

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
„УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”

На правах рукопису

МИКИТЕНКО
Андрій Олегович

УДК: 616.314.17-002.2-092-085.242-092.9

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
МУЛЬТИПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ
(експериментально-клінічне дослідження)

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Непорада Каріне Степанівна,
доктор медичних наук, професор

Суми – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБ ТКАНИН ПАРОДОНТА Й ОБҐРУНТУВАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	13
1.1. Механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта	13
1.2. Сучасні уявлення про мультипробіотики та їх використання для лікування стоматологічних хвороб	27
РОЗДІЛ II. ОБ’ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	36
2.1. Експериментальні методи дослідження	36
2.2. Клінічні методи дослідження	38
2.3. Біохімічні методи дослідження	48
2.4. Мікробіологічні методи дослідження	50
2.5. Математично-статистичні методи дослідження	51
РОЗДІЛ III. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ «СИМБІТЕР ОМЕГА»	53

3.1. Уміст мономерів макромолекул сполучної тканини пародонта й антитриптична активність у щурів за умов тривалого введення омепазолу та експериментальної корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»	53
3.2. Активність NO-синтази і вміст нітрит-аніонів у тканинах пародонта за умов тривалого введення омепазолу й експериментальної корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»	60
3.3. Уміст окисно-модифікованих білків і молекул середньої маси в тканинах пародонта за умов тривалого введення омепазолу й експериментальної корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»	63

РОЗДІЛ IV. ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ I-II СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ	68
4.1. Зміни пародонтальних індексів у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості	68
4.2. Зміни активності ферментів ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії.....	71
4.3. Зміни балансу про- та антиоксидантної систем	

ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії	76
4.4. Активність NO-синтази і вміст нітрит-аніонів у ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії	84
4.5. Зміни мікробіоценозу пародонтальних кишень хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії.....	88
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	98
ВИСНОВКИ	112
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114
ДОДАТКИ	143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

г – грам

ГАГ – глікозаміноглікани

ГІ – гігієнічний індекс

ДЕТК - диетилдитіокарбамат

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДНКЗ – динітрозольні комплекси заліза

ІНФ-γ – інтерферон-γ

ІПП – інгібітор протонної помпи

кг – кілограм

КУО – колонієутворювальна одиниця

КФ – код ферменту

л – літр

ЛПС – ліпополісахарид

ЛТ В₄ – лейкотрієни В₄

МАLT-система – (Mucosa associated Lymphoid Tissue) мукозо-асоційована лімфоїдна тканина

мг – міліграм

мкг – мікрограм

мкмоль – мікромоль

мл – мілілітр

мм – міліметр

ММП – матриксна металопротеїназа

МНКЗ – мононітрозольні комплекси заліза

МСМ – молекули середньої маси

НАДФ – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат

нм – нанометр

ОМБ – окисно-модифіковані білки

ПГ I₂ / PG I₂ – простациклін E₂

ПГ E₂ / PG E₂ – простагландин E₂

ПІ – пародонтальний індекс

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

РНК – рибонуклеїнова кислота

с – секунда

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК-реагенти – реагенти тіобарбітурової кислоти

ТІМІ – тканинні інгібітори металопротеїназ

Тх A₂ – тромбоксан A₂

у.о. – умовна одиниця

хв – хвилина

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ІСАМ-1 – (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) ендотеліальний інтегрин

ІЛ-1 – інтерлейкін-1

NO – оксид азоту

NO₂⁻ – іон нітриту

NO₃⁻ – іон нітрату

NOS – NO-синтаза

N-АЦ – N-ацетилцистеїн

РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

RS-NO – нітрозотіоли

SBI – (Sulcus Bleeding Index) індекс кровоточивості ясен

sIg A – секреторний імуноглобулін A

TNF-α – (tumor necrosis factor – α) фактор некрозу пухлин – α

VCAM-1 – (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) васкулярний інтегрин

VEGF – (Vascular endothelial growth factor) фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Захворювання тканин пародонта належать до найпоширеніших стоматологічних хвороб у світі [231, 174, 259, 238, 264, 175]. Аналіз захворюваності свідчить про те, що запальні хвороби пародонта займають чільне місце в загальній структурі стоматологічних хвороб [229, 233, 230] 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 [215, 197, 247]. Поміж інших запальних хвороб пародонта особливе місце відводять хронічному генералізованому пародонтиту, який є гострою медичною, соціальною й економічною проблемою навіть для розвинених країн Європи та США [262, 250, 205, 233, 237]. 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 [242, 256]. Останнім часом з'явилося багато публікацій про роль пародонтопатогенів у розвитку серцево-судинних і аутоімунних хвороб [198, 234].

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 [42, 55, 37].

Причиною такої ситуації є недостатня профілактика, наявність шкідливих звичок у населення [213, 166] 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 порожнини 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 [24, 110, 111]. 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 actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*) відновити всі рівні захисту слизової оболонки порожнини рота. Пародонтопротекторний ефект підсилюють омега-3 і -6 есенціальні поліненасичені жирні кислоти і 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, А61К 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.

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 ХХІ 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: 6 статей у фахових журналах України (згідно з переліком МОН України), що реферуються міжнародними наукометричними базами даних *PIHC*, *Index Copernicus International*, 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, А61К 35/74, 10.06.2013).

Обсяг і структура дисертації. Робота містить 145 сторінок 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.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБ ТКАНИН ПАРОДОНТА Й ОБГРУНТУВАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта

Запальні захворювання пародонта – це гостра медико-соціальна проблема, бо вони займають друге місце за частотою серед стоматологічних хвороб. Крім того, пародонтологічне лікування стає фундаментом, на якому далі будується тактика лікування зубів [37]. Як відомо, хвороби тканин пародонта в п'ять разів частіше призводять до часткової вторинної адентії, ніж карієс і його ускладнення [42, 55]. Стан тканин пародонта - це невід'ємна частина загального стану організму [245, 32]. Поширеність хвороб пародонта серед дорослого населення залишається на високому рівні, не має тенденції до зниження і характеризується неухильним зростанням і широкою поширеністю в осіб не тільки похилого, а й молодого працездатного віку [58]. Ці хвороби схильні до хронізації, персистуючого перебігу і прогресування, формування цілого комплексу патологічних ознак (резорбція кісткової тканини альвеолярного відростка, руйнування зв'язкового апарату зуба, наявність пародонтальних кишень, рухомість зубів із їх подальшою втратою) [32].

Ще корифеї медицини Гіппократ (V століття до н. е.), Гален (131-220 рр.) та ін. у своїх працях уперше згадують про "хиткості зубів" [72]. Перші наукові описи захворювань ясен зустрічаються в трактатах Ібн Сіні (Авіценни) (960-1037), але досі немає єдиного погляду на їхню етіологію, патогенез, клініку і лікування [156].

Захворювання пародонта можуть розвиватися під впливом як місцевих причин, так і поєднаного впливу місцевих і загальних (ендогенних) факторів на

тлі зміненої реактивності організму [55, 157]. У наш час усі фактори розвитку пародонтиту розділяють на три групи: 1) стан зубного нальоту (біоплівки) і продуктів життєдіяльності мікроорганізмів у цих утворах [181]; 2) фактори порожнини рота, здатні посилювати чи послаблювати пародонтопатогенний потенціал мікроорганізмів і продуктів їхнього обміну; 3) загальні (системні) фактори, що регулюють метаболізм тканин порожнини рота, від яких залежить відповідна реакція макроорганізму і пародонтального комплексу на патогенний вплив [136].

Пародонт слід розглядати як фундаментальний компонент для зуба, який також має охоронні механізми для інших ембріогенетично залежних систем і органів. Патогенез запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта - це системний, полікомпонентний і складний процес. Розвиток патологічних змін у пародонті зумовлюють численні та різні за характером ланки: процеси на рівні всього організму, його клітин і середовищ (кров, слина); процеси на рівні тканин пародонта (органели клітин, неклітинний компонент), їхні біохімічні реактивні субстрати й ін. Патохімічні, морфологічні, імунні, біологічні зміни, які відбуваються в пародонті, супроводжують порушення обміну речовин організму, що призводить до зсувів синтезу білків тканин пародонта. Ці фактори можуть зумовлювати виникнення і прогресування деструкції цього комплексу [53, 48].

Аналізуючи патогенез запальних захворювань пародонта, гінгівіту і пародонтиту, ми маємо справу з найрізноманітнішими видами і проявами ушкодження тканинних структур пародонта, що призводить до компенсованих і некомпенсованих порушень його функцій, які викликають каскад вторинних трофічних порушень і як наслідок - розвиток нового циклу альтеративних змін [13, 188].

Як стверджує Л.М. Цепов та ін. [134], хронічний генералізований пародонтит слід розглядати як мультифакторну хворобу, що виникає під кумулятивною дією екзогенних ("зубна" бляшка, аномалії прикріплення вуздечки, дефекти пломбування, протезування, аномалії положення зубів, порушення прикусу) й ендогенних (хвороби шлунково-кишкового тракту, гормональні

порушення, хвороби крові та ін.), загальних і місцевих факторів, інфекційно-індуковану імунним ушкодженням пародонтального комплексу з високою ймовірністю генетичної схильності. Отже, ця хвороба – це наслідок порушення рівноваги між факторами агресії (пародонтопатогенами) і факторами захисту макроорганізму, порожнини рота і пародонтального комплексу. Вона має перебіг з ініціальним ураженням ясен (гінгівіт) і подальшим (і / або з паралельним перебігом) залученням у патологічний процес інших структур пародонта (пародонтит). Перебіг прогресуючий хвилеподібний (повторювані періоди загострень і ремісій), наслідки - резорбція кісткової тканини альвеолярного відростка, руйнування утримувального апарату зуба, утворення пародонтальної кишені, зрештою (зазвичай без своєчасного й адекватного лікування), - випадання чи видалення зубів і порушення функції зубощелепної системи й організму в цілому.

Пріоритетна роль у виникненні запального процесу в тканинах пародонта належить інфекційному фактору. Різноманітна і рясна мікрофлора, яка вегетує на поверхні епітелію ясен, здатна вступати в активну взаємодію з розташованими під сулькулярним епітелієм тканинними елементами. Факторами, які призводять до утворення мікробного нальоту, є недостатнє самоочищення зубів, незадовільний гігієнічний догляд за порожниною рота, якісні та кількісні зміни ротової рідини й ін. [44, 266, 34].

У порожнині рота виявлено понад 1000 видів мікробних спільнот, пов'язаних з епітелієм слизової оболонки або розташованих на поверхні зуба. 417 видів бактерій виділено із зубного каменя [15]. Між різними видами мікроорганізмів виявлена кооперація, яка сприяє підвищенню адгезії до структур порожнини рота. Метаболічна кооперація мікробіоценозу сприяє оптимальному споживанню наявних поживних речовин [112, 8]. Індивідуальні відмінності в кількості мікроорганізмів у порожнині рота здорових дорослих людей з інтактними зубами залежать від багатьох факторів: характеру харчування, інтервалів між уживанням їжі, ширини міжзубних проміжків, гігієнічного догляду за порожниною рота [100, 11].

Процеси життєдіяльності бактерій залежать від субстрату, наявного в порожнині рота. Сахароза в порівнянні з фруктозою, галактозою, глюкозою і лактозою значно посилює ріст мікроорганізмів. При надходженні нових типів глікозильованих і частково гідролізованих вуглеводів адаптативно змінюється синтез білків і поліпептидів у бактерій. Зміни в мікробіоценозі відбуваються протягом кількох годин, що дає можливість бактеріям максимально використовувати поживні ресурси [81, 60].

Проте кількісний і видовий склад мікробної флори порожнини рота кожної здорової людини відносно сталий, оскільки діє низка чинників, які забезпечують сталість складу мікрофлори порожнини рота. Це ступінь зволоженості слиною; бактерицидні властивості слини за рахунок умісту лізоциму, sIgA, β -лізину, поліморфноядерних лейкоцитів; переважання грубої їжі; стан загального клітинного і гуморального імунітету [38, 20]. Одну з головних ролей у підтриманні сталості мікробного складу порожнини рота відіграє властивий постійній мікрофлорі антагонізм відносно патогенних та умовно-патогенних бактерій [82].

Отже, існування в організмі постійної мікробної флори - це еволюційно вироблений, фізіологічно необхідний спосіб захисту від інфекції [52].

Нормальній мікрофлорі порожнини рота властиві численні впливи на захисні, адаптаційні й обмінно-трофічні механізми для підтримання і збереження сталості внутрішнього середовища. Маючи високу спорідненість до рецепторів клітин слизової оболонки, представники нормальної мікрофлори порожнини рота перешкоджають колонізації її хвороботворними мікробами. Висока колонізаційна здатність біфідо- і лактобактерій дозволяє їм включатися в мікрофлору стінки слизової оболонки рота і кишечника, ставати частиною екологічного бар'єра і блокувати рецептори епітеліоцитів від адгезинів хвороботворних бактерій [81, 60].

Антагоністична активність нормальної мікрофлори проявляється до широкого кола грампозитивних і грамнегативних бактерій і дріжджоподібних грибів. При цьому антагонізм біфідо- і лактобактерій пов'язаний із дією молочної

кислоти, яка накопичується ними в процесі метаболізму вуглеводів, а також із продукцією бактеріоцинів і перекису водню [14, 38, 52]. Найпотужніша антагоністична активність *L. Casei* пов'язана з наявністю в її культуральній рідині метаболітів з антибіотичною дією: органічних кислот (молочної, оцтової, α -кетоглутарової та бурштинової), пептидних сполук і ліпофільної субстанції [41].

Специфічний антагонізм молочнокислих бактерій пояснюється також і тим, що нормальна мікрофлора синтезує антибіотики (низин, диплококцин, ацидофілін, лактоцидин, лактолін, бревін) [16, 64].

Завдяки нормальній аутофлорі відбувається ендогенний синтез вітамінів групи В, РР, К, С, покращуються синтез і всмоктування вітамінів D і Е, фолієвої та ніотинової кислот, які потрапляють у організм із їжею [5]. Лакто- і біфідофлора сприяє синтезу незамінних амінокислот, кращому засвоєнню солей кальцію. Представники природної флори гальмують декарбоксилювання харчового гістидину, тим самим зменшуючи синтез гістаміну, а отже, знижують алергічний потенціал ентерального харчування [81, 173].

Крім того, представники нормальної мікрофлори продукують біологічно активні речовини, які регулюють функції кровотворення [14, 38].

Однією з важливих функцій нормальної мікрофлори є підтримання робочого стану специфічних і неспецифічних, гуморальних і клітинних механізмів імунітету. Біфідобактерії стимулюють лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, збільшують кількість пропердину і комплементу, підвищують активність лізоциму і сприяють зменшенню проникності судинно-тканинного бар'єра для токсичних продуктів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, перешкоджають розвитку бактеріємії та сепсису [159].

Установлення взаємодії між патогеном і клітиною-мішенню внаслідок бактеріальної адгезії - це визначальна ланка інфекційного процесу [251].

У порівнянні з простими колоніями вищий патогенний потенціал і водночас більшу стійкість до впливу несприятливих факторів має біоплівка.

Можливо, одним із найважливіших механізмів персистування бактерій у порожнині рота є утворення біоплівки, яка становить собою мікробіологічну популяцію, пов'язану з органічним і неорганічним субстратом. Ці мікроколонії мають свої мікросередовища, відрізняються рівнем рН, можливістю засвоєння поживних речовин, концентраціями кисню. Бактерії в біоплівці обмінюються генетичним матеріалом, "спілкуються між собою" за допомогою хімічних подразнень (сигналів). Ці хімічні подразнення викликають вироблення бактеріями потенційно шкідливих білків і ферментів [177]. Крім того, виникають складні поживні ланцюги, де продукти життєдіяльності одних мікроорганізмів стають основою для існування інших [192, 193]. Патогенність окремих видів бактерій також залежить від наявності чи відсутності інших видів [251, 252].

Біоплівка – це конгломерат колоній мікроорганізмів, занурених у позаклітинний матрикс і прикріплених до поверхні. Мікроколонії займають приблизно 15% загальної маси біоплівки [216].

Екстрацелюлярний матрикс складається з екзополісахаридів, виділяється мікробами і виконує важливі функції в життєдіяльності біоплівки. Він становить 85% маси біоплівки. Екстрацелюлярний матрикс - це потужний біологічний клей, за допомогою якого біоплівка міцно прикріплюється до поверхні. Крім того, екстрацелюлярний матрикс може бути і поживним субстратом для бактерій [192, 185].

За сучасною концепцією, біоплівка захищає наявні в ній мікроорганізми від зовнішніх впливів, створює сприятливі умови для розмноження, перешкоджає проникненню всередину біоплівки антибактеріальних агентів, тим самим підвищуючи резистентність мікробів до антисептиків, антибіотиків і посилюючи захисні реакції організму господаря [117].

Усередині біоплівки створюються унікальні умови для взаємодії між мікроорганізмами: близький контакт дозволяє значно посилити обмін генетичною інформацією, відповідно, резистентні штами мікроорганізмів утворюються набагато швидше, ніж у мікроорганізмів, що мають вигляд планктону [192, 193].

Доведено, що бактерійна біоплівка має власну систему мікроциркуляції незалежно від макроорганізму. Система каналців різного діаметра забезпечує керований рух рідини, яка подібно крові слугує для розподілу поживних речовин, кисню, вуглекислого газу і метаболічного обміну між різними штамами бактерій [31].

Незважаючи на численні дослідження вітчизняних і зарубіжних учених, аналіз даних про мікрофлору зубних відкладень при пародонтиті не дає нам можливості зупинитися на одному виді патогенних мікроорганізмів як на специфічному патогенному факторі, що зумовлює розвиток запальних хвороб пародонта. Відповідно до концепції, яку запропонував Socransky (1979) і яка знайшла своє підтвердження в дослідженнях інших учених, запальні захворювання пародонта зумовлюються патогенною дією кількох типів бактерій, комбінації яких дуже шкодять прилеглим до зуба тканинам [52].

У 1996 році на Міжнародному симпозіумі пародонтологів було представлено 4 види мікроорганізмів, які беруть участь у розвитку хвороб пародонта: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* і *Treponema denticola* [121, 17].

У наш час, за даними Григор'ян А.С., до пародонтопатогенів належать такі представники мікрофлори порожнини рота: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* [13].

Агресивні властивості бактерій проявляються двояко: по-перше, прямою токсичною дією, яка викликає запалення і деструкцію в тканинах пародонта; по-друге, опосередковано, коли мікроорганізми запускають цілий комплекс імунопатогенетичних механізмів як відповідь на їхню агресію [96, 135, 116].

Характеризуючи вірулентність пародонтопатогенних мікроорганізмів, необхідно виділити такі фактори: адгезію, колонізацію та інвазію [41]. Крім того, в процесі життєдіяльності мікроорганізмів виділяються активні речовини з прямою та опосередкованою ушкоджувальною дією:

- ендотоксини, стійкі до дії температур, які стимулюють формування антитіл;
- ензими, які завдяки метаболічній активності здатні викликати цільову деструкцію тканин і брати участь у механізмах утворення пародонтальної кишені;
- клітинні отрути, токсини [73].

Одним із провідних механізмів проникнення бактерій у ясна є їх транслокація з бляшки в ясна з подальшим інфікуванням усіх тканин пародонта (етап колонізації). Суть цього етапу полягає в подоланні захисних бар'єрів порожнини рота і тканин пародонта. Етап альтерації колонізованих тканин стає наслідком подальшої міжклітинної та тканинної взаємодії збудників і організму-хазяїна [254]. Перебіг цього етапу залежить як від ушкоджувальної дії мікробів, так і від реакції макроорганізму на проникнення пародонтопатогенних бактерій [128, 140].

У процесі інвазії бактерії продукують речовини, які знижують або повністю блокують активність захисних систем організму. Ураховуючи те, що сапрофітні представники мікрофлори виділяють екзотоксин, до якого тканини пародонта толерантні, особливістю пародонтопатогенних мікроорганізмів є виділення ендотоксину, який активно ушкоджує клітини, сполучнотканинні елементи, основну речовину [196].

Важливий чинник вірулентності грамнегативних анаеробних мікроорганізмів - це ліпополісахаридний ендотоксин. Він міститься на зовнішній мембрані бактерій і активує систему комплементу, лейкоцити, які виділяють простагландини, лейкотрієни, вільні радикали та інші токсичні продукти, які націлені на руйнування бактеріальних патогенів і одночасно призводять до запальних і деструктивних уражень пародонта. Ліпополісахаридний ендотоксин також є імунним ад'ювантом, бере участь у резорбції кісткової тканини [241].

Actinobacillus actinomycetemcomitans секретує лейкотоксин, який викликає лізис поліморфноядерних лейкоцитів, що призводить до втрати їхніх захисних функцій [212, 235]. Висока продуктивність лейкотоксину визначається

лейкотоксиновим геном, який здатний до мутації й асоціюється з локальним ювенільним пародонтитом. Ще одним фактором вірулентності *Actinobacillus actinomycetemcomitans* і *Porphyromonas gingivalis* є фактор, що інгібує фібробласти, наслідок його дії – пригнічення репаративних процесів у пародонті [207, 236].

Особливу роль у руйнуванні тканинних структур пародонта відіграють ферменти, які виділяються патогенними бактеріями, - колагеназа, протеїназа, кератиназа, фосфоліпаза, нейрамінідаза. Унаслідок ушкодження тканинних компонентів виділяються просеринестераза, тромбін, кінін, фібриноген, а також активовані фракції комплементу. Ці речовини разом із продуктами життєдіяльності бактерій відіграють роль хемотоксичних факторів для полінуклеарів, макрофагів та інших клітинних елементів, що спричиняють запалення. Під дією цих факторів у сполучній тканині ясен відбувається дисоціація білковоглікозаміногліканових комплексів, накопичуються вільні амінокислоти, уронові кислоти, аміносахари, низькомолекулярні полісахариди, поліпептиди. Підвищується осмотичний тиск, затримується вода, виникають набряк, набухання, розвиваються ацидоз і гіпоксія, які супроводжуються накопиченням молочної кислоти і жирних кислот. Високий рівень перекисного окиснення ліпідів призводить до руйнування клітинних мембран [13, 119, 169].

Роль мікрофлори в ініціації хвороб пародонта очевидна, проте інтенсивність запальної реакції значною мірою визначається можливостями макроорганізму протистояти впливу на нього патогенної мікрофлори. Важлива роль у патогенезі запальних хвороб пародонта відводиться стану місцевих і загальних факторів неспецифічного та специфічного захисту [42, 55, 13, 37, 61].

Унаслідок стимуляції поверхні нейтрофілів у них відбувається спалах окисних реакцій (респіраторний вибух) і накопичується велика кількість активних метаболітів кисню, чим проявляється бактерицидна дія. Крім того, гранули нейтрофілів містять низькомолекулярні катіонні поліпептиди і катіонні білки, лізоцим, лактоферин і широкий спектр гідролаз, достатній для деградації всіх або багатьох ліпідів, полісахаридів і білків бактерій. Викид гідролітичних ферментів

(протеази, пептидази, оксидази, дезоксирибонуклеази і ліпази) призводить до деструкції мікроорганізмів у лічені години [67, 12].

Однак ферменти, що вивільнили лейкоцити, проявляють ушкоджувальну дію не тільки на мікроорганізми, а і на сполучнотканинний волоконний каркас пародонта (колагеназа, протеаза), епітеліальні структури (кератаза), поверхневі структури клітин (нейрамінідаза). Ці ферменти належать до групи матриксних металопротеїназ (ММП), оскільки відповідають за руйнування екстрацелюлярних молекул основної речовини [118, 171, 220, 219]. Нині відомо близько 15-18 представників цього сімейства [217, 186, 178, 191].

Головна роль серед них належить ММП-1 і ММП-8. ММП-1 виділяється фібробластами, епітеліальними клітинами і клітинами моноцитарно-макрофагального ряду [195, 187, 218, 206]. ММП-8 - здебільшого нейтрофілами. Усі ММП продукуються в неактивній формі й активуються після відщеплення пропептиду. Активаторами ММП є синтезовані нейтрофілами ензими - катепсину-9 і хемотрипсиноподібний фермент [57].

Активність ММП у клітині регулюється на різних рівнях, включаючи транскрипцію, активацію білка і взаємодію з ендogenousними інгібіторами, такими як тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП). ТІМП зв'язуються з про-ММП і активними ММП стехіометрично, інгібуючи таким чином як автокаталітичну активацію латентних форм ММП, так і активні ферменти. Натепер добре вивчені 4 ТІМП: ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3 і ТІМП-4 з різних тканин людини [101, 257, 178].

Вважають, що в основі індукції та пролонгації запальних процесів у яснах лежить дисфункція імунної системи, що призводить до збільшення кількості циркулюючих лейкоцитів унаслідок зниження їх апоптозу. Активуються інфільтровані імунні елементи, які атакують тканини пародонта, і пролонгується їхній життєвий цикл [57].

Активовані нейтрофіли потенційно цитотоксичні для сусідніх клітин, оскільки продукують ряд цитокінів, підтримуючи тим самим інтенсивність клітинної відповіді на патоген. Унаслідок переважання продукування

прозапальних цитокінів створюється дисбаланс між про- і протизапальним пулом [137, 113, 144].

Запальні медіатори - центральна ланка патогенезу хвороб пародонта. Одним з основних медіаторів ініціації патологічного процесу в пародонті є інтерлейкін-1 (IL-1), який має 2 форми - IL-1 α і IL-1 β [261, 161]. Вони діють на клітини, прикріплюючись до специфічних рецепторів на їхній поверхні. IL-1 стимулює вироблення ендотеліальними клітинами адгезивних молекул, які сприяють прикріпленню поліморфноядерних гранулоцитів і моноцитів, а також мобілізації цих клітин у вогнище запалення. У фібробластах IL-1 індукує синтез колагенази. IL-1 також стимулює кісткову резорбцію і затримує утворення колагену і кістки [270].

За прогресування хронічного генералізованого пародонтиту в ясенній рідині та тканинах ясен рівень IL-1 значно зростає [51].

Дерегуляція цитокінів та імуноглобулінів у тканинах пародонта призводить до деструктивних змін. Підвищений уміст IL-1, IL-6 і TNF- α провокує процеси і біохімічні реакції, які руйнують пародонт. IL-1 і TNF- α активують остеокласти, IL-1 посилює синтез колагеназ, IL-6 активує диференціацію В-клітин на плазматичні клітини з виробленням Ig G, який сприяє фіксації комплексу і виділенню хемотаксичних компонентів [162].

Утворені цитокіни ушкоджують тканини пародонта і призводять до резорбції альвеолярної кістки [9]. Важливо зазначити, що цитокіни не просто несприятливо впливають на тканини, а і викликають подальшу активацію клітин, що їх синтезують. Установлено, що найшкідливіша дія при хворобах пародонта характерна для IL-1 β і TNF- α . У патогенезі запалення і резорбції кісткової тканини при генералізованому пародонтиті певну роль відіграє також посилене продукування IL-6 і IL-8 [208], а до розвитку аутоімунних порушень веде хронічне пригнічення продукування IL-2 і IL-2R [201].

Меншою мірою вивчена роль прозапального цитокіну інтерферону- γ (ІНФ- γ), рівень якого змінюється при хронічному запаленні. Дані про продукування ІНФ- γ суперечливі. Відома думка, що експресія його значно вища в тканинах

хворих із запальними процесами в пародонті, ніж у тканинах здорових людей. Згідно з даними інших авторів у сироватці крові ясен різко пригнічене як α -, так і γ -ІНФ-продукування, що супроводжується вторинним імунодефіцитом Т-хелперного і Т-супресорного типів, особливо за активного перебігу пародонтиту [61].

Низкою дослідників встановлено, що ІЛ-4 є протизапальним цитокином, який стримує деструктивно-запальний процес у пародонті та зменшує остеопороз. На думку одних авторів, уміст ІЛ-4 у ясенній рідині, слині та зубній бляшці хворих на генералізований пародонтит знижується; в інших же дослідженнях наводяться дані про підвищення концентрації ІЛ-4 в ясенній крові [244].

У патогенезі пародонтиту велике значення мають простагландини групи Е, зокрема ПГ Е₂. Вважають, що вони безпосередньо беруть участь у процесах деструкції альвеолярної кістки шляхом гіперактивації остеобластів, таким чином порушуючи баланс ремоделювання кісткової тканини [61, 200].

З розвитком запалення в пародонті відбуваються глибокі розлади механізмів регуляції і зниження компенсаторно-приспосувальних можливостей системи мікроциркуляції. Слідом за судинною реакцією активізується неспецифічний захист: система комплементу і фагоцитоз; у зоні ушкодження збільшується кількість нейтрофілів і еозинофілів [95]. Однак збудники інфекційного запалення протидіють захисним механізмам організму господаря. Відбуваються різноманітні мутації, щоб уникнути фагоцитозу. Усі ці ефекти затягують перебіг запалення, призводять до його хронізації та не дозволяють знищити флогогенний агент. На шкідливу дію мікробів організм також відповідає комплексом реакцій захисту і підтримання гомеостазу. Імунний захист у тканинах пародонта не обмежується вродженими механізмами імунітету, а переходить до адаптаційних імунних реакцій за участю антитіл з експансією клональноспецифічних лімфоцитів. Однак саме система імунобіологічного нагляду є однією з ключових ланок патогенезу хронічного запального процесу в пародонті. Маючи властивості антигенів, мікроорганізми за участю місцевих антигенів, що представляють макрофагальні клітини порожнини рота, сенсibiliзують лімфоцити MALT-системи. Клоні,

специфічні відносно антигенів мікробів, іммігрують і здійснюють у порожнині рота імунну відповідь проти збудників. Але посилена альтерація пародонта веде до утворення тканинних неоантигенів, утворюються імунні комплекси. У свою чергу, ці імунні комплекси і неоантигени також стають об'єктами імунної атаки. Усе це призводить до приєднання аутоалергічного компонента до антимікробної імунної відповіді та сприяє самоушкодженню тканин пародонта.

Імунологічні дослідження в пародонтології безпосередньо пов'язані з мікробіологічними, а точніше - з неможливістю в багатьох випадках пояснити різноманітність відповідної реакції тканин пародонта на дію ідентичних мікроорганізмів або їхніх скупчень. Із розвитком хвороби імунна система та її ефектори проявляють на тканинні структури все шкідливішу дію, ефекти якої, в тому числі руйнування зубоясенного з'єднання і періодонтальної зв'язки та резорбція альвеолярної кістки, стають основою грубих функціональних порушень. У зв'язку з цим ключову роль у розвитку типових клінічних проявів пародонтиту відіграють руйнування зубоясенного з'єднання і формування ясенних кишень. Це супроводжується утворенням у їхніх стінках осередків гранулематозу, деструкцією кругової зв'язки і проникненням запального інфільтрату вглиб із розвитком і наростанням резорбтивних змін у альвеолярній кістці [57].

Генералізований пародонтит супроводжується послабленням клітинної ланки імунітету: зменшується кількість Т-лімфоцитів і пригнічується їхня функціональна активність. Порушується хемотаксис гранулоцитів, слабшає їхня здатність до фагоцитозу. Гранулоцити при генералізованому пародонтиті тяжкого ступеня мають низьку активність ферментів гліколізу і тканинного дихання. Здатність фібробластів до проліферації при прогресуванні пародонтиту знижується, волокнистий компонент сполучної тканини утворюється ними в недостатній кількості. Ці зміни розцінюються як недостатність репаративного компонента запальної реакції [23].

Усе вищенаведене пояснює один із можливих механізмів розвитку запалення в тканинах пародонта. Альтерація бактеріальними ендотоксинами в

поєднанні з протеазами назубної бляшки і ясенної рідини призводить до дегрануляції опасистих клітин, що супроводжується викидом і накопиченням медіаторів запалення, цитокінів. Під дією біологічно активних речовин руйнується зубоясенне прикріплення і глибше проникають бактерії та токсини. Відбуваються розлади мікроциркуляції – сповільнюється рух крові, утворюються тромби, виникає васкуліт. Підвищення судинно-тканинної проникності призводить до просочування стінок судин і навколосудинних тканин – утворюються щільні запальні інфільтрати з переважанням лімфоцитів і плазматичних клітин. Деполімеризується основна речовина сполучної тканини ясен унаслідок підвищення активності тканинної та мікробної гіалуронідази й інших ферментів; руйнуються колаген і еластин унаслідок високої активності колагенази й еластази. Порушується синтез колагену. Зрив захисних механізмів супроводжується порушенням процесів регенерації, утворюється патологічна грануляційна тканина. Запалення прогресує в глибші тканини й альвеолярну кістку [31].

Останніми роки з'явилися дані, які підтверджують розвиток запальних хвороб пародонта як наслідок порушення рівноваги в трикутнику гомеостазу: центральна нервова-ендокринна-іmunна системи. Порушення нейрогуморальної регуляції призводить до зміни білкового й електролітного обмінів, кислотно-лужна рівновага зрушується в бік метаболічного ацидозу з респіраторним алкалозом. Ці механізми призводять до зростання кислотності слини, створення умов для демінералізації зубів, підвищення мікробного метаболізму порожнини рота, сенсibiliзації всього організму [56].

Експериментальні та клінічні спостереження показують, що хронічний стрес викликає в тканинах пародонта патологічні зміни. Впливи цієї реакції на м'які тканини пародонта і кістку альвеолярних відростків щелеп поглиблено представлені в працях Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А. [120]. Психоемоційна травма реалізується через недостатньо вивчені структурно-функціональні зміни в сфері нервова-ендокринно-іmunних взаємовідносин [36].

Стрес-реакція, в широкому розумінні цього терміна, охоплює набір відносно стандартних, стереотипних, генетично закріплених процесів, які відбуваються на клітинному, тканинному і системному рівнях [125, 136].

Стресові гормони прямо й опосередковано активують ліпази, фосфоліпази і збільшують перекисне окиснення ліпідів. ПОЛ здебільшого зачіпає фосфоліпиди мембран клітин і тому викликає виражені порушення мембранного транспортування. Слід зазначити, що характер викликаних вільними радикалами ушкоджень визначається не тільки агресивністю продукованих радикалів, а й структурними і біохімічними особливостями об'єктів впливу. Так, у позаклітинному просторі вільні радикали руйнують глікозаміноглікани основної речовини сполучної тканини, що призводить до розвитку деструктивного процесу [90].

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку запальних хвороб пародонта і механізмів їх корекції - актуальна проблема як для стоматології, так і для фундаментальної медицини.

1.2. Сучасні уявлення про мультипробіотики та їх використання для лікування стоматологічних хвороб

Незважаючи на значні успіхи у вивченні аутофлори людини, які доводять значимість мікробіоценозу в підтриманні здоров'я як кожного індивідуума, так і людської популяції в цілому, багато питань, особливо клінічного характеру, залишаються відкритими. Так, відсутня єдина думка щодо причинно-наслідкових зв'язків між мікроекологічними порушеннями в різних біотопах і розвитком інших хвороб; не розроблені коректні та доступні для клінічних лабораторій експрес-методи оцінки ступеня дисбіотичних порушень; є серйозні розбіжності в трактуванні засобів, методів і схем ефективної корекції дисбіозу в поєднанні з різними соматичними хворобами. Це значно ускладнює клінічну оцінку кількісних і якісних змін у аутофлорі та їх нормалізацію.

Разом із тим, не можна заперечувати, що практично будь-які патологічні зміни в організмі супроводжуються дисбіотичними порушеннями, які завжди асоційовані з розвитком чи посиленням імунодефіциту. Очевидно, основну хворобу і мікроекологічні та імунні порушення, які відбуваються на її фоні, необхідно розглядати як елементи єдиної патології, що потребує комплексної етіопатогенетичної терапії [18].

Дисбактеріоз необхідно розглядати як клініко-лабораторний синдром, який виникає при низці хвороб та клінічних ситуацій і характеризується змінами якісного і кількісного складу нормофлори певного біотопа, транслокацією різних її представників у нехарактерні біотопи, а також метаболічними й імунними порушеннями, які супроводжуються в частини пацієнтів клінічними симптомами [46].

Створюючи препарати для оздоровлення мікробної екологічної системи, необхідно брати до уваги важливість відновлення структури, складу і функціональної активності приєпітеліальної біоплівки, а також необхідність імунокорекції й усунення токсичних впливів, які зазвичай посилюються в біотопах при розвитку і поглибленні дисбіотичних розладів. Тому питання конструювання препаратів для оздоровлення мікробіоти заслуговує особливої уваги [105].

Одним із перспективних напрямів сучасної мікробіології та медицини є створення і впровадження в клінічну практику препаратів на основі живих клітин фізіологічних мікроорганізмів - пробіотиків [158].

Основоположником концепції пробіотиків став І.І.Мечников, який ще на початку ХХ століття запропонував практичне використання мікробних культур-антагоністів для боротьби з хвороботворними бактеріями, причому спосіб застосування був дуже простий: уживати кисломолочні продукти, збагачені культурою *Lactobacillus bulgaricus*, для профілактики різних хвороб [3]. Ідея І. І. Мечникова про тісний зв'язок між здоров'ям людини, станом її кишкової флори й імунітетом послужила підґрунтям для створення і розвитку наукових основ мікроекології людини та розробки широкого спектра біологічних способів, які

використовуються в профілактиці й лікуванні низки хвороб, асоційованих із мікроекологічними порушеннями [158, 139].

Янковський Д. С., Димент Г. С. (2005) стверджують, що у XXI столітті пробіотики замінять значну частину традиційних фармакологічних препаратів і займуть чільне місце серед ефективних і безпечних засобів зміцнення здоров'я людей [151].

Уперше термін «пробіотик» запропонували в 1965 р. D.M. Lilly та R.H. Stilwell. Вони мали на увазі речовини, які продукувалися одними мікроорганізмами для стимуляції росту інших [214]. Пізніше стали говорити про пробіотики як про такі, що містять живі мікроорганізми з харчовою добавкою, що благотворно впливає на організм, сприяючи відновленню балансу кишкової мікрофлори [184]. За визначенням ВООЗ, «пробіотики – це живі мікроорганізми, які при застосуванні у відповідних кількостях проявляють благотворний вплив на здоров'я людини» [97].

Механізми дії пробіотиків можна розділити на три основні групи: 1) нормалізація кишкової мікрофлори шляхом запобігання адгезії та інвазії патогенних бактерій до слизової оболонки; 2) зміна середовища в кишечнику шляхом зниження рН; 3) модуляція місцевого і системного імунітету [203, 3].

Можливі шляхи впливу пробіотиків у порожнині рота такі: вироблення різних протимікробних речовин, таких як органічні кислоти, перекис водню і бактеріоцини; конкуренція з патогенними мікроорганізмами за ділянки прикріплення до слизової оболонки; модифікація параметрів навколишнього середовища порожнини рота шляхом зміни рН і окисно-відновного потенціалу, що послаблює життєздатність патогенних мікроорганізмів; стимуляція неспецифічного імунітету і зміна гуморальної та клітинної імунної відповіді. Для посилення позитивних ефектів часто використовують комбінацію пробіотичних штамів [160, 114, 85].

У стоматологічній практиці пробіотики застосовують для лікування карієсу, хвороб пародонта і галітозу. Зацікавленість стоматологів пробіотиками зумовлена їхньою здатністю до адгезії та колонізації різних тканин порожнини рота [248,

223]. Дія пробіотиків у шлунково-кишковому тракті базується на їх адгезії до слизової оболонки кишечника і перешкоджанні прикріпленню до неї патогенних мікроорганізмів. Ураховуючи цей факт, можна припустити, що і в ротовій порожнині пробіотики прикріплюються до поверхні зубів, убудовуються в біоплівки (або наліт) і конкурують із карієсогенними чи пародонтопатогенними мікроорганізмами [210].

Naukioja et al. [228] оцінили здатність різних пробіотиків, що використовуються в молочній промисловості, до виживання в ротовій рідині та адгезії до тканин порожнини рота (поєднання лакто- і біфідобактерій). Усі тестовані штами володіли високою життєздатністю. Однак ступінь адгезії до поверхонь зубів і слизової оболонки був різним і залежав від виду бактерій. Колонії лактобактерій мали вищу здатність до адгезії в порівнянні з колоніями біфідобактерій.

Krassé et al. [172], оцінюючи ефект *L.reuteri* щодо гінгівіту, виявили, що через 14 днів споживання пробіотика, введеного в жувальну гумку, в порожнині рота пацієнтів із гінгівітом середнього ступеня тяжкості з'явилися колонії *L.reuteri* і знизився індекс нальоту. Точні механізми дії *L.reuteri* залишаються нез'ясованими. Однак відомо, що: 1) *L.reuteri* секретують два бактеріоцини - реутерин і реутерициклін, які пригнічують ріст широкого спектра патогенів; 2) *L.reuteri* має виражену здатність адгезії до тканин організму, конкуруючи в цьому з патогенними бактеріями [199]; 3) протизапальна дія *L.reuteri* на слизову оболонку кишечника приводить до придушення секреції цитокінів, що може лежати в основі прямого й опосередкованого позитивного впливу цих бактерій на осіб із хворобами пародонта [239, 179].

До пробіотиків, які містять *Lactobacillus reuteri*, належить препарат «БіоГая» фірми «Delta Medical» (Швеція). «БіоГая містить» 100 млн. живих активних *L. Reuteri Protectis*. Бабанина С.М. і співавт. [6] вивчали клінічну ефективність пробіотика «БіоГая» для корекції мікробіоценозу та імунного статусу дітей, хворих на гострий герпетичний стоматит. Використання пробіотика «БіоГая» сприяло підвищенню ефективності лікування і швидшому клінічному

одужанню, що проявилось в скороченні термінів лікування на 60%, значному зменшенні клінічних проявів хвороби і потреби в інтенсивності, дозах і термінах застосування етіопатогенетичних засобів. Включення в комплексне лікування дітей із гострим герпетичним стоматитом препарату «БіоГая» сприяло нормалізації клітинного і гуморального імунітету за даними показників кількості Т-лімфоцитів, підвищенню вмісту Ig A і фагоцитарної активності лейкоцитів. Це свідчить про посилення першої лінії захисту організму від вірусів, що особливо важливо для дітей раннього віку, в яких специфічність імунних реакцій ще фізіологічно низька.

Riccia et al. [160] вивчили протизапальні ефекти *L.brevis* у пацієнтів із хронічним періодонтитом. Лікування, яке зводилося до розсмоктування пастилок із *L.brevis* протягом чотирьох днів, привело до поліпшення низки клінічних параметрів (індекс нальоту, індекс гінгівіту, кровоточивість при зондуванні) у всіх пацієнтів. Спостерігалось значне зниження рівня простагландину E₂ (ПГ E₂) і матриксних металопротеїназ (ММП). Автори припустили, що протизапальний ефект *L.brevis* пояснюється їхньою здатністю запобігати виробленню оксиду азоту, а виділення ПГ E₂ і активація ММП індукуються оксидом азоту.

Гришанин Г.Г. и соавт. запропонували спосіб лікування дисбіозу порожнини рота, який передбачає санацію порожнини рота, призначення протимікробних засобів і пробіотиків. На початку лікування отримують повні анатомічні робочі відбитки протезних лож верхньої та нижньої щелеп, виготовляють капи; потім видаляють зубні відкладення і м'який дентин, обробляють антисептиком ясенні кишені, каріозні порожнини додатково обробляють 20% розчином Хілака, висушують, наносять розчин азотнокислого срібла, а зверху – адгезив світлотвердіючого матеріалу, засвічують капи, обробляють антисептиком, вносять у них препарат «Метрогіл-дента» і накладають на протезні ложа на 3-6 діб; після цього капи заповнюють антигомтоксичним препаратом «Траумель С», і пацієнт користується ними протягом такого ж часу, одночасно препарат призначають внутрішньо; після цього заповнення кап змінюють на пробіотичну симбіонтну мікрофлору

мультипробіотиком «Симбітер-2» на 10-12 днів; при цьому капи знімають перед уживанням їжі, а завершують лікування вживанням симбіотичного кефіру протягом 7 днів.

Лепский В.В., Скиба В.Я. и др. [66] провели клінічні дослідження щодо визначення лікувально-профілактичної дії чищення зубів розробленою ними зубною пастою «Бактулін» у хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості. Зубна паста не містила бактерицидних засобів, замість них використовували біологічно активні добавки – пребіотик інулін і пробіотики – біфідобактерії та лактобацили. Результати клінічних досліджень свідчать про добрі протизапальний і гігієнічний ефекти, алергічних явищ не помічали. Лікувальну дію зубної пасти «Бактулін» автори пояснюють відновлювальною дією мікробіоценозу ротової порожнини, яка захищає від пародонтопатогенних бактерій, що підтверджується мікробіологічними дослідженнями.

Хоружая Р.Е. и др. [132] визначали ефективність лікування запальних хвороб пародонта пробіотиком «Споробактерин». Лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом було традиційним відповідно до протоколу надання стоматологічної допомоги [94], у основній групі пацієнтів додатково використовували пробіотик «Споробактерин». У процесі лікування і після проведеної терапії у всіх пацієнтів основної групи практично не виявляли побічних ефектів і ускладнень (наприклад, дисбіозу), терміни досягнутої ремісії достовірно подовжувалися.

Левицкий А.П. и др. [102] у експериментальних умовах вивчали лікувально-профілактичну дію ряду пребіотиків, таких як інулін із коріння цикорію; кальцикор (фруктоолігосахариди з коріння цикорію); ЕКСО (галактосахари з насіння сої); «Біокорн» (фруктоолігосахариди із зерен пшениці молочної стиглості); «Біотрит» (пробіотики з паростків пшениці); зубний еліксир "Біодент-4", що містить пребіотики з насіння сої, коренів цикорію і паростків пшениці; зубний еліксир "Ексодент-1", що містить пребіотики з насіння сої; зубні еліксири "Лізодент" і "Лізомукоїд", що містять лізоцим, при стоматитах, пародонтиті, гінгівіті, карієсі зубів, при переломах щелеп, при періодонтитах, а також при

патології печінки з дисбіозом. Усі випробувані пребіотики знижували ступінь дисбіозу в слизових оболонках порожнини рота (щока, язик, ясна) завдяки гепатопротекторній та мукопротекторній дії на тканини тонкої і товстої кишок. З усіх препаратів пребіотиків найефективнішим виявився "Біотрит", який знижував ступінь дисбіозу, головним чином за рахунок активації лізоциму та підвищення рівня антиоксидантної системи.

Слід визнати, що поряд з обвальним розширенням асортименту засобів терапії та профілактики мікроекологічних розладів, підходи до їх створення не завжди відповідають сучасним досягненням у галузі мікробної екології людини. Тому небагато біоценозвідновлювальних препаратів (пробіотики, пребіотики, синбіотики, нутріцевтики, продукти функціонального харчування, ентеросорбенти та ін.) відрізняються достатньою ефективністю. Не всі з цих препаратів є також безпечними для здоров'я окремих категорій пацієнтів, особливо дітей раннього віку, а застосування їх у багатьох випадках має хаотичний характер, не враховує ні особливості використовуваного препарату, ні індивідуальної характеристики кожного клінічного випадку. Відсутні також раціональні схеми комплексного використання засобів мікроекологічної терапії з різними механізмами дії при лікуванні пацієнтів різних клінік [105].

Клінічно доведена вища ефективність «живих» пробіотиків, які виробляються у вигляді суспензії бактеріальних клітин у спеціальному захисному середовищі. У пробіотичній суспензії різних ступенів концентрації бактерії перебувають у живій, біологічно активній формі та можуть виконувати свою дію негайно після вживання препарату.

Більшість пробіотиків випускають у ліофілізованій формі (порошки, таблетки, капсули, супозиторії). Недоліком ліофілізованих пробіотиків є значна втрата активності при сушінні та тривала реактивація в біотопах людини (8-10 і більше годин). За цей проміжок часу велика частина пробіотичних клітин може елімінуватися з організму, не встигнувши активізуватися.

В організмі людини екзогенна мікрофлора стикається з численними несприятливими умовами, сформованими як системою колонізаційної

резистентності макроорганізму (інгібітори травного тракту, інструменти імунної системи тощо), так і активною багатопопуляційною спільнотою індигенної мікрофлори. Унаслідок цього велика частина ліофілізованої мікрофлори, що надходить із пробіотиком per os, гине ще до реактивації.

Селекція штамів, резистентних до природних інгібіторів травного тракту, конструювання на їхній основі стійких мультикомпонентних спільнот, використання ефективних захисних середовищ і оптимальна концентрація клітин у препараті дозволяють відмовитися від необхідності ліофілізації пробіотиків. Рідка форма пробіотика активніша, життєздатніша в агресивних умовах травного тракту людини, не вимагає тривалої реактивації клітин. Пробіотик у рідкій формі - найзручніша дитяча формула препарату [145, 151, 105].

Отже, як видно з наведених даних, використання пробіотиків у комплексній терапії запальних хвороб порожнини рота і для профілактики стоматологічних хвороб досить ефективно. Але для лікування пародонтиту найбільш придатними й ефективними будуть «живі» пробіотики в рідкій формі з умістом симбіотичних штамів і можливо з додаванням пребіотиків.

На основі багаторічних теоретично-експериментальних досліджень група вчених під керівництвом доктора біологічних наук, професора Янковського Д.С. розробили серію мультипробіотиків нового покоління «Симбітер» [88, 148, 155, 146, 150, 154, 149].

Препарати групи «Симбітер» мають цілу низку переваг у порівнянні з іншими пробіотиками. До складу цих мультипробіотиків входять понад 14 штамів пробіотичних бактерій, які необхідні для мікробіоценозу кишечника (лактобактерії, біфідобактерії, пропіоновокислі та оцтовокислі бактерії та ін.) з високою концентрацією життєдіяльних клітин (10^{11-12} КУО/доз). Доведено, що застосування монопрепаратів менш ефективно, ніж призначення мультипробіотика, оскільки дефіцит одного з компонентів облігатної мікрофлори обов'язково призводить до ослаблення активності інших видів. Важливо зазначити, що всі бактеріальні штами взаємодіють між собою за типом

мутуалістичного симбіозу, тобто взаємно стимулюють розвиток і біологічну активність своїх симбіонтів [145, 152, 147, 151, 153].

На відміну від традиційної ліофілізованої форми більшості відомих пробіотиків «Симбітер» містить живі активні мікроорганізми, здатні ефективно конкурувати з умовно-патогенною флорою. Препарат не потребує додаткової активації, а починає проявляти свою дію одразу з ротової порожнини. «Симбітер» не містить штами *E. coli*, які здатні в деяких випадках набувати агресивних властивостей від інших потенціальних патогенів свого чи близького виду, що суттєво покращує профіль безпеки препарату [10].

Необхідно вказати, що «Симбітер» характеризується високими вітамінсинтезуючими і ферментативними властивостями. Цей мультипробіотик має високий ступінь стійкості до низки шкідливих факторів (антибактеріальні агенти, секрети органів травлення, зміни умов існування та ін.) [88, 150, 151].

Мультипробіотик «Симбітер» сприяє прискоренню процесу відновлення складу і функціональної активності нормобіоценозу, активній елімінації інфекційних агентів, зниженню частоти побічної дії медикаментозної терапії, швидкому усуненню клінічних симптомів хвороби та поліпшенню показників імунологічного захисту організму. Розширення профілактичного застосування мультипробіотиків сприяє покращенню здоров'я населення за рахунок запобігання розвитку багатьох сучасних хвороб [146].

Нині мультипробіотики групи «Симбітер» уже визнані як універсальні препарати для профілактики й усунення дисбіозів різних ступенів тяжкості в дітей і дорослих усіх вікових груп [83].

Отже, проаналізувавши стан проблеми етіопатогенетичного лікування запальних хвороб тканин пародонта й експериментально-клінічні дослідження вітчизняних і зарубіжних учених щодо використання пробіотиків у лікуванні стоматологічних хвороб, ми дійшли висновку, що питання лікування і профілактики хронічного генералізованого пародонтиту мультипробіотиками групи «Симбітер» залишається недостатньо вивченим.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні методи дослідження

Дослідження виконано на 46 статевозрілих щурах-самцях лінії «Wistar» масою 180-220 г. Матеріалом для експериментальної роботи були тканини пародонта тварин.

Експериментальні дослідження проводили на базі наукової лабораторії кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» і навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Під час експериментів дотримувалися рекомендацій 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» (Стасбург, 1986) [47], постанови Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі [99], Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” № 3446 – IV від 21.02.2006 р. Біоетична комісія ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 116 від 04.06.2014 р.) порушень морально-етичних норм під час досліджень не виявила.

Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію [63]. Забій тварин здійснювали під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання.

Таблиця 2.1

Поділ експериментальних тварин на групи

Групи тварин	Кількість тварин
1. Контроль	12
2. Омепразол 28 діб	17
3. Омепразол + «Симбітер омега» 28 діб	17

Перша група тварин слугувала контролем. Їм протягом 28 діб вводили один раз за добу внутрішньоочеревинно 0,2 мл води для ін'єкцій. Тваринам другої групи щоденно протягом 28 діб внутрішньоочеревинно вводили омепразол (інгібітор протонної помпи – 0104, «Omeprazole», ANTRA: Gastrolac: H⁺/K⁺-ATP-ase inhibitor // “Sigma”, USA) дозою 14 мг/кг маси тіла, який розчиняли у 0,2 мл води для ін'єкцій. Тваринам третьої групи щоденно протягом 28 діб вводили омепразол та «Симбітер омега» (0,14 мл/кг маси тіла перорально). Щурів зі спонтанним пародонтитом у дослідження не брали.

Мультипробіотик «Симбітер омега» розроблений вітчизняною науково-виробничою компанією “О.Д. Пролісок”. До його складу входять 18 штамів пробіотичних бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* і *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 і омега-6 полієнових незамінних жирних кислот. Пробіотична активність препарату зумовлена високою антагоністичною активністю відносно широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, синтезом вітамінів, коротколанцюгових жирних кислот, екзополісахаридів, глікопептидів тощо. Мультипробіотик «Симбітер омега» містить у одній дозі (10 см³) не менше 2*10¹⁰ живих клітин пробіотичних бактерій і показаний дітям віком старше 3-х років і дорослим. До складу однієї дози «Симбітер омега» (10 см³) входить концентрована біомаса живих клітин симбіозу мікроорганізмів, КУО/см³, не

менше: лактобацили і лактококи – $1,0 \cdot 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії – $1,0 \cdot 10^9$, біфідобактерії – $1,0 \cdot 10^{10}$, оцтовокислі бактерії – $1,0 \cdot 10^6$.

2.2. Клінічні методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань ми проводили комплексне дослідження і лікування 86 хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості, хронічного перебігу. Для встановлення діагнозу і визначення ступеня тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту пацієнтів оцінювали за класифікацією хвороб пародонта, яку запропонував М.Ф. Данилевський у 1994 році і яка рекомендована для використання на Республіканській конференції стоматологів України в 1998 році [43, 42, 123].

Критеріями відбору пацієнтів були добровільна згода на лікування та участь у дослідженні, відсутність вираженої соматичної патології й алергічних хвороб, суворе виконання всіх приписів, вік від 18 до 50 років (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Критерії відбору пацієнтів для участі в дослідженні

Критерії включення	Критерії виключення
Добровільна згода на лікування та участь у дослідженні	Алергічна реакція на компонент, що входить до складу
Відсутність загальної соматичної патології	використовуваних препаратів
Вік від 18 до 50 років	Проведення антибіотикотерапії
	Вагітність і годування груддю

Залежно від клінічного діагнозу і способу лікування хворих розподілили на групи, які представлені в табл. 2.3.

Розподіл хворих на групи

Групи хворих	Кількість хворих
1. Контрольна	20
2. Хворі з хронічним генералізованим пародонтитом, які застосовували «Метрогіл-дента», «Фітодент»	15
3. Хворі з хронічним генералізованим пародонтитом, які застосовували «Симбітер ацидофільний концентрований»	15
4. Хворі з хронічним генералізованим пародонтитом, які застосовували «Симбітер омега»	36

1. Група практично здорових пацієнтів.

2. Пацієнти протягом 5 діб застосовували місцево гель «Метрогіл-дента» й ополіскувач порожнини рота «Фітодент».

3. Хворі, 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.

4. Хворі, які протягом 20 діб застосовували місцево за допомогою дентоальвеолярних кап на ніч мультипробіотик «Симбітер омега» (рис. 2.1).

Пацієнтам усіх груп проводили професійну гігієну порожнини рота.

Схема проведення:

1. Зрошення або полоскання порожнини рота розчинами антисептика (ополіскувача);
2. Визначення гігієнічних, гінгівальних і пародонтальних індексів;
3. Заповнення медичної картки і пародонтологічного протоколу;
4. Зняття м'якого нальоту щіточками і пастами відповідної зернистості: «Клінт», «Нюпро», «Проксит»;

5. Зняття пігментованого твердого нальоту за допомогою ультразвукового скелера;



Рис 2.1. а - модель для виготовлення індивідуальної зубоальвеолярної капи з валиком у ділянці шийок зубів для формування депонуючої зони (ліворуч); б – індивідуальна зубоальвеолярна капа (праворуч)

6. Зняття твердих зубних відкладень ультразвуковим методом з одночасною інстиляцією зубоясенних кишень антисептичним розчином і ручним методом за допомогою універсальних скелерів, кюрет;

7. Очищення міжзубних проміжків йоршиками, флосами; полірування штрипсами, флосами з пастою, лавсановими дисками, щіточками;

8. Полірування поверхні зубів за допомогою профілактичного наконечника, гумових чашок і фторовмісних паст для ідеального згладжування поверхні емалі й оголеного цементу кореня.

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», настоянка 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.

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* і *Lactococcus*, *Propionibacterium* і *Acetobacter*, які перебувають у симбіозі між собою. Пробіотична активність препаратів зумовлена високою антагоністичною активністю відносно широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, синтезом вітамінів, коротколанцюгових жирних кислот, екзополісахаридів, глікопептидів та ін. Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний концентрований» містить у одній дозі (10 см³) не менше 10¹² живих клітин пробіотичних бактерій. До складу однієї дози «Симбітер ацидофільний концентрований» (10 мл) входить концентрована біомаса живих клітин симбіозу мікроорганізмів, КУО/см³, не менше: лактобацили і лактококи – 6,0x10¹⁰, пропіоновокислі бактерії - 3,0x10¹⁰, біфідобактерії - 1,0x10¹⁰, оцтовокислі бактерії - 1,0x10⁶ [145].

Дослідження пацієнтів проводили відповідно до прийнятих у клініці методів оцінки стану тканин пародонта.

Оглядаючи хворих із запальними хворобами пародонта, застосовували загальноприйняті клінічні методи: вивчення анамнезу, визначення загального статусу хворого, дослідження тканин пародонта. Опитуючи хворого, з'ясовували скарги, давність захворювання, колишнє лікування, його характер і результати.

Анамнез охоплював відомості про перенесені та наявні хвороби, про спадковий фактор, шкідливі звички і професійну шкідливість.

У порожнині рота оглядали зуби, звертали увагу на їхню рухомість, оголення шийок і коренів, зубні відкладення, вид прикусу, аномалії положення зубів. Визначали наявність місцевих подразнювальних факторів тканин пародонта: каріозні порожнини, неповноцінні пломби, нераціонально виготовлені протези, аномалії прикусу і дефекти зубних рядів. Особливу увагу звертали на утворення й

інтенсивність відкладень зубного нальоту, зубного каменя, наявність скупченості зубів. Оглядаючи слизову оболонку ясен, визначали колір (гіперемія, синюшність), форму ясенного краю, щільність ясенних сосочків, глибину пародонтальних кишень; виявляли наявність набрякості, кровоточивості, десквамації, виразок.

Усі вищевикладені дані обстеження хворих реєстрували в медичній картці та спеціальному протоколі хворого з патологією пародонта.

Для виявлення характеру і поширеності запального процесу в пародонті, а також для визначення ефективності проведеного лікування використовували спеціальні методи дослідження: індексну оцінку і функціональні проби, що відображають стан тканин пародонта; рентгенологічний метод для визначення рівня деструктивних змін у альвеолярних відростках кісток. У роботі використовували пародонтальні індекси, які дозволяють дати кількісну характеристику клінічним проявам запалення пародонта.

Ступінь тяжкості генералізованого пародонтиту пацієнтів оцінювали за класифікацією хвороб пародонта М.Ф. Данилевського (1994), рекомендованою для використання на Республіканській конференції стоматологів України в 1998 році [43, 42, 123].

З метою об'єктивної оцінки стану тканин пародонта в пацієнтів усіх груп визначали гігієнічний індекс (ГІ) за Федоровим-Володкіною (1971), папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma (1960), гінгівальний індекс (проба Шіллера-Писарева), пародонтальний індекс (ПІ) за Russel (1956), індекс кровоточивості ясен (Sulcus Bleeding Index - SBI) за Н.Р. Mühlemann, А.С. Mazon (1985); для визначення гною в пародонтальних кишнях застосовували пробу Кетчке, глибину пародонтальних кишень вимірювали за допомогою градуйованого зонда, визначали ступінь патологічної рухомості зубів [42] (табл. 2.4).

Додаткові методи обстеження

Призначення методу дослідження	Назва дослідження
1. Індекс, що оцінює гігієнічний стан зубів	1. Гігієнічний індекс (ГІ) за Федоровим-Володкіною
2. Індeksi, що визначають наявність запалення	1. Гінгівальний індекс (проба Шіллера-Писарева) 2. Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma
3. Індeksi, що визначають поширеність та інтенсивність ураження пародонта	1. Пародонтальний індекс (ПІ) за Russel 2. Індекс кровоточивості ясен (Sulcus Bleeding Index - SBI) за Н.Р. Mühlemann, А.С. Mazor 3. Проба Кетчке для визначення гноетечі з пародонтальних кишень 4. Визначення рухомості зубів за А.І.Євдокимовим (1966)
4. Метод оцінки кісткової тканини	1. Ортопантомограма
5. Лабораторні методи дослідження	1. Біохімічні: 1.1. Методика визначення вмісту нітритів та активності NO-синтази за Hevel J.M. (1991) 1.2. Методика визначення загальної протеолітичної активності за Уголевим А.М. (1969) 1.3. Методика визначення антитриптичної активності за Веремеєнко К.Н. (1988) 1.4. Методика визначення вмісту молекул середньої маси за Габрієлян Н.І. (1983)

	<p>1.5. Методика визначення вмісту окисно-модифікованих білків за Дубініною Е.Е. (1995)</p> <p>1.6. Методика визначення активності орнітиндекарбоксилази методом Chinard у модифікації Храмова В.А. (1997)</p> <p>1.7. Методика визначення активності каталази за Королюк М.А. (1988)</p> <p>1.8. Методика визначення активності супероксиддисмутази за Брусовим О.С. (1976)</p> <p>1.9. Методика визначення вмісту ТБК-реактивів за Стальною І.Д. (1977)</p>
--	---

Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота ми використовували запропонований Ю.А. Федоровим і В.В. Володкіною (1971) гігієнічний індекс (кількісний і якісний), який визначають після забарвлення пристінкової поверхні шести нижніх фронтальних зубів розчином Шіллера-Писарева. При цьому зубний наліт (бляшки) забарвлюється в темно-коричневий колір. Гігієнічний стан оцінюють за п'ятибальною системою: забарвлення всієї поверхні коронки зуба – 5 балів, $\frac{3}{4}$ поверхні – 4 бали, $\frac{1}{2}$ поверхні – 3 бали, $\frac{1}{4}$ поверхні – 2 бали, відсутність забарвлення – 1 бал. Індекс обчислюють за формулою:

$$K_{\text{сер.}} = \frac{\text{Сума показників}}{\text{Кількість зубів (6)}} \cdot 100.$$

Індекс гігієни оцінюють таким чином: 1,1-1,4 бала – добрий стан (оптимальний); 1,5-1,8 – задовільний; 1,9-2,5 – незадовільний; 2,6-3,8 – поганий і 3,9-5 – дуже поганий.

Якісну оцінку гігієни порожнини рота проводять за такою схемою: інтенсивне забарвлення поверхні зуба – 3 бали, слабке – 2, відсутність

забарвлення – 1 бал. Отриману суму ділять на кількість зубів (6) за аналогічною формулою.

Для об'єктивної оцінки ступеня запалення ясен використовували папілярно-маргінально-альвеолярний (комірковий) індекс (РМА) в модифікації С. Parma (1960). Наявність запалення виявляють, змазуючи ясна біля всіх зубів водовмісним розчином: у разі запалення вони забарвлюються в різні відтінки коричневого кольору. Ясна розділяють на три відділи: міжзубні ясенні сосочки (Р), маргінальні ясна (М) і альвеолярні (коміркові) ясна (А). Запалення ясенного сосочка оцінюють у 1 бал, маргінальних ясен (як тяжчий стан) - у 2 бали і запалення коміркових ясен – у 3 бали. Загальний індекс РМА потім обчислювали за формулою:

$$РМА = \frac{\text{Сума показників}}{\text{ЗЧкількість зубів}} \cdot 100.$$

Кількість зубів, біля яких визначають індекс, залежить від віку пацієнтів: у 6-11 років кількість зубів у нормі - 24; у 12-14 років – 28; у 15 років і старше – 28 або 30. Індекс РМА чутливий до найменших змін клінічної картини захворювання і добре відображає його динаміку й ефективність проведеного лікування.

Проба Шіллера-Писарева ґрунтується на прижиттєвому забарвленні глікогену ясен водовмісними розчинами. У разі запалення в яснах скупчується глікоген, який забарвлюється йодом у коричневий колір. Тому запалені ясна набувають різних відтінків – від жовто-коричневого до темно-коричневого.

Пародонтальний індекс (A.L. Russel, 1956) ураховує низку показників: тяжкість гінгівіту, наявність пародонтальних кишень, рухомість зубів, деструкцію кісткової тканини тощо. Він містить у собі зворотні та незворотні компоненти захворювання пародонта. У формулі зубів біля кожного зуба виставляють цифри, які відображають стан пародонта: 0 – відсутність запалення ясен, порушень будови і функцій пародонта; 1- легкий ступінь гінгівіту, незначне запалення ясен, яке не оточує зуб циркулярно; 2 – гінгівіт, запалення ясен поширене навколо зуба, але без порушення зубоепітеліального прикріплення (пародонтальна кишень відсутня); 4 – наявність початкового ступеня резорбції верхівок міжальвеолярних

перегородок, яке виявляється на рентгенологічному дослідженні; 6 – гінгівіт з утворенням пародонтальної кишені, яка не досягає альвеолярного гребеня, але без видимих порушень функцій пародонта, зуб нерухомий; 8 – виражена деструкція тканини пародонта із втратою жувальної функції, зуб легко рухомий і може зміщуватися. В останньому випадку рентгенологічно виявляють значну атрофію міжальвеолярних перегородок у межах половини і більше їхньої висоти з утворенням кісткових кишень. Обчислюючи індекс, суму всіх оцінок ділять на кількість обстежених зубів.

Для визначення індексу обстежують усі зуби, крім третіх великих кутніх зубів, підсумовують значення індексів і ділять на кількість обстежених зубів. Значення індексу в межах від 0 до 0,1-0,2 відповідають клінічно незміненим яснам; 0,1-1 – легкому гінгівіту, 0,5-1,9 – початковому та I ступеню генералізованого пародонтиту; 1,5-4,0 - II ступеню генералізованого пародонтиту; 4,0-8,0 - III ступеню генералізованого пародонтиту. Значення індексу від 0,7 до 1,9 відображає зворотні, а вищі значення індексу – незворотні (деструктивні) зміни в пародонті.

Індекс кровоточивості ясен (Sulcus Bleeding Index - SBI) за H.R. Mühlemann, A.S. Mazon (1985) визначають у ділянці 14, 22, 26 і 34, 42, 46 зубів за допомогою гудзикуватого зонда. Його вводять у ясенну борозну обстежуваного зуба і, перемішуючи кінчик зонда від медіальної до дистальної стінки, визначають наявність чи відсутність кровоточивості при травмуванні ясен зондом. Застосовують відповідну шкалу (H.R. Mühlemann, S. Son, 1971) індексної оцінки стану тканин ясен і кровоточивості в балах:

- 0 – запалення ясен і кровоточивість при зондуванні відсутні;
- 1 – зовнішній вигляд ясен не змінений, кровоточивість у ясенній борозні при обережному зондуванні гудзикуватим зондом;
- 2 – незначна гіперемія ясен, кровоточивість при зондуванні;
- 3 – гіперемія і набряк ясен, кровоточивість при зондуванні;
- 4 – кровоточивість, гіперемія і виражений набряк ясен;
- 5 – кровоточивість, гіперемія, набряк, виразкування, утворення кишень тощо.

Для визначення гною в пародонтальних кишнях застосовували пробу Кетчке, використовуючи такий розчин: бензидину 0,5 г, поліетиленгліколю 10 г, оцтової кислоти (1: 1000) 15 мл. Одну краплю цього розчину змішували з 1 краплею 3% перекису водню і вводили в пародонтальну кишню на турунді - відбувалося фарбування турунди в колір від зеленого до блакитного залежно від кількості гною в кишні. Оцінку проби визначали як непофарбовану турунду і пофарбовану в зелений, блакитно-зелений, блакитний колір.

З метою виявлення пародонтальних кишень і визначення їхніх розмірів проводили обережне ретельне зондування ясенної борозни. Глибину кишні вимірювали вздовж вертикальної осі зуба зі щічної, язикової та контактних поверхонь пародонтальним градуйованим зондом. Усього проводили 6 вимірювань (по три з язикової та вестибулярної поверхонь). При цьому враховували тільки дані вимірювань у найглибшій ділянці. Глибину кишні вимірювали з метою діагностики і для обґрунтованого вибору методу лікування.

Рухомість зубів визначали за допомогою стоматологічного пінцета. За А.І. Євдокимовим (1966) розрізняли три ступені рухомості. При першому зуб зміщується в передньо-задньому напрямку на 1 мм відносно коронки сусіднього зуба; при другому ступені - більш ніж на 1 мм у передньо-задньому напрямку або стає рухомим у медіодистальному напрямку; при третьому ступені приєднується рухомість зуба і у вертикальному напрямку.

Для оцінки стану кісткової тканини альвеолярного відростка пацієнтам проводили панорамну ортопантомографію, яка дозволяє підтвердити клінічний діагноз захворювання.

Біохімічні дослідження проводили на базі кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». У ролі біоматеріалу для досліджень використовували ротову рідину.

Усі пацієнти заздалегідь були ознайомлені з умовами здачі біоматеріалу. За 30 хвилин до процедури здачі ротової рідини необхідно було утриматися від чищення зубів, вживання їжі та пиття будь-яких рідин. Збір біоматеріалу

здійснювали в стоматологічному кабінеті безпосередньо самі пацієнти в спеціальні пробірки об'ємом 10 мл.

Кожна пробірка мала власний шифр, номер якої дублювався в протоколі пацієнта. Таким чином, увесь біоматеріал (ротова рідина) надалі надходив у лабораторію в зашифрованому вигляді. Після закінчення процедури пробірку поміщали для зберігання в морозильну камеру з температурою $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Транспортували біоматеріал у лабораторію в спеціальних термоконтейнерах при температурі $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.3. Біохімічні методи дослідження

У тканинах пародонта щурів оцінювали стан NO-ергічної системи (загальну активність NO-синтази, вміст нітрит-аніонів), загальну антитриптичну активність, процеси вільнорадикального окиснення, ступінь ендотоксикозу (вміст молекул середньої маси й окисно-модифікованих протеїнів), уміст вільного оксипроліну, глікозаміногліканів (ГАГ) і вільної фукози.

У ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості на стадії ремісії визначали активність каталази, супероксиддисмутази, NO-синтази, загальну протеолітичну активність, загальну антитриптичну активність, уміст NO_2^- , ТБК-реактантів, молекул середньої маси й окисно-модифікованих протеїнів.

Визначення активності NO-синтази [КФ 1.14.13.19] і вмісту нітритів. Активність NO-синтази визначали за різницею концентрації NO_2^- до і після інкубації гомогенату тканин пародонта щурів (ротової рідини пацієнтів) у середовищі, що містить аргінін (субстрат NO-синтази) та НАДФ відновлений. Концентрацію NO_2^- визначали шляхом утворення діазосполук у реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з α -нафтилетилендіаміном, унаслідок якої утворюються похідні червоного кольору (азобарвники). Інтенсивність забарвлення розчину при цьому буде пропорційна концентрації нітритів (Hevel J.M., 1991) [194].

Визначення протеїназно-інгібіторного потенціалу тканин пародонта щурів (ротової рідини пацієнтів). Протеїназно-інгібіторний баланс вивчали за показниками загальної протеолітичної активності (Уголев А.М., Тимофеев П.М.) [127] і загальної антитриптичної активності (Веремеєнко К.Н., 1988) [21]. Протеолітичну активність визначали за приростом вільного аміноазоту, який утворювався під час гідролітичного розщеплення білкових субстратів. Аміноазот у реакції з нінгідрином дає синє забарвлення, прямо пропорційне вмісту вільних амінокислот. Стандартом виступав гліцин. Активність протеїназ у гомогенаті тканин пародонта виражали в мкмоль/г*хв, а в ротовій рідині пацієнтів - у мкг/мл*хв. Визначення антитриптичної активності базується на вимірюванні різниці між активністю досліджуваної проби, яка містить певну кількість трипсину, та активністю проби, в якій наявні сироваткові чи тканинні інгібітори ферменту. Загальну антитриптичну активність у тканинах пародонта виражали в г/кг, а в ротовій рідині пацієнтів - у г/л.

Визначення вмісту молекул середньої маси. Уміст молекул середньої маси відображає ступінь ендогенної інтоксикації та є одним із критеріїв активації протеолітичних процесів. Уміст молекул середньої маси в тканинах пародонта щурів (ротовій рідині пацієнтів) визначали за допомогою спектрометрії депротейнізованого супернатанту, отриманого після осадження грубодисперсних білків розчином трихлороцтової кислоти при довжині хвиль 254 нм (Габриэлян Н.И., 1983) [27].

Визначення окиснювальної модифікації протеїнів у гомогенаті тканин пародонта щурів (ротовій рідині пацієнтів). Окиснювальну модифікацію протеїнів як інтегральний показник процесів вільнорадикального окиснення визначали за методикою Дубініної Е.Е. [45], принцип якої базується на спектрофотометричному аналізі карбонільних груп, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот, із використанням 2,4-динітрофенілгідразину.

Визначення вмісту вільного оксипроліну в тканинах пародонта щурів. Вільний оксипролін визначали методом Тетянець С.С. [124], який базується на

реакції пірол-2 карбонової кислоти, що утворюється при окисленні оксипроліну з парадиметиламінобензальдегідом. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком у мкмоль/г.

Визначення вмісту глікозаміногліканів у тканинах пародонта щурів. ГАГ визначали методом, який ґрунтується на нагріванні біологічних субстратів із концентрованою сірчаною кислотою, при якому вільні ГАГ, взаємодіючи з четвертинними амонійними солями і карбазолом, утворюють комплексні сполуки фіолетово-рожевого кольору. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком у мкмоль/г [141].

Визначення вмісту вільної фукози в тканинах пародонта щурів. Вільну фукозу досліджували методом П.Н. Шараєва и др. [78], принцип якого заснований на фотометричному визначенні хромогену, що утворюється в умовах послідовної дії на фукозу сірчаною кислотою, та солянокислим цистеїном. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком у мкмоль/г.

Визначення активності каталази [КФ 1.11.1.6]. Активність каталази в ротовій рідині пацієнтів визначали за Королюк М. А. и др., 1988 [59]. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл ротової рідини до 2 мл 0,003% розчину перекису водню. До контрольної проби замість ротової рідини вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли внесенням 1 мл 4% розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення розчину визначали при довжині хвилі 410 нм.

Визначення активності супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1]. За наявності СОД швидкість автоокиснення адреналіну в лужному середовищі знижується. Порівняння швидкості окиснення адреналіну за наявності СОД і без неї дає змогу оцінити активність СОД у дослідному зразку матеріалу [79].

2.4. Мікробіологічні методи дослідження

Мікробіологічні дослідження виконані на базі Харківського науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова МОЗ України відповідно до методичних рекомендацій [62].

Мікробіологічне дослідження вмісту пародонтальних кишень хворих проводили в усіх групах пацієнтів.

Забір матеріалу здійснювався вранці натщесерце, до процедури чищення зубів. Перед взяттям матеріалу для мікробіологічного дослідження хворому рекомендували прополоскати рот кип'яченою водою. Поверхню ясен і зубів обробляли слабким розчином перманганату калію, ізолювали і висушували ясна стерильними ватними тампонами. Місце взяття проби (в ділянці зубів із найвиразнішими ознаками запалення тканин пародонта) обробляли стерильними ватними тампонами, стерильними кюретами видаляли над'ясенні зубні відкладення. Потім здійснювали забір матеріалу за допомогою стерильного ендодонтичного паперового штифта №30. Штифт вводили в пародонтальні кишень на всю глибину і залишали на 10 секунд. Потім обережно витягували штифт, не допускаючи його контакту зі слиною, гноем чи слизовою оболонкою порожнини рота.

Для ідентифікації анаеробних мікроорганізмів фірма «Becton Dickinson» (США) виробляє набори дисків «Тахо anaerobe system». Якщо використання вказаних систем не забезпечує повну ідентифікацію виділених із клінічного матеріалу культур, використовують карбогідратні тести (Scott Laboratories, Fiskeville, RJ, США) і газорідинну хроматографію.

2.5. Математично-статистичні методи дослідження

Отримані результати експериментальних та клінічних 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 $p < 0,05$ [84, 106, 130]. У випадку, коли 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 Excel» для «Windows Professional», яка містила визначення середніх значень параметрів (M) і середньої похибки ($\pm m$).

РОЗДІЛ III

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ «СИМБІТЕР ОМЕГА»

3.1. Уміст мономерів макромолекул сполучної тканини пародонта й антитриптична активність у щурів за умов тривалого введення омепразолу та експериментальної корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»

Основу тканин пародонта складає сполучна тканина, тому її функціональний стан для підтримання гомеостазу дуже важливий.

Запальна реакція в сполучній тканині характеризується лімфогістіоцитарною інфільтрацією з наявністю плазматичних клітин. Важливу роль у процесі деструкції тканин пародонта відводять дії грамнегативної мікрофлори. Агресивність пародонтопатогенної мікрофлори пов'язують із наявністю в оболонці бактерій протеолітичних ферментів і ендотоксинів. Мікробні ферменти (гіалуронідаза, хондроїтинсульфатаза, протеаза, глюкуронідаза, колагеназа) викликають деполімеризацію протеогліканів та глікозаміногліканів основної речовини пародонта і порушення їх ресинтезу, внаслідок чого стає можливою інвазія ендотоксинів у тканини [55, 49]. У відповідь на мікробну інвазію з гранул поліморфноядерних лейкоцитів вивільняються активні антибактеріальні речовини, дія яких спрямована не тільки на знищення інфекційних агентів, а і на руйнування інтрацелюлярного матриксу тканин ясен.

Отже, пародонтопатогенні бактерії під'ясенного нальоту, які викликають і підтримують запальний процес, можуть бути безпосередньою причиною

деструкції тканин пародонта. Але вони зумовлюють руйнування тканин і побічно, за допомогою складної стимуляції великої групи протеолітичних ферментів, здатних руйнувати позаклітинний матрикс сполучної тканини і кістки.

З огляду на це особливе значення має сімейство цинковмісних ферментів - більше 20 матричних металопротеїназ (ММП) [24]. До ММП належать желатинази, колагенази, стромалізени, матрилізени й інші ферменти.

Бактеріальні продукти безпосередньо стимулюють макрофаги до вироблення молекул-попередників (пре-ММП). Макрофаги синтезують і виділяють прозапальні цитокіни і медіатори IL-1, TNF- α або PG E₂, які стимулюють клітини сполучного епітелію, фібробласти та васкулярні ендотеліоцити до посиленого синтезу і секреції ММП – розвивають генетично детерміновану деструктивну активність. Водночас стають активними й інші речовини (фактори росту, гормони), які побічно впливають на синтез ММП та інгібіторів (ТІМП - тканинний інгібітор металопротеїназ).

У нормі позаклітинний матрикс сполучної тканини постійно оновлюється. Регуляторні механізми забезпечують рівновагу між деструкцією і синтезом, тобто гомеостаз тканини. У разі запалення, особливо при пародонтиті, ця рівновага зрушується на користь катаболічних ферментів [87].

Глікозаміногліканам (ГАГ) відводять важливу роль у захисній функції епітелію ясен, особливо щодо проникнення інфекції та токсинів у підлеглі тканини.

Глікозаміноглікани - це лінійні негативно заряджені гетерополісахариди, небілкові компоненти протеогліканів. Фукоза входить до складу олігосахаридних ланцюгів глікопротеїнів сполучної тканини пародонта. Активація катаболізму сполучнотканинних структур проявляється підвищенням умісту мономерів глікопротеїнів та протеогліканів у тканинах і рідинах організму [50, 129].

Нами встановлено, що вміст ГАГ у м'яких тканинах пародонта щурів в умовах тривалого введення омепазолу підвищився в 1,37 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 днів на тлі омепазол-індукованого гіпоацидитету сприяло вірогідному зниженню

вмісту ГАГ у м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Уміст ГАГ і фукози в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу та корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»,
($M \pm m$)**

Групи тварин	Уміст ГАГ, мкмоль/г	Уміст фукози, мкмоль/г
1. Контроль (n=12)	1,117±0,067	1,757±0,259
2. Омепразол 28 діб (n=17)	1,526±0,106	1,219±0,333
3. Омепразол + «Симбітер омега» 28 діб (n=17)	0,809 ± 0,016	1,091 ± 0,843
Статистичний показник	$P_{1-2} < 0,05$, $P_{1-3} < 0,05$, $P_{2-3} < 0,05$,	$P_{1-2} > 0,05$, $P_{1-3} < 0,05$, $P_{2-3} < 0,05$,

Примітка: n – кількість тварин.

Досліджуючи вміст вільної фукози в м'яких тканин пародонта за умов омепразол-індукованого гіпоацидитету, ми отримали такі результати: застосування мультипробіотика «Симбітер омега» знизило в 1,61 разу ($p < 0,05$) уміст фукози в тканинах пародонта на 28 день експерименту порівняно зі щурами контрольної групи та в 1,97 разу ($p < 0,05$) - порівняно зі щурами без корекції (табл. 3.1).

Таким чином, в умовах тривалого введення омепразолу в тканинах пародонта щурів відбувається деполімеризація глікопротеїнів і протеогліканів. Мультипробіотик «Симбітер омега» запобігає катаболізму білків сполучної тканини пародонта за умов тривалого пригнічення шлункової секреції.

Колаген – основний структурний білок міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонта. Одним із ферментів, які беруть активну участь у деструкції тканин пародонта, є колагеназа. Найвища активність її виявлена в ясенній рідині.

Колагенолітична активність умісту пародонтальних кишень залежить від тяжкості пародонтиту і виснаження запасів ендогенних інгібіторів. Важливу роль у ступені активності колагенази відіграє мікрофлора під'ясенної ділянки, зокрема *Porphyromonas gingivalis*.

Одним з основних показників метаболізму колагену є вміст вільного оксипроліну. Близько 20% оксипроліновмісних пептидів, які вивільнюються з колагенових молекул, екскретуються з сечею. Тільки 1% оксипроліну сечі міститься у вільному вигляді, інші 99% є компонентами пептидів. Тому підвищення рівня вільного оксипроліну свідчить про активацію колагенолізу.

Таблиця 3.2

Уміст вільного оксипроліну в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу та корекції мультипробіотиком «Симбітер омега», ($M \pm m$)

Групи тварин	Уміст оксипроліну, мкмоль/г
1. Контроль (n=12)	3,292±0,142
2. Омепразол 28 діб (n=17)	6,151±0,205
3. Омепразол + «Симбітер омега» 28 діб (n=17)	4,140 ± 0,150
Статистичний показник	$P_{1-2} < 0,05$, $P_{1-3} < 0,05$, $P_{2-3} < 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

Уміст оксипроліну в м'яких тканинах пародонта при 28-денному введенні омепразолу підвищився в 1,87 разу ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Аналізуючи вміст оксипроліну в м'яких тканинах пародонта щурів за умов використання мультипробіотика «Симбітер омега» на тлі тривалого гіпоацидитету, спостерігали зниження його вмісту порівняно з тваринами без корекції в 1,49 разу ($P < 0,05$) (табл. 3.2).

Таким чином, за умов тривалого введення омепразолу відбувається

активація катаболізму макромолекул сполучної тканини пародонта щурів, про що свідчить вірогідне зростання вмісту ГАГ і вільного оксипроліну. Уведення щурам мультипробіотика «Симбітер омега» запобігало деполімеризації протеогліканів, глікопротеїнів і колагену в умовах тривалого гіпоацидитету, про що свідчить вірогідне зниження вмісту ГАГ, вільної фукози й оксипроліну в тканинах пародонта щурів у порівнянні з тваринами, яким моделювали омега-3-індукований дисбіоз без корекції.

Процеси ремоделювання і руйнування - це важлива складова фізіологічних процесів, які відбуваються в міжклітинній речовині. Їм належить вагомий внесок у запуск і перебіг запалення пародонта, бо вони впливають одночасно на багато факторів: синтез і розпад міжклітинної речовини, активацію і деградацію антимікробних пептидів дефензинів, активацію і деградацію хемокінів і цитокінів, рецепторів та інших типів білків [222, 260, 107, 221]. Як уже зазначалося, деструкція тканин підтримувального апарату зуба внаслідок деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу в першу чергу викликається активністю матриксних металопротеїназ (ММП) [255, 225, 227]. Натепер відомо, що ММП залучаються і контролюють цілу низку клітинних процесів: проліферацію, адгезію, міграцію, диференціацію й апоптоз [182, 167, 226, 1, 98]. Тому протеїназно-інгібіторний потенціал відіграє надзвичайно важливу роль у запальному процесі тканин пародонта й визначальну в катаболізмі білків.

На посттрансляційному рівні у фізіологічних умовах відомі два основні шляхи регуляції активності ферментів: 1) протеолітична активація зимогенів шляхом обмеженого протеолізу; 2) вплив інгібіторів.

Регуляція на посттрансляційному рівні - це перш за все активація проферменту, яка може відбуватися або ступенево (особливо це характерно для мембранозв'язаних проферментів), або за cystein-switch механізмом [77].

Тканинні інгібітори (ТІМП) – це сімейство білків, які пригнічують активність ММП, що синтезуються клітинами сполучної тканини і лейкоцитами за рахунок утворення міцних нековалентних комплексів із ММП. Спочатку вони

були виявлені як інгібітори колагенази в сироватці крові та в очищеному від фібробластів середовищі [258, 265, 268].

У людини відомі чотири типи інгібіторів ММП: ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3 і ТІМП-4 [165]. ТІМП-1 і ТІМП-3 - це глікопротеїни, а ТІМП-2 і ТІМП-4 не містять у своєму складі вуглеводів. Білки ТІМП гомологічні один одному і складаються зі 184-194 амінокислотних залишків, серед яких виділяють 12 консервативних Cys.

ТІМП пригнічують активність ММП у співвідношенні 1:1, безпосередньо взаємодіючи з активним центром ММП. Однак, крім ТІМП, є інші білки і механізми, що дозволяють інгібувати ММП. Наприклад, α 2-макроглобулін найважливіший для інгібування ММП у синовіальній рідині. RECK (індукуючий реверсію, збагачений цистеїном білок із мотивом Kazal) становить собою надзвичайно ефективний інгібітор ММП-9, іммобілізований на поверхні плазматичної мембрани фібробластів [180].

ТІМП-1 відомий як найважливіший інгібітор колагенази-1. У плазмі ТІМП-1 міститься у двох формах: вільній і зв'язаній, утворюючи комплекси з металопротеїназами: з ММП-1 (колагеназою-1), ММП-2 (желатиназою А), латентною й активною формами ММП-9 (желатиназою В), ММП-3 (стромілізином-1) [267].

Важлива біологічна функція ТІМП-1 і ТІМП-2 - це гальмування здатності клітин до подолання епітеліальних бар'єрів, що особливо яскраво проявляється в їхній протидії інвазіям і метастазуванню пухлинних клітин. ТІМП-1 і ТІМП-2 також уповільнюють процес ангиогенезу. ТІМП-3 був виявлений тільки в екстрацелюлярному матриксі та може вважатися маркером завершальної стадії його диференціювання. ТІМП-4 бере участь у збереженні цілісності екстрацелюлярного матриксу [267].

Характеризуючи роль експресії та активації ММП у прояві їхньої активності, потрібно зазначити, що в нормі тканини не містять активної ММП, а їхні попередники накопичуються на мінімальному рівні [202]. Таким чином, обидві стадії регуляції необхідні для накопичення в тканині активної форми матриксинів.

Досліджуючи загальну антитриптичну активність у м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого гіпоацидитету, ми встановили, що на 28 добу введення омепразолу активність достовірно знизилася в 1,22 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 днів на тлі омепразол-індукованого гіпоацидитету сприяло вірогідному зниженню загальної антитриптичної активності в м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції в 10,8 разу (табл. 3.3).

Аналізуючи застосування мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 днів на тлі довготривалого введення омепразолу, можна стверджувати про активацію протеолітичних ферментів. Це свідчить про активацію захисту тканин від бактеріальної інвазії шляхом активації дефензинів, репарацію ушкоджень епітелію й активацію процесів ангиогенезу. Як відомо, ангиогенез охоплює стадії руйнування базальної мембрани, міграцію ендотеліоцитів до периваскулярного матриксу, їх проліферацію і формування нових капілярів. Важливу роль у процесі

Таблиця 3.3

Загальна антитриптична активність у м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу і корекції мультипробіотиком «Симбітер омега», ($M \pm m$)

Групи тварин	Антитриптична активність, г/кг
1. Контроль (n=12)	39,798 \pm 0,542
2. Омепразол 28 днів (n=17)	32,503 \pm 0,961
3. Омепразол + «Симбітер омега» 28 днів (n=17)	3,010 \pm 0,050
Статистичний показник	$P_{1-2} < 0,05$, $P_{1-3} < 0,05$, $P_{2-3} < 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

ангиогенезу відіграє протеоліз [1]. Міграції ендотеліальних клітин передують їх проліферація і протеоліз білків екстрацелюлярного матриксу. Протеоліз важливий і в підтриманні ангиогенного балансу, який регулюється шляхом активації

ангіогенних цитокінів (TNF- α і VEGF) або генерації антиангіогенних пептидів через обмежений протеоліз інших білків, наприклад, синтез ангіостатинів, які є продуктом протеолізу колагену XVIII типу.

Протеоліз відіграє важливу роль у регуляції міграції клітин, наприклад, у зону запалення – лейкоцитів, нейтрофілів і макрофагів. Відбувається перехід від адгезивного до міграційного фенотипу: активується моторна функція цитоскелета, модулюються сайти адгезії на поверхні клітинних мембран, модифікуються бар'єрні властивості екстрацелюлярного матриксу, утворюються хемоатрактанти, які задають напрямок руху. Розвивається процесинг цитокінів і факторів росту, які регулюють диференціацію, проліферацію й апоптоз клітин.

3.2. Активність NO-синтази і вміст нітрит-аніонів у тканинах пародонта за умов тривалого введення омепазолу й експериментальної корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»

Оксид азоту (NO) - один із найважливіших біологічних медіаторів, який бере участь у широкому спектрі фізіологічних і патофізіологічних процесів. Він утворюється з амінокислоти L-аргінін під дією NO-синтази за участю нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД(Ф)Н Н⁺) і низки інших кофакторів. Диференціюють конститутивні ізоформи (ендотеліальна і нейрональна), які залежать від концентрації Ca²⁺ в цитоплазмі і під їхнім впливом продукується невелика кількість NO [183], а також іNOS, при підвищенні експресії під дією низки факторів (зокрема ліпополісахариду пародонтопатогенних бактерій) продукує в сотні разів більшу кількість NO. Внутрішньосудинна доступність NO регулюється здебільшого рівновагою між синтезованим NO ендотелієм і його інактивацією еритроцитами. Поліморфізм проявів дії оксиду азоту пов'язаний із наявністю в організмі різних форм NO-синтази [109]. Установлено, що оксид азоту, який продукується за допомогою конститутивних NO-синтаз, бере участь у реалізації багатьох важливих фізіологічних функцій, таких як вазодилатація, нейротрансмісія, зниження агрегації тромбоцитів, реакції імунної системи,

регуляція тонузу гладких м'язів. Синтез індукцйбельної NO-синтази в макрофагах та інших клітинах - це основа неспецифічної резистентності організму. Установлено, що саме індукцйбельна NO-синтаза й оксид азоту, який утворюється під її впливом, відіграють провідну роль у зниженні активності бактеріальних клітин, у тому числі пародонтопатогенних мікроорганізмів [65]. Крім того, NO бере участь у процесах проліферації, cell-to-cell contacts, регуляції кров'яного тиску шляхом впливу ендотелій-залежних вазодилататорів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну), перешкоджаючи надмірному впливу вазоконстрикторів (ангіотензин-II, тромбоксан A2) [75]. Крім того, NO, що продукується ендотелієм, впливає на мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, кількісний і якісний склад еритроцитів, визначає в'язкість крові [92].

Відкриття протягом останніх років можливості власного синтезу NO в мітохондріях, зумовленого роботою мітохондріальної NO-синтази і нітрит/нітрат – редуктазною здатністю компонентів електронно-транспортного ланцюга, переконливо доводить важливість оксиду азоту в регуляції функціонування мітохондрій [263].

Біологічна активність мітохондрій істотно залежить від змін концентрації Ca^{2+} в цитозолі та матриксі. Іони кальцію відіграють роль активаторів мітохондріальних дегідрогеназ і регулюють функціонування електронно-транспортного ланцюга. Ca^{2+} забезпечує нормальне функціонування відповідних підтипів калієвих каналів у мітохондріях, які важливі для передачі сигналів та осморегуляції для органел [232].

Доведена роль мітохондрій як депо іонів кальцію в клітинах. Наводяться переконливі докази ключового їх значення в термінації кальцієвого сигналу, зокрема клітин гладеньких м'язів.

Надмірне підвищення концентрації Ca^{2+} в матриксі, яке є однією з причин і супроводжує мітохондріальну дисфункцію, викликає незворотну і тривалу деполяризацію внутрішньої мембрани мітохондрій, що призводить до апоптичної загибелі клітин [43].

Ця молекула може регулювати деформованість і агрегацію еритроцитів при ендотоксемії [209].

Важлива і реакція взаємодії NO з супероксиданіоном з утворенням пероксинітритів, а потім пероксиазотистої кислоти – HOONO, яка перетворюється в діоксид азоту й особливо активний гідроксильний радикал. Це призводить до шкідливих наслідків: порушення ендотелій-залежної вазодилатації, що супроводжується недостатньою перфузією пародонта, і до системної артеріальної гіпертензії. Гідроксильний радикал чинить потужну ушкоджувальну дію на клітини і поглиблює запалення [126]. Відповідно до останніх досліджень пероксинітрит знижує активність синтезу простацикліну й ендотеліального NO, таким чином обмежуючи ефективність ендотеліальних факторів захисту [104].

За судинною теорією патогенезу генералізованого пародонтиту (О.І. Євдокимов, 1966), мікроциркуляторне русло пародонта зазнає таких же змін, що і в разі атеросклерозу судин інших органів [55, 123]. Оксид азоту має антиатерогенні властивості, які реалізує за рахунок інгібування міграції та проліферації гладком'язових клітин, тобто утворення неоінтимі і гіпертрофії судин. NO блокує також експресію адгезивних молекул ендотелію - ICAM-1, VCAM-1, E-селектину і хемотаксичних пептидів моноцитів; зменшує агрегацію, прилипання й інфільтрацію судинної стінки нейтрофілами і моноцитами. Більше того, NO гальмує агрегацію й адгезію тромбоцитів. Таким чином, оксид азоту перешкоджає розвитку запалення й атеросклеротичному процесу в судинній стінці [2].

Досліджуючи NO-ергічну систему м'яких тканин пародонта за умов омепразол-індукованого гіпоацидитету, ми отримали такі результати (табл. 3.4): активність NO-синтази 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 активність NO-синтази в 8,64 разу ($p < 0,05$) у тканинах пародонта на тлі тривалого введення омепразолу порівняно зі щурами без корекції. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» у щурів з омепразол-індукованим гіпоацидитетом сприяло

вірогідному підвищенню вмісту нітрит-аніонів у тканинах пародонта в порівнянні з тваринами без корекції.

Таблиця 3.4

Активність NO-синтази і вміст NO₂⁻ в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу та корекції мультипробіотиком «Симбітер омега», (M±m)

Групи тварин	Активність NO-синтази, нмоль [NO ₂]/г*хв.	Уміст NO ₂ ⁻ , ммоль/г
1. Контроль (n=12)	0,123±0,020	0,062±0,012
2. Омепразол 28 діб (n=17)	0,103±0,031	0,066±0,010
3. Омепразол + «Симбітер омега» 28 діб (n=17)	0,89 ± 0,047	0,208 ± 0,006
Статистичний показник	P ₁₋₂ >0,05, P ₁₋₃ <0,05, P ₂₋₃ <0,05,	P ₁₋₂ >0,05, P ₁₋₃ <0,05, P ₂₋₃ <0,05,

Примітка: n – кількість тварин.

Отже, в умовах тривалого введення омепразолу з корекцією мультипробіотиком «Симбітер омега» підвищилися загальна активність NO-синтази і вміст нітрит-аніонів у тканинах пародонта щурів.

3.3. Уміст окисно-модифікованих білків і молекул середньої маси в тканинах пародонта за умов тривалого введення омепразолу й експериментальної корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»

Вільнорадикальні процеси - це загальнобіологічний механізм захисту й ушкодження тканин. У нормі вони беруть участь у енергетичних процесах, у транспортуванні електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, проліферації та диференціації клітин, у регуляції активності ферментів та ін. Крім того, вільнорадикальні процеси - необхідна ланка будь-якого запалення, що пов'язано з

продукуванням фагоцитами активних форм кисню. Ця еволюційно вироблена секреторна функція фагоцитів необхідна для знищення бактерій, однак різке посилення споживання кисню в процесі фагоцитозу призводить до того, що замість відновлення O_2 до H_2O лейкоцити зазвичай генерують активні форми кисню. Надлишок активних форм кисню ініціює вільнорадикальне перекисне окиснення ліпідів, що ушкоджує тканини, насамперед біологічні мембрани. За появи великої кількості вільних радикалів порушується транспортування електронів у мітохондріальному ланцюзі; роз'єднання окисного фосфорилування під дією перекисного окиснення ліпідів веде до глибокого дефіциту енергії; змінюються функції ферментів, вуглеводів і білків, у тому числі білків ДНК і РНК. Унаслідок цього клітина втрачає регуляторні функції, утворюються аномальні білки і стимулюються, окрім прямої ушкоджувальної дії, вторинні деструктивні процеси. Глибокі порушення мембранної, а згодом - і тотальної архітектоніки клітини призводять до її загибелі. Цей процес називають оксидативним стресом [91].

Ліпополісахаридні антигени одного з основних бактеріальних антигенів при пародонтиті - *Porphyromonas gingivalis* можуть сенсibiliзувати поліморфноядерні лейкоцити до впливу активаторів, що призводить до аномально високої та тривалої генерації вільнорадикальних продуктів.

Респіраторний «вибух» у поліморфноядерних лейкоцитах, що виникає при їх адгезії на судинний ендотелій, визначає цитотоксичність поліморфноядерних лейкоцитів відносно прилеглих тканин у хворих на пародонтит.

Перекиси ліпідів відіграють важливу роль у розвитку уражень пародонта шляхом як прямої дії на тканини, що оточують зуб, із подальшим розвитком атрофії альвеолярного відростка, так і опосередковано внаслідок зміни якості слини через порушення ферментовидільної функції слинних залоз [69].

У наш час доведено, що рівновагу між інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів та активністю антиоксидантного захисту в організмі визначає реалізація складних, життєво важливих мембранозахисних механізмів клітинного

метаболізму різних тканин. Процеси вільнорадикального окиснення можуть посилюватися багатьма екзо- й ендогенними чинниками.

Найважливіший призвідний чинник - це виникнення мікроциркуляторних розладів різного генезу й ішемії в тканинах. У період, що передує ішемії, знижується рівень низькомолекулярних антиоксидантів, таких як глутатіон та інші низькомолекулярні тіоли, пригнічується активність антиоксидантних ферментів, що робить клітини особливо уразливими. В ішемізованих тканинах формується готовність продукувати вільні радикали, зокрема за рахунок підвищення активності ксантинооксидази і накопичення гіпоксантину - потужного прооксиданту [115].

Інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів призводить до зміни складу клітинної мембрани, порушення її проникності, дисбалансу електролітів у клітинах. Продукти перекисного окиснення ліпідів ушкоджують клітини ендотелію й інтими судин, супресорно впливають на вироблення простагландину 12, провокуючи спастичні реакції судин. Перекису ліпідів сприяють агрегація тромбоцитів і тромбоутворення за рахунок вивільнення з ендотелію тромбоцитоактивного фактора, що викликає накопичення адгезивних детермінантів на клітинах крові та їх масову адгезію на ендотелії. Це посилює мікроциркуляторні й реологічні розлади в тканинах, замикаючи хибне коло активації вільнорадикального окиснення [49].

Активация процесів вільнорадикального окиснення призводить до ендогенної інтоксикації та підвищення вмісту молекул середньої маси. Відомо, що ендотоксемія різного генезу супроводжується підвищенням концентрації молекул середньої маси, при цьому рівень молекул середньої маси корелює з тяжкістю захворювання [27].

Уміст молекул середньої маси в м'яких тканинах пародонта при 28-денному введенні омепазолу підвищився в 1,06 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 3.5). За використання мультипробіотика «Симбітер омега» на тлі омепазол-індукованого гіпоацидитету спостерігали зниження їхнього вмісту порівняно з тваринами без корекції в 2,61 разу ($p < 0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Уміст окисно-модифікованих білків і молекул середньої маси в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу та корекції мультипробіотиком «Симбітер омега», (M±m)

Групи тварин	Уміст окисно-модифікованих білків, у.о.	Уміст молекул середньої маси, у.о.
1. Контроль (n=12)	0,059 ± 0,008	0,174 ± 0,002
2. Омепразол 28 діб (n=17)	0,211 ± 0,007	0,185 ± 0,004
3. Омепразол + «Симбітер омега» 28 діб (n=17)	0,056 ± 0,003	0,071 ± 0,005
Статистичний показник	$P_{1-2}<0,05, P_{1-3}>0,05,$ $P_{2-3}<0,05,$	$P_{1-2}<0,05, P_{1-3}<0,05,$ $P_{2-3}<0,05,$

Примітка: n – кількість тварин.

Отже, застосування мультипробіотика «Симбітер омега» зменшує вільнорадикальне окиснення й ендотоксикоз, викликані довготривалим застосуванням інгібітора протонної помпи (табл. 3.5).

З таблиці 3.5 видно, що вміст окисно-модифікованих білків у м'яких тканинах пародонта щурів в умовах омепразол-індукованого гіпоацидитету на 28 добу 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 (табл. 3.5).

Таким чином, за умов довготривалого введення омепразолу в м'яких тканинах пародонта розвивається оксидативний стрес, про що свідчить вірогідне зростання вмісту окисно-модифікованих білків, а застосування мультипробіотика «Симбітер омега» сприяє пригніченню окиснення білків.

Отже, на підставі вивчення механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов довготривалого введення омепразолу доведена ефективність корекції їх мультипробіотиком «Симбітер омега», про що свідчать зниження активності протеолітичних, вільнорадикальних процесів, активація NO-системи і запобігання руйнуванню колагенових і неколагенових білків.

РОЗДІЛ IV

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ I-II СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ

4.1. Зміни пародонтальних індексів у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості

Усього в дослідженні брали участь 86 осіб віком від 29 до 50 років, з них 20 осіб - практично здорові люди без видимих клінічних змін у тканинах пародонта. З діагнозом «хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості на стадії ремісії» досліджено 66 осіб.

Діагноз «хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості на стадії ремісії» встановлювали на підставі характеру скарг і часу їх виникнення, клінічного огляду, додаткових методів дослідження.

Хворі з діагнозом «хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості на стадії ремісії» скаржилися на неприємний запах із рота, слабку кровоточивість і болючість ясен під час чищення зубів та відкушування твердої їжі, яка переходить у ниючий біль і свербіж у яснах. Деякі пацієнти скаржилися на утворення проміжків між зубами, зміщення і рухомість зубів, надмірну чутливість та зміну кольору.

На об'єктивному огляді виявляли набряклу слизову оболонку губ і щік без елементів ураження, нещільне прилягання ясен до зубів, оголення шийок на 2-3 мм, над- і під'ясенні мінералізовані зубні відкладення в помірній кількості, рідше - надмірні, виражену гіперемію ясен із ціанотичним відтінком, міжзубні сосочки атрофовані, бочкоподібної форми. Пародонтальні кишені заповнені грануляціями

і серозно-гнійним ексудатом, їхня глибина - $4,03 \pm 0,15$ мм. Рухомість зубів відповідала I-II ступеням.

За результатами проби Шіллера-Писарева спостерігали коричневе забарвлення краю ясен і в деяких ділянках альвеолярних ясен у місцях ураження. Проба Кетчке давала блакитнувато-зелене фарбування в 61,1% хворих. На ортопантограмі виявляли деструктивні зміни - відсутність кортикальної пластинки і резорбцію гребенів міжальвеолярних перегородок на 1/3-1/2 довжини коренів зубів.

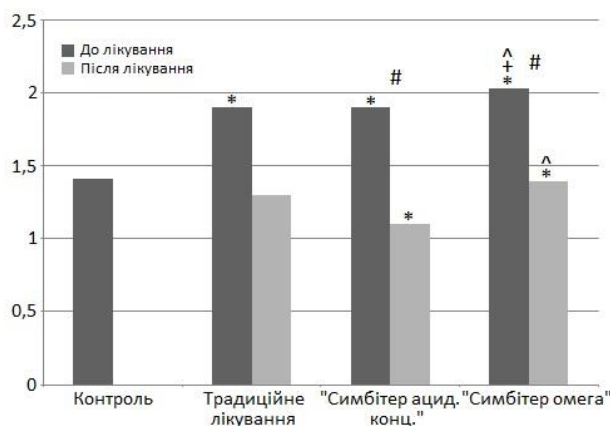
Головним клінічним показником для встановлення діагнозу «хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості» була наявність пародонтальних кишень, тобто втрата зубоясенного прикріплення й об'єму кісткової тканини альвеол.

Хворі на хронічний генералізований пародонтит, які протягом п'яти 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 спостерігав. Після лікування пацієнти помітили незначне покращення зовнішнього вигляду ясен і послаблення їхньої кровоточивості під час чищення зубів.

Хворі на хронічний генералізований пародонтит, які лікувалися мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний концентрований» перорально і місцево за допомогою дентоальвеолярних кап на ніч протягом 22-х діб, помічали кровоточивість ясен уранці на третю-четверту добу застосування кап, надмірну чутливість зубів на шосту-сьому добу. Ці явища спостерігались у 2-х пацієнтів (13 %). З іншого боку, пацієнти помітили суттєве покращення зовнішнього вигляду ясен на 2–3 добу лікування. Усі пацієнти суб'єктивно відчули покращення самопочуття, позитивні зміни в порожнині рота. Наприкінці лікування хворі на хронічний генералізований пародонтит I–II ступенів тяжкості помічали припинення кровоточивості ясен.

Графік 4.1

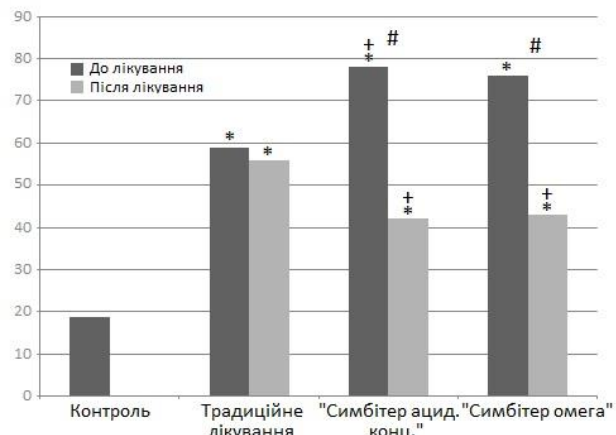
Гігієнічний індекс за Федоровим-Володкіною у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи, (M±m)



Примітки: * - $p < 0,05$ відносно контролю; + - відносно групи, де застосовували традиційне лікування; ^ - між групами, де використовували «Симбітер ацид. конц.» та «Симбітер омега»; # - $p < 0,05$ у групі до і після лікування.

Графік 4.2

Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) в модифікації Parma у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи, (M±m)



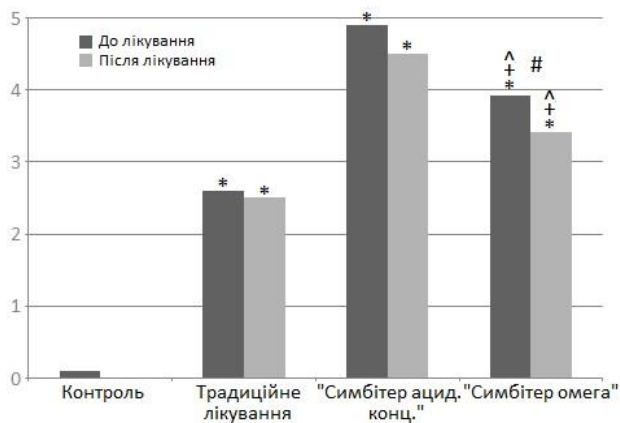
Примітки: * - $p < 0,05$ відносно контролю; + - відносно групи, де застосовували традиційне лікування; ^ - між групами, де використовували «Симбітер ацид. конц.» та «Симбітер омега»; # - $p < 0,05$ у групі до і після лікування.

Хворі на хронічний генералізований пародонтит, які вносили мультипробіотик «Симбітер омега» в дентоальвеолярні капи на ніч протягом 20 діб, надмірну чутливість зубів відчували перші 10-14 діб, після чого стан значно покращувався і чутливість знижувалася. Кровоточивість ясен посилювалася в одного пацієнта на третю добу лікування.

Об'єктивно в пацієнтів усіх груп, де проводили лікування, виявляли зменшення запалення ясен і ясенних сосочків, у третій та четвертій групах - зменшення глибини пародонтальних кишень.

Графік 4.3

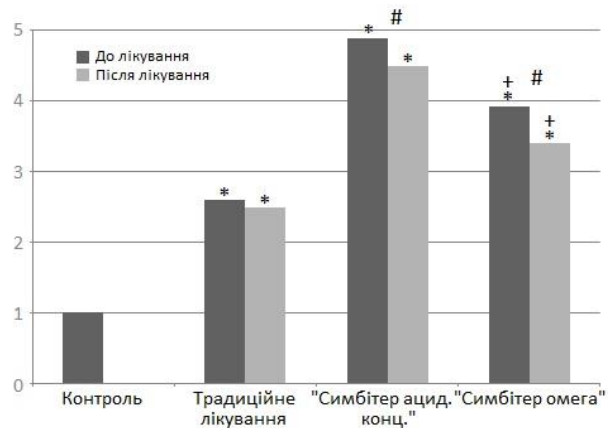
Пародонтальний індекс за Russel у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи, (M±m)



Примітки: * - $p < 0,05$ відносно контролю; + - відносно групи, де застосовували традиційне лікування; ^ - між групами, де використовували «Симбітер ацид. конц.» та «Симбітер омега»; # - $p < 0,05$ у групі до і після лікування.

Графік 4.4

Індекс кровоточивості ясен за Н.Р. Mühleman у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи, (M±m)



Примітки: * - $p < 0,05$ відносно контролю; + - відносно групи, де застосовували традиційне лікування; ^ - між групами, де використовували «Симбітер ацид. конц.» та «Симбітер омега»; # - $p < 0,05$ у групі до і після лікування.

Аналіз клінічних індексів у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості в період ремісії до і після лікування свідчить про покращення стану тканин пародонта (графіки 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

4.2. Зміни активності ферментів ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії

Важливу роль у патогенезі запальних хвороб тканин пародонта відіграють протеолітичні ферменти, здатні розщеплювати і руйнувати білкові компоненти тканин пародонта. Ці процеси призводять до дисбалансу в системі протеїнази –

інгібітори в бік активації протеолізу. Об'єктивна оцінка системи протеолізу можлива лише за умов урахування загальної протеолітичної активності досліджуваного субстрату й активності інгібіторів протеїназ, які гальмують протеолітичні ферменти. Їх співвідношення визначається як протеїназно-інгібіторний потенціал.

Достовірно встановлено, що в усіх групах хворих на хронічний генералізований пародонтит, де проводили лікування, загальна протеолітична активність у ротовій рідині знизилась: у другій групі - в 1,19 разу, в третій і четвертій - відповідно в 1,71 та 1,32 разу в порівнянні з відповідними показниками до лікування. Загальна антитриптична активність ротової рідини у хворих на хронічний генералізований пародонтит вірогідно підвищилась у групах пацієнтів, які застосовували традиційне лікування і «Симбітер омега» (табл. 4.1).

Таким чином, на підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит можна зробити висновок, що використання «Симбітер ацидофільний концентрований» спільно з місцевою протизапальною терапією в 1,3 разу знизило загальну протеолітичну активність у порівнянні із застосуванням лише «Симбітер омега» в дентоальвеолярних капах, а застосування «Симбітер омега» в 1,71 та 1,13 разу підвищило загальну антитриптичну активність у порівнянні з групою, де застосовували «Симбітер ацидофільний концентрований» (табл. 4.1).

Отже, використання мультипробіотика «Симбітер омега» у хворих на хронічний генералізований пародонтит ефективніше нормалізувало протеїназно-інгібіторний баланс ротової рідини, про що свідчить вірогідне зниження активності протеїназ на тлі вірогідного зростання загальної антитриптичної активності.

Таблиця 4.1

Протеїназно-інгібіторний потенціал у ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи в порівнянні з традиційним лікуванням, (M±m)

№ п/п	Групи пацієнтів	Загальна протеолітична активність, мкмоль/мл*хв.		Загальна антитриптична активність, г/л	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	Контроль (n=20)	11,4±0,44		5,03±0,03	
2	Традиційне лікування (n=15)	15,24±0,64	12,76±0,60*	24,07±0,48	26,07±0,68*
3	Застосування «Симбітеру ацидофільного концентрованого» (n=15)	13,40±1,15	7,85±0,6*	24,34±0,56	25,89±0,67
4	Застосування «Симбітер омега» (n=36)	18,03±0,13	13,7±0,49*	2,44±0,16	4,42±0,08*
	Статистичний показник	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ <0,05; P ₂₋₄ >0,05; P ₃₋₄ <0,05;	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;

* - P<0,05 між групами до і після лікування.

Орнітиндекарбоксилаза - це початковий і лімітуючий швидкість фермент у біосинтезі поліамінів: путресцину, сперміну, спермідину й інших, які регулюють процеси реплікації та транскрипції і як наслідок - проліферацію клітин, а також адаптації до різного роду патологічних впливів. За останній час з'являється все більше даних про їхню важливу роль у патогенезі різних хвороб і патологічних

станів у людини, в тому числі онкологічних хвороб, патології центральної нервової системи, нирок, шлунково-кишкового тракту [131].

Укряй специфічною рисою метаболізму поліамінів у органах і тканинах людини є наявність у них так званого циклу інтерконверсії, в процесі якого відбувається взаємоперетворення поліамінів один у інший. Спочатку путресцин перетворюється в спермідин, а потім спермідин - у спермін шляхом послідовного приєднання пропіламінових груп у ході реакцій, що каталізують відповідно спермідин- і спермінсинтазою.

Примітно, що цикл інтерконверсії передбачає і зворотне перетворення (ретроконверсія) сперміну і спермідину в путресцин. У цьому разі спочатку вищі поліаміни під впливом спермідин / спермін-ацетилтрансферази ацетилюються, а потім за участю поліаміноксидази з ацетилсперміну утворюється спермідин, а з ацетилспермідину - путресцин. Принципово важливо підкреслити, що в процесі ретроконверсії вищих поліамінів у тканинах продукуються і накопичуються великі кількості перекису водню і 3-амінопропіональдегіду, відомих як потужні індуктори клітинного ушкодження й апоптозу [131].

Тканини еукаріотів містять спермін і спермідин у мілімолярних концентраціях і значно в менших кількостях (наномоль) - путресцин. У прокаріотів уміст путресцину вищий, ніж спермідину, а в більшості бактерій, за винятком лише деяких видів, відсутній спермін.

Публікацій про вплив поліамінів на біохімію бактеріальної клітини вкрай мало. Інформація більшості з них зводиться до того, що збільшення кількості деяких видів бактерій облігантно чи факультативно пов'язане з наявністю поліамінів. Підвищення концентрації цих біогенних полікатіонів пригнічує клітинний поділ унаслідок утворення їхніх активних метаболітів - альдегідів поліамінів. Окиснені похідні поліамінів (аміноальдегіди) виконують антибактеріальну, антивірусну й антипухлинну дію, пригнічуючи синтез білка і нуклеїнових кислот.

Результати сучасних досліджень свідчать про переважно бактерицидний ефект сперміну незалежно від видової належності виділеного мікроорганізму. Принципових відмінностей між різними бактеріями не виявлено [131].

Таблиця 4.2

Активність орнітиндекарбоксилази в ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи в порівнянні з традиційним лікуванням, (M±m)

№ п/п	Групи пацієнтів	Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/мл*хв.	
		до лікування	після лікування
1	Контроль (n=20)	34,47±0,53	
2	Традиційне лікування (n=15)	17,89±0,46	19,50±0,36*
3	Застосування «Симбітеру ацидофільного концентрованого» (n=15)	20,40±0,54	23,63±0,39*
4	Застосування «Симбітер омега» (n=36)	23,64±1,15	30,9±1,11*
	Статистичний показник	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ <0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ <0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;

* - P<0,05 між групами до і після лікування.

У досліджах *in vitro* в еукаріотичних клітинах поліаміни стимулюють активність ДНК-залежної РНК-полімерази. Важлива роль поліамінів полягає в ініціації синтезу пептидів шляхом зміни конформації рибосом. Таким чином, поліаміни дуже важливі для регуляції процесів, пов'язаних із біосинтезом білків і нуклеїнових кислот [133].

Цей фермент характеризується швидкою індукцією і дуже коротким часом напіврозпаду.

Нами встановлено, що в ротовій рідині всіх пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом до лікування активність орнітиндекарбоксилази вірогідно знижувалась у порівнянні з контролем.

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. 4.2).

Отже, на підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу й активності орнітиндекарбоксилази ротової рідини в пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом доведена клінічна ефективність застосування мультипробіотика «Симбітер омега», про що свідчить вірогідне зниження активності протеїназ на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ і орнітиндекарбоксилази.

4.3. Зміни балансу про- та антиоксидантної систем ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії

Метаболічні порушення, які виникають на клітинному рівні, зумовлюють розвиток функціональної неспроможності різних органів і тканин, зрив адаптаційних ресурсів, призводять до окисного стресу. У разі перевищення можливості захисних систем організму в захисті від надлишку продуктів неповного відновлення кисню виникає окисний стрес, на який клітини реагують депресією ряду спільно регулюючих генів, білки яких відповідальні за видалення реакційно-здатних сполук або відновлення клітинних ушкоджень [109].

Організм має глибокоешелоновану систему захисту від кисню, перший рівень якої полягає в зниженні його вмісту в тканинах до концентрації, достатньої

для насичення цитохромоксидази, але недостатньої для утворення активних форм кисню. В організмі діє каскадна система зниження pO_2 до оптимального його значення в клітині, а далі - в мітохондріях. За сучасними уявленнями про системний підхід до організації фізіологічних процесів, система антиоксидантного захисту - це складний ауторегуляційний, багатокomпонентний метаболічний ланцюг, компоненти якого функціонують, доповнюючи один одного. При вираженій і тривалій активації процесів перекисного окиснення ліпідів настає виснаження ендогенних біоантиоксидантів; додаткове постачання їх уповільнюється внаслідок порушення циркуляції та проникності клітинних мембран. Усе це призводить до різкого зниження рівня ендогенних біоантиоксидантів [109].

Реакціям вільнорадикального окиснення за участю активних форм кисню підлягають амінокислоти, білки, вуглеводи, тобто всі без винятку сполуки клітини, проте найчутливіші до вільнорадикального окиснення ліпіди, в першу чергу - ненасичені жирні кислоти, як вільні, так і в складі фосфоліпідів.

У звичайних умовах перекисне окиснення ліпідів – це фізіологічний процес, який забезпечує в організмі фаго- і піноцитоз, синтез простагландинів, лейкотрієнів, холестерину, прогестерону. Цей процес лежить у основі механізму оновлення і перебудови біологічних мембран, регуляції їхнього складу, проникності й активності мембрано- асоційованих ферментів [126].

Ураховуючи те, що головний субстрат ліпідної пероксидації – ненасичені жирні кислоти – є обов'язковим компонентом будь-якої біологічної мембрани, шкідливі наслідки стимуляції реакцій перекисного окиснення ліпідів позначаються в першу чергу на стані всіх без винятку клітинних мембран. При стимуляції перекисного окиснення ліпідів спектр фосфоліпідів клітинних мембран змінюється таким чином, що вони збагачуються фосфатидилхоліном і сфінгомієліном, які найстійкіші до окиснення. І навпаки, за умови підсилення антиокисної активності ліпідів у мембранах підвищується вміст легко окислюючих фракцій – фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину і фосфатидилінозиту. За умови підсилення перекисного окиснення ліпідів ліпіди

мембран містять вищий відсоток насичених жирних кислот, ніж у нормі. Змінюється співвідношення між кількістю холестеролу і фосфоліпідів, оскільки при підсиленні перекисного окиснення ліпідів уміст фосфоліпідів знижується, а холестеролу – підвищується [126].

Дії системи вільнорадикального окиснення протидіє потужна багатокомпонентна антиоксидантна система. Вона виконує захисну функцію, надійно обмежуючи вільнорадикальне окиснення на всіх його етапах, починаючи від стадії утворення активних форм кисню. До компонентів антиоксидантної системи належать: акцептори електронів – вітаміни Е і К₃; акцептори $\cdot O_2^-$ – метіонін, цистеїн; пастка ОН \cdot – аліфатичні спирти, а також фактори знешкодження токсичних продуктів вільнорадикального окиснення – інол, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, хелатори металів змінної валентності. Факторами антиоксидантного захисту вважають достатній рівень ліпідних компонентів мембран, суворо визначений спектр мембранних складових, а також їх упорядковану організацію, що перешкоджає хаотропному ефекту.

Нами встановлено, що у всіх хворих на хронічний генералізований пародонтит інтенсифікується вільнорадикальне окиснення в ротовій рідині, про що свідчить вірогідне підвищення вмісту окисно-модифікованих білків порівняно з контролем (табл. 4.3).

Аналіз отриманих даних досліджень інтегрального показника вільнорадикального окиснення - вмісту окисно-модифікованих білків у ротовій рідині за умов розвитку хронічного генералізованого пародонтиту і лікування мультипробіотиками групи «Симбітер» свідчить про ефективність лікування в усіх трьох групах, але найкращий показник був у пацієнтів, яким призначали мультипробіотик «Симбітер омега» (табл. 4.3).

Установлено, що в ротовій рідині пацієнтів другої та четвертої груп вірогідно знижувався вміст молекул середньої маси після лікування в порівнянні з показниками до лікування (табл. 4.3). Таким чином, використання мультипробіотика «Симбітер омега» у хворих на хронічний генералізований

пародонтит на ніч у дентоальвеолярних капах сприяло вірогідному пригніченню в ротовій рідині вільнорадикального окиснення білків і розвитку ендотоксикозу.

Таблиця 4.3

Уміст окисно-модифікованих білків і молекул середньої маси в ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи в порівнянні з традиційним лікуванням, (M±m)

№ п/п	Групи пацієнтів	Уміст окисно-модифікованих білків, у.о.		Уміст молекул середньої маси, у.о.	
		до лікування	після лікування	до лікування	Після лікування
1	Контроль (n=20)	0,05±0,003		0,10±0,004	
2	Традиційне лікування (n=15)	0,127±0,007	0,083±0,021	0,263±0,015	0,183±0,019*
3	Застосування «Симбітеру ацидофільного концентрованого» (n=15)	0,078±0,007	0,070±0,018	0,206±0,015	0,184±0,015
4	Застосування «Симбітер омега» (n=36)	0,120±0,005	0,06±0,002*	0,200±0,006	0,110±0,005*
	Статистичний показник	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ <0,05; P ₂₋₄ >0,05; P ₃₋₄ <0,05;	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ >0,05;	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ <0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ >0,05;	P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;

* - P<0,05 між групами до і після лікування.

Каталаза – один із головних ферментів антирадикального захисту, здатний інактивувати перекис водню, вона є синергістом супероксиддисмутази, тому визначення її активності має велике значення для оцінки антиоксидантної системи

ротової рідини. Нами встановлено, що в ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит усіх досліджуваних груп вірогідно знижується активність каталази до лікування в порівнянні з контролем (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Активність каталази в ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиками «Симбітер ацидофільний концентрований», «Симбітер омега» та контрольної групи в порівнянні з традиційним лікуванням, (M±m)

№ п/п	Групи пацієнтів	Активність каталази, мккат/л	
		до лікування	після лікування
1	Контроль (n=20)	0,32±0,0044	
2	Традиційне лікування (n=15)	0,40±0,07	1,08±0,05*
3	Застосування «Симбітеру ацидофільного концентрованого» (n=15)	0,40±0,03	1,15±0,17*
4	Застосування «Симбітер омега» (n=36)	0,13±0,0067	0,29±0,0099*
	Статистичний показник	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ <0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₁₋₄ >0,05; P ₂₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05; P ₃₋₄ <0,05;

* - P<0,05 між групами до і після лікування.

У всіх групах пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом, де проводили традиційне лікування і використовували мультипробіотики групи «Симбітер», активність каталази в ротовій рідині вірогідно зросла в порівнянні з цим показником до лікування (табл. 4.4).

Активність супероксиддисмутази в ротовій рідині хворих із хронічним генералізованим пародонтитом, які використовували «Симбітер омега» на ніч під дентоальвеолярні капи, вірогідно підвищилась у 1,5 разу в порівнянні з цим показником до лікування і майже досягла контрольних значень (табл. 4.5).

Отже, використання мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит сприяє нормалізації дисбалансу про- та антиоксидантної систем ротової рідини, про що свідчить вірогідне зниження вмісту ОМБ, МСМ на тлі вірогідного зростання активності каталази і супероксиддисмутази.

До складу мультипробіотика «Симбітер омега» додатково входять полієнові незамінні вищі жирні кислоти, джерелом яких є олії льону і паростків пшениці, та високоочищений гель бентоніту, який містить мінерал монтморилоніт, що підсилює терапевтичний ефект мультипробіотикотерапії.

Таблиця 4.5

Активність супероксиддисмутази в ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиком «Симбітер Омега» та контрольної групи, (M±m)

№ п/п	Групи	Активність супероксиддисмутази, од/г
1	До лікування (n=36)	0,12±0,0039
2	Після лікування (n=36)	0,18±0,0019
3	Контроль (n=20)	0,19±0,0019
	Статистичний показник	$P_{1-2}<0,05; P_{1-3}<0,05; P_{2-3}<0,05$

Важливим у реалізації вазотропних ефектів ω -3 поліненасичених жирних кислот і їхньої протизапальної дії є їхній вплив на систему ейкозаноїдів – конкурентний антагонізм з арахідоновою кислотою, яка є головним субстратом у синтезі простагландинів, тромбоксану (Тх) і лейкотрієнів. ω -3 поліненасичені жирні кислоти інгібують 6-десатуразу, яка бере участь у синтезі арахідонової кислоти; конкурують з арахідоновою кислотою за sn-2-позицію в мембранах фосфоліпідів, знижуючи в плазмі крові та клітинах рівень арахідонової кислоти; конкурентно взаємодіють на рівні циклооксигенази, що зумовлює зниження синтезу дуже сильного інгібітора агрегації Тх A_2 , внаслідок чого утворюється менш активний Тх A_3 . Крім того, ω -3 поліненасичені жирні кислоти - це субстрат для синтезу простагландину I_3 , такого ж активного дезагреганта і вазодилатора,

як простациклін (ПГ₂), і лейкотрієнів (ЛТ) 5-ї серії, менш активних, ніж ЛТ 4-ї серії. Унаслідок дії всіх цих факторів виникають вазодилатація і зменшення агрегації тромбоцитів, що реалізує антитромботичний ефект за рахунок того, що ω -3 поліненасичені жирні кислоти змінюють субстрат синтезу ейкозаноїдів і гальмують синтез Тх А₂.

Поряд з інгібуванням синтезу Тх А₂, ЛТ В₄ ці препарати виконують також гіполіпідемічну, антиагрегаційну, ангіопротекторну і протизапальну дії, що обґрунтовує доцільність їх використання в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту.

Заслуговує на увагу і дія ω -3 поліненасичених жирних кислот на ендотелій судин. Результати світових досліджень свідчать про достовірне зниження жорсткості стінок артерій завдяки вживанню ω -3 поліненасичених жирних кислот.

Канадські дослідники вивчили вплив умісту α -ліноленової кислоти в насінні льону на запобігання розвитку атерогенних ефектів від уживання з їжею транс-жирів. Були зроблені висновки про те, що вживання з їжею насіння льону, олії з насіння льону, α -ліноленової кислоти, а також знежирених харчових волокон льону суттєво інгібує розвиток атеросклерозу, індукованого збагаченою холестерином дієтою, а також дієтою з високим умістом транс-ізомерів жирних кислот. Зазначено, що головним антисклеротичним агентом у насінні льону є α -ліноленова кислота.

Експериментальними дослідженнями проф. О.М. Воскресенського зі співавторами, відділом фармакології та експериментальної патології Інституту стоматології АМН України були виявлені пародонтопротекторні та імуномодулюючі властивості есенціальних жирних кислот [25, 89], що також свідчить про доцільність включення поліненасичених жирних кислот до складу мультипробіотика «Симбітер омега».

Унаслідок реакцій перекисного окиснення ліпідів утворюється широкий спектр продуктів – проміжні (алкільні, алкоксильні та пероксирадикали, гідропероксиди), вторинні (епоксиди, ендопероксиди, кон'юговані дієни і трієни,

карбонільні сполуки) і кінцеві (продукти рекомбінації радикалів, аддукти альдегідів із біополімерами, спирти, прості ефіри). Варто зазначити, що співвідношення між різними продуктами, які утворюються в процесі перекисного окиснення ліпідів, залежить від інтенсивності й умов перебігу процесу і від співвідношення різних субстратів перекисного окиснення ліпідів. Так, при утворенні гідропероксидів поліненасичених жирних кислот термодинамічно найвигідніше приєднання кисню до крайніх атомів пентадієнільного радикала, але залежно від умов перебігу процесу можливе утворення й інших ізомерних гідропероксидів.

Ще одним підтвердженням інтенсифікації вільнорадикального окиснення в ротовій рідині всіх хворих із хронічним генералізованим пародонтитом до лікування є вірогідне підвищення вмісту ТБК-реактантів. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» сприяє вірогідному зниженню в ротовій рідині вмісту ТБК-реактантів у порівнянні з цим показником до лікування і контролем (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

ТБК-реактанти в ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиком «Симбітер омега» та контрольної групи, (M±m)

№ п/п	Групи	ТБК-реактанти, мкмоль/л
1	До лікування (n=36)	64,64±7,79
2	Після лікування (n=36)	40,47±1,47
3	Контроль (n=20)	36,54±0,75
	Статистичний показник	$P_{1-2}<0,05$; $P_{1-3}<0,05$; $P_{2-3}<0,05$

Таким чином, використання мультипробіотика «Симбітер омега» на ніч під дентоальвеолярні капи у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом сприяло нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу, зростанню активності орнітиндекарбоксилази та пригніченню розвитку оксидативного стресу в ротовій рідині.

4.4. Активність NO-синтази і вміст нітрит-аніонів у ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії

NO-синтаза каталізує ендогенне утворення NO з гуанідної групи L-аргініну. Індуцибельна і конститутивна форми NOS є флавопротеїнами і використовують НАДФ у ролі кофактора. 5,6,7,8-тетрагідробіоптерину (BH₄) та глутатіон підвищують їхню активність. Ca²⁺-кальмодуліннезалежна індуцибельна NOS регулюється на генетичному рівні глюкокортикоїдами, інтерлейкіном-4, β-трансформуючим і тромбоцитарним факторами росту. Вона викликає утворення і тривале виділення великої кількості NO активованими макрофагами, нейтрофілами, судинним ендотелієм, мікрогліальними клітинами, астроцитами. Активаторами цієї форми NOS є бактеріальні ліпополісахариди, ендотоксини, інтерлейкін-1β, γ-інтерферон, α-тумор-некротизуючий фактор. Проте найпотужніші індуктори експресії iNOS - це ліпополісахариди й ендотоксини. Фермент синтезується протягом 6-8 годин у відповідь на їхню дію і продукує велику кількість NO. Прямим наслідком стає посилення кровообігу в місцях запалення [108]. Оксид азоту в цьому разі виконує функцію відносно неспецифічного захисту організму проти бактерій, вірусів, інородних тіл, які потрапляють у організм, у тому числі ракових клітин, сприяючи самостійно чм спільно з іншими високоактивними вільними радикалами реакції фагоцитозу, або (за умови надвисоких концентрацій NO) підсилює розвиток низки патологічних процесів [70].

NO – молекула з періодом напіврозпаду 6...30 с, що метаболізується за наявності низки кофакторів і кисню. Основний шлях метаболізму – реакція з гемопротеїнами: клітинні ефекти NO здійснюються за рахунок зв'язування з гемовмісним ферментом гуанілатциклазою; NO реагує з гемоглобіном еритроцитів, утворюючи метгемоглобін. Унаслідок цього NO перетворюється в

іон нітриту (NO^{2-}), а за наявності гемового Fe^{2+} NO^{2-} - в стабільніший іон нітрату (NO^{3-}), тому в організмі переважають нітрати [108].

Реакція NO з супероксиданіоном (O_2^-) із подальшим утворенням пероксинітриту (OONO^-) і гідроксил-радикала (OH^\cdot) – це другий шлях метаболізму NO . Ці сполуки є високореакційними вільними радикалами, що проявляють деструктивні властивості щодо білків і ліпідів.

Третій шлях – утворення нітрозотіолів і динітрозольних комплексів негемового заліза, які представляють депо-форму NO [108].

Основна мішень NO в судинній системі - це гем розчинної гуанілатциклази. Активує гуанілатциклазу, NO збільшує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в гладком'язових клітинах, тромбоцитах, тобто поліпшує мікроциркуляцію внаслідок розслаблення гладеньких м'язів судин і реологічні властивості крові.

Оксид азоту належить до факторів антимікробного захисту організму. Він знищує або призупиняє ріст багатьох патогенних мікроорганізмів – вірусів, бактерій, грибів, простіших. Окрім цього, оксид азоту посилює антиоксидантний захист, активуючи продукування глутатіону і супероксиддисмутази (СОД). В умовах гіперпродукування вільних радикалів та при дефектах системи антиоксидантного захисту, пов'язаних із дефіцитом СОД, синтез оксиду азоту викликає утворення пероксинітритів за рахунок конкурентного зв'язування цієї сполуки із супероксидними аніонами. При порушенні метаболізму оксид азоту пероксинітриту розпадається, утворюючи діоксин азоту і гідроксильні групи [108].

Хоча період життя вільного радикала NO в організмі становить лише кілька секунд, він може стабілізуватися у вигляді NO -вмісних сполук, що утворюють так зване депо NO . Основними формами депо NO в наш час вважають динітрозильні комплекси заліза (ДНКЗ) і S-нітрозотіоли (RS-NO).

ДНКЗ і RS-NO в біосистемах можуть перебувати у двох формах - низькомолекулярній та зв'язаній через тіольні групи з білками. Білкові форми стабільніші через вищу спорідненість до груп $\text{Fe}^+(\text{NO}^+)_2$ у ДНКЗ або до іону

нітрозонію (NO^+) у RS-NO . Унаслідок динамічної рівноваги між низькомолекулярними і білковими ДНКЗ і RS-NO зміщено в бік останніх. Тому саме білкові форми ДНКЗ і RS-NO функціонують як внутрішньоклітинне депо NO . Проте через низький рівень вивільнення з них NO та їх низької лабільності всередині клітин білкові ДНКЗ і RS-NO малоефективні як донори NO [26].

Перенесення NO на внутрішньоклітинні мішені здійснюють низькомолекулярні ДНКЗ і RS-NO , що визначається їхньою високою рухливістю і меншою спорідненістю до NO . Утворення цих форм ДНКЗ і RS-NO можна досягти шляхом підвищення концентрації низькомолекулярних тіолів та інших низькомолекулярних сполук, здатних перехоплювати групи $\text{Fe}^+(\text{NO}^+)_2$ і NO^+ з білкових ДНКЗ та RS-NO . У ролі таких сполук для оцінки депо NO використовують *N*-ацетилцистеїн (*N*-АЦ) і диетилдитіокарбамат (ДЕТК), які можуть проникати в клітини й утворювати низькомолекулярні RS-NO і ДНКЗ або моонітрозильні комплекси заліза (МНКЗ) з *N*-АЦ і ДЕТК відповідно. Ці комплекси можуть бути донорами NO або NO^+ , які діють на різні внутрішньоклітинні механізми.

Депо NO формується внаслідок будь-якого підвищення рівня NO в клітинах і тканинах незалежно від причини, яка викликала це підвищення, і зазвичай виявляється в стінці ізольованих судин. Крім того, еритроцити також здатні депонувати і транспортувати NO у вигляді *S*-нітрозогемоглобіну [26].

Як ДЕТК, так і *N*-АЦ розчинні у воді. Проте ДЕТК, зв'язуючись з іонами металів – залізом і міддю – утворює з ними водонерозчинні комплекси, які локалізуються здебільшого в клітинних мембранах. Тому співвідношення активності *N*-АЦ і ДЕТК як агентів акцептує NO із білкових депо, які містяться в гідрофільних і гідрофобних клітинних компартментах [26].

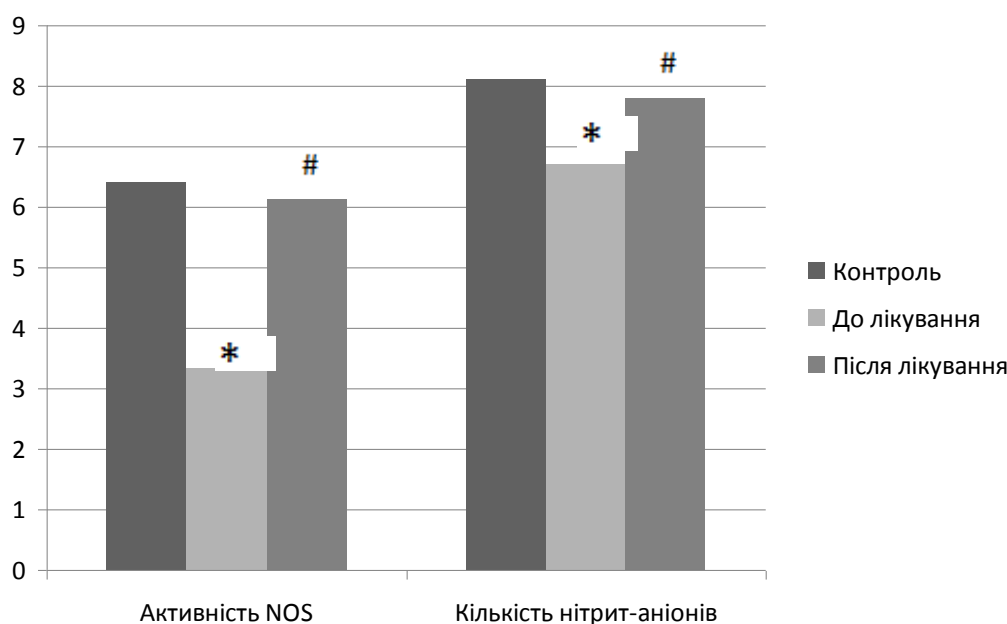
Депо NO не заповнюється за відсутності синтезу ендогенного NO , і розслаблення судин під дією *N*-АЦ і ДЕТК відбувається саме за рахунок вивільнення NO з його депо, а не за рахунок NO , синтезованого *de novo*.

Натепер доведено, що в організмі депо NO виконує роль «буфера» для NO . З одного боку, зв'язування надлишку NO в депо захищає організм від його

цитотоксичної та надмірної вазодилатуючої дії. З іншого боку, депо NO може слугувати резервом NO, який буде використаний організмом у разі необхідності [26].

Графік 4.5

NO-система ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після лікування мультипробіотиком «Симбітер омега» та контрольної групи, (M±m)



Примітки: * - $p < 0,05$ відносно контролю; # - $p < 0,05$ – у групі до і після лікування.

Натепер доведено, що в організмі депо NO виконує роль «буфера» для NO. З одного боку, зв'язування надлишку NO в депо захищає організм від його цитотоксичної та надмірної вазодилатуючої дії. З іншого боку, депо NO може слугувати резервом NO, який буде використаний організмом у разі необхідності [26].

Експериментальні дослідження показали, що різні типи адаптацій, такі як адаптація до фізичних навантажень, м'якою стресорною дією, гіпоксією та ін., закономірно стимулюють дію синтезу NO [70].

Нами встановлено, що загальна NO-синтазна активність ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит до лікування вірогідно

знижувалась у 1,9 разу порівняно з контролем (графік 4.5). За цих умов уміст нітрит-аніонів у ротовій рідині також вірогідно знизився в 1,2 разу порівняно з контрольним показником. Отже, в ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит знижується активність NO-ергічної системи. За умов використання «Симбітер омега» у дентоальвеолярних капах на ніч у ротовій рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом вірогідно зростали загальна активність NO-синтази та вміст нітрит-аніонів порівняно з цими показниками до лікування і нормалізувалися до рівня контрольних показників.

Таким чином, пародонтопротекторні властивості мультиштамного пробіотика «Симбітер омега» підтверджуються нормалізацією NO-ергічної системи ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит.

4.5. Зміни мікробіоценозу пародонтальних кишень хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості та за умов мультипробіотикотерапії

Відповідно до концепції Н.О. Савичук [110] порожнина рота має три рівні захисту. Перший рівень захисту слизової оболонки порожнини рота визначається станом біофільму різних біотопів порожнини рота: просвітною мікрофлорою порожнини рота, мікрофлорою різних ділянок слизової оболонки, поверхні зубів, ясенних чи пародонтальних кишень, мигдаликів, ротоглотки, вивідних проток слинних залоз. Біофільми різних локусів порожнини рота досить стабільні, однак постійно взаємно обмінюються, тобто має місце динамічна рівновага мікробіоценозу порожнини рота.

Другий рівень захисту слизової оболонки порожнини рота визначається її цілісністю та здатністю протистояти традиційним навантаженням і подразненням. Цілісність слизової оболонки забезпечується особливостями будови, здатністю протидіяти проникненню інфекційних чинників за рахунок ороговіння і злущення епітелію. Важливою складовою другого рівня захисту є бактерицидний і

бактеріостатичний ефекти слини та гінгівальної рідини за рахунок їхніх фізико-хімічних властивостей і наявності чинників неспецифічної резистентності.

Третій рівень захисту слизової оболонки порожнини рота забезпечує нормальний рівень функціонування системи місцевого імунітету за рахунок можливості відтворити місцеве запалення і фагоцитоз для локалізації збудника; факторів неспецифічного імунітету (цитокіни, sIg A та ін.); здатності до розпізнавання антигену, реакції специфічного імунітету; вміння інформувати інші слизові, шкіру шляхом відтворення феномена імунної солідарності слизових оболонок; інформування системного імунітету; підтримки з боку системного імунітету; імунологічної толерантності.

В 1 мл слини міститься 10^8 - 10^{10} КУО/мл бактерій (їх кількість у дорослої людини досягає 10^{14} КУО/мл). У ротовій порожнині наявні бактерії родин *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Veillonella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Haemophilus spp.*, *Lactobacillus spp.* і *Bacteroides spp.* Тут також є гриби *Actinomyces spp.* та *Candida spp.* і протозої (*Entamoeba gingivalis*). Мікроорганізми порожнини рота, з одного боку, адаптовані до анаеробних умов ясенних кишень, а з іншого – мають здатність утримуватися на поверхні зубів і слизової оболонки в умовах достатньої та зменшеної кількості кисню. Мікробіоценоз біотопа порожнини рота представлений у табл. 4.7.

Мікрофлора в порожнині рота може перебувати у вільному, тобто нефіксованому стані, та у формі біоплівки, тобто зв'язаною.

Біоплівка порожнини рота становить собою організовану спільноту мікроорганізмів різних видів, які за рахунок об'єднаних комунікативних, харчових, енергетичних та інших властивостей колонізують біологічні ніші порожнини рота (поверхню зубів, слизової оболонки порожнини рота, ясен тощо) і внаслідок своєї життєдіяльності створюють структуру, яка дозволяє відмежуватися від зовнішнього впливу.

Бактеріальні біоплівки біотопів порожнини рота - це високовпорядковані та організовані спільноти мікроорганізмів, здатні до комунікації, взаємодії та

набуття інших властивостей у певних умовах. Біоплівки орального біотопа складаються з різних видів мікроорганізмів, організованих у кластери – групи бактерій із певною синергічною взаємодією. Скупчення бактерій у формі кластерів пронизані сіткою рідинних каналів, які забезпечують комунікацію бактерій, транспортування харчових речовин і виведення продуктів життєдіяльності. Поняття «біоплівка» значно ширше, ніж поняття «склад і кількість мікроорганізмів».

Таблиця 4.7

**Нормальна мікрофлора порожнини рота
(Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю.)**

Локалізація	Частота виявлення	
	дуже часто	Рідко
Порожнина рота	<i>Аероби:</i> Staphylococcus epidermidis, Streptococcus mitis, S. sanguis, S. salivarius, S. mutans	<i>Аероби:</i> Staphylococcus aureus, Enterococcus spp., Eikenella corrodens
	<i>Анаероби:</i> Peptostreptococcus spp., Veillonella spp., Lactobacillus buccalis, Actinomyces israelii, Bacteroides spp., Prevotella spp., Treponema denticola, T. refringens	<i>Анаероби:</i> Fusobacterium nucleatum. <i>Гриби:</i> Candida albicans

В умовах біоплівки мікробіоценоз порожнини рота набуває нових властивостей – стає здатним до «соціальної поведінки мікроорганізмів» («quorum sensing»). Саме цей феномен пояснює, чому певний рівень обсіменіння умовно-патогенною мікрофлорою не призводить до патологічних змін на слизовій порожнини рота. Збільшення кількості умовно-патогенних бактерій супроводжується посиленням «відчуття кворуму», що стимулює появу патогенних властивостей і ураження порожнини рота. Важливим питанням щодо мікроекології порожнини рота є умови забезпечення рівноваги між нормальною та умовно-патогенною мікрофлорою. Здатність організму підтримувати стабільність мікроекології певної біологічної ніші, зокрема порожнини рота, реалізує система колонізаційної резистентності, а спроможність колонізаційної

резистентності протистояти формуванню інфекційного процесу лежить в основі антиінфекційної резистентності.

У порожнині рота здорової людини наявний баланс між кількістю і видовим складом нормальної та умовно-патогенної мікрофлори. Система колонізаційної резистентності здорової людини здатна контролювати кількість умовно-патогенної мікрофлори, унеможливити надмірну колонізацію, формування дисбіозу і таким чином знижувати ризик виникнення запальних явищ. Вплив факторів ризику може зруйнувати рівновагу між нормальною й умовно-патогенною мікрофлорою та спричинити виникнення дисбіозу порожнини рота.

Мікроорганізми в порожнині рота можуть існувати у двох формах: планктонній, вільно переміщуючись у рідкому середовищі, та мукоїдній, у статичному стані в тримірному матриксі, що складається з екстрацелюлярної субстанції, яку продукують бактерії.

Мукоїдальні колонії об'єднуються у формі матриці, що прикріплюється до певної поверхні, та формують біофільм. Біофільм формується на поверхні зубів та слизової порожнини рота і ясен.

Біофільм може містити нормальну й умовно-патогенну мікрофлору. Видовий і кількісний склад біофільму значною мірою залежить від стану колонізаційної резистентності. Зниження вмісту нормальної мікрофлори і надмірний ріст умовно-патогенної мікрофлори змінюють властивості біофільму та перетворюють його на джерело ендогенної інфекції.

Порушення колонізаційної резистентності за тяжкістю змін можна визначити як дисбіоз порожнини рота різних ступенів тяжкості, що відповідає певним клінічним і лабораторним ознакам відповідно до класифікації дисбіозів [110].

Пацієнти досліджуваних груп мали декомпенсований ступінь дисбіозу відповідно до клінічних ознак. Мікробіологічне дослідження дало підстави вважати цей діагноз остаточним, оскільки ми спостерігали значне пригнічення нормальної мікрофлори; збільшення загальної кількості умовно-патогенної мікрофлори на 1/2; стійке висівання асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів

протягом 2-х і більше тижнів; появу домінантних видів або асоціацій мікроорганізмів чи грибів (понад 10^6 КУО/мл); формування стійких асоціацій із бактерій, грибів, простіших; включення до складу асоціацій персистуючих вірусів, грибів роду *Candida* в помірній кількості (10^4 - 10^5 КУО/мл) і простіших (табл. 4.10).

У наш час до пародонтопатогенної мікрофлори зараховують понад 10 видів бактерій із різними ступенями патогенності (табл.4.8).

На розвиток деструктивних процесів у пародонті найбільше впливають такі облігантно-анаеробні симбіонтні бактерії ротової порожнини: *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. Intermedia*. Це «маркерні» мікроорганізми пародонтиту. Особливості їхнього метаболізму і патогенні властивості відносно тканин пародонта істотно впливають на перебіг запального процесу [39, 40, 54].

Таблиця 4.8

**Ступінь пародонтопатогенності різних видів бактерій у ротовій порожнині
(Вольф Герберт Ф. та ін., 2008) [24]**

Ступінь патогенності бактерій		
високий	помірний	Низький
<i>Actinobacillus</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Peptococcus</i>
<i>actinomycetemcomitans</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>nigrescens</i>
<i>Porphyromonas</i>	<i>rectus</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>gingivalis</i>	<i>Eubacterium nodatum</i>	<i>micros</i>
<i>Tanarella forsythia</i>	<i>Treponema sp.</i>	<i>Fusobacterium</i>
<i>Treponema denticola</i>		<i>nucleatum</i>
		<i>Eikenella corrodens</i>

Серед пародонтопатогенних мікроорганізмів вивчені патогенні властивості *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*.

P. gingivalis - грамнегативний анаеробний мікроорганізм, продукує велику кількість аргінін- і лізинспецифічних протеаз у розчинній (Kgp) і мембранозв'язаній (Rgp) формах. Ці ферменти, об'єднані назвою «гінгіпаїн», беруть участь у руйнуванні сполучної тканини пародонта, апоптозі клітин і

формуванні запальних процесів [249]. Крім гінгіпаїну, важливими факторами патогенності *P. gingivalis* є фімбрії, ліпополісахарид (ЛПС) і ліпіди клітинної поверхні, що відіграють важливу роль у колонізації та проникненні цього мікроорганізму в тканини пародонта [80, 211], а також капсула, яка захищає мікробну клітину від фагоцитозу [24].

У дослідженнях *in vitro* показана міжродова коагрегація *P. gingivalis* із багатьма «ранніми» бактеріями зубної бляшки (стрептококами: *S. sanguis*, *S. cordonii*, *S. mitis*, *S. cristatusi Actynomycesnaeslundii*), а також проміжними і пізніми асоціантами (*F. nucleatum*, *T. denticola*, *T. forsythia*), що вказує на високі адаптативні можливості *P. gingivalis* до виживання в різних мікробних співтовариствах [269].

T. forsythia утворює трипсиноподібні протеази: аргінінспецифічну цистиїнову протеазу і сіалідазу, які є ферментами патогенності. Цистиїнова протеаза володіє також гемолітичною активністю [269]. У зв'язуванні цього мікроорганізму з фіброектеїном і фібриногеном бере участь поверхневий антиген (BspA) з багатими на лейцин повторами [163]. *T. forsythia* може також прикріплюватися до еритроцитів, фіробластів і лейкоцитів. Крім того, за участю білково-білкових взаємодій цей патоген може коагрегувати з *P. gingivalis*, а також із коменсальним стрептококом зубної бляшки - *S. cristatus* [24, 80].

T. denticola - рухливість вважають ключовим фактором патогенності цього мікроорганізму, але ступінь її вираженості залежить від в'язкості середовища. У ясенній борозні рухливість *T. denticola* найвища, що забезпечує активне проникання бактерій у тканини цього біотопа. Важливим фактором патогенності *T. denticola* є також адгезини, які сприяють прикріпленню цього мікроорганізму до ясенних фіробластів у аеробних і анаеробних умовах, імовірно, за рахунок взаємодії лектину бактерій із рецепторами фіробластів. Крім того, цей мікроорганізм може зв'язуватися з епітеліальними клітинами за допомогою дентилізіну і головного білка зовнішньої мембрани. Імуносупресію викликають лізати *T. denticola* і ліпопротеїнова фракція бактерій [80].

A. actinomycetemcomitans - грамнегативний факультативно-анаеробний мікроорганізм - головний етіологічний фактор ювенільного агресивного пародонтиту [24, 243]. Головний чинник патогенності збудника - лейкотоксин, який зв'язується з моноцитами, нейтрофілами, лімфоцитами й утворює пори в їхніх мембранах, що призводить до загибелі клітин унаслідок осмотичного шоку чи апоптозу [24, 80]. Крім лейкотоксину, *A. actinomycetemcomitans* утворює токсин летального набрякання клітини (СТД), який інгібує розподіл лімфоїдних клітин, синтез антитіл і цитокінів, що призводить до імуносупресії [80, 243].

A. actinomycetemcomitans також здатний до адгезії до поверхні зубів і епітелію ясенної борозни, а потім - до інвазії в ясенний епітелій, що значно посилює патогенні можливості цього мікроорганізму [24].

P. intermedia - збудник хвороб пародонта з помірним ступенем патогенності, має різні типи фімбрій, які забезпечують адгезію мікроба до букальних епітеліальних клітин. У розвитку інфекційного процесу важливу роль відіграють протеази, які руйнують sIg A, Ig G, а також нуклеази. ЛПС і поверхневі компоненти *P. intermedia* можуть індукувати експресію прозапальних цитокінів, у тому числі ІЛ-1 (викликає резорбцію кісткової тканини), ІЛ-6 (бере участь у проліферації Т- і В-лімфоцитів), ІЛ-8 (є хемокініном для нейтрофілів) [24, 80].

За характером патологічних змін у тканинах пародонта і формуванням місцевих імунологічних реакцій виділяють 4 стадії розвитку запальних захворювань: первинне ураження, раннє, стійке і найтяжче ураження [80].

Гістологія первинного ураження відповідає гострому запаленню ясен і характеризується змінами судин, епітеліальних клітин, руйнуванням колагену й інфільтрацією тканин нейтрофілами. Припускають, що ці зміни зумовлені хемотаксисом нейтрофілів до бактеріальних компонентів, а також активацією комплекменту, кінінової системи й арахідонового шляху [80, 143].

Раннє ураження (початкова стадія формування хронічного гінгівіту) характеризується інфільтрацією тканини лімфоїдними клітинами з переважанням Т-лімфоцитів і формуванням Th-1-опосередкованої імунної відповіді, а також

посиленням деградації колагену і подальшими видозмінами епітеліальних клітин [24, 80].

На стадії стійкого ураження (при хронічному гінгівіті) домінують В-лімфоцити, плазмоцити, мононуклеарні фагоцити, що відповідає Th-2-опосередкованій імунній відповіді [24, 80].

На стадіях раннього і стійкого гінгівіту продукти метаболізму бактерій, взаємодіючи з мононуклеарними фагоцитами і фібробластами, активують продукування цитокінів, сукупність яких достатня для розвитку відповідних патологічних процесів [143]. Цитокіни, відповідальні за залучення і диференціацію лімфоцитів та моноцитів, імовірно, забезпечують перехід від Т- до В-клітинного домінування у вогнищі, а хемоатрактанти бактерій залучають нейтрофіли [24, 80].

Стадія тяжкого ураження при пародонтиті багато в чому подібна до стадії стійкого ураження при гінгівіті: домінують плазмоцити, посилюється втрата сполучної тканини, а також додається втрата кісткової тканини під дією остеокластів [80].

При запальних захворюваннях пародонта першою лінією захисту від мікробів зубної бляшки стають нейтрофіли. Про їхню важливу роль свідчать дані про пародонтит із тяжким перебігом у дітей раннього віку, які страждають на хронічну нейтропенію, циклічну нейтропенію і мають дефіцит адгезії лейкоцитів [24, 80].

Проте навіть за нормального функціонування нейтрофілів наявність цих клітин у вогнищі інфекції може призводити до деструкції тканин пародонта. Взаємодіючи з пародонтопатогенними бактеріями, нейтрофіли синтезують біологічно активні субстанції, які не тільки діють на мікроорганізми, а і сприяють ферментативному ушкодженню тканин пародонта [80].

Крім того, ЛПС грамнегативних збудників впливає на моноцити і макрофаги через CD-4 і Toll-подібні рецептори цих клітин, що індукує вироблення ними цитокінів і медіаторів запалення. Серед них найважливіший ІЛ-

1, оскільки він зв'язаний із механізмами деструкції кісткової тканини і лізисом колагену [80].

ЛПС грамнегативних бактерій також викликає синтез і секрецію простаноїдів, особливо простагландину E₂, який бере участь у резорбції кісткової тканини [164].

Між клітинами імунної системи і клітинами кісткової тканини наявні функціональні зв'язки. Резорбція і перебудова кісткової тканини визначаються балансом між білками суперсімейства TNFR: RANKL і OPG (інгібіторний білок остеопротегерин). Глибоке ураження пародонта характеризується підвищенням рівня RANKL, прозапальними цитокінами (IL-1, TNF-α) і зниженням концентрації OPG, що створює умови для активації остеокластів і подальшої деструкції кісткової тканини [24, 80].

Отже, дисбіоз порожнини рота - це передумова пародонтиту, яка відіграє ключову роль у патогенезі цієї хвороби.

Корекція дисбіотичних порушень ґрунтується на принципах відновлення колонізаційної резистентності з використанням пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків.

Пробіотична концепція корекції колонізаційної резистентності порожнини рота має за мету стійке відновлення фізіологічного балансу мікробіологічної та імунологічної ланок колонізаційної резистентності з урахуванням особливостей усіх біотопів порожнини рота і біотопів, що межують із порожниною рота.

Аналіз матеріалу з пародонтальних кишень свідчить про сукцесію нормофлорою головних анаеробів пародонтопатогенів (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*) та значне зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

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

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

Примітка: * - p<0,05 відносно контролю.

Отже, на підставі клінічних, біохімічних і мікробіологічних досліджень доведена ефективність мультипробіотикотерапії хронічного генералізованого пародонтиту.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Запальні захворювання пародонта - це гостро актуальна проблема стоматології, яка має вагомим соціальним значенням, що зумовлено значною поширеністю, глибоко вираженими змінами в тканинах пародонта й організмі хворого в цілому, ураженням осіб молодого віку. Запалення тканин пародонта має перебіг із періодами ремісії та загострень, часто значно порушуючи функції зубощелепної системи через резорбцію кісткової тканини й ураження зв'язок пародонта.

У патогенезі генералізованого пародонтиту головним є порушення морфофункціональних структур тканин пародонта, пов'язане з погіршенням мікроциркуляції, дисбалансом нервової та гуморальної регуляції, імунокомпетентних і бар'єрних систем [4].

Відомо чимало концепцій етіології та патогенезу хвороб пародонта, згідно з якими домінуючим етіологічним фактором є мікробна флора, зокрема грамнегативні анаероби, фузобактерії, спірохети, актиноміцети, анаеробні коки [110,111]. Останнім часом склалася думка про існування колоній асоційованої пародонтопатогенної мікрофлори [24, 40, 54], яка найактивніша в умовах зубоясенної борозни і пародонтальних кишень [33, 35, 54]. На думку низки авторів, можливість розвитку захворювань пародонта значною мірою залежить від стану реактивності організму, наявності загальних соматичних хвороб, стоматологічного статусу пацієнтів, спадкового анамнезу. Щодо генетичної детермінації пародонтопатій дослідження суперечливі. Ураховуючи те, що популяційна частота хвороб пародонта коливається в межах 85-100%, а сімейна завжди вища, доцільно брати до уваги генетичну основу не самих захворювань пародонта, а спадкову передачу певних призвідних чинників, скажімо, аномалій прикусу і будови щелепно-лицьової ділянки, порушення оклюзії. У зв'язку з цим основою сучасного лікування пацієнтів із хворобами пародонта стала комбінована терапія [39]. На практиці ж пропоновані лікувальні комплекси зазвичай є

поєднанням різних засобів медикаментозної терапії, які дозволяють домогтися нетривалого ефекту. При цьому залишається ризик виникнення ускладнень від лікарської терапії при запальних хворобах. Традиційно на стоматологічному прийомі пацієнтові з хворим пародонтом проводять професійну гігієну порожнини рота, місцевий вплив антисептичними і протизапальними засобами, призначають антибактеріальну терапію.

Антибіотики зазвичай не тільки знищують патогенну мікрофлору, а і створюють шкідливі наслідки. Антибактеріальні препарати забезпечують тимчасовий ефект лікування, призводять до розвитку резистентності мікробної флори, порушують симбіоз мікроорганізмів, роблячи їх агресивнішими. Ризик побічної дії та алергічних реакцій, індивідуальна непереносимість препарату пацієнтом і здатність за тривалого вживання викликати дисбактеріоз, прояви гепатотоксичності й імуносупресії – все це небажані наслідки антибіотикотерапії [33].

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 біотопа - це високоорганізовані та високовпорядковані спільноти мікроорганізмів, 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 мають бути саме

мультиштамні живі пробіотики, здатні нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота і за рахунок високої антагоністичної дії сприяти суцесії пародонтопатогенів.

Сучасний фармацевтичний ринок пропонує широкий спектр пробіотичних препаратів, але більшість їх не є мультиштамними, а мікроорганізми перебувають у ліофілізованому стані, що протипоказано до застосування в стоматологічній практиці. Тому для корекції лікування хвороб тканин пародонта ми обрали вітчизняний сучасний мультиштамний пробіотик «Симбітер омега». Його основні переваги такі: 1. Живі культури; 2. Мультиштамність за рахунок мутуалістичного симбіозу; 3. Найвища концентрація живих клітин $2 \cdot 10^{10}$ 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 омепазол-індукованого гіпоацидитету. Незважаючи на деяку специфічність мікробіоценозів у різних біотопах, слід урахувати 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 залучає в патологічний процес інші біотопи, а також взаємно пов'язані з мікробною екологією органи і системи.

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

Уміст вільної фукози в м'яких тканин пародонта щурів за умов омепазол-індукованого гіпоацидитету 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.

Уміст оксипроліну в м'яких тканинах пародонта при 28-денному введенні омепазолу 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 ($P < 0,05$).

Таким чином, за умов довготривалого введення інгібітора протонної помпи в тканинах пародонта щурів відбувається деполімеризація макромолекул сполучної тканини, про що свідчить вірогідне зростання вмісту ГАГ та оксипроліну в порівнянні з контролем. Уведення мультиштамного пробіотика «Симбітер омега» тваринам за умов 28-денного введення омепазолу 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 гіпоацидитету свідчать: на 28 добу введення омепазолу активність достовірно знизилася в 1,22 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 діб на тлі тривалого введення омепазолу сприяло вірогідному зниженню загальної антитриптичної активності в м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції в 10,8 разу.

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

Уміст окисно-модифікованих білків у м'яких тканинах пародонта щурів в умовах уведення омепазолу підвищився в 3,58 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 діб на тлі омепазол-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 введенні омепазолу підвищився в 1,06 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. За використання мультипробіотика «Симбітер омега» на тлі гіпергастринемії спостерігали зниження їхнього вмісту порівняно з тваринами без корекції в 2,61 разу ($p < 0,05$).

За вищенаведеними результатами експериментального дослідження можна стверджувати, що застосування мультипробіотика «Симбітер омега» зменшує вільнорадикальне окиснення й ендотоксикоз, викликані 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 та неколагенових білків сполучної тканини пародонта, сприяло активації NO-системи.

У клінічній частині дослідження лікування розпочинали з видалення всіх наявних мінералізованих і немінералізованих зубних відкладень, які є основними носіями бактерій. Крім того, необхідно одночасно з цим навчити пацієнтів правильній гігієні порожнини рота з використанням необхідних їм основних і додаткових засобів гігієни, а також проведенню самостійного контролю за ефективністю чищення зубів [224, 7, 86].

Як свідчать більшість світових і вітчизняних джерел [35, 24, 4, 28], антимікробну терапію слід призначати в першу чергу з урахуванням індивідуальних особливостей як самого пацієнта, так і динаміки запального процесу в поєднанні з антисептичною обробкою пародонтальних кишень і можливим призначенням вітамінів та імуномодуляторів.

Після проведення якісного кюретажу часто запальні явища швидко минають і ясна візуально виглядають здоровими. Проте слід пам'ятати, що деякі пародонтопатогенні мікроорганізми субгінгівальної бляшки (наприклад, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) здатні до інвазії тканини пародонта; інші мікроорганізми, такі як *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* і *Peptostreptococcus tuscros*, заселяють епітеліальні клітини як внутрішньоклітинні паразити, тому їх не завжди можна видалити механічним способом [190, 204, 86]. Нерівності дна пародонтальної кишені, мікроморфологія коренів і фуркацій, шорсткість клітинного цементу також не дозволяють повністю впоратися з мікробним фактором [138, 24]. Саме тому виникає необхідність у додатковій боротьбі з мікробним чинником. У наш час із цією метою застосовують антибіотики, сульфаніламід, антисептики й інші протимікробні засоби [103, 28, 93, 86].

Найвищу чутливість пародонтопатогени проявляють здебільшого до таких груп антибіотиків: лінкоміцину, тетрацикліну, в-лактаміним антибіотикам, імідазолу, макролідів [142, 122]. Найчастіше для лікування запальних хвороб пародонта використовують антибіотики з β -лактамною групи: пеніциліни, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми.

Проте останніми роками частота алергічних реакцій до в-лактамінів різко підвищилася, а чутливість мікрофлори до них стала значно нижча. Тому як альтернативу в пародонтологічній практиці все частіше стали застосовувати нові препарати з групи макролідів - рулід, сумамед, азитроміцин. Ці препарати, крім прямої бактеріостатичної і бактерицидної дії, підвищують активність фагоцитів, концентруючись у них [189, 168].

Протимікробна активність антибіотиків за місцевого застосування не проявляється повною мірою, що пояснюється складністю хімічної структури і великою молекулярною вагою цих препаратів. Для створення максимального ефекту препаратів цієї групи доводиться вдаватися до їх загального застосування. Призначаючи антибіотики всередину, слід урахувати багато факторів: вік пацієнтів, супутню патологію, паралельно вжиті лікарські засоби. Ретельно

продуманий вибір і призначення антибактеріального препарату для системного застосування необхідні для мінімальних проявів численних побічних ефектів і ускладнень, пов'язаних із уживанням усередину цих препаратів. Побічна дія може проявлятися за використання антибіотиків усіх відомих груп. Пеніцилін може викликати анафілактичний шок, кандидоз, нефропатії; тетрацикліни - гемолітичну анемію, кишковий дисбактеріоз, токсичний дерматит; напівсинтетичні цефалоспорини - блокаду функції нирок; уживання лінкоміцину може призвести до псевдомембранозного коліту; похідні імідазолу небезпечні виникненням судом, лейкопенією, периферичними невропатіями; макроліди можуть викликати диспептичні розлади. Крім того, вживання майже всіх антибактеріальних препаратів супроводжується пригніченням імунітету і шкідливою дією на нормальну мікрофлору кишечника та порожнини рота з розвитком дисбактеріозу [76]. Тому паралельно з антибіотиками виникає необхідність у протигрибкових препаратах, пробіотиках і вітамінах.

У пародонтології найчастіше використовують антисептичні сполуки таких груп: галогеновмісні речовини, окислювачі, барвники, детергенти, похідні нітрофурану, кислоти і луги.

З побічної дії галогеновмісних речовин можуть спостерігатися явища йодизму, а за використання розчину хлориду йоду може виникнути відчуття пекучості й навіть опік ясен при передозуванні за часом (більше 5 хв).

З хлоровмісних антисептиків у пародонтології широке застосування знайшов хлоргексидин, який володіє бактерицидною і бактеріостатичною дією на мікроорганізми порожнини рота і зубного нальоту. Проте він має і недоліки: знищує аутофлору і викликає дисбактеріоз порожнини рота, токсичний для фібробластів ясен і може знижувати продукування колагену і неколагенових білків, перешкоджаючи загоєнню ясен; має неприємний смак, забарвлює зуби і язик у темний колір. Хлоргексидин може викликати алергічні реакції, а за тривалого його використання іноді розвивається десквамація епітелію і внаслідок цього - розлад смакової чутливості [71, 240, 253].

Отже, антибактеріальна терапія в поєднанні з місцевим застосуванням антисептиків не приводить до стійкого терапевтичного ефекту в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту. При цьому наслідком такого лікування стає руйнування трьох ступенів захисту слизової оболонки порожнини рота: формування дисбіозу мікробіоти, руйнування цілісності епітелію і пригнічення імунітету. До того ж, формуються резистентні штами пародонтопатогенів. Отже, руйнуючи захист макроорганізму, ще підсилюємо патогенні властивості пародонтопатогенів.

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

Видалення зубних відкладень будь-яким способом не є достатньою передумовою початку лікування, оскільки на молекулярному рівні на слизовій оболонці міститься занадто багато речовин, які, з одного боку, атакуючи епітеліоцити і фібробласти, призводять до цитолізу, з іншого, є субстратами для пародонтопатогенів. За використання протимікробних засобів унаслідок масової загибелі бактерій вивільняється велика кількість ліпополісахаридів, які є основними ендотоксинами, що ушкоджують тканини пародонта. Це невдовзі призводить до посилення запальної реакції. Цим ми пояснюємо появу симптомокомплексу запалення на 2-4 добу в більшості пацієнтів. Навіть після активних полоскань і промивань пародонтальних кишень різними іригаційними пристроями і розчинами, в них залишається достатня кількість живих або загиблих мікроорганізмів. У зв'язку з цим заслуговують на увагу препарати пролонгованої дії, де в ролі носія лікарського препарату використовуються сорбенти медичного призначення [29, 22, 30].

У пародонтології застосовують різні види сорбції (гемосорбція, ентеросорбція, аплікаційна сорбція). При цьому використовують вуглецеві

сорбенти (гранульовані, волокнисті), гелеві сорбенти, кремнійорганічні сорбенти та ін., а також лікарські композиції на їхній основі, сорбенти з іммобілізованими на їхній поверхні лікарськими речовинами (срібло, антибактеріальні препарати, ферменти, димексид та ін.). Сорбенти вибірково витягують із тканин і виводять з організму мікробні клітини, продукти розпаду тканин, токсини, виконуючи тим самим протизапальну, протинабрякову, дезінтоксикаційну дію. Навіть за місцевого застосування, перешкоджаючи проникненню мікроорганізмів, біологічно активних речовин, токсинів, продуктів розпаду тканин у кров, сприяючи елімінації цих компонентів запалення з осередку ураження, вони виконують дезінтоксикаційну дію, підвищують функціональну активність Т- і В-лімфоцитів, підтримують у тканинах, прилеглих до вогнища запалення, стаціонарний рівень перекисного окиснення ліпідів, сприяють збереженню тканинами захисних антиоксидантних властивостей. Сорбенти поєднуються з іншими лікарськими речовинами, добре переносяться навколишніми тканинами, не викликають алергічних реакцій. Можливе застосування сорбентів навіть у людей з алергічними реакціями на інші препарати. Способи застосування: ентеросорбенти призначають усередину в проміжках між їдою; аплікаційні сорбенти накладають на ясна або вводять у пародонтальні кишені (частіше під захисну пов'язку з парафіну, капу чи на турундах).

Для лікування хворих із дисбіозами останнім часом частіше стали використовувати сорбенти на основі смектиту (бентоніту) - природної глинястої полімерної речовини, яка на 60-70% складається з мінералів групи монтморилоніту. Мінералам цієї групи властиві надзвичайно дрібні часточки, високий ступінь гідратації при зволоженні та здатність утворювати тиксотропні високов'язкі золі та гелі. Головним фактором лікувальної дії смектитів вважають їхні абсорбуючі й іонообмінні властивості. Шляхом сорбції та іонообміну вони здатні зв'язувати й елімінувати з організму токсини, газу, іони важких металів і радіонуклідів, при цьому не руйнуючи клітини індигенної мікрофлори.

Гель смектиту сприятливо впливає на життєдіяльність сахаролітичних облигатних анаеробів, зокрема біфідобактерій, пропіоновокислих бактерій,

лактококів і лактобацил, які складають бактеріальну основу мультипробіотика і фізіологічного мікробіоценозу порожнини рота. Підсилюється також резистентність даної мікробіоти до несприятливих факторів середовища [105].

Важливу роль у запобіганні та лікуванні атеросклерозу відіграє кремній, уміст якого в смектиті високий. Цей елемент підвищує еластичність стінок судин і запобігає формуванню на них холестеринових відкладень [105].

Дрібнодисперсна структура і здатність формувати гель наділяють смектитові сорбенти цитомукопротекторними властивостями, що свідчить на користь доцільності їх використання в комплексних схемах лікування запальних захворювань пародонта [105]. Кристалічна структура смектиту - це стійка решітка з кремнію, кисню й алюмінію з домішками широкого спектра мінеральних елементів, які можуть легко вступати в обмінні реакції з хімічними сполуками, наявними в ротовій порожнині. Оскільки ці елементи дуже слабо зв'язані з головною решіткою мінералу, вони при потраплянні мінералу в організм *per os* можуть легко від'єднуватися і, якщо в організмі є дефіцит цих елементів, ним використовуватися. Вільні ж зв'язки мінералу заміщуються тими елементами, які в надлишку містяться в організмі. Таким чином, використання смектиту має сприяти нормалізації мінерального обміну в організмі, порушення якого відіграють важливу патогенетичну роль у розвитку хронічного генералізованого пародонтиту [105].

Смектит – це природний полікомпонентний комплекс мінералів, які займають важливе місце в підтриманні життя. Багато мінеральних елементів, які містяться в смектиті, належать до групи біофільних мінералів, які входять до складу таких речовин як ферменти, гормони, вітаміни, що забезпечують метаболізм і гомеостаз.

Важливе місце серед мінералів смектиту займає кремній, який є есенціальним для людини елементом. Особливо багато кремнію в сполучній тканині, шкірі, кістках, емалі зубів, волоссі, легенях, щитоподібній залозі, гіпофізі та наднирковиках. В епітелії шкіри кремній зв'язаний із кератином і разом із сіркою з'єднує макромолекули цього білка містками, підвищуючи тим самим його

хімічну і механічну стійкість, а також непроникність для рідин. У кровоносних судинах кремній зосереджений головним чином у еластині.

Перетворення неорганічної форми кремнію глинястих мінералів у органічні сполуки відбувається під дією ферменту силікази, яка експресується мікробіомом. Експериментально-клінічно доведено антисептичну, протизапальну, антитоксичну дію смектитів.

Цитопротекторний ефект мультипробіотика «Симбітер омега» пояснюється високою концентрацією есенціальних поліненасичених вищих жирних омега-3 кислот, які, відновлюючи структуру фосфоліпідів мембрани клітини, сприяють її збереженню.

Симбіотичний мікроконсорціум, який ми заселяємо на слизову оболонку порожнини рота, впливає на клітини імунної системи подразливо, що сприяє формуванню імунокомпетентної відповіді макроорганізму на токсини пародонтопатогенів.

Таким чином, суть лікування полягала в усуненні факторів, які сприяють чи ініціюють пародонтит, у тому числі й на молекулярному рівні, з відновленням слизової оболонки і формуванням імунокомпетентної відповіді на ендо- й екзотоксини пародонтопатогенів.

Хворі на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості, які протягом п'яти днів 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 спостерігав. Після лікування пацієнти помітили незначне покращення зовнішнього вигляду ясен і послаблення їхньої кровоточивості під час чищення зубів.

Під час лікування мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний концентрований» перорально і місцево за допомогою дентоальвеолярних кап на ніч протягом 22-х днів хворі на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості помічали появу кровоточивості ясен уранці на третю-четверту добу застосування кап, надмірну чутливість зубів на шосту-сьому 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 припинення кровоточивості ясен.

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

Об'єктивно в пацієнтів усіх груп, де проводили традиційне лікування та 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, де проводили лікування, загальна протеолітична активність у хворих на хронічний генералізований пародонтит вірогідно знизилася. У групі, де проводили традиційне лікування, - в 1,19 разу, в групі хворих, де використовували «Симбітер ацидофільний концентрований», - в 1,71 та в групі хворих, де застосовували «Симбітер омега», - в 1,32 разу. 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.

Таким чином, на підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу ротової рідини пацієнтів можна зробити висновок, що використання «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, а застосування «Симбітер омега» в 1,71 і 1,13 разу підвищило загальну антитриптичну активність у порівнянні з групою, де застосовували «Симбітер ацидофільний концентрований».

Нами встановлено, що в ротовій рідині всіх пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом до лікування активність орнітиндекарбоксилази вірогідно знижувалась у порівнянні з контролем. У пацієнтів, 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.

У всіх хворих на хронічний генералізований пародонтит інтенсифікується вільнорадикальне окиснення в ротовій рідині, про що свідчить вірогідне підвищення вмісту окисно-модифікованих білків порівняно з контролем. Використання мультипробіотиків групи «Симбітер» свідчить про зниження рівня вільнорадикального окиснення. У групі пацієнтів, де використовували мультипробіотик «Симбітер омега», вміст окисно-модифікованих білків вірогідно знижувався в 2 рази.

У ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит, де 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 і 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» і «Симбітер омега» - відповідно в 2,88 і 2,23 разу.

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 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом є вірогідне підвищення вмісту ТБК-реактивних речовин. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» сприяє вірогідному зниженню в ротовій рідині вмісту ТБК-реактивних речовин 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 активності NO-синтази і незначне (в 1,16 разу) підвищення нітрит-аніонів.

Аналіз матеріалу з пародонтальних кишень свідчить про витіснення нормофлорою головних анаеробів пародонтопатогенів *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* і значне зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори.

Отже, на підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу, активності орнітиндекарбоксилази і ферментів антиоксидантного захисту, рівня ендотоксикозу й активності вільнорадикальних процесів у ротовій рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом 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 омепазол-індукованого дисбіозу за умов використання «Симбітер омега» у тварин доведена пародонтопротекторна дія, про що свідчать вірогідне зниження ($P < 0,05$) вмісту 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 омепазолу, що підтверджується вірогідним зниженням вмісту 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-реактивів 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Активність матриксних металопротеїназ у тканинах щурів за введення доксорубіцину та дії комплексу попередників і модуляторів біосинтезу убіхінону / А.П. Бурлака, І.І. Ганусевич, Є.П. Сидорик [та ін.] // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 10-14.
2. Аметов А.С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции (обзор) / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Проблемы эндокринологии. – 2011. - №6. – С. 52-56.
3. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике / И.В. Андреева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 2.– С. 151-172.
4. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонта / П.В. Иванов, И.В. Маланьин, А.В. Стоматов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. - № 11. – С. 23-27.
5. Антипкин Ю.Г. Влияние пробиотика «Апибакт» на состояние биоценоза кишечника и иммунитета у детей / Ю.Г. Антипкин, Н.А. Радченко // Современная педиатрия. – 2011. – № 3 (37). – С. 149-153.
6. Бабанина С.М. Использование пробиотиков в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей / С.М. Бабанина, М.Ю. Бабанина // Современная педиатрия. – 2012. – № 3(43). – С. 124-128.
7. Бабаян Е. О. Поддерживающая терапия в комплексном лечении пародонтита / Е. О. Бабаян // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, №1. - С. 270-271.
8. Байрамов Г.Р. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры и ее этиологическая значимость в формировании разных клинических форм воспалительных заболеваний пародонта / Г.Р. Байрамов // Клиническая стоматология. – 2010. - №2(54). – С. 84-86.

9. Барабанова Л.В. Иммунные нарушения при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы) / Л.В. Барабанова, Л.М. Цепов, Р.Я. Мешкова // Вестник Смоленской медакадемии. – 2000. – № 3. – С. 63-66.
10. Береговая Т.В. Применение пробиотиков в клинической практике: горизонты расширяются / Т.В. Береговая // Здоров'я України. – 2008. - № 4 (185). – С. 52-57.
11. Богадельников И.В. Микробиота – невидимый орган человеческого организма / И.В. Богадельников, Н.И. Мужецкая, Ю.В. Вяльцева // Здоровье ребенка. – 2011. – № 8 (35). – С. 118-122.
12. Боднева Л. Комплексная оценка неспецифических факторов риска при генерализованном пародонтите: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Л. Боднева.– М., 2003.–24 с.
13. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / [А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина и др.] – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 320 с.
14. Бондаренко В.М. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков / В.М. Бондаренко, Э.И. Рубакова, В.А. Лаврова // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 1998. - №5. – С. 107-112.
15. Борисов Л.Б. Микробиология и иммунология стоматологических заболеваний / Л.Б. Борисов, И.С. Фрейдлин // Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М.: МИА, 2001. – С. 684-712.
16. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
17. Булкина Н.В. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита / Н.В. Булкина, В.М. Моргунова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 416-420.

18. Бурмистров В.А. Нормальная микрофлора и ее значение для здоровья человека. Препараты для профилактики и лечения дисбактериозов / В.А. Бурмистров. – Новосибирск: ООО НПЦ «Вектор-Вита», 2009. – 19 с.
19. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека: [учебное пособие]. - 2-е изд., испр. / Быков В.Л. – СПб.: Специальная литература, 1999. – 247 с.: ил.
20. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: [учебное пособие] / Т.П. Вавилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.: ил.
21. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.Н. Кизим.– К.: Здоров'я, 1988.–200 с.
22. Влияние лечения пародонтита иммобилизованными противовоспалительными препаратами на гемодинамику в тканях пародонта / С. Н. Гаража, Е. Н. Гришилова, Т. М. Хацаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5; URL: www.science-education.ru/111-10050.
23. Волошина А. А. Значение микробного фактора в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Волошина // Молодой ученый. — 2011. — №1. — С. 248-251.
24. Вольф Г.Ф. Пародонтология; пер. с нем. / Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак ; под ред. Г.М. Барера. – Казань: ОАО ПИК «Идел-Пресс», 2008. – 548 с.
25. Воскресенский О. Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 5–10.
26. Выявление и характеристика разных пулов депо оксида азота в стенке сосуда / М.А. Власова, А.Ф. Ванин, Б. Мюллер [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 9. – С. 260-264.
27. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей /

- Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 131-140.
28. Гажва С.И. Медикаментозные схемы консервативного лечения хронических форм пародонтитов / С.И. Гажва, А.И. Воронина, Д.А. Кулькова // *Фундаментальные исследования*. - 2013. - №5-1. - С. 55-57.
29. Гаража Н.Н. Реакция сосудистой системы пародонта на аппликации масла шиповника, иммобилизованного на полисорбе / Н.Н. Гаража, М.С. Айбазова // *Новое в теории и практике стоматологии : сб. науч. работ.* – Ставрополь: СтГМА, 2008. – С. 34-38.
30. Геращенко И.И. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов / И.И. Геращенко, Д.А. Маркелов, О.В. Ницак // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – № 7. – С. 30-33.
31. Годована О.І. Аспекти етіології та патогенезу запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонту / О.І. Годована // *Новини стоматології*. – 2010. – № 3(64). – С. 69-73.
32. Гожая И.Н. Риск развития заболеваний пародонта при наличии хронических социальных стрессоров у клинически здоровых лиц / И.Н. Гожая // *Пародонтология*. – 2012. - № 1(62). – С. 21-25.
33. Грачева Е.В. Фотодинамическая терапия. Обзор современных методик лечения заболеваний пародонта / Е.В. Грачева, Е.А. Гриценко // *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)*. – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 358.
34. Григорьян А.С. Микроорганизмы в заболеваниях пародонта: экология, патогенез, диагностика / А.С. Григорьян, С.Ю. Рахметова, Н.В. Зырянова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 56 с.
35. Грудянов А.С. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение. Руководство для врачей / А.С. Грудянов, А.С. Григорьян, О.А. Фролова. – М., 2004. – 320 с.
36. Грудянов А.И. Быстропрогрессирующий пародонтит. Особенности клинического течения и лечения / А.И. Грудянов, И.В. Безрукова// *Стоматология*. – 2000. - № 5. – С. 24-27.

37. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с.
38. Грудянов А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 112 с.
39. Грудянов А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова. – М., 2007. – 80 с.
40. Грудянов А.И. Состав пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разных степеней тяжести по данным полимеразной цепной реакции / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 20–23.
41. Грудянов А.И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – С. 24-43.
42. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 462 с.
43. Данилевский Н.Ф. Систематизация болезней пародонта / Н.Ф. Данилевский // Вісник стоматології. – 1994. - №1. – С. 17-21.
44. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии / Л.А. Дмитриева. – М., 2001. – 125 с.
45. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
46. Ефимович О.И. Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / О.И. Ефимович. – М., 2002. – 24 с.
47. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших цілей / Страсбург, 18 березня 1986 року: Збірка

- договорів Ради Європи: Українська версія / Є.М. Вишневецький (пер. та ред.). – К.: Парламентське вид-во, 2000. – 654 с.
48. Заболевания пародонта / [А.С. Артюшкевич, С.В. Латышева, С.А. Наумович и др.]. – М.: Мед.лит., 2006. – 328 с.
49. Заболевания пародонта / [В.Л. Быков, А.И. Кирсанов, Т.В. Кудрявцева и др.]; под ред. Л.Ю. Ореховой. – М.: ПолиМедиа Пресс, 2004. – 432 с.
50. Зависимость реакции соединительной ткани на стресс от типологических свойств организма / Л.М. Тарасенко, К.С. Непорада, И.Н. Скрипник [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. - № 2. – С. 17-19.
51. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.М. Зайцева. – Саратов, 2007. – 24 с.
52. Зорина О.А. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2011. - №1. – С. 73-78.
53. Зубачик В.М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.М. Зубачик. – Львів, 2005. – 34 с.
54. Зырянова Н.В. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтального кармана в зависимости от стадии пародонтита / Н.В. Зырянова, А.С. Григорян, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2009. – № 4. – С. 43–47.
55. Иванов В.С. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 300 с.
56. Иванова Е.А. Коррекция иммунного статуса при физических факторах стресса у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта / Е.А. Иванова, В.С. Шикунин, Т.И. Узалова // Российский стоматологический журнал. – 2011. - № 5. – С. 23-25.

57. Клиническая патофизиология для стоматолога / [В.Т. Долгих и др.]; под ред. проф. В.Т. Долгих. - Н. Новгород: НГМА, 2000. – 200 с.
58. Ковалевский А.М. Лечение пародонтита: практическое руководство / Ковалевский А.М. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 160 с.
59. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
60. Кузнецов Е.В. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов / Е.В. Кузнецов, В.Н. Царев; под ред. Л.А. Дмитриевой // Терапевтическая стоматология: [учебное пособие]. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – С. 178-212.
61. Кулаков А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, О.А. Борискина // Стоматология. – 2010. - № 6. – С. 72-77.
62. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними мікроорганізмами : [методичні рекомендації] / [В.Ф. Дяченко, С.В. Бірюкова, З.Г. Старобінець та ін.]. – Харків, 2000. – 35 с.
63. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария и др.]. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.
64. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А.П. Левицкий, Ю.Л. Волянский, К.В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.
65. Лепилин А.В. Значение эпителиоцитов десны, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, в формировании хронического генерализованного пародонтита / А.В. Лепилин, А.С. Вострикова, Я.Г. Карабуша // Современные наукоемкие технологии. – 2005. - №10. – С. 46.
66. Лепский В.В. Лечебно-профилактическая эффективность зубной пасты «Бактулин» у больных заболеваниями тканей пародонта / В.В. Лепский, В.Я.

- Скиба, В.В. Лепский // Дентальные технологии. – 2012. - № 1-2 (48-49). – С. 13-16.
67. Логинова Н. Патопфизиология пародонта: [учебно-методическое пособие] / Н. Логинова, А.И. Воложин. – М., 1993. – 80 с.
68. Лукиных Л. М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть II. Современные методы лечения и профилактики / Л. М. Лукиных, Н. В. Круглова // Современные технологии в медицине. – 2011. - №2.- С. 140-142.
69. Лукиных Л.М. Хронический генерализованный пародонтит. Часть I. Современный взгляд на этиологию и патогенез / Л.М. Лукиных, Н.В. Круглова // Стоматология. - 2011. - № 1. – С. 123-125.
70. Лямина Н.П. Оксид азота и артериальная гипертензия / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, А.Г. Сипягина // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 1-2. – С. 218-223.
71. Мазур И.П. Фармакологические средства для местного лечения тканей пародонта / И.П. Мазур, В.А. Передрий, С.В. Дулько // Современная стоматология. – 2010. – № 5. – С. 54.
72. Мамедова Л.А. Исторические аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта / Л.А. Мамедова, М.Н. Подойникова // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 42-44.
73. Манак Т.Н. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии заболеваний пародонта / Т.Н. Манак // Стоматологический журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 178-181.
74. Манько А.М. Патогенез довготривалого введення інгібітору протонної помпи на тканини пародонта та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / А.М. Манько. – Луганськ, 2010. – 25 с.
75. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х.М. Марков // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32, № 3. – С. 49–65.
76. Марченко А.И. Фармакотерапия в стоматологии / А.И. Марченко. –К. : Здоров'я, 2006. – 251 с.

77. Металлопротеиназы матрикса нормальных тканей человека: обзор / П.З. Хасигов, О.В. Подобед, С.А. Кцюева [и др.] // Биохимия. - 2001. - Т. 66, № 2. - С. 167-179.
78. Метод определения фукозы, несвязанной с белками / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков, Р.Р. Кильдиярова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 4. – С. 17-18.
79. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.]; за ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
80. Микробиология и иммунология для стоматологов / [Дж. Ламонт и др.]. – М., 2010. – 502 с.
81. Микробиоценоз полости рта в норме и патологии / И.И. Олейник, В.Н. Покровский, В.Н. Царев [и др.] // Медицинские аспекты микробной экологии. – М., 1992. – С. 61-64.
82. Микрофлора полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции пробиотиками / И.И. Соколова, К.В. Скидан, Л.В. Воропаева [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. - №2. – С. 64- 69.
83. Микрoэкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев [и др.] // Здоровье женщины. – 2002. – №4 (12). – С. 79-92.
84. Минцер В.А. Методы обработки медицинской информации / В.А. Минцер, В.Б. Шатунов, Д.А. Блох. – К. : Вища школа, 1991. – С. 271.
85. Можина Т.Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства Probiotics and prebiotics, 2008) / Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1(45). – С. 5-13.
86. Моргоева З.З. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения иммобилизованного фторида олова в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / З.З. Моргоева. – Ставрополь, 2014. – 152 с.

87. Мюллер Х.-П. Пародонтология; пер с нем. / Х.-П. Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
88. Настоящее и будущее пробиотиков как биокорректоров микробиологических нарушений / Д.С. Янковский, В.В. Бережной, Е.Е. Шунько [и др.] // Современная педиатрия. – 2004. - № 1 (2). – С. 111-118.
89. Новикова М.А. Местное применение композиции антиоксидантов с эссенциальными жирными кислотами в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом в стадии обострения / М.А. Новикова // Вісник стоматології. – 2010. - № 4. – С. 22-25.
90. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2009. - № 5. – С. 122-130.
91. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонта / И.А. Омаров, С.Б. Болевич, Т.Н. Саватеева-Любимова [и др.] // Стоматология. – 2011. - № 1. – С. 10-17.
92. Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза / В.Ф. Киричук [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 83–91.
93. Оксид азоту як один із регуляторів енергозалежного транспорту Ca^{2+} в мітохондріях біометрія / Ю.В. Данилович, О.В. Коломієць, Г.В. Данилович [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т.60, № 2. – С. 12-17.
94. Опанасюк Ю.З. Протокол надання стоматологічної допомоги / Ю.З. Опанасюк. – К.: ТОВ ВІЦ «Світ сучасної стоматології», 2005. – 507 с.
95. Парохонский А.П. Патогенез и последствия воспалительных заболеваний пародонта / А.П. Парохонский // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 6. – С. 40-41.
96. Парунова С.Н. Влияние микрофлоры полости рта на регенерацию тканей пародонта у больных сахарным диабетом: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / С.Н. Парунова. – М., 2005. – 21 с.

97. Перспективы использования пробиотиков в педиатрии / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Д.С. Янковский [и др.] // Сучасні аспекти застосування пробіотиків в педіатрії: зб. праць сателітного симпозиуму, 28 травня 2008 р.: матеріали доп. – К., 2009. – С. 4-21.
98. Петренко О.М. Роль металлопротеиназ матриксу в процессах загоєння ран / О.М. Петренко, А.О. Тихомиров // Медична хімія. – 2013. – Т. 15, № 4(57). – С. 100-106.
99. Покровский В.И. Биомедицинская этика / В.И. Покровский. – М., 1997. – 224 с.
100. Пономарева И.Г. Экологическая значимость микрофлоры полости рта в плане стоматологической реабилитации: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 03.00.16 «Экология» / И.Г. Пономарева. – Волгоград, 1993. – 23 с.
101. Почтаренко В.А. Влияние ФИММ и ТИМП-3 генного полиморфизма на развитие пародонтита / В.А. Почтаренко, О.О. Янушевич, К. Приор // Пародонтология. – 2006. - № 1(38). – С. 8-13.
102. Применение пробиотиков в стоматологии / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, И.А. Селиванская [и др.] // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 21-22.
103. Применение современных противомикробных препаратов в лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта / В.Т. Караханян, В.А. Адилханян, В.М. Гринин [и др.] // Dental forum. - 2011. - Т. 38, №2. - С. 27-29.
104. Пристром А.М. Окислительный стресс и сердечно-сосудистые заболевания (часть I) / А.М. Пристром, М. Бенхамед // Лечебное дело. – 2012. - №1(23).
105. Программа выполнения работ по теме: «Разработка новых препаратов на основе глинистых минералов и симбиозов пробиотических бактерий и создание с их использованием прогрессивных методов профилактической и клинической медицины». – К., 2013. – 35 с.
106. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Информполиграф, 2002. – 305 с.

107. Рогова Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 86.
108. Роль NO-синтазної системи в організмі людини при розвитку патологічних процесів / У.П. Єфремова, Н.Е. Личковська, Р.В. Фафула [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. - № 1. – С. 68-73.
109. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / [А.Н. Глебов, Е.В. Шульга, В.В. Зинчук]; под ред. В.В. Зинчука. – Гродно, 2011. – 216 с.
110. Савичук Н.О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота (частина 1) / Н.О. Савичук // Современная стоматология. – 2011. - №2. – С. 66-72.
111. Савичук Н.О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота – сучасні підходи до корекції (частина 2) / Н.О. Савичук // Современная стоматология. – 2011. - № 3. – С. 87-91.
112. Савичук Н.О. Микроеккологія порожнини рота, дисбактеріоз і шляхи його корекції / Н.О. Савичук, А.В. Савичук // Современная стоматология. – 2008. - №2. – С. 11-15.
113. Сенников С.В. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний / С.В. Сенников, А.Н. Силков, В.А. Козлов // Иммунология. – 2002. - № 4. – С. 243-247.
114. Симонова Е.В. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека / Е.В. Симонова, О.А. Пономарева // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 20-25.
115. Симонова К.К. Некоторые аспекты этиопатогенетического лечения воспалительных заболеваний пародонта / К.К. Симонова, Е.В. Мокренко // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - № 4. – С. 86 – 88.

116. Современные методы микробиологической диагностики заболеваний тканей пародонта / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, А.С. Носик [и др.] // Стоматология. – 2005. – №11(43). – С. 26-29.
117. Соловьева А.М. Эпидемиологическое исследование распространенности периодонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А.М. Соловьева, К. Матело, А.А. Тополян // Стоматология. – 2005. - № 5. – С.14-20.
118. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы: регуляция активности и роль в процессе онкогенеза / Н.И. Соловьева // Структура и функции протеолитических ферментов: материалы конф. (11–13 окт. 2000 г., Москва). – М., 2000.
119. Тарасенко Л.М. Гальмування протеолізу – важлива ланка механізмів адаптації організму до гострого стресу / Л.М. Тарасенко, Т.О. Петрушанко, В.В. Корольова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 1 (59). – С. 330-331.
120. Тарасенко Л.М. Стресс и пародонт / Л.М. Тарасенко, Т.А. Петрушанко. – Полтава, 1999. – 192 с.
121. Теблоева Л.М. Распространенность, тяжесть, история заболевания пародонта / Л.М. Теблоева, Л.А. Дмитриева, К.Г. Гуревич // Российский стоматологический журнал. – 2011. - № 6. – С. 44-45.
122. Темкин Э.С. Применение экспериментального геля в комбинации с линкомицином в комплексном лечении больных пародонтитом и его влияние на изменение микробиологической картины полости рта / Э.С. Темкин, Н.И. Матвеева // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 2. - С. 59-62.
123. Терапевтична стоматологія. Захворювання пародонта. – Т. 3 / [М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун та ін.] ; за ред. А.В. Борисенка. – К.: Медицина, 2008. – 614 с.
124. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С.С. Тетянец //Лабораторное дело. – 1985. - № 1. – С. 61-62.

125. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика / В.Д. Трошин. – М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 49-99.
126. Тугушева Ф.А. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек / Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина // Нефрология. – 2009. – Т.13, № 3. – С. 42-48.
127. Уголев А.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека / А.М., Уголев, Н.Н. Иезуитова, У.Г. Масевич. – Л.: Наука, 1969. – 216 с.
128. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико-лабораторной оценки (обзор литературы). Ч. 2 //Л.М. Цепов, Л.Ю. Орехова, А.И. Николаев [и др.] // Пародонтология. – 2005. – № 3(36). – С. 35-39.
129. Фаллер Д.М. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей; пер. с англ./ Фаллер Д.М., Шилдс Д. – М.: БИНОМ-Пресс, 2003.- 272 с.
130. Філімонова Н.Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту / Н.Б. Філімонова, І.О. Філь, Т.С. Михайлова // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 85-93.
131. Хлопонин Д.П. Роль системы полиаминов в патогенезе и лечении регенераторно-пластической сердечной недостаточности / Д.П. Хлопонин // Вестник ВолГМУ. – 2008. - № 2(26). – С. 62-64.
132. Хоружая Р.Е. Эффективность лечения воспалительных заболеваний пародонтального комплекса при условии включения в схему терапевтических воздействий пробиотика «Споробактерин» // Р.Е. Хоружая, А.П. Педорец / Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2008. - № 12, т. 1. – С. 274-277.
133. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 4. – С. 14–15.

134. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов, Е.А. Михеева, Н.А. Голева [и др.] // Пародонтология. – 2010. - № 1(54). – С. 3-7.
135. Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков. – М.: МИА, 2004. – 143 с.
136. Цепов Л.М. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям / Л.М. Цепов, А.И. Николаева, Н.А. Голева // Пародонтология. – 2008. - №2. – С. 3-9.
137. Цепов Л.М. Цитокины как новое направление в иммунокоррекции при воспалительных заболеваниях пародонта: обзор литературы / Л.М. Цепов // Пародонтология. – 1999. - № 1(11). – С. 30-31.
138. Цимбалистов А.В. Особенности структуры и состава твердых тканей зубов и зубных камней при генерализованном пародонтите / А.В. Цимбалистов, О.В. Франк-Каменецкая, Ю.В. Плоткина // Пародонтология. – 2006. – № 1. – С. 3-7.
139. Чайковская И.В. Пробиотики и их роль в клинической стоматологии / И.В. Чайковская, Л.В. Яворская, Е.В. Комаревская // Дентальные технологии. – 2012. - № 1-2 (48-49). – С. 50-55.
140. Чепуркова О.А. Особенности микробиоценоза пародонтального кармана при генерализованном пародонтите средней степени тяжести / О.А. Чепуркова, М.Г. Чеснокова, В.Б. Недосеко // Институт стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 86-88.
141. Шараев П.Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях / П.Н. Шараев // Лабораторное дело. – 1987. – № 5. – С. 530-532.
142. Шарапудинова М. Г. Эффективность комплексного лечения пародонтита с применением антибиотиков по результатам теста индивидуальной чувствительности микрофлоры : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Шарапудинова Мария Галбацдибировна. – Махачкала, 2009. – 26 с.

143. Шмидт Д.В. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, Л.В. Шмагель, Л.А. Мозговая // Стоматология. – 2008. – № 4. – С. 33–38.
144. Шмидт Д.В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Д.В. Шмидт. – Пермь, 2009. – 21 с.
145. Янковский Д.С. Биологические особенности пропионовокислых бактерий, используемых в составе мультипробиотиков группы “Симбитер” / Д.С. Янковский, В.В. Бережной, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2004. - № 4 (5). – С. 161-167.
146. Янковский Д.С. Бифидобактерии и лактобациллы как оптимальная основа современных пробиотиков / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2006. - № 3(12). – С. 184-194.
147. Янковский Д.С. К вопросу биологической стимуляции пробиотических бактерий / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2005. - № 2 (22). – С. 205-213.
148. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления / Янковский Д.С. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
149. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Янковский Д.С., Дымент Г.С. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
150. Янковский Д.С. Мультикомпонентные пробиотики группы “Симбитер”: итоги и перспективы биоконструирования и применения в клинической практике / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2006. - № 3 (27). – С. 181-188.
151. Янковский Д.С. Оптимизация подходов к созданию современного поколения пробиотиков и их клиническому применению // Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2007. - № 3 (31). – С. 184 – 194.

152. Янковский Д.С. Перспективы использования пропионовокислых бактерий в составе пробиотиков / Д.С. Янковский, В.В. Бережной, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2004. - № 3 (4). – С. 131-141.
153. Янковский Д.С. Препараты и продукты пробиотического действия и перспективы их использования в клинической практике / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2007. - № 3 (31). – С. 186-194.
154. Янковский Д.С. Современное состояние проблемы получения и клинического применения пробиотиков / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2007. - № 2 (15). – С. 136-146.
155. Янковский Д.С. Современные аспекты проблемы микроэкологии и дисбиозов / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2005. - № 4 (24). – С. 209-218.
156. Янушевич О.О. Матриксные металлопротеиназы и пародонтит: состояние проблемы и перспективы / О.О. Янушевич, В.А. Почтаренко, Н.С. Борзикова // Клиническая стоматология. – 2011. – № 3 (59). – С. 80-82.
157. A randomized controlled clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of systemic satranidazole in the treatment of chronic periodontitis / A.R. Pradeep, N. Priyanka, N. Kalra [et al.] // J. Int. Acad. Periodontol. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P.43-50.
158. Adhesion, autoaggregation and hydrophobicity of 13 strains of *Bifidobacterium longum* / B. Del Re, B. Sgopbati, M. Miglioli [et al.] // Letters in Applied Microbiol. – 2000. – Vol. 31. – P. 438 – 442.
159. Almstahl A. Microflora in oral ecosystem in subjects with hyposalivation due to medicines or of unknown origin / A. Almstahl, M. Wikstrom // Oral Health Prev. Dent. – 2005. - №3(2). – P. 67-76.
160. Antiinflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease / D.N. Riccia, F. Bizzini, M.G. Perilli [et al.] // Oral Dis. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 376-385.

161. Application of interleukin-1 genes and proteins to monitor the status of chronic periodontitis / L. Hao, J.L. Li, Y. Yue [et al.] // *Int. J. Biol. Markers.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 92-99.
162. Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases / A. Berdeli, G. Emingil, A. Gurkan [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2006. – № 39. – P. 357-362.
163. Assosiation of *Bacteroidesforsytus* and a novel *Bacteriodesphylotype* with periodontites / E.I. Leus [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 821–825.
164. Azuma M.J. Fundamental mechanisms of host immune response to infection / M.J. Azuma // *J. Periodont Res.* – 2006. – Vol. 41. – P. 361–373.
165. Baker A.H. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities / A.H. Baker, D.R. Edwards, G. Murphy // *J. Cell Science.* – 2002. – Vol. 15, № 19. – P. 3719–3727.
166. Batchelor P. Is periodontal disease a public health problem? / P. Batchelor // *Br. Dent. J.* – 2014. – Vol. 217, № 8. – P. 405-409.
167. Characterization of the role of the “MT-loop” – An eight-amino acid insertion specific to progelatinase A (MMP2) activating membrane-type matrix metalloproteinases / W.R. English, B. Holtz, G. Vogt [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2001. – Vol. 276, № 45. – P. 42018–42026.
168. Cionca N. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin metronidazole in chronic periodontitis / N. Cionca, C. Giannopoulou // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81. – P. 15-23.
169. Cleavage of extracellular matrix in periodontitis: gingipains differentially affect cell adhesion activities of fibronectin and tenascin-C / S. Ruggiero, R. Cosgarea, J. Potempa [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1832, № 4. – P. 517-526.
170. Collagen degradation by interleukin 1-stimulated gingival fibroblasts is accomparied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases / S.W. Cox [et al.] // *J. Oral Dis.* – 2006. - Vol. 12. - P.34–40.

171. Collagenase unwinds triple-helical collagen prior to peptide bond hydrolysis / L. Chung, D. Dinakarbandian, N. Yoshida [et al.] // EMBO J. – 2004. - Vol. 23, № 15. – P. 3020–3030.
172. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri* / P. Krasse, B. Carlsson, C. Dahl [et al.] // Swed. Dent J. – 2006. – Vol. 30, № 2. – 55-60.
173. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity / J.A. Aas, B.J. Paster, L.N. Stokes [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. - № 43(11). – P. 5721-5732.
174. Dental caries and periodontal disease in Brazilian children and adolescents with cerebral palsy / A.M. Cardoso, L.N. Gomes, C.R. Silva [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 335-53.
175. Dental fear and its possible relationship with periodontal status in Chinese adults: a preliminary study / Y. Liu, X. Huang, Y. Yan [et al.] // BMC Oral Health. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 18.
176. Differential proteomic analysis of a polymicrobial biofilm / Z. Zainal-Abidin, P.D. Veith, S.G. Dashper [et al.] // J. Proteome Res. – 2012. – Vol. 11, № 9. – P. 4449-4464.
177. Distribution of bacteroides forsythus genotypes in a Japanese periodontitis population / Y. Huang, M. Umeda, Y. Takeuchi [et al.] // Oral Microbiol. Immunol. – 2003. - №18(4). – P. 208-214.
178. Effect of MMP-1 promoter polymorphisms on GCF MMP-1 levels and outcome of periodontal therapy in patients with severe chronic periodontitis / D. Pirhan, G. Atilla, G. Emingil [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2008. – Vol. 35, № 10. – P. 862-870.
179. Effects of *Lactobacillus reuteri* PTA 5289 and *L. paracasei* DSMZ16671 on the Adhesion and Biofilm Formation of *Streptococcus mutans* / A.M. Marttinen, A.L. Haukioja, M. Keskin [et al.] // Curr. Microbiol. – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 193-199.
180. Egeblad M. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression / M. Egeblad, Z. Werb // Nat. Rev.Cancer. - 2002. – Vol. 2. – P. 161–174.

181. Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva / M. Dahan [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2001. - Vol. 28. - P. 128–136.
182. Extracellular matrix regulates apoptosis in mammary epithelium through a control on insulin signaling / N. Farrelly, Y.-J. Lee, J. Oliver [et al.] // *J. Cell Biol.* - 1999. – Vol. 144. - P. 1337–1347.
183. Fleming I. The physiology of nitric oxide: control and consequences / I. Fleming, R. Busse // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 3. – P. 189–205.
184. Fuller R. Probiotics in man and animals / R. Fuller // *J. Appl. Bacteriol.* – 1989. - Vol. 66, № 5. – P. 365-378.
185. Fuxe A. Stoodley survival strategies of infectious Biofilms / A. Fuxe, J.W. Costerton, P.S. Stewart // *Trend Microbiol.* – 2005. - №13. – P. 34-40.
186. Genetic polymorphisms in the MMP-1 and MMP-3 gene may contribute to chronic periodontitis in a Brazilian population / C.M. Astolfi, A.L. Shinohara, R.A. da Silva [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2006. - Vol. 33, № 10. - P. 699-703.
187. Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of CP in the Czech population / L.I. Holla, M. Jurajda, A. Fassmann [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2004. – № 31. – P. 685-690.
188. Gokhale S.R. Future prospects of systemic host modulatory agents in periodontal therapy / S.R. Gokhale, A.M. Padhye // *Br. Dent J.* – 2013. – Vol. 214, № 9. - P. 467-471.
189. Gopinath V. Effect of a controlled release device containing minocycline microspheres on the treatment of chronic periodontitis: A comparative study / V. Gopinath, T. Ramakrishnan, P. Emmadi // *J. Indian. Soc. Periodontol.* – 2009. – Vol. 13. – P. 79-84.
190. Gunsolley J. C. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents / J. C. Gunsolley // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006. – Vol. 137. – P. 1649-1657.
191. Gurkan A. Gene polymorphisms of matrix metalloproteinase-2, -9 and -12 in periodontal health and severe chronic periodontitis / A. Gurkan, G. Emingil, B.H. Saygan // *Arch. Oral Biol.* – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 337-345.

192. Hall-Stoodley L. Bacterial biofilms: from the environment to infectious disease / L. Hall-Stoodley, J.W. Costerton, P. Stoodley // *Nature Reviews Microbiology*. – 2004. - №2. – P. 95-108.
193. Herten M. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure / M. Herten, F. Schwarz, J. Becker // *Int. J. Oral Maxillofac Implants*. – 2008. – № 5(31). – P 8.
194. Hevel J. M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / J. M. Hevel // *J. Biol. Chem.* - 1991. – Vol. 266, №34. – P. 22.
195. Holla L.I. Genetic variations in the human gelatinase A (matrix metalloproteinase-2) promoter are not associated with susceptibility to, and severity of, chronic periodontitis / L.I. Holla, A. Fassmann, A. Vasku // *J. Periodontol.* – 2005. - № 76. – P. 1056-1060.
196. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis / Y. Mori, A. Yoshimura, T. Ukai [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2003. – Vol. 18, №1. - P. 54-58.
197. Impact of periodontal disease on outcomes in diabetes / K. Izuora, E. Ezeanolue, K. Schlauch [et al.] // *Contemp. Clin. Trials*. – 2015. - № 41. – P. 93-99.
198. Incidence and prevalence of dental-periodontal conditions and edentation in Moldavia / N.C. Forna, C. Dascalu, D. Forna [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 2013. – Vol. 117, № 1. – P. 205-211.
199. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri* / T. Mukai, T. Asasaka, E. Sato [et al.] // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2002. – Vol. 32, № 2. – P. 105-110.
200. Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 by aminothiazoles decreases prostaglandin E2 synthesis in vitro and ameliorates experimental periodontitis in vivo / A. Kats, T. Bege, T. Yucel-Lindberg [et al.] // *FASEB J.* – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 2328-2341.
201. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis / R.M. Scarel-Caminaga, P.C. Trevillatto, A.P. Souza [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2002. – № 29. – P. 587—591.

202. Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue / S. Segulier [et al.] // *J. Periodontol.* 2001. - Vol. 72. - P. 1398–1406.
203. Jensen M.E. Effects of processed cheese on human plaque pH and demineralization and remineralization / M.E. Jensen, J.S. Wefel // *Am. J. Dent.* – 1990. – № 3(5). – P. 217-223.
204. Kachlany S. C. Aggregatibacter actinomycetemcomitans Leukotoxin: from / S. C. Kachlany // *Threat to Therapy. Dent Res.* – 2010. – Vol. 3. – P. 124-126.
205. Kassebaum N.J. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression / N.J. Kassebau, E. Bernabé, M. Dahiya // *J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93, № 11. – P.1045-1053.
206. Keles G.C. Association of matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism with chronic periodontitis / G.C. Keles, S. Gunes, A.P. Sumer // *J. Periodontol.* – 2006. - № 77. – P. 1510-1514.
207. Kelk P. Adundant secretion of bioactive interleukin-1 beta by human macrophages induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin / P. Kelk, R. Claesson, L. Hanstrom // *Infect. Immun.* – 2005. – № 73. – P. 453-458.
208. Komatsu Y. Interleukin-6 (IL-6)–373 A9T11 allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL-6 level / Y. Komatsu, H. Tai, J.C. Galicia [et al.] // *Tissue Antigens.* – 2005. – № 65. – P. 110-114.
209. Korbut R. The effect of prostacyclin and nitric oxide on deformability of red blood cells in septic shock in rats / R. Korbut, R.J. Gryglewski // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 47, № 4. – P. 591–599.
210. Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci / H. Nikawa, S. Makihira, H. Fukushima [et al.] // *Int. J. Food Microbiol.* – 2004. – Vol. 95, № 2. – P. 219-223.

211. Lafaurie G.T. Demographic, clinical and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia: a multicenter study / G.T. Lafaurie, A. Contreras, A. Baron // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, № 4. – P. 629–739.
212. Leukotoxin from *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* causes shrinkage and P2X receptor-dependent lysis of human erythrocytes / P.S. Munksgaard, T. Vorup-Jensen, J. Reinholdt [et al.] // *Cell Microbiol.* – 2012. – Vol. 14, № 12. – P. 1904-1920.
213. Lifestyle, dietary factors, and antibody levels to oral bacteria in cancer-free participants of a European cohort study / D.S. Michaud, J. Izard, Z. Rubin [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2013. – Vol. 24, № 11. –P. 1901-1909.
214. Lilly D.M. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms / D.M. Lilly, R.H. Stilwell // *Science.* – 1965. – Vol. 147. – P. 747-748.
215. Longitudinal Relationship Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Among Japanese Adults Aged ≥ 70 Years: the Niigata Study / M. Iwasaki, M. Sato, K. Minagawa [et al.] // *J. Periodontol.* – 2015. – № 11. – P. 1-16.
216. Mancl K.A. Wound biofilms: lessons learned from oral biofilms / K.A. Mancl, R.S. Kirsner, D. Ajdic // *Wound Repair Regen.* – 2013. – № 21(3). – P. 352-362.
217. Matrilysin (matrix metalloproteinase-7) expression in human junctional epithelium / V. J. Uitto [et al.] // *J. Dent. Res.* - 2002. - Vol. 81. - P. 241–246.
218. Matrix metalloproteinase-1 and -3 gene promoter polymorphisms in Japanese patients with periodontitis / M. Itagaki, T. Kubota, H. Tai [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2004. – № 31. – P. 764-769.
219. Matrix metalloproteinase-1 gene polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis based on 11 case-control studies / T. Hou, L. Gao, J. Zheng [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 521, № 1. – P. 111-115.
220. Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) in osteoclasts: new lesson on the involvement of MMPs in bone resorption / P. Hou, T. Troen, M.C. Ovejero [et al.] // *Bone.* – 2004. – Vol. 34, № 1. – P. 37–47.

221. Matrix metalloproteinases and inflammatory cytokines in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis and various construction materials / N.E. Kushlinskii, E.A. Solovykh, T.B. Karaoglanova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2012. - Vol.153, №1. – P.72-76.
222. Matrix Metalloproteinases. Parks WC and Mecham RP (eds) / M.E. Cook, R. Mohan, C.E. Brinckerhoff [et al.] // Academic Press.- San Diego, 1998. - P. 299-356.
223. Meurman J.H. Probiotics: contributions to oral health / J.H. Meurman, I. Stamatova // Oral Dis. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 443-451.
224. Moëne R. Subgingival plaque removal using a new air-polishing device / R. Moëne, F. Décaillet // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81. – P. 79-88.
225. Nagase H. Matrix Metalloproteinases / H. Nagase, J.F. Woessner // J. Biol. Chem. - 1999. - Vol. 274, № 31. – P. 21491 – 21494.
226. Nagase H. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / H. Nagase, R. Visse, G. Murphy // Cardiovasc. Res. – 2006. – № 69. – P. 562-573.
227. Nanci A. Structure of periodontal tissues in health and disease / A. Nanci, D.D. Bosshardt // Periodontology. –2000. - Vol. 40. – P. 11–28.
228. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro / A. Haukioja, H. Yli-Knuuttila, V. Loimaranta [et al.] // Oral Microbiol Immunol. – 2006. – Vol. 21, № 5. – P. 326-332.
229. Oral Health Literacy and Oral Health Status among Adults Attending Dental College Hospital in India / R. Haridas, S.L. Ajagannanavar, S. Tikare [et al.] // J. Int. Oral Health. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 61-66.
230. Oral health status and treatment needs among primary school going children in Nagrota Bagwan block of Kangra, Himachal Pradesh / A. Sharma, P. Bansal, A. Grover [et al.] // J. Indian Soc. Periodontol. – 2014. – Vol. 18, № 6. - P. 762-766.
231. Oral Health-related Quality of Life and Periodontal and Dental Health Status in Iranian Hemodialysis Patients / A. Hajian-Tilaki, F. Olliae, N. Jenabian [et al.] // J. Contemp.Dent Pract. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 482-490.

232. Pan S. Distinctive characteristics and functions of multiple mitochondrial Ca^{2+} influx mechanisms / S. Pan, S.-Y. Ryu, S.-S. Sheu // *Sci China Life Sci.* – 2011. – № 54(8). – P. 763-769.
233. Periodontal disease and systemic diseases in an older population / Ö. Özçaka, S. Becerik, N. Bıçakcı [et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2014. – Vol. 59, № 2. – P. 474-479.
234. Periodontal disease increases risk for chronic obstructive pulmonary disease / K. Ledić, S. Marinković, I. Puhar [et al.] // *Coll Antropol.* – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 937-942.
235. Phenotypic and genotypic features of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* isolated from patients with periodontal disease / T. C. Wahasugui, V. Nakano, R.M. Piazza [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2013. – Vol. 75, № 4. – P. 366-372.
236. *Porphyromonas gingivalis* infection-associated periodontal bone resorption is dependent on receptor activator of NF- κ B ligand / X. Han, X. Lin, X. Yu [et al.] // *Infect Immun.* – 2013. – Vol. 81, № 5. – P. 1502-1509.
237. Prediction of periodontal disease: modelling and validation in different general German populations / Y. Zhan, B. Holtfreter, P. Meisel [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 224-31.
238. Prevalence of periodontal disease and characterization of its extent and severity in an adult population - an observational study / K.P. Peter, B.R. Mute, U.M. Pitale [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8, № 12. – P. 4-7.
239. Probiotic *Lactobacillus* spp. diminish *Helicobacter hepaticus*-induced inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice / J.A. Pena, A.B. Rogers, Z. Ge [et al.] // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73, № 2. – P. 912-920.
240. Quaranta A. Electrochemical behaviour of titanium in ammine and stannous fluoride and chlorhexidine 0.2 percent mouthwashes / A. Quaranta, L. Ronconi, F. Di Carlo // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 335-343.

241. Relationship of periodontal clinical parameters with bacterial composition in human dental plaque / H. Fujinaka, T. Takeshita, H. Sato [et al.] // Arch. Microbiol. – 2013. – Vol. 195, № 6. – P. 371-383.
242. Richards D. Review finds that severe periodontitis affects 11% of the world population / D. Richards // Evid. Based Dent. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 70-71.
243. Richardson J. Concurrence between the gene expression pattern of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized aggressive periodontitis and in human epithelial cells / J. Richardson, J.C. Craidhead, S.I. Cao // J. Med. Microbiol. – 2005. – Vol. 54. – P. 497–504.
244. Robati M. Detection of IL-4, IL-6 and IL-12 serum levels in generalized aggressive periodontitis / M. Robati, A. Ranjbari, M. Ghafourian Boroujerdnia // Iran. J. Immunol. – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 170-175.
245. Rose L.F. Periodontal medicine / L.F. Rose. – BC Decker, 2000. – 294 p.
246. Saadi-Thiers K. Periodontal and systemic responses in various mice models of experimental periodontitis: respective roles of inflammation duration and *Porphyromonas gingivalis* infection / K. Saadi-Thiers, O. Huck, P. Simonis // J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84, № 3. – P. 396-406.
247. Saengtibovorn S. Effectiveness of Lifestyle Change Plus Dental Care (LCDC) Program in Improving Glycemic and Periodontal Status in Aging Diabetic Patients: A Cluster Randomized Controlled Trial / S. Saengtibovorn, S. Taneepanichskul // J. Periodontol. – 2015. – № 19. - P. 1-12.
248. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health / E.M. Comelli, B. Guggenheim, F. Stingle [et al.] // Eur. J. Oral Sci. – 2002. – Vol. 110, № 3. – P. 218-224.
249. Sheets S.M. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* W83 induce cell adhesion molecular cleavage and apoptosis in endothelial cells / S.M. Sheets, J. Potempa, J. Travis // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73. – P. 1543–1552.
250. Shen J. Measuring and decomposing oral health inequalities in an UK population / J. Shen, J. Wildman, J. Steele // Community Dent Oral Epidemiol. – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 481-489.

251. Slots J. Herpesviral-bacterial synergy in the pathogenesis of human periodontitis / J. Slots // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. - №20. – P. 278-283.
252. Slots J. Oral viral infections of adults / J. Slots // *Periodontol.* – 2009. – № 49. – P. 60-86.
253. Stratul S. I. Prospective clinical study evaluating the long-time adjunctive use of chlorhexidine after one-stage full-mouth SRP / S. I. Stratul, D. Rusu // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2010. – Vol. 8. – P. 35-40.
254. Siotwicska S.M. Host and bacterial adhesion / S.M. Siotwicska // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 153-156.
255. The 28-kDa N-terminal domain of mouse stromelysin-3 has the general properties of a weak metalloproteinase / G. Murphy, J.P. Segain, M. O'Shea [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. -Vol. 268, № 21. – P. 15435–15441.
256. The association between the upper digestive tract microbiota by HOMIM and oral health in a population-based study in Linxian, China / G. Yu, B.A. Dye, M.H. Gail [et al.] // *BMC Public Health.* – 2014. – № 14. – P. 1110.
257. The expression and regulation of matrix metalloproteinase-3 is critically modulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide with heterogeneous lipid A structures in human gingival fibroblasts / T.D. Herath, Y. Wang, C.J. Seneviratne [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2013. – № 13. – P. 73.
258. The N-terminal domain of tissue inhibitor of metalloproteinases retains metalloproteinase inhibitory activity / G. Murphy, A. Houbrechts, M.I. Cockett [et al.] // *Biochemistry.* – 1991. –Vol. 30, № 33.- P.8097–8102.
259. The oral health status and the treatment needs in Chad: a pilot study / Z.S. Natto, F.F. Petersen, Q. Niccola [et al.] // *Niger Postgrad Med J.* – 2014. – Vol. 21, № 3. – 245-249.
260. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing protease activity in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients / C.M. Figueredo [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* - 2004. - Vol. 31. - P. 615–619.

261. Toker H. Effect of periodontal treatment on IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis / H. Toker, O. Poyraz, K. Eren // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. - Vol. 35. - № 6. –P. 507-513.
262. Tooth loss among adult rural and urban inhabitants of the Lublin Region / L. Panasiuk, W. Kosiniak-Kamysz, A. Horoch [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 637-641.
263. Tota B. The emerging role of nitrite as an endogenous modulator and therapeutic agent of cardio-vascular function / B. Tota, A.M. Quintieri, T. Angelone // *Curr. Med. Chem.* – 2010. - № 17(18). – P. 1915-1925.
264. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 – 2012 / P.I. Eke, B.A. Dye, L. Wei [et al.] // *J. Periodontol.* – 2015. - № 17. – P. 1-18.
265. Van Dyke T. E. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases / T. E. Van Dyke, C. N. Serhan // *J. Dent. Res.* - 2003. - Vol. 82, № 2. - P. 82–90.
266. Van Dyke T.F. Risk factors for periodontitis / T.F. Van Dyke, D. Sheilesh // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 7, №1. – P. 3-7.
267. Veli-Jukka U. Extracellular Matrix Molecules and their Receptors: An Overview with Special Emphasis on Periodontal Tissues / U. Veli-Jukka, L. Hannu // *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.* – 1991. - Vol. 2, № 2. –P. 323-354.
268. Verstappen J. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): Their Biological Functions and Involvement in Oral Disease / J. Verstappen, J.W. Von den Hoff // *J. Dent. Res.* - 2006. - Vol. 85, № 12. - P. 1074–1084.
269. Wu I.M. Assotiation between infection of different strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subgingival plaque and clinical parameters in chronic / I.M. Wu, I. Jan, L.L. Chen // *J. Zhejiang Univ. Sei B.* – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 121–131.
270. Yucel-Lindberg T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis / T. Yucel-Lindberg, T. Bege // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2013. - № 5. - P. 15-17.