - в 1,32 разу порівняно з показниками до лікування (табл. 2,3). Загальна антитриптична активність ротової рідини достовірно підвищилася в 1,81 разу в пацієнтів, де використовували «Симбітер омега», в інших групах хворих зміни були незначні з тенденцією до підвищення активності (табл. 2,3).

Отже, за результатами дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит можна дійти висновку, що використання препарату «Симбітер ацидофільний концентрований» спільно з місцевою протизапальною терапією в 1,3 разу знизили загальну протеолітичну активність у порівнянні із застосуванням лише «Симбітер омега» в дентоальвеолярних капах, тоді як застосування «Симбітер омега» в 1,71 та 1,13 разу підвищило загальну антитриптичну активність у порівнянні з групою, де застосовували «Симбітер ацидофільний концентрований» (табл. 2,3).

Нами встановлено, що в ротовій рідині всіх пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом до лікування активність орнітиндекарбоксилази вірогідно знижувалась у порівнянні з контролем (табл. 2,3). У хворих на хронічний генералізований пародонтит, які отримували курс лікування мультипробіотиком «Симбітер омега» під

дентоальвеолярні індивідуальні капи на ніч, активність орнітиндекарбоксилази в ротовій рідині після лікування вірогідно зросла в порівнянні з активністю цього ферменту до лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Біохімічні показники ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів до і після лікування мультипробіотиком «Симбітер омега» та контроль, (M±м)

№	Біохімічний показник	1. Контроль (n=20)	2. До лікування (n=36)	3. Після лікування (n=36)	Статистичний показник
1	Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/мл*хв	34,47±0,53	23,64±1,15	30,9±1,11	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
2	Активність каталази, мккат/л	0,32±0,0044	0,13±0,0067	0,29±0,0099	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
3	Загальна протеолітична активність, мкг/мл*хв	11,4±0,44	18,03±0,13	13,7±0,49	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
4	Загальна антитриптична активність, г/л	5,03±0,03	2,44±0,16	4,42±0,08	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
5 .	Активність NOS, мкмоль/л*хв	6,41±0,45	3,33±0,31	6,13±0,16	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
6	Кількість NO^{2-}, мкмоль/л	8,11±0,15	6,72±0,29	7,81±0,35	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}>0,05$
7	Уміст окисно-модифікованих білків, у.о.	0,05±0,0028	0,12±0,0047	0,06±0,0021	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
8	Уміст ТБК-реактантів, мкмоль/л	36,54±0,75	64,64±7,79	40,47±1,47	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
9	Активність супероксиддисмутази, од/г	0,19±0,0019	0,12±0,0039	0,18±0,0019	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$
10	Уміст молекул середньої маси, у.о.	0,1±0,0042	0,2±0,0064	0,11±0,0054	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3}<0,05$ $P_{2-3}<0,05$

У всіх хворих на хронічний генералізований пародонтит відбувається активація вільнорадикального окиснення в ротовій рідині, про що свідчить вірогідне підвищення вмісту окисно-модифікованих білків порівняно з контролем. Використання мультипробіотиків групи «Симбітер» свідчить про зниження вільнорадикального окиснення. У пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом, які використовували мультипробіотик «Симбітер омега», вміст окисно-модифікованих білків у ротовій рідині вірогідно знижувався у 2 рази.

У ротовій рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом, які застосовували традиційне лікування і мультиштамний пробіотик «Симбітер омега», вірогідно знижується ступінь ендогенної інтоксикації, про що свідчить зниження вмісту молекул середньої маси після лікування в порівнянні з показниками до лікування відповідно в 1,44 та 1,82 разу.

Також у ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит усіх досліджуваних груп вірогідно знижується активність каталази і супероксиддисмутази до лікування в порівнянні з контролем. Після лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит активність каталази вірогідно зростає в групі хворих із традиційним лікуванням у 2,7 разу, де використовували «Симбітер ацидофільний концентрований» та «Симбітер омега» - відповідно у 2,88 і 2,23 разу (табл. 2,3).

Активність супероксиддисмутази в ротовій рідині достовірно підвищується за використання мультипробіотика «Симбітер омега» для лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит у 1,5 разу і майже досягає рівня активності в контрольній групі пацієнтів.

Ще одним підтвердженням інтенсифікації вільнорадикального окиснення в ротовій рідині всіх хворих на хронічний генералізований пародонтит є вірогідне підвищення вмісту ТБК-реактантів. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» у хворих на хронічний генералізований пародонтит сприяє вірогідному зниженню в ротовій рідині вмісту ТБК-реактантів у порівнянні з цими показниками до лікування і контролем.

Результати досліджень NO-ергічної системи ротової рідини пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом до і після лікування мультипробіотиком «Симбітер омега» свідчать про достовірне підвищення в 1,84 разу загальної активності NO-синтаз і незначне (в 1,16 разу) підвищення вмісту нітрит-аніонів.

Таблиця 3

Біохімічні показники ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів до і після традиційного лікування та мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний концентрований», (M±м)

№	Біохімічний показник	Традиційне лікування		«Симбітер ацидофільний концентрований»		Стат. показник
		1.До лікування (n=36)	2.Після лікування (n=36)	3.До лікування (n=36)	4.Після лікування (n=36)	
1	Загальна протеолі-тична активність, мкг/мл*хв	13,40±1,15	7,85±0,6	15,24±0,64	12,76±0,60	P_{1-2}<0,05 P_{1-3}>0,05 P_{2-4}<0,05 P_{3-4}<0,05
2	Загальна антитрип-тична активність, г/л	24,34±0,56	25,89±0,67	24,07±0,48	26,07±0,68	P_{1-2}<0,05 P_{1-3}>0,05 P_{2-4}>0,05 P_{3-4}>0,05
3	Активність орнітинде-карбокси-лази, нмоль/ мл*хв	20,40±0,54	23,63±0,39	17,89±0,46	19,50±0,36	P_{1-2}<0,05 P_{1-3}<0,05 P_{2-4}<0,05 P_{3-4}<0,05
4	Уміст окисно-модифіко-ваних білків, у.о.	0,078±0,007	0,070±0,018	0,127±0,007	0,083±0,021	P_{1-2}>0,05 P_{1-3}<0,05 P_{2-4}>0,05 P_{3-4}>0,05
5	Уміст молекул середньої маси, у.о.	0,206±0,015	0,184±0,015	0,263±0,015	0,183±0,019	P_{1-2}<0,05 P_{1-3}<0,05 P_{2-4}>0,05 P_{3-4}>0,05
6	Активність каталази, мккат/л	0,40±0,03	1,15±0,17	0,40±0,07	1,08±0,05	P_{1-2}<0,05 P_{1-3}>0,05 P_{2-4}>0,05 P_{3-4}<0,05

Таблиця 4

Мікробіологічний пейзаж пародонтальної кишені хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований» та «Симбітер омега»

Мікроорганізми пародонтальної кишені, lg КУО/см^3	Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступенів тяжкості до лікування (n=36)	Застосування «Симбітер ацидофільний концентрований» (n=15)	Застосування «Симбітер омега» (n=36)
Actinobacillus actinomycetemcomitans	4,0±0,42	0*	0*
Porphyromonas gingivalis	2,7±0,33	0*	0*
Bacteroides oralis	4,9±0,47	1,3±0,11*	1,1±0,12*
Treponema denticola	2,9±0,32	0*	0*
Prevotella intermedia	3,9±0,42	2,2±0,29*	2,1±0,2*
Peptostreptococcus micros	3,2±0,28	1,4±0,13*	1,3±0,15*
Fusobacterium nucleatum	3,1±0,24	2,7±0,11*	2,4±0,13*
Staphylococcus haemolyticus	2,8±0,41	0*	0*
Staphylococcus aureus	3,1±0,23	1,3±0,12*	1,2±0,17*
Candida albicans	2,5±0,37	1,2±0,14*	1,3±0,23*
Actinomyces naeslundii	3,3±0,52	0*	0*
Actinomyces israelii	2,9±0,44	0*	0*
Streptococcus pyogenes	3,0±0,28	0*	0*
Streptococcus intermedius	2,8±0,26	1,9±0,23*	1,8±0,28*
Veillonella parvula	2,6±0,19	1,3±0,17*	1,3±0,2*

Примітка: * - $p<0,05$ відносно до лікування.

Аналіз матеріалу з пародонтальних кишень свідчить про сукцесію нормофлорою головних анаеробів пародонтопатогенів *Actinobacillus actynomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis* та значне зменшення умовно-патогенної мікрофлори (табл. 4).

Отже, на підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу, активності орнітиндекарбоксилази і ферментів антиоксидантного захисту, рівня ендотоксикозу й активності вільнорадикальних процесів ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит доведена клінічна ефективність застосування мультипробіотика «Симбітер омега», що підтверджують дані мікробіологічного дослідження.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить нове науково обґрунтоване теоретичне узагальнення і науково-практичне вирішення наукового завдання, що полягає в експериментально-клінічному обґрунтуванні використання мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит.

1. На моделі омепразол-індукованого дисбіозу за умов використання «Симбітер омега» у тварин доведена пародонтопротекторна дія, про що свідчать вірогідне зниження ($P<0,05$) умісту ГАГ, фукози й оксипроліну на тлі зростання протеолітичних інгібіторів; активація NO-системи; пригнічення розвитку оксидативного стресу, ендотоксикозу, що запобігає дезорганізації сполучної тканини пародонта в порівнянні з тваринами без корекції.

2. Установлено, що мультиштамний пробіотик «Симбітер омега» підтримує про/антиоксидантний баланс тканин пародонта щурів на тлі довготривалого введення омепразолу, що підтверджується вірогідним зниженням умісту в тканинах пародонта ОМБ у 4 рази та вмісту МСМ у 2,6 разу порівняно з тваринами без корекції.

3.Виявлено, що використання мультипробіотиків групи «Симбітер» у хворих на хронічний генералізований пародонтит сприяє відновленню окисно-антиоксидантної рівноваги ротової рідини, про що свідчить вірогідне зниження вмісту ОМБ і ТБК-реактантів на тлі зростання активності каталази та СОД у порівнянні з цими показниками до лікування.

4. Під дією мультиштамних пробіотиків групи «Симбітер» у ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит нормалізуються протеїназно-інгібіторний баланс та NO-ергічна система, підвищується активність орнітиндекарбоксилази в порівнянні з цими показниками до лікування.

5. Доведено, що мультипробіотикотерапія у хворих на хронічний генералізований пародонтит суттєво нормалізує мікробіоценоз

пародонтальних кишень, про що свідчать сукцесія пародонтопатогенів і зростання симбіонтної мікрофлори.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Микитенко А.О. Використання мультипробіотикотерапії у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту / К.С. Непорада, Д.С. Янковський, С.В. Давиденко, **А.О. Микитенко** // Материалы VI патофизиологического конгресса: Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч.2 (59). – С.179-182. *(Особистий внесок здобувача – проведення клінічних і біохімічних досліджень, аналіз отриманих результатів та підготовка матеріалів до друку).*

2. Микитенко А.О. Порівняльна характеристика експериментальної корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидітету та використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний концентрований» та «Симбітер омега» / **А.О. Микитенко**, А.М. Манько, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Т. 12, № 4 (40). – С. 142-145. *(Особистий внесок здобувача – проведення частини експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів і підготовка матеріалів до друку).*

3. Микитенко А.О. Хронічний генералізований пародонтит як наслідок порушення біоплівки біотопу порожнини рота / К.С. Непорада, **А.О. Микитенко**, Д.С. Янковський, В.П. Широбоков, Г.С. Димент // Современная стоматология. – 2013. - № 3. – С. 15-18. *(Особистий внесок здобувача – проведення клінічних і біохімічних досліджень).*

4. Микитенко А.О. Корекція патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидітету мультипробіотиками групи «Симбітер» / **А.О. Микитенко**, А.М. Манько, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, № 2 (42). – С. 212-215. *(Особистий внесок здобувача – проведення частини експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів і підготовка матеріалів до друку).*

5. Микитенко А.О. Особливості метаболізму оксиду азоту при використанні мультипробіотика «Симбітер омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту / **А.О. Микитенко** // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, № 3 (43). – С. 59-61.

6. Микитенко А.О. Можливості використання мультипробіотика «Симбітер омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтита / **А.О. Микитенко**, А.М. Манько, К.С. Непорада // Вісник проблем біології і

медицини. – 2013. – №3, Т.1(102). – С. 122-125. *(Особистий внесок здобувача – проведення клінічних досліджень, частини експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів і підготовка матеріалів до друку).*

7. Микитенко А.О. Стан антиоксидантної системи при використанні мультипробіотика «Симбітер омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтита / **А.О. Микитенко**, К.С. Непорада, Д.С. Янковський // Український медичний альманах. – 2014. – № 2, Т. 17. – С. 48-50. *(Особистий внесок здобувача – проведення клінічних досліджень, частини експериментальних досліджень, аналіз отриманих результатів і підготовка матеріалів до друку).*

8. Микитенко А.О. Патогенетичне лікування хронічного пародонтиту з використанням мультипробіотика в денто-альвеолярних капах / **А.О. Микитенко** // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2014. – Т. 14, № 2 (46). – С. 147-151.

9.Mykytenko A.O. «Simbiter Omega» Multiprobiotic: A New Aid in Treatment of Generalized Chronic Periodontitis / **A.O. Mykytenko**, D.S. Yankovskiy, G.S. Dyment, T.V. Beregova, K.S. Neporada // J. Dent. Oral Disord. Ther. – 2015. – Vol. 3(1). – P. 1-6. *(Особистий внесок здобувача – проведення клінічних та біохімічних досліджень, аналіз отриманих результатів і підготовка матеріалів до друку).*

10. Спосіб лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступеня тяжкості за допомогою мультипробіотика // Патент на корисну модель № 80668, A61K 35/74 №u201213765; заявл. 03.12. 12; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. – 4 с.

11. Микитенко А.О. Обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії в стоматології / **А.О. Микитенко**, К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології: VI міжнар. наук. конф., присв. 170-річчю кафедри фізіології людини і тварин та 100-річчю школи електрофізіології Київського ун-ту: тези доп. – К., 2012. – С. 155.

12. Микитенко А.О. Зміни NO-ергічної системи в тканинах пародонта щурів за умов тривалого гіпоацидітету та впливу мультипробіотика / **А.О. Микитенко**, А.М. Манько, К.С. Непорада // Матеріали II Слобожанської конференції молодих вчених та студентів. – Харків, 2012. – С. 75-76.

13. Mykytenko A.O. Impact of the “Simbiter” group multiprobiotics on the contents of monomers of bindweb structures in the periodontal tissues in conditions of prolonged hypoacidity / **A.O. Mykytenko**, A.M. Manko, K.S. Neporada // Abstracts of the 7th Lviv-Lublin conference of Experimental and Clinical Biochemistry. – Lviv, Ukraine (May 23-24, 2013). – P.117.

14. Микитенко А.О. Ефективність мультипробіотиків групи «Симбітер» для корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидітету / **А.О. Микитенко**, А.М. Манько, К.С. Непорада // Материалы междунар. междисциплинар. науч.-практ. конф. «Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», Новый Свет, Крым, Украина, 27 мая – 1 июня 2013. – Т.2.- С.219-220.

15. Микитенко А.О. Експериментально-клінічне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії захворювань тканин пародонта / К.С. Непорада, **А.О. Микитенко**, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський // Імунологія та алергологія: наука і практика. – Київ. – 2014. - № 1. – С. 19-20.

16. Микитенко А.О. Стан NO-ергічної системи порожнини рота за умов використання мультипробіотика «Симбітер омега» в лікуванні хронічного генералізованого пародонтита / **А.О. Микитенко**, К.С. Непорада // Матеріали VI пленуму наукового товариства патофізіологів України. – Вінниця, 2014. – С.60-62.

17. Микитенко А.О. Вплив мультипробіотика на метаболічні зміни в органах порожнини рота за умов тривалого гіпоацидітету / К.С. Непорада, А.М. Манько, А.А. Сухомлин, **А.О. Микитенко**, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський // Матеріали XI Українського біохімічного конгресу (6-10 жовтня 2014 року, Київ): Український біохімічний журнал. – 2014. – Vol. 86, № 5(2) – С. 23-24.

АНОТАЦІЯ

Микитенко А.О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Сумський державний університет МОН України, Суми, 2015.

Дисертаційна робота присвячена обґрунтуванню патогенетичного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит за допомогою мультипробіотиків.

Результати експериментальних досліджень показали, що за умов тривалого введення інгібітора протонної помпи омепразолу виникають патологічні зміни в тканинах пародонта щурів: деполімеризація біомолекул сполучної тканини, зниження активності інгібіторів протеїназ на тлі розвитку оксидативного стресу та змін загальної активності NO-синтази і вмісту нітрит-аніонів. Уведення мультипробіотика за умов тривалого пригнічення

секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку запобігає розвитку оксидативного стресу, катаболізму колагенових і неколагенових білків тканин пародонта, сприяє підвищенню загальної активності NO-синтази та вмісту нітрит-аніонів у порівнянні з тваринами без корекції.

Доведена клінічна ефективність мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості на підставі клінічних, біохімічних і мікробіологічних досліджень.

Ключові слова: мультипробіотики, омепразол, дисбіоз, тканини пародонта, хронічний генералізований пародонтит.

АННОТАЦИЯ

Микитенко А.О. Патогенетическое обоснование эффективности мультипробиотикотерапии у больных хроническим генерализованным пародонтитом (экспериментально-клиническое исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Сумской государственный университет МОН Украины, Сумы, 2015.

Диссертационная работа посвящена изучению роли дисбиотических нарушений в патогенезе развития заболеваний пародонта и возможности коррекции их мультипробиотиками.

Современный фармацевтический рынок имеет широкий спектр пробиотических препаратов, большинство из которых являются монокомпонентными в лиофилизированном состоянии, что противопоказано для использования в стоматологической практике, так как реактивация клеток происходит в проксимальных отделах пищеварительного тракта. Отечественный мультиштаммный пробиотик «Симбитер омега» имеет много преимуществ: 1. живые культуры; 2. мультиштаммность за счет мутуалистичного симбиоза; 3. высокая концентрация живых культур в одной дозе $2*10^{10}$ КОЕ; 4. 200 мг высокоочищенного геля бентонита, основой которого является минерал монтмориллонит; 5. 250 мл масла льна и пшеницы, которые являются источником ω-3 і ω-6 полиеновых жирных кислот.

Считаем, что мультипробиотическая концепция коррекции микробиоценоза полости рта имеет целью стойкое восстановление физиологического дисбаланса микробиологических и иммунологических звеньев колонизационной резистентности с учетом особенностей данной микробиоты.

В эксперименте на животных проанализированы интенсивность свободнорадикальных процессов в тканях пародонта, степень деполимеризации коллагеновых белков, протеогликанов и гликопротеидов, изменения NO-системы и активности ингибиторов протеолитических ферментов в условиях 28-дневного введения ингибитора протонной помпы омепразола. Экспериментальная коррекция мультипробиотиком патологических изменений в тканях пародонта крыс в условиях длительного введения омепразола доказала пародонтопротекторное действие, о чем свидетельствуют предупреждение катаболизма биомолекул соединительной ткани, угнетение развития оксидативного стресса, повышение активности NO-синтазы и содержания нитрит-анионов.

Доказано, что использование мультипробиотиков группы «Симбитер» в индивидуальных дентоальвеолярных каппах на ночь в течение 20 дней у больных хроническим генерализованным пародонтитом восстанавливало окислительно-антиоксидантный баланс ротовой жидкости, о чем свидетельствует достоверное снижение содержания окислительно-модифицированных белков, ТБК-реактантов на фоне повышения активности супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению с этими показателями у пациентов до лечения. Под действием мультиштаммных пробиотиков группы «Симбитер» в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом нормализуются протеиназно-ингибиторный баланс, NO-эргическая система и повышается активность орнитиндекарбоксилазы в сравнении с этими показателями до лечения.

Доказано, что мультипробиотикотерапия у больных хроническим генерализованным пародонтитом нормализует микробиоценоз пародонтальных карманов, о чем свидетельствуют микробиологические исследования.

Ключевые слова: мультипробиотики, омепразол, дисбиоз, ткани пародонта, хронический генерализованный пародонтит.

ANNOTATION

Mykytenko A. Pathogenic approval of efficiency of multyprobiotyc therapy in patients with chronic generalized periodontitis (experimentally-clinical research). - Manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.04 - pathological physiology. - Sumy State University, Ministry of Education and Science of Ukraine. – Sumy, 2015.

The dissertation is devoted to the substantiation of pathogenetic treatment of patients with chronic generalized periodontitis using multiprobiotics.

The results of experimental studies have shown that under conditions of prolonged administration of proton pump inhibitor omeprazole, we have pathological changes in periodontal tissues of rats: depolymerization of biomolecules of connective tissue, reducing in the activity of protease inhibitors against the backdrop of oxidative stress and changes in the overall activity of NO-synthase and the content of nitrite anions. Introduction of multiprobiotic under prolonged inhibition of secretion of hydrochloric acid in the stomach prevents the development of oxidative stress and catabolism of collagen fibers non-collagenic periodontal tissues and increase the total activity of NO-synthase and the content of nitrite anion compared with animals without correction.

Multyprobiotic therapy usage showed proven clinical efficiency in patients with chronic generalized periodontitis of I and II degree of severity based on clinical, biochemical and microbiological studies.

Keywords: multiprobiotics, omeprazole, dysbiosis, periodontal tissue, chronic generalized periodontitis.