

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»**

НІКОЛАЄВА ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.31417-008.1-084+616-08:591.147.8+618.173

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТА
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ТА ПРЕДКЛІМАКТЕРИЧНОГО
ВІКУ**

НА ТЛІ ГІПО- ТА ГІПЕРЕСТРОГЕНІЇ

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Полтава – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Деньга Оксана Василівна**,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
НАМН України», м. Одеса, відділ епідеміології та профілактики
основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та
ортодонтії, завідувач.

Офіційні опоненти:

– доктор медичних наук, професор **Петрушанко Тетяна Олексіївна**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач;

– доктор медичних наук, професор **Антоненко Марина Юріївна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, кафедра стоматології, завідувач;

– доктор медичних наук, професор **Соколова Ірина Іванівна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра стоматології, завідувач.

Захист відбудеться «___» _____ 2017 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України за адресою: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розісланий ”___” _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. В. Гуржій

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. На сьогодні актуальним завданням світової спільноти є не тільки продовження тривалості, а й поліпшення якості життя мешканців планети. Тому досягнення сучасної медицини повинні забезпечити, перш за все, високий рівень профілактики різних нозологічних форм захворювань у всіх категорій населення для того, щоб людина могла дожити до похилого віку з мінімальними проблемами зі здоров'ям. Саме профілактична спрямованість заходів боротьби з основними стоматологічними захворюваннями і є одним із надзвичайно важливих напрямків медицини в соціумі, визначаючи безпосередньо чи опосередковано здоров'я ротової порожнини (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Белоклицкая Г.Ф., 2000; Петрушанко Т.О., 2000; Мащенко И.С., 2003; Грудянов А.И., 2009; Косенко К.Н., 2011).

Слід зауважити, що захворювання тканин пародонта залишаються однією з найбільш складних і невирішених проблем стоматології, незважаючи на проведені численні дослідження в цьому напрямку. Кількість хворих всіх вікових груп прогресивно збільшується, особливо серед працездатного контингенту і навіть у дітей (Грудянов А.И., 2009; Деньга О.В., 2001; Антоненко М.Ю., 2006; Хоменко Л.О. з співавт., 2011), а наслідки цього патологічного процесу багатогранні та непередбачувані.

Літературні дані свідчать про те, що серед тих, хто звернувся за спеціалізованою стоматологічною допомогою з приводу захворювань тканин пародонта, більше половини становлять жінки, причому висока поширеність їх спостерігається саме при естрогендефіцитних станах (Вишняк Г.Н. з соавт., 1986; Сметник В. з соавт., 2012; Вити А., 2014; Лопатина О.В. з соавт., 2015). Беззаперечно, що негативний вплив на організм чинить як зниження секреції естрогену – гіпоестрогенія (Мазур І.П., 2006; O'Donnell E. et al., 2015), так і його підвищення – гіперестрогенія (Khan M.M. et al., 2013).

Вивченню деяких ключових моментів, пов'язаних із захворюваннями пародонта, що протікають на фоні зниження секреції стероїдних гормонів, присвячено багато наукових праць наших співвітчизників: Є.В. Удовицької (1975), Г.Н. Вишняк (1986), А.І. Моціль (1991), І.П. Мазур (2006) та ін., але серед основних причин розвитку та прогресування цієї патології у жінок вони відводять значну роль підвищенню рівня мікробної контамінації ротової порожнини за умов набутого імунодефіциту, порушення нейротрофічної регуляції, наявності супутньої соматичної патології (Петрушанко Т.О., 2009; Соколова І.І., 2013; Rowe D.J., 2013; Faienza M.F. et al., 2013).

При цьому всі науковці, які займаються проблемою захворювань пародонта у жінок з гіпоестрогенією, переконані в тому, що основним

пусковим моментом є наявність остеопорозу. Тому, керуючись накопиченим досвідом, Американська стоматологічна асоціація розглядає остеопороз як один із провідних чинників ризику розвитку запальних захворювань пародонта. Дійсно, опублікована досить значна кількість досліджень, які дозволяють зробити обґрунтований висновок про ключову роль естрогенів у гомеостазі скелета, збереженні його кісткової маси і структури самої кістки (Мазур І.П., 2006; Сметник В.П., Сметник А.А., 2012; Babür C. et al., 2012; Faienza M.F. et al., 2013; Dodd D.Z., Rowe D.J., 2013; Straka M. et al., 2015; Anbinder A.L. et al., 2016; Penoni D.C. et al., 2016; Xu X.C. et al., 2015).

Найбільш часто клінічні прояви захворювань пародонта виникають у період постменопаузи, який характеризується значним зниженням секреції естрогенів (Dodd D.Z., Rowe D.J., 2013; Faienza M.F. et al., 2013; Alves R.C. et al., 2015), метаболічними зсувами, що призводить до зміни мінеральної щільності кісткової тканини, порушення мікроциркуляції, імунного статусу. Все це створює передумови для формування і сприяє прогресуванню запальних захворювань пародонта (Руднева Е.В. с соавт., 2005; Соколова І.І., 2013).

За статистикою, захворюваннями тканин пародонта в період предменопаузи страждають до 90 % жінок (Александров Е.И. с соавт., 2013; O'Donnell E. et al., 2015), і він характеризується складною системою «гормональної перебудови», що супроводжується зниженням активності гормонів передньої долі гіпофіза, тиреоїдних, статевих, деяких нейропептидів, нейротрансмітерів, нейромедіаторів, гормональних регуляторів еритропоезу, ліполізу і кальцій-фосфорного обміну. Тому гіперестрогенію асоціюють з естрогендомінуючим станом при одночасно існуючому дефіциті прогестерону (Onigbinde O. et al., 2014; Jitprasertwong P. et al., 2016).

Слід зазначити, що найширше вивчено питання стосовно стану тканин пародонта в постменопаузі при гіпоестрогенії. У той же час, обмаль наукових даних, присвячених встановленню ролі прямого впливу підвищеного рівня естрогенів на розвиток захворювань пародонта, особливо у жінок репродуктивного та предклімактеричного віку. Крім того, комплексне лікування патології пародонта у осіб цих категорій не завжди враховує залежність негативної дії рівня естрогенів на розвиток та прогресування деструктивних змін у пародонті і проводиться без введення до його складу естрогензамісної терапії, зокрема фітоестрогенів (Козлова А.Ю., 2007; Губаидуллина Л.Ф., 2011; Щербаков И.В. с соавт., 2014).

Все вище вказане визначило актуальність теми і слугувало підставою для проведення досліджень в цьому напрямку. В якості базису робочої концепції даного наукового дослідження прийнято запропонований диференційований підхід до лікування захворювань пародонта у жінок з порушенням фону естрогенів з урахуванням їх нестачі або надлишку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Дослідити вплив біологічно-активних речовин рослинного походження на структурно-функціональний стан міжклітинного матриксу в патогенезі захворювань пародонту» (Шифр НАМН 088.13, ДР № 0113U000531); «Удосконалити профілактику та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами (Шифр НАМН 089.13, ДР № 0113U000532); «Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення в порожнині рота при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» (Шифр НАМН 098.16, ДР № 0116U004300). Здобувач був виконавцем окремих фрагментів вказаних тем.

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики і лікування хронічного генералізованого пародонтиту у жінок з порушенням секреції естрогенів шляхом експериментально-клінічного встановлення основних ланок патогенезу і розробки диференційованих лікувально-профілактичних комплексів.

Завдання дослідження:

1. Систематизувати і проаналізувати частоту первинної діагностики генералізованого пародонтиту та клінічні особливості його перебігу на амбулаторному стоматологічному прийомі у жінок з порушенням секреції статевих гормонів.

2. Дослідити ключові ланки патогенезу запально-дистрофічних змін пародонта у жінок на тлі гіпер- і гіпоестрогенії.

3. Апробувати класичні та розроблені моделі розвитку запально-деструктивних процесів в тканинах пародонта в експериментах на білих щурах-самицях репродуктивного та старого віку для встановлення специфічності та агресивності їх дії.

4. Визначити, у віковому аспекті, ступінь прояву спонтанних атрофічних змін в альвеолярній кістці білих щурів-самиць в репродуктивному періоді.

5. Оцінити пародонтопротекторний вплив рослинних поліфенолів, отриманих за оригінальною технологією, та встановити їх ефективність у поєднанні з іншими медикаментозними засобами в умовах експериментального пародонтиту.

6. Розробити рецептури композицій стоматологічних гелів на основі екстрактів рослинних поліфенолів, та оцінити їх пародонтопротекторну ефективність у жінок з різним рівнем статевих гормонів.

7. Запропонувати та обґрунтувати на основі диференційованого підходу в залежності від естрогенного фону комплекси лікувально-профілактичного

супроводження жінок з хронічним генералізованим пародонтитом початкового і I-го ступеня тяжкості та клініко-лабораторно їх оцінити.

Об'єкт дослідження – хронічний генералізований пародонтит у жінок з порушенням секреції естрогенів.

Предмет дослідження – ефективність профілактики та лікування запально-деструктивних змін тканин пародонта у жінок репродуктивного та предклімактеричного віку на тлі гіпо- та гіперестрогенії.

Методи дослідження: експериментальні – для вивчення стану слизової оболонки ротової порожнини, тканин пародонта у самок щурів при відтворенні існуючих та запропонованих експериментальних моделей щодо оцінки специфічності їх дії і встановлення ефективності розроблених лікувально-профілактичних засобів; клінічні – опитування, виявлення скарг, огляд, дослідження проб та індексів, які відображають стан зубів і інтенсивність запалення ясеневого краю та ступінь ураження СОПІ; рентгенологічні – для оцінки стану кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп; функціональні – для оцінки секреторної активності слинних залоз; лабораторні – біохімічні, імунологічні та генетичні для оцінки гомеостазу ротової порожнини, периферійної крові, стану пародонта та встановлення ефективності лікувально-профілактичних комплексів; статистичні – для підтвердження достовірності отриманих цифрових даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Розроблено концепцію, яка обґрунтовує доцільність диференційованого підходу до лікування та профілактики хронічного генералізованого пародонтиту початкового та I ступеню тяжкості у жінок на тлі гіпо- та гіпоестрогенії з врахуванням особливостей клінічного перебігу і обов'язкової консультативної участі лікаря-гінеколога, адже частота виявлення жінок с дисбалансом статевих гормонів сягає 39,5 %.

Підтверджено наукові дані про те, що клінічні прояви запально-деструктивних захворювань пародонта при гіпоестрогенії безпосередньо обумовлені нестачею продукції естрогенів, а при гіперестрогенії вони носять опосередкований характер і обумовлені підвищенням рівня естрогенів на тлі ферментативних порушень.

Доповнено наукові дані, що основний аспект деструктивного впливу на тканини пародонта у жінок з дефіцитом естрогенів полягає в порушенні мінерального обміну в альвеолярній кістці, що сприяє її резорбції. А у жінок з гіперестрогенією із недосконалістю системи фізіологічного інгібування антиоксидантною системою чинників активного захвату вільних радикалів з подальшою активізацією прозапального компонента, що призводить до активізації резорбтивних процесів в пародонті. При цьому, незалежно від рівня

естрогенів в крові, у жінок предклімактеричного віку ступінь деструктивних змін в пародонті виражений більше.

Отримало подальший розвиток питання щодо патологічних змін в пародонті, котрі розвиваються у молодому віці переважно за рахунок участі прозапальних ферментів, які при інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів і підвищенні біологічної агресивності протеазопозитивної та уреазопозитивної мікрофлори збільшують свою протеолітичну активність, пригнічують силу імунної відповіді (у молодих щурів збільшення на 26,6 % рівня МДА, на 39,2 % активності еластази та зниження активності каталази на 14,1 %, активності лізоциму на 46,5 %). При цьому, більшого значення у зрілому віці набувають остеорезорбтивні процеси, на що вказують зміни рівня ферментів-маркерів, які визначають функціональний стан остеобластів та остеокластів (зниження активності маркера остеобластів лужної фосфатази на 33,3 % і одночасне підвищення маркера остеокластів – кислої фосфатази на 79,3 %).

Вперше розроблено нові та апробовано класичні експериментальні моделі розвитку пародонтиту із застосуванням перекисного варіанту, лідази, колагенази, варфарину і купренілу, що дозволило встановити специфічність агресивності та патогенетичну значимість їх у виникненні структурно-функціональних порушень сполучно-тканинного матриксу пародонта.

Доповнено наукові дані щодо вираженості деструкції альвеолярної кістки в експерименті на білих щурах-самицях різного віку при спонтанному розвитку атрофічних змін і моделюванні пародонтиту. При цьому атрофічні процеси в альвеолярному відростку є неминучим фактом, пов'язаним з природним старінням організму (по відношенню до показника, зафіксованого у 2-х місячних щурів, збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростка у віці 6 місяців відбулося в 2, а в 10-місячному в 2,5 а в 15-місячному віці – в 2,7 рази). Наявність пародонтиту сприяє їх активному прогресуванню.

Вперше підтверджено експериментальними дослідженнями виражений пародонтопротекторний ефект витяжки рослинних поліфенолів із звіробою звичайного, хвоща польового, горця пташиного за рахунок застосування оригінальних технологічних прийомів для її отримання, які проявлялися більш швидкою ліквідацією запальних явищ, зниженням активності резорбтивних процесів в тканинах пародонта, нормалізацією біохімічних показників.

Вперше дана оцінка впливу екстрактів рослинних поліфенолів, отриманих зі звіробою, хвоща та горця, на стан тканин пародонта у жінок з порушенням секреції статевих гормонів і встановлено, що вони сприяють усуненню пошкоджень в міжклітинному матриксі сполучної тканини пародонта, володіють протизапальною дією, нормалізують мінеральний обмін та мають фітоестрогенні властивості. При цьому їм притаманна різна

фармакологічна спрямованість і ступінь впливу на перебіг патологічного процесу за умов гіпоестрогенії та гіперестрогенії, що визначає необхідність застосування принципів диференційованого підходу при додатковому залученні їх до складу комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Вперше розроблені та застосовані рецептури композицій у вигляді гелів на основі екстрактів рослинних поліфенолів зі звіробою звичайного, хвоща польового та горця пташиного для лікування хронічного генералізованого пародонтита при різному рівні статевих жіночих гормонів, які зручні для застосування за всіх умов.

Вперше запропоновані та апробовані в клініці лікувально-профілактичні комплекси супроводження жінок з хронічним генералізованим пародонтитом початкового та I-го ступеня тяжкості на тлі гіпо- та гіперестрогенії.

Практичне значення отриманих результатів. Жінки з порушенням секреції статевих гормонів складають групу ризику стосовно виникнення у них і прогресування захворювань тканин пародонта. Це обумовлює необхідність їх активного виявлення і постійного стоматологічного супроводження для проведення регулярного комплексного лікування, з врахуванням специфіки ураження пародонта у них при гіпо- і гіперестрогенії.

Для встановлення наявності первинних симптомів порушення секреції статевих гормонів у жінок із захворюваннями тканин пародонта на стоматологічному прийомі необхідно застосовувати розроблену нами спеціальну анкету, де враховано домінуючі симптоми для оцінки їх загальносоматичного і гінекологічного статусів, а також наведено уточнюючі питання для конкретизації ознак властивих саме гіпоестрогенії або гіперестрогенії. Врахування значень індивідуальних відхилень варіаційних показників за кожною клінічною ознакою дозволяють клініцисту визначати кратність та обсяг проведення лікувальних заходів у цієї категорії жінок.

Диференційоване застосування у складі комплексу лікувально-профілактичних заходів розроблених лікарських композицій на основі рослинних екстрактів фітоестрогенної дії у вигляді гелів для ротової порожнини «Звіробій», «Хвощ», «Горець» сприяє поліпшенню клінічного перебігу хронічного генералізованого пародонтиту початкового та I ступеню тяжкості, про що засвідчує покращення гігієнічного стану порожнини рота, підвищення швидкості саливації, нормалізація рівня показників якісних властивостей ротової рідини та її імунокомпетентність. Це дозволяє забезпечити зменшення кількості рецидивів та подовжує терміни стійкої ремісії.

Розроблені лікувально-профілактичні заходи впроваджені в роботу на кафедрі терапевтичної стоматології та кафедрі загальної стоматології ФПО, Університетській клініці «Медичний центр стоматологічного здоров'я»

Одеського національного медичного університету МОЗ України, на кафедрі стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), у консультативно-поліклінічному відділенні ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (Одеса), КУ «Обласна клінічна стоматологічна поліклініка» (Одеса), КУ «Міська стоматологічна поліклініка № 3» (Одеса), у Військово-медичному клінічному центрі Південного регіону МО України.

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим консультантом визначено напрямок досліджень, сформульована мета і завдання досліджень, проведено пошук, відібрана і проаналізована наукова література за темою дисертації. Самостійно проведені епідеміологічні і всі клінічні дослідження, узагальнені та проаналізовані отримані результати, проведена їх статистична обробка, написана і оформлена дисертація, сформульовані основні висновки і положення наукової новизни.

Дослідження проведені на базі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»; клінічні – у консультативно-поліклінічному відділенні, експериментальні – в лабораторії біохімії¹, лабораторії розробки і дослідження засобів гігієни ротової порожнини¹; імунологічні – в лабораторії імунології ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»¹, молекулярно-генетичні – в лабораторії «Гермедтех»¹ за безпосередньою участю автора.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стоматологія XXI століття. Естафета поколінь», присвяченій 85-річчю від дня заснування ДУ «ІС ЩЛХ НАМН» (Одеса, 2013), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Особливості первинної, вторинної і третинної профілактики у пацієнтів з різним соматичним статусом» (Одеса, 2013), на міжнародній стоматологічній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання в лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань» (Ужгород, 2013), на науково-практичній конференції «Досягнення науки і практики в стоматології» (Одеса, 2014); на XI міжнародній науково-практичній конференції «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (Росія, Новосибірськ, 2015), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Генералізований пародонтит: від прогнозу до тканинної регенерації» (Київ, 2016), на семінарі «Нові технології в стоматології» (Одеса, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 31 друковану працю, з них 23 статті (в тому числі огляд літератури), з яких 18 статей у наукових фахових

¹Авторка щиро вдячна співробітникам вищевказаних структур за допомогу у проведенні даних досліджень.

виданнях України, 5 статей у наукових виданнях інших країн, 4 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 4 патенти України на корисну модель.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 359 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 7 рисунками, містить 125 таблиць. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (558 джерел, з яких 140 написано латиницею) та додатку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети роботи було проведено комплекс експериментальних і клініко-лабораторних досліджень.

Експериментальні дослідження проведені для встановлення специфічності існуючих та запропонованих експериментальних моделей пародонтиту та оцінки ефективності розроблених лікувально-профілактичних засобів.

При проведенні експериментальних досліджень дотримувалися правил, передбачених Радою міжнародних медичних організацій та представлених в «Міжнародних рекомендаціях щодо проведення медико-біологічних досліджень з експериментальними тваринами» (Брюссель, 2002), а також відповідно до національних «Спільних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Всього в експерименті використано 306 білих щурів-самиць різного віку: ювенільний (2 місяці), зрілий – соціальне дорослішання (5–6 місяців), активний репродуктивний вік (10 місяців), згасаючий репродуктивний вік (14–15 місяців) (Западнюк И.П. с соавт., 1983).

Проведено 16 серій експериментальних досліджень з тривалістю експериментів 55–60 днів.

У 1-й серії експериментів проведена порівняльна оцінка ступеня спонтанних вікових атрофічних змін в альвеолярній кістці у білих щурів-самиць в репродуктивному періоді. Використано 28 щурів ювенільного віку, 42 щура зрілого віку, 34 щура активного репродуктивного віку та 28 щурів згасаючого репродуктивного віку.

У 2-й серії досліджень проведено вивчення стану тканин пародонта у 60 білих щурів-самиць віком 1,5, 6 і 14 місяців, що перебувають на переокисній моделі пародонтиту, яку відтворювали шляхом додавання в корм переокисленої соєвої олії з розрахунку 1 мл на 1 щура на добу (Козлянина Н.П., 1986).

У наступних 3-х серіях експериментів проведено вивчення стану пародонта у білих щурів на моделях, які викликають порушення структурно-функціонального стану міжклітинного матриксу (МКМ) пародонта і СОРП. Експериментальні моделі відтворювали за допомогою лідази (введення під ясна розчину лідази дозою 6,4 ОД по 0,1 мл в чотирьох ділянках щелеп чотири рази протягом експерименту), колагенази (введення під ясна розчину колагенази двічі дозою 0,2 мг/мл та одноразово дозою 1 мг/мл), варфарину (1 мг/кг маси тіла щура через день впродовж 50 днів).

У наступних 4-х серіях експериментальних досліджень було вивчено пародонтопротекторні властивості рослинних поліфенолів звіробою звичайного (ПФЗв), хвоща польового (ПФХв) і горця пташиного (ПФГ) в умовах відтворення експериментального пародонтиту. Рослинні поліфеноли вводили щурам per os по 0,1 мл/100 г маси тіла щурів 5 разів на тиждень.

Вивчення впливу екстракту ПФЗв на стан пародонта у білих щурів проведено на моделі пародонтиту з використанням колагенази та варфарину. Вивчення впливу ПФХв і ПФГ проведено на моделі пародонтиту із застосуванням лідази.

У 10-ій серії експериментів проведено вивчення впливу вітамінно-мінерального комплексу «Бор активний» на стан пародонта щурів в умовах моделювання пародонтиту із застосуванням варфарину.

11-а і 12-а серії досліджень були присвячені вивченню впливу ПФЗв в комплексі з «Дуовітом» на тканини пародонта здорових тварин та в умовах моделювання пародонтиту із застосуванням купренілу.

В 13-му експерименті вивчено ефективність застосування поліфенолів деревію (ПФД) і ПФЗв в комплексі з «Дуовітом» на тканини пародонта літніх 18-місячних щурів.

В 14-му й 15-му експериментах було проведено вивчення впливу препаратів естрогенної дії на стан пародонта у білих щурів-самиць в умовах моделювання естрогенної недостатності, яку відтворювали за допомогою перорального введення 5 разів на тиждень 0,1 мг/кг клотримазолу протягом 60 днів. Було вивчено вплив ізофлавоноїдів сої окремо та цілого комплексу, що включає екстракт сої (ЕКСО), гормональні форми холекальциферолу та вікасолу, на метаболічні порушення та стан кісткової тканини пародонта експериментальних тварин.

16-а серія експериментів присвячена оцінці впливу лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) на тканини пародонта у 30 білих щурів-самиць репродуктивного (5–6 місяців) і 30 щурів предклімактеричного (14–15 місяців) віку. Для відтворення пародонтиту була використана перекисна модель. До складу ЛПК для щурів репродуктивного віку входили препарати «Велвумен» (75 мг/кг внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії) і

«Остеокеа» (150 мг/кг внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії), для щурів предклімактеричного віку – «Менопейс» (75 мг/кг внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії) та зубних еліксирів «Гранатовий» і «Виноградний», якими зрошували ротову порожнину.

Тварин виводили з експерименту шляхом тотального кровопускання з серця під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), відокремлювали тканини ясен, слизову оболонку щоки (СОЩ), зубо-щелепні блоки для подальших досліджень.

Ступінь атрофії альвеолярної кістки розраховували за методом Терешіної Т.П. із співавт. (2003).

Для проведення *цитоморфологічних* досліджень фрагменти СОЩ фіксували у формаліні й укладали в парафін. Зрізи товщиною близько 10 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, а також обробляли по Ейнарсону (Меркулов Г.А. 1969; Пирс Э., 1962). За допомогою мікроскопу аналізували загальну картину сполучної тканини, оцінювали особливості її клітинного складу та компонентів міжклітинної речовини, визначали коефіцієнт ерозії епітелію (КЕЕ) та коефіцієнт стенозу судин (КСС).

У *клінічних дослідженнях* взяли участь 583 жінки у віці 18–48 років, з яких кількість осіб репродуктивного періоду склала 49,4 % (18–42 роки), предклімактеричного – 50,6 % (43–48 років).

У поглиблені наукові дослідження було відібрано 212 пацієток з хронічним генералізованим пародонтитом (ГП) початкового і I-го ступеня тяжкості (67,5 % з гіпоестрогенією і 32,5 % з гіперестрогенією). Окремо була сформована група порівняння із 46 осіб з початковим і I ступенем хронічного ГП на тлі нормального гормонального фону.

Для постановки стоматологічного діагнозу використовували класифікацію Данилевського М.Ф., Борисенко А.В. (2000). Порушення секреції естрогенів (гіпо- чи гіперестрогенію) констатували гінекологи.

Для уточнення встановленого діагнозу пацієнтам проводили рентгенологічні дослідження (ортопантограма щелеп для оцінки стану кісткової тканини) (ORTHOPHOS XG 3, Sirona, Німеччина, характеристика рентгенівської трубки 80 kV, 10 mA).

Гігієнічний стан ротової порожнини жінок визначали за індексами Silness-Loe (Silness J., Loe H., 1964) і Stallard (Stallard R., 1969).

Для оцінки стану тканин пародонту проводили визначення індексу РМА (Parma, 1960), проби Шиллера-Писарева (Свраков Д., Писарев Ю., 1963), індексу кровоточивості ясен (Mühlemann J., 1971; Cowell I., 1975), визначали глибину зондування пародонтальних кишень (ПК) та пародонтальний індекс (PI) Рассела (Russel A., 1956). Для оцінки стану кісткової тканини альвеолярних відростків використовували індекс Фукса.

Функціональну активність слинних залоз оцінювали за швидкістю салівації (Леонтьев В.К., Петрович Ю.А., 1976).

Для визначення ступеня міграції лейкоцитів й інтенсивності злушування епітеліальних клітин у ротовій рідині пацієнтів проводили пробу Ясиновського в модифікації Сукманського О.І. (Ясиновский М.А., 1931; Сукманский О.И. с соавт., 1980).

Біохімічні дослідження. У сироватці крові, кістці альвеолярного відростка експериментальних тварин та ротовій рідині жінок визначали вміст оксипроліну (зв'язаного, вільного та загального) (Шараев П.Н., 1981), сіалових кислот в сироватці крові за допомогою набору «Екосервис» (Росія, сер. 0910), глікозаміногліканів (Шараев П.Н. с соавт., 1987), вміст малонового діальдегіду (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активність глутатіонредуктази (Путилина Е.Ф., 1982), глутатіон-пероксидази (Пахомова В. с соавт., 1982), каталази (Корлюк М.А. с соавт., 1988), кислотої та лужної фосфатази (Левицкий А.П. с соавт., 1972), вміст кальцію, фосфору та магнію (Леонтьев В.К., Петрович Ю.А., 1976), активність уреазы (Гаврикова Л.М., Сегень И.Т., 1996), активність лізоциму (Левицкий А.П., 2005), еластази (Visser L., Blout E.R., 1972; Левицкий А.П., Стефанов А.В., 2002), загальну протеолітичну активність (ЗПА) (Барабаш Р.Д., Левицкий А.П., 1973).

За результатами біохімічних досліджень розраховували ступінь дисбіозу (СД) та антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) (Левицкий А.П. з співавт., 2006).

Імунологічні дослідження. Імунологічний статус жінок вивчали із застосуванням імуноцитохімічного методу з використанням моноклональних антитіл.

У периферійній крові визначали наступні імунологічні показники: абсолютну кількість лейкоцитів, абсолютну і відносну кількість лімфоцитів, Т-лімфоцитів за CD 3⁺, активованих Т-лімфоцитів за CD 3⁺ HLA-DR⁺, β-лімфоцитів за CD 19⁺, природних кілерів за CD 16⁺, абсолютний та відносний вміст Т-хелперів за CD 4⁺, Т-цитотоксичних супресорів за CD 8⁺; співвідношення (CD 3⁺ CD 4⁺ / CD 3⁺ CD 8⁺) – імунорегуляторний індекс (ІРІ), відносну кількість фагоцитуючих гранулоцитів, вміст низькомолекулярних імунних комплексів та вміст імуноглобулінів класів А, М та G (Дранник Г.Н., 2010). При проведенні досліджень використовували напівавтоматичний імуноферментний аналізатор STAT FAX 303 plus (Awareness Technology, США).

Молекулярно-генетичні дослідження. На клітинах букального епітелію (КБЕ) жінок з гіпоестрогенією була проведена оцінка генетичної схильності до стоматологічної патології методом полімеразної ланцюгової реакції. Виділення і очищення ДНК з КБЕ проводили за методом Dellaporta S. et al. (1983).

Визначення вмісту ДНК проводили на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили біостатистичними методами аналізу на персональному комп'ютері в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA) з використанням параметричних і непараметричних статистичних методів (Реброва О.Ю. 2002; Ланг Т.А., Сесик М., 2011).

Лікувально-профілактичні заходи. В оцінці специфічної ефективності екстрактів рослинних поліфенолів взяло участь 82 жінки з ГП поч. – I ступеня, які були розподілені на 3 групи: 1-а група (контрольна) – 29 жінок без гормональних порушень; 2-а група – 29 жінок з гіпоестрогенією, 3-я група – 24 жінки з гіперестрогенією. Всім учасницям була проведена професійна гігієна ротової порожнини. Додатково призначали мінерально-вітамінний комплекс адаптогенної дії «Велвумен» («Vitabiotics», Великобританія, № UA/9599/01/01 від 21.04.2009 р.) і «Менопейс» («Vitabiotics», Великобританія, № UA/3326/01/01 від 14.05.2010 р.) (по 1 капсулі в день протягом 1 місяця). Екстракти рослинних поліфенолів призначалися у вигляді аплікацій на слизову оболонку альвеолярного відростка 1 раз на день протягом 10 днів, експозиція 15 хвилин, з повторенням курсу кожні 3 місяці протягом 1 року.

У поглиблених дослідженнях з оцінки ефективності запропонованих комплексів лікувально-профілактичних заходів брали участь 172 жінки у віці від 18 до 48 років з гіпо- та гіперестрогенією.

Всі пацієнтки отримували базову терапію, до складу якої входила професійна гігієна ротової порожнини та адаптований комплекс гігієнічних заходів для застосування в домашніх умовах, який передбачав використання зубної пасти «Lacalut active» та ополіскувача «Listerine» до призначення основного ЛПК (протягом 10 днів) та використання під час застосування ЛПК зубних паст «Lacalut alpin» (вранці), «Parodontax classic» (ввечері) та зубного еліксиру «Виноградний» (полоскання ротової порожнини 3 рази на день протягом 10 днів кожні 3 місяці).

З обстежених хворих було відібрано 96 жінок, яких в залежності від віку та рівня секреції естрогенів розподілили на 4 групи: 1-а основна група – 25 жінок репродуктивного віку з гіпоестрогенією; 2-а основна група – 25 жінок репродуктивного віку з гіперестрогенією; 3-я основна група – 23 жінки предклімактеричного віку з гіпоестрогенією, 4-а основна група – 23 жінки предклімактеричного віку з гіперестрогенією. 76 жінок, що залишилися, склали групи порівняння, відповідні основним групам за віком та рівнем секреції естрогенів.

Хворим основних груп окрім базової терапії додатково призначали розроблені комплекси лікувально-профілактичних заходів (табл. 1).

Таблиця 1

Комплекси лікувально-профілактичних заходів для жінок з ГП з різним рівнем секреції естрогенів

Складові комплексу	Основний ефект	Рекомендації щодо застосування
1-а основна (жінки з гіпоестрогенією репродуктивного віку)		
Гель «Звіробій»*	Фітоестрогенний, анти-оксидантний, антисептичний, протизапальний	УФФ 10 сеансів. Повторення курсу 2 рази на рік
Гель «Хвощ»*	Фітоестрогенний, анти-оксидантний, антисептичний, протизапальний	Аплікації на ясна на ніч з експозицією 10 хвилин, 20 сеансів після закінчення застосування гелю «Звіробій» Повторення курсу 4 рази на рік
«Остеокеа»**	Остеотропний	По 1 табл. на день під час прийому їжі протягом місяця 2 рази на рік
«Менопейс»	Регуляція гормонального балансу, заповнення дефіциту вітамінів та мінеральних речовин	По 2 капсулі на день під час прийому їжі протягом 1 місяця 2 рази на рік
2-а основна (жінки з гіперестрогенією репродуктивного віку)		
Гель «Хвощ»*	Фітоестрогенний, анти-оксидантний, антисептичний, протизапальний	Аплікації на ясна на ніч з експозицією 10 хвилин, 20 сеансів (повторення курсу 4 рази на рік)
Гель «Горець»*	Фітоестрогенний, анти-оксидантний, антисептичний, протизапальний, імуномодуючий	Аплікації на ясна з експозицією 10 хвилин, 10 сеансів після закінчення застосування гелю «Хвощ». Повторення курсу 2 рази на рік
«Велвумен»	Адаптогенне, заповнення дефіциту вітамінів та мінеральних речовин	По 1 капс. на день під час прийому їжі 1 місяць 2 рази на рік
«Фітосед»***	Заспокійливий, протитривожний	По 15 крапель на ніч протягом 1 місяця 2 рази на рік
3-тя основна (жінки з гіпоестрогенією предклімактеричного віку)		
Гель «Звіробій»*	див. вище	див. вище
Гель «Хвощ»*	див. вище	див. вище
«Остеокеа»**	див. вище	див. вище
«Менопейс»	див. вище	див. вище
4-а основна (жінки з гіперестрогенією предклімактеричного віку)		
Гель «Горець»*	див. вище	див. вище
«Велвумен»	див. вище	див. вище
«Фітосед»***	див. вище	див. вище

Примітка. * – розроблено 3 рецептури гелів для ротової порожнини «Звіробій», «Хвощ» і «Горець» (ТУ У 20.4-02012102-001:2012 від 04.05.2012 «Гелі для порожнини рота», Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/58340 від 30.12.2015 р.); ** – виробник «Vitabiotics», Великобританія, UA/2964/01/01 від 30.03.2010 р.; *** – виробник АТ «Ефект», Україна, UA/7511/01/01 від 28.10.2013 р.

Результати дослідження та їх обговорення. При обстеженні жінок із захворюваннями пародонта, які з'явилися на стоматологічний прийом самостійно і за направленням гінеколога, встановлено, що кількість жінок з гіпоестрогенією склала 26,6 % осіб, з гіперестрогенією – 12,9 % осіб, що склало 39,5 % від усіх оглянутих нами пацієнток. Клінічні симптоми ураження пародонта у тих, хто вперше відвідував стоматолога, були виявлені у 90,4 %

жінок, які з'явилися на стоматологічний прийом за власною ініціативою, і у 100 % жінок, які прийшли за направленням гінеколога.

Аналіз результатів клінічного обстеження жінок репродуктивного періоду на тлі гіпоестрогенії показав, що, незважаючи на спільність основних симптомів, що характеризують прояви ГП початкового і I ступеня, у пацієнток на тлі гіпоестрогенії він має більш несприятливий характер, так як у цієї групи на 61,6 % більш виражений індекс Фукса ($p < 0,05$) при менш вираженому запальному процесі (індекс РМА менший на 28,9 %, $p < 0,05$), що свідчить про превалювання дистрофічного перебігу ГП.

Встановлено достовірне зниження показників мінерального обміну ротової рідини у жінок репродуктивного віку з гіпоестрогенією на тлі зниженої секреторної активності слинних залоз: зниження вмісту кальцію ($0,6 \pm 0,09$ ммоль/л проти $1,3 \pm 0,09$ ммоль/л у жінок без обтяжливого гінекологічного статусу), магнію ($0,18 \pm 0,01$ ммоль/л проти $0,25 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно), збільшення вмісту фосфатів ($2,36 \pm 0,08$ ммоль/л проти $0,35 \pm 0,01$ ммоль/л відповідно) та активності ЛФ ($289,2 \pm 20,1$ нмоль/с·л проти $150,9 \pm 17,6$ нмоль/с·л відповідно).

При обстеженні жінок з ГП предклімактеричного періоду на тлі гіпоестрогенії встановлено превалювання резорбції альвеолярного відростка (збільшення індексу Фукса в 1,87 рази, індексу ПІ в 1,9 рази) на тлі практично однакових показників РМА ($51,4 \pm 4,7$ % проти $53,9 \pm 4,5$ % у жінок того ж віку без порушення секреції естрогенів) і зниження індексу кровоточивості ($0,17 \pm 0,01$ балів проти $0,41 \pm 0,03$ балів відповідно, $p > 0,05$), що корелює з біохімічними показниками мінерального обміну в ротовій рідині у жінок предклімактеричного періоду на тлі гіпоестрогенії (вміст кальцію $0,8 \pm 0,18$ ммоль/л проти $1,3 \pm 0,09$ ммоль/л відповідно, вміст магнію $0,15 \pm 0,01$ ммоль/л проти $0,25 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно, активність ЛФ $327,1 \pm 22,4$ нмоль/с·л проти $150,9 \pm 17,6$ нмоль/с·л відповідно).

Підтверджено превалювання дистрофічного компонента в тканинах пародонта у жінок предклімактеричного віку на тлі гіпоестрогенії за показником вмісту МДА ($1,12 \pm 0,19$ мкмоль/л проти $1,31 \pm 0,24$ мкмоль/л відповідно) і КФ ($18,30 \pm 5,55$ мкмоль/с·мл проти $24,5 \pm 2,5$ мкмоль/с·мл відповідно).

Результати клінічного обстеження жінок репродуктивного періоду з гіперестрогенією свідчать про превалювання у них процесів запалення (збільшення індексу РМА в 1,2 рази, індексу кровоточивості майже в 3 рази, глибини зондування ПК майже в 2 рази), що корелює з подальшими біохімічними дослідженнями ротової рідини (вміст МДА $1,88 \pm 0,17$ мкмоль/л проти $1,31 \pm 0,24$ мкмоль/л у жінок репродуктивного віку без порушення секреції

естрогенів, активність ГР $0,011 \pm 0,002$ нкат/мл проти $0,016 \pm 0,005$ нкат/мл відповідно).

Показники пародонтальних індексів у жінок предклімактеричного періоду на тлі гіперестрогенії свідчать про наявність запалення в пародонті за індексом РМА ($61,7 \pm 3,9$ % проти $53,9 \pm 4,5$ % у жінок предклімактеричного періоду без обтяжливого гінекологічного статусу), індексом кровоточивості ($0,93 \pm 0,06$ бали проти $0,41 \pm 0,03$ бали відповідно), глибиною зондування ПК ($0,84 \pm 0,09$ мм проти $0,61 \pm 0,05$ мм відповідно). Індекс Фукса був меншим у 2,35 рази. Показники мінерального обміну майже не відрізнялися, встановлено тенденцію до зниження всіх показників антиоксидантного захисту ротової порожнини (однак $p > 0,05$).

При оцінці результатів проби Ясиновського встановлено збільшення її показників у жінок з ГП та тлі порушення секреції естрогенів, але у жінок з гіперестрогенією виявлені більш достовірні відмінності. Так, вміст лейкоцитів у ротових змивах жінок з гіпоестрогенією був збільшений на 48,8 %, а при гіперестрогенії – на 68 %; вміст злущених епітеліальних клітин – на 85 % і в 2 рази відповідно ($p < 0,01$).

Аналіз показників стану сполучно-тканинного матриксу (СТМ) пародонта показав відсутність істотного впливу рівня секреції естрогенів на волокнисті структури та міжклітинну речовину сполучної тканини пародонта у жінок з ГП, що підтверджується відсутністю достовірних змін вмісту загального, вільного та зв'язаного оксипроліну й ГАГ у жінок репродуктивного й предклімактеричного віку з гіпо- або гіперестрогенією.

Таким чином, серед особливостей перебігу ГП при різному рівні естрогенів в крові у жінок виявлено наступне: при гіперестрогенії більш виражені хронічне запалення СОРП, кровоточивість ясен і глибина зондування ПК, а при гіпоестрогенії – ступінь резорбції міжальвеолярних перегородок (згідно індексу Фукса). При цьому, незалежно від рівня естрогенів в крові, у жінок предклімактеричного віку ступінь деструктивних змін в пародонті виражений більше.

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини дозволяють зробити висновок, що як високий, так і низький рівень естрогенів викликає в ротовій порожнині у жінок підвищення мікробного обміну речовини ротової порожнини, запалення, інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів при одночасному зниженні антимікробного й антиоксидантного захисту. При цьому в репродуктивному віці більш виражені зміни вивчаємих показників зареєстровані у жінок з гіпоестрогенією, в предклімактеричному віці – у жінок з гіперестрогенією.

Порівняльне вивчення функціонального стану рецепторного апарату імунокомпетентних клітин при ураженні тканин пародонта у жінок з

гіперестрогенією та гіпоестрогенією, дозволило встановити деякі відмінності за рівнем активації молекулярних маркерів субпопуляцій лімфоцитів. Так, у жінок з гіперестрогенією у порівнянні з жінками з гіпоестрогенією відзначено достовірне підвищення відносної та абсолютної кількості CD 38⁺ (в 2 рази і в 3,2 рази відповідно), CD 54⁺ (в 2,6 рази й 4,7 рази відповідно), CD 95⁺ (в 2 рази і 3,3 рази відповідно). У жінок з гіпоестрогенією встановлено достовірне підвищення відносної та абсолютної кількості маркерів аутоагресії (CD 5⁺ в 2,9 рази та 3,5 рази відповідно у порівнянні нормативними значеннями у здорових осіб), активації/проліферації (CD 38⁺ в 1,9 рази та 2,5 рази відповідно), адгезії (CD 54⁺ в 1,8 рази та 2,3 рази відповідно), апоптозу (CD 95⁺ в 2,2 рази та 2,8 рази відповідно).

Стан імунологічної реактивності організму у пацієток із захворюваннями пародонта на тлі гіперестрогенії характеризується наступним: зниження відносного вмісту Т-цитотоксичних-супресорів (CD 8⁺ на 33,2 %), природних кілерів (CD 16⁺ в 2,3 рази), фагоцитарної активності гранулоцитів (на 27,8 %); вмісту імуноглобулінів класу А (в 2,2 рази); а також підвищення імунорегуляторного індексу (в 1,9 рази), активованих Т-лімфоцитів (CD 3⁺ HLA-DR⁺ на 70,3 %), вмісту імуноглобулінів класу М (на 40 %) та циркулюючих імунних комплексів (в 2,7 рази). При ураженні тканин пародонта у жінок з гіпоестрогенією відзначаються такі зміни у стані імунологічної реактивності організму: зниження вмісту природних кілерів (CD 16⁺ на 22,7 %), вмісту імуноглобулінів класу А (на 40 %); підвищення показників В-лімфоцитів (CD 19⁺ на 61,9 %), вмісту імуноглобулінів класу М (на 61 %), активованих Т-лімфоцитів (CD 3⁺ HLA-DR⁺ на 22,9 %) та циркулюючих імунних комплексів (50,4 %).

Результати молекулярних досліджень, проведених на КБЕ у жінок з гіпоестрогенією, вказали на поліморфізм генів, які відповідають за детоксикацію (гени Cyp3A4, GSTM1), запалення (IL-8) і метаболізм (VDR, CTR, ER-L) кісткової тканини, що свідчить про генетичну схильність і високий ризик розвитку стоматологічної патології.

Експериментальні дослідження ступеня спонтанних вікових атрофічних змін в альвеолярному відростку у білих щурів жіночої статі показали, що з віком атрофія збільшується в пропорційній залежності: по відношенню до 2-х місячного віку у віці 6 місяців ступінь атрофії збільшилася в 2 рази, в 10-місячному віці – в 2,5 рази і в 15-місячному віці – в 2,7 рази.

Запропоновано та апробовано експериментальні моделі пародонтиту, які відтворюються за допомогою лідази, колагенази та варфарину і вивчено механізм їх деструктивної дії (патенти на корисну модель № 85506 від 25.11.2013 р.; № 93205 від 25.09.2014 р.).

Показано, що під'ясеневе введення лідази (гіалуронідази) викликає деградацію найважливіших компонентів сполучної тканини (зниження вмісту оксипроліну – на 40,9 %; ГАГ на 26,8 %), що викликає руйнування колагену ясен, більшою мірою кісткової тканини пародонта. Порушення функціонування міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонта призводить до розбалансування мінерального обміну. Все разом сприяє резорбції кісткової тканини на 18,3 % ($38,8 \pm 1,66$ % проти $32,8 \pm 1,57$ % при моделюванні пародонтиту, $p < 0,02$).

При експериментальному пародонтиті за допомогою колагенази виявлені порушення метаболізму МКМ СОРП і твердих тканин пародонта щурів. Так, в яснах і СОРП суттєво знижувався вміст ГАГ (в 6 разів та в 6,8 разів відповідно, $p < 0,01$), а також іонів Mg^{2+} (в 2 рази, $p < 0,01$); в кістці альвеолярного відростка – іонів Zn^{2+} (в 3,1 рази, $p < 0,01$). У СОРП мав місце факт запалення (збільшення активності КФ на 74,2 %, $p < 0,05$), істотна активація процесів ПОЛ (збільшення вмісту МДА на 39,9 %, $p < 0,05$) і недостатнє функціонування ферментів ФАС в тканинах ротової порожнини (зниження активності каталази на 36,1 %, $p < 0,05$). У кістковій тканині пародонта під впливом колагенази спостерігалось порушення мінерального обміну – зниження вмісту іонів кальцію (в 1,9 разів, $p < 0,01$) і фосфору (на 31,3 %, $p < 0,05$).

При моделюванні пародонтиту за допомогою варфарину (антагоністу вітаміну К) встановлено, що останній викликав активацію остеокластів і, як наслідок, посилення резорбції кісткових структур пародонта на 28,3 % ($39,4 \pm 2,1$ % проти $30,7 \pm 1,5$ % при моделюванні пародонтиту, $p < 0,01$). Сприяв розвитку запалення, на що вказало збільшення активності КФ в СОРП та яснах (в 2,2 рази, $p < 0,05$) і вміст МДА в кістці альвеолярного відростка щурів (в 2,3 рази, $p < 0,01$).

Показано, що препарат ПФЗв в умовах експериментального пародонтиту із застосуванням колагенази і варфарину значно збільшував вміст загального оксипроліну (на 26–31 %) і ГАГ (в 3,9–5,3 рази) в яснах і СОРП; в альвеолярній кістці збільшував вміст загального оксипроліну (в 2,7–3,3 рази), активність ЛФ (на 36,1–45,8 %) і концентрацію іонів кальцію (в 4,8–5,5 рази); знижував рівень МДА (на 37,2–41,3 %) і збільшував активність ГПО (в 2,6–2,9 рази) в СОРП щурів.

Препарат ПФХв в умовах відтворення пародонтиту із застосуванням лідази (гіалуронідази) сприяв зниженню резорбції альвеолярної кістки на 8 % ($33,5 \pm 0,71$ % проти $36,4 \pm 1,00$ при моделюванні пародонтиту, $p < 0,01$); збільшував вміст в альвеолярній кістці ГАГ (на 50,2 %, $p < 0,01$), магнію (на 14,3 %) і цинку (на 4,01 %, $p < 0,05$); в яснах збільшував вміст вільного оксипроліну (в 2,5 рази, $p < 0,05$) і цинку (в 4,9 рази, $p < 0,01$).

Під впливом препарату ПФГ в умовах моделювання пародонтиту знижувався ступінь резорбції альвеолярної кістки на 19 % ($31,4 \pm 1,86$ % проти $38,8 \pm 1,66$ % при моделюванні пародонтиту, $p < 0,02$), в м'яких тканинах пародонта збільшувався рівень колагену і цинку (на 33,6 %, $p < 0,01$), в кістці підвищувалася активність ЛФ (в 4,6 рази, $p < 0,01$) і збільшувалася концентрація кальцію (в 2,1 рази, $p < 0,05$).

Дослідження вітамінно-мінерального комплексу «Бор активний» виявили деякі захисні ефекти в кістці альвеолярного відростка щурів, які проявилися зниженням резорбтивних процесів в альвеолярній кістці (на 20,2 %); збільшенні в яснах щурів вмісту загального оксипроліну (в 1,7 разів, $p < 0,02$) і зниженні активності КФ в кістковій тканині альвеолярного відростка щурів (на 29,2 %, $p < 0,05$).

Було встановлено, що використання ПФЗв в комплексі з вітамінно-мінеральним препаратом «Дуовіт» сприяло збільшенню вмісту вільного оксипроліну (в 1,6–6,8 рази, $p < 0,01$) і підвищенню активності ГПО (в 1,2–1,6 рази, $p < 0,05$) в яснах і альвеолярній кістці експериментальних тварин, а також зниженню ступеня резорбції альвеолярної кістки на 18,5 % ($p < 0,01$), що підтверджує пародонтопротекторний ефект комплексу ПФЗв та «Дуовіту».

При вивченні впливу препаратів естрогенної дії на стан пародонта у білих щурів-самиць в умовах моделювання естрогенної недостатності було встановлено, що використання ізофлавоноїдів сої сприяло нормалізації процесів мінералізації і посиленню функціонування остеобластів в альвеолярній кістці за рахунок підвищення активності ЛФ (в 1,8 рази, $p < 0,01$); зниженню активності КФ майже в 2 рази в СОРП ($p < 0,05$), що призвело до зменшення резорбції кісткової тканини пародонта щурів на 25,2 % ($36,6 \pm 2,4$ % проти $48,9 \pm 1,9$ % при моделюванні патології, $p < 0,01$).

Застосування у щурів репродуктивного віку препаратів «Велвумен» і «Остеокеа» в умовах моделювання пародонтиту призвело до зниження резорбтивних процесів на 11,9 %, а застосування препарату «Менопейс» в комплексі зі зубними еліксирами в предклімактеричному віці – на 8,9 %, дозволило підвищити активність ЛФ (на 41,5 % та 22,6 % відповідно, $p < 0,01$), знизити активність КФ (на 33,5 % та на 27,4 % відповідно, $p < 0,05$), еластази (на 27,9 % та 30,6 % відповідно, $p < 0,01$), ЗПА (на 24,1 % та 32 % відповідно, $p < 0,01–0,05$).

Таким чином, в умовах експериментального пародонтиту встановлено виражені пародонтопротекторні властивості поліфенолів звіробію звичайного, хвоща польового та горця пташиного, що підтверджується зниженням ступеня атрофії на 20–26 %, 11 % та 19 % відповідно.

Враховуючи отримані результати експериментальних досліджень про високу ефективність рослинних ПФЗв, ПФХв та ПФГ, було вивчено

ефективність їх застосування в клініці у жінок з ГП початкового та I-го ступеню тяжкості на тлі гіпо- та гіперестрогенії.

При проведенні досліджень через 1 рік було встановлено, що під впливом аплікацій екстракту звіробою у жінок з ГП поч. – I ст. на тлі гіпо- та гіперестрогенії індекс РМА % зменшився на 54,7 % та 23,4 % відповідно, проба Шиллера-Писарева – на 23,2 % та 22,6 % відповідно, індекс кровоточивості – на 55,9 % та 66,4 % відповідно, глибина зондування ПК – на 35,9 % та 40,3 % відповідно.

Застосування аплікації екстракту хвоща польового у жінок з ГП початкового та I-го ступеня тяжкості на тлі гіпо- та гіперестрогенії з призвело до зниження індексу РМА % на 19,6 % та 35,4 % відповідно, проби Шиллера-Писарева – на 21 % та 32,7 % відповідно, індексу кровоточивості – на 40 % та 67 % відповідно, глибини зондування ПК – на 17,4 % та 47 % відповідно.

Після аплікацій екстракту горця пташиного у жінок з ГП поч. – I ст. на тлі гіпо- та гіперестрогенії показники, що вивчаються, змінилися наступним чином: індекс РМА % на 28,8 % та 42,5 % відповідно, проба Шиллера-Писарева – на 24,7 % та 36,7 % відповідно, індекс кровоточивості – на 94 % та 63,9 % відповідно, глибина зондування ПК – на 73 % та 44 % відповідно.

Таким чином, всі екстракти рослинних поліфенолів сприяли зниженню запального процесу в тканинах пародонта жінок з порушенням секреції статевих гормонів, однак в різному ступені впливу при гіпо- і гіперестрогенії, що передбачає диференційований підхід до їх призначення в комплексі лікувально-профілактичних заходів при різному фоні естрогенів у жінок.

При оцінці ефективності розроблених комплексів лікувально-профілактичних заходів було встановлено, що в усіх 4-х основних групах пацієнток з порушенням секреції естрогенів спостерігалось помітне покращання пародонтальних та гігієнічних індексів через 6 місяців із збереженням показників через 1 рік, що свідчить про пролонгований та стабільний ефект пропонованого лікування (табл. 2).

При проведенні біохімічних досліджень ротової рідини жінок репродуктивного віку було встановлено зменшення вмісту МДА на 41 % у жінок з гіпоестрогенією та на 31 % у жінок з гіперестрогенією, що відповідало показнику норми ($p_1 < 0,05$).

Таблиця 2

Стан тканин пародонта та гігієни ротової порожнини в процесі лікування жінок з ГП поч. – І ст. (M ± m)

Вік	Рівень секретії екстрогогенів	Група спостереження	Термін спостереження	Показники, що вивчаються						
				PMA %	Silness-Loe	Stallard	З. камінь	Проба Ш-П	Кровот.	ПК, мм
Репродуктивний період	гіпоестрогенія	Основна група (n=25)	вихідні дані	43,47	1,37±0,13	1,34±0,14	0,74±0,10	1,10±0,13	0,63±0,10	0,76±0,10
			через 1 міс.	24,25	0,66 ±0,10	0,69±0,10	0,51±0,10	0,71±0,10	0,33±0,05	0,76±0,10
			через 1 рік	26,73	0,78±0,10*	0,83±0,11*	0,71±0,10*	0,83±0,12*	0,42±0,06*	0,81±0,10
		Група порівняння (n=20)	вихідні дані	43,27	1,40 ±0,16	1,40±0,15	0,96±0,10	1,16±0,13	0,48±0,06	0,75±0,10
			через 1 міс.	32,56	0,82±0,10	0,92±0,11	0,62±0,10	0,91±0,10	0,32±0,04	0,75±0,10
			через 1 рік	49,61	1,53±0,14	1,61±0,14	1,02±0,10	1,31±0,16	0,68±0,10	0,83±0,10
	гіперестрогенія	Основна група (n=25)	вихідні дані	50,34	1,43±0,16	1,46±0,15	1,37±0,16	1,78±0,14	1,14±0,12	1,46±0,17
			через 1 міс.	30,13	0,98±0,10	0,99±0,10	0,64±0,07*	0,76±0,08*	0,62±0,07*	1,46±0,15
			через 1 рік	34,68	1,05±0,10*	1,09±0,10*	0,91±0,10*	1,01±0,10*	0,85±0,11*	1,47±0,14
		Група порівняння (n=20)	вихідні дані	50,56	1,47±0,17	1,51±0,16	1,40±0,15	1,82±0,16	1,17±0,10	1,49±0,16
			через 1 міс.	40,1	1,01±0,10	1,05±0,10	0,98±0,11	1,35±0,15	0,98±0,12	1,49±0,13
			через 1 рік	52,67	1,48±0,15	1,53±0,14	1,48±0,16	1,93±0,20	1,38±0,15	1,63±0,14
Предклімактеричний період	гіпоестрогенія	Основна група (n=23)	вихідні дані	46,95	1,44±0,15	1,39±0,16	0,78±0,10	1,09±0,10	0,65±0,10	1,29±0,11
			через 1 міс.	28,88	0,91±0,10	0,78±0,10*	0,36±0,05	0,62±0,08	0,31±0,05*	1,12±0,12
			через 1 рік	32,68	1,04±0,10*	1,06±0,11*	0,62±0,10	0,91±0,10*	0,54±0,07*	1,30±0,12
		Група порівняння (n=18)	вихідні дані	46,91	1,47±0,17	1,44±0,16	0,82±0,10	1,08±0,11	0,67±0,10	1,31±0,14
			через 1 міс.	38,93	0,98±0,12	1,06±0,10	0,42±0,06	0,81±0,11	0,49±0,05	1,29±0,11
			через 1 рік	49,24	1,41±0,15	1,41±0,16	0,88±0,10	1,20±0,14	0,95±0,10	1,44±0,15
	гіперестрогенія	Основна група (n=23)	вихідні дані	39,13	1,35±0,16	1,31±0,15	0,72±0,10	1,02±0,11	0,59±0,07	0,98±0,10
			через 1 міс.	21,11	0,59±0,08	0,60±0,08	0,51±0,08	0,66±0,07	0,27±0,04	0,76±0,10*
			через 1 рік	23,70	0,79±0,10**	0,81±0,10**	0,70±0,10	0,77±0,10**	0,39±0,05*	0,99±0,10
		Група порівняння (n=18)	вихідні дані	38,92	1,34±0,15	1,28±0,14	0,70±0,10	0,99±0,10	0,51±0,07	0,94±0,10
			через 1 міс.	27,66	0,76±0,10	0,74±0,10	0,41±0,06	0,60±0,08	0,31±0,05	0,92±0,10
			через 1 рік	40,16	1,39±0,15	1,33±0,16	0,79±0,10	1,22±0,10	0,64±0,08	0,96±0,10

Примітка. *, ** – показники достовірності відмінностей від групи порівняння; * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

Активність еластази зменшилась в 4,3 рази та в 4,8 раз відповідно ($p_1 < 0,05$), при цьому у жінок з гіперестрогенією нижче значень здорових жінок.

Вивчення показників системи ПОЛ-АОС дозволило виявити достовірне збільшення активності каталази (в 2–2,1 рази, $p_1 < 0,05$) через 6 місяців у жінок з гіпо- і з гіперестрогенією, що свідчить про активізацію фізіологічного антиоксидантного захисту. Індекс АПІ також значно збільшився: у жінок з гіпоестрогенією в 3,4 рази, у жінок з гіперестрогенією в 2,8 рази ($p_1 < 0,05$).

При вивченні неспецифічної резистентності ротової порожнини було встановлено, що застосування запропонованих лікувально-профілактичних комплексів призвело до збільшення активності лізоциму на 46 % у жінок з підвищеним рівнем естрогенів в крові і на 36,8 % – у жінок зі зниженим їх рівнем.

Загальне мікробне обсіменіння ротової порожнини значно зменшилося, про що свідчить зниження активності уреаз на 43 % при гіперестрогенії і на 46,4 % при гіпоестрогенії. В свою чергу, СД у жінок з гіпо- і з гіперестрогенією зменшився в 2,6 рази ($p_1 < 0,05$).

Що стосується жінок предклімактеричного віку, то при оцінці показників запалення в ротовій рідині було встановлено зменшення вмісту МДА на 48,6 % у жінок з гіпоестрогенією і на 51,8 % у жінок з гіперестрогенією, активності еластази в 2,3 рази і в 3 рази відповідно ($p_1 < 0,01–0,05$), причому досліджувані показники у жінок зі зниженим вмістом естрогенів в крові практично наближались або відповідали показникам здорових жінок.

Що стосується показників антиоксидантної системи, то вони також значно збільшилися у жінок з гіпо- і гіперестрогенією, при цьому у жінок з гіпоестрогенією також практично до рівня здорових.

Так, при підвищеному вмісті естрогенів активність каталази збільшилася в 2,2 рази, проте не до значень норми, при недостатньому вмісті естрогенів досліджуваний показник збільшився на 66,7 %, досягаючи значення здорових жінок.

Індекс АПІ у жінок з гіпоестрогенією збільшився в 3,2 рази, досягаючи рівня здорових пацієнток, у жінок з гіперестрогенією – в 4,7 рази, однак продовжував залишатися практично в 2 рази нижчим, ніж у здорових.

Активність лізоциму в групі жінок з гіпоестрогенією збільшилася на 39,7 %, відрізняючись від показників здорових жінок всього на 17 %, в групі жінок з гіперестрогенією досліджуваний показник збільшився на 71 %, проте продовжував бути в 1,5 рази менше, ніж у здорових пацієнток.

Активність уреаз зменшилася в 2,1 рази при гіпоестрогенії (практично до рівня норми) і в 2,5 рази при гіперестрогенії, проте залишаючись в 1,8 рази менше показника у жінок з нормальною секрецією естрогенів.

Під впливом проведеного лікування значно зменшився СД ротової порожнини у обстежуваних пацієнок: при гіпоестрогенії – в 3,6 рази і майже відповідав нормі, при гіперестрогенії – в 3,7 рази, залишаючись в 2,5 рази вище значень норми.

При вивченні маркерів стану СТМ у жінок репродуктивного віку при гіпоестрогенії суттєвих змін у вмісті в ротовій рідині оксипроліну і ГАГ не виявлено. При гіперестрогенії виявлено зниження вмісту вільного оксипроліну в ротовій рідині по відношенню до вихідних даних ($11,1 \pm 1,5$ моль/мл проти $20,3 \pm 1,3$ моль/мл до лікування, $p < 0,01$), що може вказувати на зниження процесів деградації компонентів кісткового матриксу. Показники загального і зв'язаного оксипроліну істотно не змінилися.

У жінок предклімактеричного періоду з гіпоестрогенією спостерігалася тенденція до зниження вмісту маркерів стану СТМ – всіх фракцій оксипроліну через 6 місяців (вміст загального оксипроліну $55,2 \pm 7,2$ моль/мл проти $61,8 \pm 23,9$ моль/мл до лікування, $p > 0,05$; вміст вільного оксипроліну $9,7 \pm 1,1$ моль/мл проти $13,4 \pm 2,1$ моль/мл до лікування, $p > 0,05$; вміст зв'язаного оксипроліну $43,7 \pm 6,1$ моль/мл проти $52,9 \pm 23,0$ моль/мл до лікування, $p > 0,05$). Вміст ГАГ істотно не змінився. У жінок з гіперестрогенією того ж вікового періоду вміст оксипроліну і ГАГ через 6 місяців практично був на рівні вихідних показників.

Таким чином, додаткове призначення до базової терапії запропонованих ЛПК у всіх чотирьох групах пацієнок пролонговано знижувало інтенсивність запальних процесів, перекисного окислення ліпідів, стимулювало власний антиоксидантний і антимікробний захист в ротовій порожнині, про що свідчать віддалені результати досліджень, отримані через 1 рік спостережень.

Імунологічні дослідження, проведені через 6 місяців від початку застосування ЛПК, показали, що кількість лейкоцитів і лімфоцитів у жінок обох груп істотно не змінилася. Відсотковий вміст популяції лімфоїдних клітин Т-лімфоцитів також не змінився. Абсолютна ж кількість Т-лімфоцитів через 6 міс. від початку лікування достовірно знизилася порівняно з вихідними даними лише у жінок з гіперестрогенією ($1,48 \pm 0,04 \times 10^9$ /л проти $2,03 \pm 0,09 \times 10^9$ /л до лікування, $p < 0,05$).

Динаміка відносного вмісту Т-хелперів по експресії CD 4⁺ у жінок з гіпо-і гіперестрогенією аналогічна. Що стосується абсолютних показників оцінки активності CD 4⁺, то після лікування спостерігалася достовірна позитивна динаміка зменшення активності даної субпопуляції імунокомпетентних клітин у жінок з гіперестрогенією ($1,12 \pm 0,11 \times 10^9$ /л проти $1,62 \pm 0,08 \times 10^9$ /л до лікування, $p < 0,05$).

Відсотковий вміст Т-цитотоксичних супресорів CD 8⁺ як у жінок з гіпоестрогенією, так і гіперестрогенією у процесі лікування не змінився.

Виходячи з отриманих даних, імунорегуляторний індекс $CD 4^+/CD 8^+$ знижувався лише у жінок з гіперестрогенією: з $5,15 \pm 0,28$ до лікування до $3,94 \pm 0,4$ після лікування ($p < 0,05$).

У жінок з гіпоестрогенією після курсу лікування спостерігалось достовірне зниження вмісту β -лімфоцитів ($CD 19^+$), причому як відсоткове (з $18,31 \pm 1,1$ % до $13,3 \pm 1,2$ %, $p < 0,05$), так і абсолютне (з $0,34 \pm 0,03 \times 10^9/л$ до $0,27 \pm 0,02 \times 10^9/л$, $p < 0,05$). В групі жінок з гіперестрогенією не відбувалося достовірних змін у динаміці цього показника.

Що стосується впливу ЛПК на гуморальний імунітет (імуноглобуліни основних класів), то спостерігалася наступна картина: до лікування у жінок з гіперестрогенією вміст імуноглобулінів класу А був значно нижче нормативних значень, а після лікування цей показник збільшився до рівня достовірності відмінностей по відношенню до вихідних даних (з $0,91 \pm 0,08$ г/л до $1,25 \pm 0,1$ г/л, $p < 0,05$). У жінок з гіпоестрогенією не виявлено достовірних відмінностей по відношенню до початкових даних.

У жінок з гіперестрогенією лікування не вплинуло на рівень імуноглобулінів класу М (IgM), а при гіпоестрогенії сприяло достовірному зниженню цього імуноглобуліну (з $1,45 \pm 0,09$ г/л до $1,15 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,05$).

Змін у кількісному вмісті IgG по відношенню до початкових даних не виявлено як у жінок з гіпоестрогенією, так і гіперестрогенією.

Після проведеного лікування відсотковий вміст природних кілерних клітин ($CD 16^+$) достовірно підвищився і становив у пацієток з гіперестрогенією $10,3 \pm 1,3$ % ($p < 0,05$), а у хворих з гіпоестрогенією – $12,1 \pm 1,1$ % ($p > 0,05$).

Порівняльне вивчення стану імунологічної реактивності організму і кількісного вмісту лімфоїдних клітин, що експресують маркери активації і проліферації, адгезії, апоптозу і аутоімунної агресії у пацієнтів з гіпер- і гіпоестрогенією в динаміці застосування ЛПК дозволило встановити наступні факти. Виявлено достовірне зниження показників відносного і абсолютного рівня субпопуляцій лімфоцитів, що експресують маркер аутоімунної агресії, у жінок з гіпер- і гіпоестрогенією після проведеної терапії (відносна кількість $CD 5^+$ з $17,01 \pm 3,36$ % до $13,9 \pm 1,1$ % та з $29,91 \pm 1,97$ % до $18,9 \pm 1,6$ % відповідно, $p < 0,05$; абсолютна кількість $CD 5^+$ з $0,53 \pm 0,06 \times 10^9/л$ до $0,33 \pm 0,03 \times 10^9/л$ та з $0,525 \pm 0,06 \times 10^9/л$ до $0,37 \pm 0,08 \times 10^9/л$ відповідно, $p < 0,05$).

До проведення лікування у жінок з гіперестрогенією показники маркера активації / проліферації $CD 38^+$ становили $40,5 \pm 2,6$ % і $1,22 \pm 0,09 \times 10^9/л$, а після – $30,5 \pm 3,1$ % і $0,71 \pm 0,13 \times 10^9/л$ відповідно ($p < 0,05$). У жінок з гіпоестрогенією ці показники достовірно не змінювалися.

У хворих з гіперестрогенією відбулося зниження кількості молекулярного маркера апоптозу CD 95⁺ з $42,6 \pm 4,7$ % і $1,29 \pm 0,08 \times 10^9$ /л до $33,7 \pm 1,8$ % і $0,81 \pm 0,05 \times 10^9$ /л після проведеного лікування ($p < 0,05$). У пацієток з гіпоестрогенією спостерігалася аналогічна динаміка: зниження кількості CD 95⁺ з $21,4 \pm 1,7$ % і $0,39 \pm 0,03 \times 10^9$ /л до $15,3 \pm 1,5$ % і $0,37 \pm 0,04 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$).

Вивчення динаміки фагоцитарної активності гранулоцитів у жінок з гіперестрогенією показало, що до лікування вона була знижена до $38,57 \pm 1,8$ % (при $53,4 \pm 11,71$ % у контролі, $p < 0,5$). Після проведеної терапії вивчаємий показник достовірно збільшився і досяг нормативного рівня ($48,8 \pm 2,0$ %).

Таким чином, ЛПК, що включає рослинні поліфеноли, показав виражений імуномодулюючий ефект у жінок з гіперестрогенією і гіпоестрогенією, з більш значним імунокорегуючим впливом на жінок з гіперестрогенією.

Вивчення неспецифічної реактивності ротової порожнини жінок з ГП поч. – I ст. показало, що через 1 місяць від призначення ЛПК вміст лейкоцитів у ротових змивах жінок з гіпоестрогенією зменшився на 23,1 % ($p < 0,05$) і дорівнював $685,1 \pm 55,4$ тис. в 1 мл змиву, а в групі порівняння цей показник зменшився всього на 6,5 % ($p > 0,05$). Вміст злущених епітеліальних клітин зменшився на 32 % ($p < 0,05$) й 19 % ($p > 0,05$) відповідно.

У жінок з ГП поч. – I ст., який перебігає на тлі гіперестрогенії, встановлено зниження вмісту лейкоцитів на 35,3 % (до $651,5 \pm 64,1$ тис. в 1 мл ротового змиву, $p < 0,05$) в основній групі і на 24,4 % ($p > 0,05$) у групі порівняння. Кількість злущених епітеліальних клітин зменшилася на 33,1 % ($p < 0,05$) та на 22,9 % ($p > 0,05$) відповідно. Отримані дані свідчать про підвищення активності першого рівня захисту ротової порожнини та посилення бар'єрної функції СОРП.

Таким чином, встановлено високу пародонтопротекторну ефективність запропонованих комплексів лікувально-профілактичних заходів у жінок з ГП початкового – I ступеню з порушенням секреції естрогену, механізм дії яких заснований на протизапальній, імуномодулюючій й остеопротекторній дії, а також за рахунок зниження процесів деградації компонентів сполучно-тканинного матриксу пародонта.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено експериментально-клінічне обґрунтування та наукове вирішення важливої проблеми терапевтичної стоматології – диференційованого підходу до лікування і профілактики хронічного генералізованого пародонтиту початкового та I-го ступеня тяжкості у жінок в залежності від естрогенного фону і вікового періоду на основі обґрунтованої нової концепції патогенезу виникнення та розвитку патологічного процесу у тканинах пародонту.

1. Частота первинної діагностики генералізованого пародонтиту на амбулаторному стоматологічному прийомі жінок репродуктивного і предклімактеричного періодів з порушенням секреції статевих гормонів склала 90,4 %. У 39,5 % зазначених хворих виявлено його початковий та I ступінь тяжкості, який у 61,0 % супроводжувався гіпоестрогенією, а в 39,0 % гіперестрогенією. У жінок з гіпоестрогенією більше ніж на 23,2 % превалюють деструктивні процеси альвеолярної кістки, тоді як при гіперестрогенії – на 39,1 % переважають запальні реакції пародонта.

2. За результатами біохімічного дослідження ротової рідини встановлено, що у жінок з гіпоестрогенією знижено показники інтенсивності мінерального обміну (вміст Са на 46,1 % і Mg на 32 %) та антиоксидантної системи (активність каталази на 34 %). При гіперестрогенії за рахунок зниження активності гіалуронідази (на 57,8 %) і глутатіонпероксидази (на 56,8 %) спостерігається часткове інгібування процесів вільно-радикального окислення ліпідів. Про напругу факторів місцевого неспецифічного захисту свідчить підвищення ступеня міграції лейкоцитів (на 48,9 % при гіпоестрогенії, на 68,4 % при гіперестрогенії) та інтенсивності злущення епітелію зі СОРП (на 85,4 % і в 2,1 рази відповідно).

3. Аналіз імунологічних показників сироватки крові свідчить, що у жінок з генералізованим пародонтитом, який перебігає як на тлі гіпоестрогенії, так і гіперестрогенії, порушено гуморальний імунітет та експресію маркерів аутоімунної агресії. Встановлено, що у жінок з гіпоестрогенією в порівнянні з жінками з гіперестрогенією прогноз течії генералізованого пародонтиту має більш несприятливий характер, що підтверджується підвищенням фагоцитарної активності гранулоцитів (на 25,6 %), вмісту Ig G (на 26,4 %), Ig M (на 13 %) та зниження вмісту Ig A (на 24,2 %).

4. Визначено механізми деструктивної дії на тканини пародонта існуючих і запропонованих власних експериментальних моделей, які свідчать, що при застосуванні перекисного варіанту прослідковуються виражені прояви запальної реакції на тлі підвищення біологічної активності мікрофлори та зниження рівня факторів неспецифічного імунітету; під дією лідази відбувається переважно деградація сполучної тканини на 62 % і резорбція альвеолярної кістки на 18 %; вплив колагенази сприяє порушенню метаболізму міжклітинного матриксу за рахунок зниження глюкозаміногліканів у 6 разів в яснах і кістці і зниження вмісту іонів кальцію в кістці на 53 %; дія варфарину викликає активацію остеокластів з підвищенням активності КФ у кістці альвеолярного відростка в 3 рази і, як наслідок, відбувається прискорення її резорбції на 28 %; вплив купренілу сприяє деградації колагену ясен і посиленню резорбції кістки альвеолярного відростка на 23 %.

5. Доповнені наукові данні про зростання ступіня прояву спонтанних вікових атрофічних змін в альвеолярній кістці білих щурів-самиць в репродуктивному періоді у відповідності з віком від 17,95 % до 48,2 %.

6. Встановлено виражені пародонтопротекторні властивості екстрактів поліфенолів з рослинної сировини в умовах експериментальних моделей розвитку запально-деструктивних процесів в тканинах пародонта: використання екстракту звіробою звичайного при дії колагенази і варфарину дозволило знизити ступінь резорбції альвеолярної кістки на 20 % і 26 % відповідно; екстракту хвоща польового в умовах впливу лідази сприяло зниженню резорбції альвеолярної кістки на 11 %; екстракту горця пташиного – на 19 %.

7. Експериментально доведено, що в умовах хронічної естрогенної недостатності «Бор активний» сприяв зниженню резорбтивних процесів в альвеолярній кістці на 20 %, екстракт звіробою в комплексі з вітамінно-мінеральним препаратом «Дуовіт» – на 22,9 %, ізофлавоної сої – на 25 % за рахунок посилення функціонування остеобластів на тлі зниження інтенсивності запального компонента і нормалізації метаболічних процесів в тканинах пародонта.

8. В результаті дослідження показана клінічна ефективність аплікацій на ясна фітоекстрактів у жінок з порушенням секреції статевих гормонів різна за механізмом протизапальної дії: екстракт звіробою у жінок з гіпоестрогенією має більший вплив на хронічне запалення (зниження проби Ш-П на 51 %), у жінок з гіперестрогенією – на гостре запалення (зниження РМА на 61 %); аплікації хвоща польового при гіпоестрогенії мають найбільш виражену дію на хронічне запалення (зниження проби Ш-П на 43 %), при гіперестрогенії, як на хронічне (зниження проби Ш-П на 53 %), так і гостре запалення (зниження РМА на 64 %); у хвоща польового менш виражений пролонгований ефект, ніж у звіробою; горець пташиний виявив протизапальний ефект, але найбільш пролонгований ефект під дією горця спостерігався у жінок з гіперестрогенією (РМА через 1 рік нижче вихідних даних на 42 %).

9. Обґрунтована клінічна ефективність запропонованих диференційованих лікувально-профілактичних комплексів, яка через рік склала: у жінок репродуктивного періоду на тлі гіпоестрогенії за індексом РМА – зниження на 38,3 %, за показником проби Шиллера-Писарева – на 24,5 %; за індексом кровоточивості – на 33,3 %; для жінок предклімактеричного періоду на тлі гіпоестрогенії – за індексом РМА зменшення на 30,4 %; за показником проби Шиллера-Писарева – на 16,5 %; за індексом кровоточивості – на 16,9 %; для жінок репродуктивного періоду на тлі гіперестрогенії за індексом РМА – на 31,1 %; за показником проби Шиллера-Писарева – на 43,2 %; за індексом кровоточивості – на 25,4 %; для жінок предклімактеричного періоду на тлі

гіперестрогенії – за індексом РМА на 39,4 %, за показником проби Шиллера-Пісарєва – на 24,5 %, за індексом кровоточивості – на 33,9 %. Глибина пародонтальної кишені достовірно зменшилась у представниць усіх 4-х груп.

10. Підтверджено протизапальний ефект розроблених комплексів зменшенням вмісту у ротовій рідині МДА та збільшенням у ній лізоциму: у жінок репродуктивного періоду на тлі гіпоестрогенії – на 41 % і 36,8 %; у жінок предклімактеричного періоду на тлі гіпоестрогенії – на 48,6 % і 39,7 %; у жінок репродуктивного періоду на тлі гіперестрогенії – на 31 % і 46 %; у жінок предклімактеричного періоду на тлі гіперестрогенії – на 51,8 % і 71 % відповідно, що корелює з показниками неспецифічної резистентності порожнини рота. Запропоноване комплексне лікування жінок з гіпо- і гіперестрогенією сприяло підвищенню активності першого рівня захисту порожнини рота, що проявилось в зниженні кількості міграції лейкоцитів на 23 % і інтенсивності злущування епітеліальних клітин зі слизової оболонки на 32 %. У жінок з гіперестрогенією проявився більш виражений імунорегуючий вплив призначеного лікування, ніж у жінок з гіпоестрогенією.

11. Доведено, що за умов застосування запропонованого диференційованого підходу до лікування і профілактики хронічного генералізованого пародонтиту початкового та І-го ступеня тяжкості у жінок в залежності від естрогенного фону вдалося досягти стійкої ремісії пародонтиту протягом року у 95 % обстежених при гіпоестрогенії і 92 % при гіперестрогенії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На стоматологічному поліклінічному прийомі слід проводити активне виявлення жінок з порушенням гормонального фону (з допомогою розробленої анкети), лікарям-гінекологам, також слід звернути увагу на скарги пацієнток з порушеннями гормонального фону з боку ротової порожнини.

Пацієнтки з порушенням секреції статевих гормонів повинні розцінюватися як *група ризику* для розвитку і прогресування захворювань пародонта і перебувати під постійним наглядом стоматолога для проведення профілактичних заходів і регулярного лікування.

Жінкам з гіпоестрогенією і гіперестрогенією рекомендується проводити комплекс пародонтологічного лікування кожні 3 місяці.

Жінкам, що хворіють на хронічний генералізований пародонтит початкового і І ступеня тяжкості з гіпоестрогенією, запропоновано наступний комплекс лікувально-профілактичних заходів:

– відвідування лікаря-стоматолога 4 рази на рік для огляду і проведення професійної гігієни,

- регулярне спостереження у лікаря-гінеколога,
- гель «Звіробій» – введення найбільш ефективно за допомогою ультразвуку. Безпосередньо на СОРП альвеолярного відростка наносять гель. Параметри ультразвуку: 1-й і 2-й сеанс інтенсивність УЗ становить 0,6 Вт/см²; в імпульсному режимі – 10 мс; коефіцієнт заповнення – 50 % (1:2); методика лабільна; сумарний час проведення процедури становить 20 хвилин (по 10 хвилин на кожному щелепу); на курс лікування 10 процедур раз на 6 місяців,

- гель «Хвощ» – аплікації на ніч на ясна з експозицією 10 хвилин, після чистки зубів 20 сеансів після закінчення застосування гелю «Звіробій» (повторення курсу 4 рази на рік),

- препарат «Остеокеа» – по 1 табл. на день під час прийому їжі протягом місяця 2 рази на рік,

- препарат «Менопейс» – по 2 капсули 1 раз на день протягом місяця раз на півроку.

Жінкам з гіперестрогенією запропоновано наступний комплекс лікувально-профілактичних заходів:

- відвідування лікаря-стоматолога 4 рази на рік для огляду і проведення професійної гігієни,

- регулярне спостереження у лікаря-гінеколога,

- гель «Горець» – аплікації на ясна з експозицією 10 хвилин, 20 сеансів (повторення курсу 4 рази на рік),

- «Фітосед» – по 15 крапель на ніч протягом 1 місяця 2 рази на рік,

- препарат адоптогенної дії «Велвумен» по 1 капсулі 1 раз на день 1 місяць 2 рази на рік.

- додатково для жінок репродуктивного віку: гель «Хвощ» – аплікації на ясна після чистки зубів на ніч з експозицією 10 хвилин, 20 сеансів (повторення курсу 4 рази на рік),

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Николаева А. В. Сравнительная оценка влияния витаминно-минеральных препаратов на ткани пародонта у белых крыс-самок репродуктивного и предклиматического возраста / А. В. Николаева, О. А. Макаренко // Modern Science. – 2016. - № 5. – С. 136–141. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Николаева А.В. Пародонтопротекторная эффективность фонофореза геля «зверобой» у женщин с гипострогенией / А. В. Николаева, Д. Д. Жук // Вісник стоматології. – 2016. – № 4. – С. 12–17. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Косенко К.Н. Влияние препарата полифенолов травы *Hypericum perforatum* L с минералами на состояние соединительнотканного матрикса пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита / Косенко К. Н., Николаева А. В., Ткаченко Е. К., Новосельская Н. Г. // Лікарська справа. – 2014. – № 7–8. – С. 89–93. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Николаева А. В. Изучение нарушений метаболизма межклеточного матрикса слизистой оболочки полости рта и пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита / А. В. Николаева, С. А. Шнайдер, Е. К. Ткаченко // Інновації в стоматології. – 2014. – № 2. – С. 7–10. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Николаева А. В. Цитоморфологическое исследование влияния препарата полифенолов травы *Hypericum perforatum* L. на состояние слизистой оболочки щеки крыс в условиях моделирования пародонтита / А. В. Николаева, Е. К. Ткаченко, В. Е. Бреус // Інновації в стоматології. – 2013. – № 2. – С. 2–4. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Николаева А. Особенности иммунологического статуса женщин с заболеваниями пародонта на фоне гипо- и гиперэстрогении / А. Николаева, А. Богданова // Modern Science. – 2016. – № 6. – С. 126–132. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, зборі матеріалу для подальших імунологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Николаева А. В. Коррекция нарушений метаболизма межклеточного матрикса пародонта крыс препаратом антраценпроизводных травы *Hypericum Perforatum* L при моделировании пародонтита / А. В. Николаева, С. А. Шнайдер, Е. К. Ткаченко // Інновації в стоматології. – 2014. - № 3. – С. 12–16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Николаева А. В. Влияние препарата полифенолов травы хвоща полевого на структурно-функциональное состояние межклеточного матрикса пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита / А. В. Николаева // Інновації в стоматології. – 2015. - № 1. – С. 6–10.

9. Николаева А. В. Роль нарушения секреции эстрогенов в патологии пародонта у женщин (обзор литературы) / А. В. Николаева // Інновації в стоматології. – 2016. – № 3. – С. 38–43.

10. Николаева А. В. Влияние витаминно-минерального комплекса «бор активный» на состояние пародонта крыс в условиях экспериментального К-авитаминоза / А. В. Николаева // Інновації в стоматології. – 2016. – № 1. – С. 2–6.

11. Николаева А. В. Биохимические показатели минерального обмена, состояния соединительно-тканного матрикса и интенсивности воспаления тканей пародонта у женщин при разном уровне эстрогенов в крови / А. В. Николаева, Е. К. Ткаченко, К. В. Николаенко // Вісник стоматології. – 2016. – № 2. – С. 19–22. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
12. Николаева А. В. Влияние растительных полифенолов на ткани пародонта у женщин с гиперэстрогенией / А. В. Николаева // Вісник стоматології. – 2016. – № 1. – С. 14–16.
13. Николаева А. В. Пародонтопротекторное действие растительных полифенолов женщин с гипоестрогенией / А. В. Николаева // Вісник стоматології. – 2015. – № 4. – С. 31–34.
14. Николаева А. В. Влияние препаратов полифенолов с витаминно-минеральным комплексом на ткани пародонта и слизистую оболочку полости рта крыс молодого возраста / А. В. Николаева // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 22–25.
15. Николаева А. В. Влияние препарата полифенолов травы горца птичьего на состояние межклеточного матрикса пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита / А. В. Николаева, С. А. Шнайдер, Е. К. Ткаченко // Вісник стоматології. – 2015. – № 1. – С. 2–6. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
16. Ткаченко Е. К. Влияние препаратов растительных полифенолов и витаминно-минерального комплекса на состояние межклеточного матрикса пародонта и слизистой оболочки полости рта крыс при гипоестрогении / Е. К. Ткаченко, А. В. Николаева, Н. Г. Новосельская // Вісник стоматології. – 2014. – № 1. – С. 16–20. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
17. Николаева А. В. Заболевания пародонта у женщин с нарушением секреции эстрогенов / А. В. Николаева, В. Ф. Нагорная // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 2 (83). – С. 73–75. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
18. Николаева А. В. Изучение степени деструктивных изменений в тканях пародонта при моделировании пародонта у белых крыс – самок различных возрастных периодов / А. В. Николаева, О. А. Макаренко // Клінічна експериментальна патологія. – 2016. – № 4 (58). – С. 74–78. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
19. Николаева А. В. Разработка модели экспериментального пародонтита у крыс в условиях действия антагониста витамина К /

А. В. Николаева // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2015. – № 5. – С. 151–158.

20. Николаева А.В. Влияние комплекса изофлавоноидов сои с активными формами холекальциферола и витамина К на состояние костной ткани пародонта крыс в условиях гипоэстрогении / А. В. Николаева // British Journal of Science, Education and Culture (UK). – 2015. – № 1. – С. 1016–1023. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Николаева А. Динамика изменений иммунологического статуса женщин с заболеваниями пародонта при гипо- и гиперэстрогении под влиянием применения лечебно-профилактического комплекса, включающего полифенолы растительного происхождения / А. Николаева, А. Богданова // Modern Science. – 2017. – № 1. – С. 128–134. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших імунологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

22. Николаева А. В. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики осложнений заболеваний тканей пародонта у женщин с гипо- и гиперэстрогенией / А. В. Николаева, О. В. Деньга, О. А. Макаренко // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21, № 2 (82), ч. 1. – С. 47–53. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Николаева А. В. Клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта у женщин с нарушением секреции эстрогенов в репродуктивном и предклимактерическом периодах / А. В. Николаева // Інновації в стоматології. – 2017. – № 1. – С. 38–44.

24. Патент на корисну модель № 111554, Україна, МПК 2016.01, А61К 36/00, А61К 47/00. Протизапальний гель «Горець» / Новицька І. К., Ніколаєва Г. В. – u2016 05841; Заявл. 30.05.16; Опубл. 10.11.16. – Бюл. № 21.

25. Патент на корисну модель № 112585, Україна, МПК 2016.01, А61К 6/00, А61К 1/02. Протизапальний гель «Зверобой» / Новицька І. К., Ніколаєва Г. В. – u2016 05790; Заявл. 30.05.16; Опубл. 26.12.16. – Бюл. № 24.

26. Патент на корисну модель № 93205, Україна, МПК 2014.01, А61К 35/00, Спосіб моделювання пародонтиту / Косенко К. Н., Ніколаєва Г. В., Ткаченко Є. К. – u2014 03113. Заявл. 27.03.14; Опубл. 25.09.14. – Бюл. № 18.

27. Патент на корисну модель № 85506, Україна, МПК 2013.01, А61Р 31/00. Спосіб моделювання запально-дистрофічних процесів сполучно-тканного матриксу пародонта щурів / Косенко К. Н., Ніколаєва Г. В., Ткаченко Є. К., Новосельська Н. Г. – u 2013 05539, Заявл. 29.04.13; Опубл. 25.11.13. – Бюл. № 22.

28. Николаева А. В. Моделирование нарушений метаболизма межклеточного матрикса слизистой оболочки полости рта и пародонта крыс / А. В. Николаева, С. А. Шнайдер, Е. К. Ткаченко // Інновації в стоматології (Досягнення науки і практики в стоматології : наук.-практ. конф. в рамках VI (XIII) З'їзду Асоціації стоматологів України, м. Одеса, 23–24 жовтня 2014 р.: тези допов.). – 2014. – № 3. – С. 170–171. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

29. Ткаченко Е. К. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние соединительнотканного матрикса пародонта крыс разного возраста / Ткаченко Е. К., Николаева А.В., Косенко К.Н., Новосельская Н.Г. // Вісник стоматології (Стоматологія XXI століття. Естафета поколінь : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 2–3 квітня 2013 р.: тези допов.). – 2013. – № 1. – С. 200–201. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

30. Николаева А. В. Влияние препарата полифенолов травы *Nurpericum Perforatum* L. с витаминно-минеральным комплексом на состояние межклеточного матрикса пародонта молодых крыс / А. В. Николаева, С. А. Шнайдер // Международный Научный Институт «Educatio» (Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия : XI междунар. научн.-практ. конф., Россия, г. Новосибирск, 22–23 мая 2015 г.: тезисы докл.). – 2015. – № 4 (11), Ч. 2. – С. 61–63. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

31. Ніколаєва Г. В. Експериментальне моделювання запальних захворювань пародонту у щурів в умовах дії варфарину / Г. В. Ніколаєва, О. В. Єфремова, Є. К. Ткаченко // Актуальні питання в лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань : II міжнар. стоматол. конф. студентів та молодих вчених, м. Ужгород, 8–9 лютого 2013 р.: тези допов. – Ужгород, 2013 – С. 66. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

АНОТАЦІЯ

Ніколаєва Г.В. Диференційований підхід до профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту у жінок репродуктивного та предклімактеричного віку на тлі гіпо- та гіперестрогенії (експериментально-клінічне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Вищий державний навчальний заклад

України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, Полтава, 2017.

Розроблено концепцію, яка обґрунтовує доцільність диференційованого підходу до лікування та профілактики хронічного ГП початкового – I ступеню тяжкості у жінок за умов порушення секреції естрогенів з врахуванням особливостей клінічного перебігу і обов'язкової консультативної участі лікаря-гінеколога, адже частота виявлення жінок с дисбалансом статевих гормонів сягає 39,5 %.

Вивчено особливості перебігу ГП у жінок з порушенням секреції естрогенів та показано, що у жінок з гіпоестрогенією превалюють деструктивні процеси альвеолярної кістки, у жінок з гіперестрогенією – запальні реакції пародонта.

Досліджено у порівняльному аспекті маркери запалення, показники системи ПОЛ-АОС, антимікробного захисту та дисбіозу ротової порожнини, а також оцінено стан імунологічної реактивності організму жінок з ГП початкового – I ступеня, що перебігає на тлі гіпо- чи гіперестрогенії.

Визначено механізми деструктивної дії на тканини пародонта існуючих і запропонованих власних експериментальних моделей, які відтворюються за допомогою перорального введення лідази, варфарину, колагенази та купренілу.

В умовах експериментальних моделей пародонтиту встановлено виражені пародонтопротекторні властивості поліфенолів звиробом звичайного (зниження ступеня атрофії на 20–26 %), хвоща польового (на 11 %), горця пташиного (на 19 %).

Встановлено різну ефективність рослинних поліфенолів звиробом звичайного, хвоща польового, горця пташиного у жінок репродуктивного та предклімактеричного віку з гіпо- та гіперестрогенією, що обумовлює диференційний підхід до їх призначення.

Встановлено високу пародонтопротекторну ефективність диференційованих комплексів лікувально-профілактичних заходів у жінок з ГП поч. – I ступеню з порушенням секреції естрогену, механізм дії яких заснований на протизапальній, імуномодулюючій й остеопротекторній дії, а також за рахунок зниження процесів деградації компонентів сполучно-тканинного матриксу пародонта, що підтверджується стійкою ремісією ГП протягом року у 95 % жінок з гіпоестрогенією і у 92 % жінок з гіперестрогенією.

Ключові слова: генералізований пародонтит, жінки, гіпоестрогенія, гіперестрогенія, репродуктивний вік, предклімактеричний вік, комплексне лікування, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Николаева А.В. Дифференцированный подход к профилактике и лечению хронического генерализованного пародонтита у женщин репродуктивного и предклимактерического возраста на фоне гипо- и гиперэстрогении (экспериментально-клиническое исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» МЗ Украины, Полтава, 2017.

Разработана концепция, обосновывающая целесообразность дифференцированного подхода к лечению и профилактике хронического ГП начальной-I степени тяжести у женщин в условиях нарушения секреции эстрогенов с учетом особенностей клинического течения и обязательного консультативного участия врача-гинеколога, ведь частота выявления женщин с дисбалансом половых гормонов достигает 39,5 %.

Изучены особенности течения ГП у женщин с нарушением секреции эстрогенов и впервые установлено, что основной аспект деструктивного воздействия на ткани пародонта у женщин с дефицитом эстрогенов заключается в нарушении минерального обмена в альвеолярной кости, что способствует ее резорбции, а у женщин с гиперэстрогенией – с несовершенством системы физиологического ингибирования антиоксидантной системой факторов активного захвата свободных радикалов с последующей активизацией провоспалительных компонентов, что приводит к активизации резорбтивных процессов в пародонте. При этом, независимо от уровня эстрогенов в крови, у женщин предклимактерического возраста степень деструктивных изменений в пародонте выражена больше.

Исследованы в сравнительном аспекте маркеры воспаления, показатели системы ПОЛ-АОС, антимикробной защиты и дисбиоза полости рта, а также оценено состояние иммунологической реактивности организма женщин с ГП начальной-I степени, протекающего на фоне гипо- или гиперэстрогении.

Определены механизмы деструктивного действия на ткани пародонта существующих и предлагаемых собственных экспериментальных моделей, которые свидетельствуют, что при применении перекисного варианта прослеживаются выраженные проявления воспалительной реакции на фоне повышения биологической активности микрофлоры и снижение уровня факторов неспецифического иммунитета; под действием лидазы происходит преимущественно дегградация соединительной ткани на 62 % и резорбция альвеолярной кости на 18 %; коллагеназа способствует нарушению метаболизма межклеточного матрикса за счет снижения ГАГ в 6 раз в десне и

костной ткани и снижению содержания ионов кальция в костной ткани на 53 %; варфарин вызывает активацию остеокластов с повышением активности КФ в кости альвеолярного отростка в 3 раза и, как следствие, происходит ускорение ее резорбции на 28 %; купренил способствует деградации коллагена десны и усилению резорбции кости альвеолярного отростка на 23 %.

В условиях экспериментальных моделей пародонтита установлены выраженные пародонтопротекторные свойства полифенолов зверобоя продырявленного (снижение степени атрофии на 20–26 %), хвоща полевого (на 11 %), горца птичьего (на 19 %).

Установлена разная эффективность растительных полифенолов зверобоя продырявленного, хвоща полевого, горца птичьего у женщин репродуктивного и предклимактерического возраста с гипо- и гиперэстрогенией, что обуславливает дифференцированный подход к их назначению.

Противовоспалительный эффект разработанных комплексов подтвержден уменьшением содержания в ротовой жидкости МДА и увеличением в ней активности лизоцима, что коррелирует с показателями неспецифической резистентности полости рта. Предложенное комплексное лечение женщин ГП на фоне гипо- и гиперэстрогении способствовало повышению активности первого уровня защиты полости рта, проявилось в снижении количества миграции лейкоцитов на 23 % и интенсивности слущивания эпителиальных клеток со слизистой оболочки на 32 %. У женщин с гиперэстрогенией проявился более выраженный иммунокорректирующий эффект назначенного лечения, чем у женщин с гипоестрогенией.

В условиях применения предложенного дифференцированного подхода к лечению и профилактике хронического генерализованного пародонтита начальной и первой степени тяжести у женщин в зависимости от эстрогенного фона удалось достичь стойкой ремиссии ГП течение года у 95% обследованных женщин с гипоестрогенией и у 92 % женщин с гиперэстрогенией.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, женщины, гипоестрогения, гиперэстрогения, репродуктивный возраст, предклимактерический возраст, комплексное лечение, профилактика

ANNOTATION

Nikolaeva A.V. A differentiated approach to the prevention and treatment of chronic generalized periodontitis in women of reproductive and premenopausal age against hypo-and hyperestrogenism (experimental and clinical study). – As a manuscript.

Thesis for a doctoral degree in Medicine in the field of 14.01.22 – dentistry. – Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, 2017.

A concept is developed to substantiate the advisability of a differentiated approach to the treatment and prevention of chronic generalized periodontitis initial-I degree in women if there is increasing evidence of failure in estrogen production, taking into account the clinical course and the obligatory consultative participation of a gynecologist, as the incidence of female hormonal imbalances reaches 39.5%.

The features of the generalized periodontitis in women with dysfunction of estrogen production were studied and it was shown that the destructive processes of the alveolar bone prevail in women with hypoestrogenemia, and the periodontal inflammatory reactions in women with hyperestrogenemia.

The inflammatory markers, the parameters of the system «lipid peroxidation - antioxidant system», antimicrobial protection and oral dysbiosis were studied in a comparative aspect, and the state of the immunological reactivity of women with generalized periodontitis of the initial-I degree, which occurs against the background of hypo- or hyperestrogenemia, was assessed.

The mechanisms of destructive action on periodontal tissues of existing and proposed own experimental models that are reproduced by oral reproduction of lidase, warfarin, collagenase and kuprenil are determined.

In conditions of experimental models of periodontitis, protective properties of polyphenols of *Hypericum perforatum* (a decrease in the degree of atrophy by 20–26%), *Equisetum arvensis* (11%), and *Polygonum aviculare* (19%) are expressed.

Different efficacy of plant polyphenols of *Hypericum perforatum* L., *Equisetum arvensis* L., *Polygonum aviculare* L. in women of reproductive and premenopausal age with hypo- and hyperestrogenemia has been established, which causes a differentiated approach to treatment and prevention of generalized periodontitis.

It's proved the high protective efficiency against chronic periodontitis of differentiated complexes of therapeutic and prophylactic measures in women with generalized periodontitis of the initial-I degree with dysfunction of estrogen production, the mechanism of which is based on anti-inflammatory, immunomodulating and osteoprotective action, and also due to reduction of the degradation processes of the components of the connective-tissue matrix of periodontium, which is confirmed by a sustained remission of generalized periodontitis during the year in 95% of women with hypoestrogenemia and in 92% of women with hyperestrogenemia.

Keywords: generalized periodontitis, women, hypoestrogenemia, hyperestrogenemia, reproductive age, premenopausal age, complex treatment, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС	– антиоксидантна система
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГП	– генералізований пародонтит
ГПО	– глутатіон-пероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ЗК	– зубний камінь
КСС	– коефіцієнт стенозу судин
КФ	– кисла фосфатаза
КЕЕ	– коефіцієнт ерозії епітелію
МДА	– малоновий діальдегід
МКМ	– міжклітинний матрикс
ПІ	– пародонтальний індекс
ПК	– пародонтальна кишенья
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПФ	– поліфеноли
ПФГ	– препарат поліфенолів надземної частини Горця пташиного
ПФЗв	– препарат поліфенолів трави Звіробою звичайного
ПФХв	– препарат поліфенолів надземної частини Горця пташиного
РМА	– папілярно-альвеолярно-маргінальний індекс
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
СОРП	– слизова оболонка ротової порожнини
СОЩ	– слизова оболонка щоки
СТМ	– сполучно-тканинний матрикс
ФАС	– фізіологічна антиоксидантна система
ХГП	– хронічний генералізований пародонтит
ЛФ	– лужна фосфатаза