

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САЛЬНИКОВ ВАЛЕРІЙ ІГОРОВИЧ

УДК 616.314.17-008.1-031.81-036.12-08:616-018.1-092.19-085.272.4.014.425

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ АКТУАЛІЗАЦІЇ
ТА ВДОСКОНАЛЕННЯ КОНЦЕПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ШЛЯХОМ АНТИОКСИДАНТНОЇ
МОДУЛЯЦІЇ МЕХАНІЗМІВ ЕНДОГЕННОЇ ЦИТОПРОТЕКЦІЇ

221 – «Стоматологія»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____В.І. Сальников

Наукові керівники:

Чертов Сергій Олександрович, кандидат медичних наук, доцент

Беленічев Ігор Федорович, доктор біологічних наук, професор

Запоріжжя – 2026

АНОТАЦІЯ

Сальников В.І. Клініко-експериментальне обґрунтування актуалізації та вдосконалення концепції лікування хронічного генералізованого пародонтиту шляхом антиоксидантної модуляції механізмів ендогенної цитопротекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» (22 «Охорона здоров'я») – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Робота виконана на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Спеціалізованого стоматологічного центру Університетської клініки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та клінічної бази кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології ЗДМФУ – Центру стоматологічної імплантації «Клініка Чертова».

Дисертаційна робота присвячена методологічному вдосконаленню лікування пацієнтів із цільовою пародонтопатією – хронічним генералізованим пародонтитом з метою підвищення терапевтичної ефективності шляхом антиоксидантної модуляції глутатіонзалежних механізмів ендогенної цитопротекції.

Фундаментальною основою дисертаційної роботи стали результати клінічних, фізикальних, інструментальних, рентгенологічних, лабораторно-біохімічних та статистичних методів дослідження стану хворих.

Структура дисертаційного дослідження поділялася на два послідовні етапи: експериментальний та клінічний. На базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в рамках міжкафедральної співпраці з кафедри

пропедевтичної та хірургічної стоматології та кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології розроблено та модифіковано технологію моделювання хронічного генералізованого пародонтиту методом трансперитонеальної прооксидантної ін'єкційної терапії (кальцій-дефіцитна прооксидантна модель ХГП) на тваринній моделі з подальшою модуляцією гістоархітекτονіки пародонту тварин препаратами на основі Na_2SeO_3 (лабораторні щури-самки лінії Wistar у кількості 40 особин). Завершення експерименту полягало в евтаназії (тіопенталовий наркоз) та заборі матеріалу у вигляді біоптатів щелеп і крові експериментальних тварин.

Для отримання високоспецифічних результатів дослідження застосовано високоточні лабораторні методи: твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA) та біохімічний аналіз крові пацієнтів досліджуваної групи.

У свою чергу, клінічний етап дисертаційної роботи виконувався на потужностях Спеціалізованого стоматологічного центру Університетської клініки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та однієї з клінічних баз кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Попередня розробка протоколу ведення цільового пацієнта на клінічному прийомі, що брав участь у дослідженні, передувала здійсненню як анамнестично-діагностичних, так і терапевтичних маніпуляцій. Кількісний склад контингенту, що взяв участь у дослідженні, дорівнював 50 особам.

Структура протоколу поділялася на первинний діагностичний та вторинно-терапевтичний блоки.

Перше відвідування клінічної установи мало на меті виконання дослідником таких діагностичних маніпуляцій:

1. Збір анамнезу, об'єктивні методи обстеження, постановка діагнозу.
2. Забір венозної крові (натщесерце).
3. Проведення рентгенологічного дослідження – ортопантомограми.
4. Складання пародонтограми (пародонтальної карти) пацієнта.
5. Вимірювання глибини пародонтальних кишень (PPD) цифровим (Pa-On)

та аналоговим (пародонтальний зонд) методами, мм.

6. Визначення загальних пародонтологічних індексів РВІ, РМА, ГІ.
7. Визначення специфічних індексів – Ramfjord, Fuchs, Miller.
8. Первинний інтраоральний фотопротокол.
9. Заповнення уніфікованої медичної документації – амбулаторної карти стоматологічного хворого форми 043/о.

Друге відвідування полягало у проведенні цільової терапевтичної маніпуляції – інтраорального трансінгівального електрофорезу з препаратом на основі Na_2SeO_3 («Селеназа», biosyn Arzneimittel GmbH, Germany). Даний етап визначався фундаментальним та повторюваним – елементарною інтегративною структурною одиницею подальшого лікувального циклу.

Алгоритм проведення інтраорального трансінгівального електрофорезу: препарат у дозі 10 мг на 1 см² наноситься на прокладку, зволожену фізіологічним розчином на трифосфатному (альтернатива – трисамінометановому) буфері зі слабокислим середовищем, яке моделюється додаванням надмалої кількості соляної кислоти. Приєднуються електроди, препарат розташовується на негативному полюсі. Методика накладання – поперечно-сегментарна з використанням ясеневих електродів. Сила струму – 5 мА, курс лікування – 10 процедур по 15 хв через день.

Контроль біохімічних та клінічних показників здійснювався в рамках диспансерних прийомів через 30 та 90 днів після завершення повного циклу лікування.

Лист призначень (розділ №16 АКСХ ф. 043/о) формувався з урахуванням індивідуальної клінічної маніфестації кожного окремого пацієнта за цільовим діагнозом, який брав участь у дослідженні за умови попереднього підписання інформованої згоди. Серед загальних призначень, які не мали прямого чи опосередкованого впливу на результати дослідження, використовувалися:

1. Антибактеріальна терапія – Аугментин 625: 1 табл. 3 рази на добу, 7 діб (Антибіотикотерапія проводилась тільки за показаннями задля усунення маніфестації запалення).

2. Протипротозойна терапія – Метронідазол 500: 1 табл. 2 рази на добу, 7 діб.

3. Вітамінотерапія – Аскоцин: 1 табл. 1 раз на добу, 7 діб.

4. Місцева антисептична терапія – ротові ванночки розчином хлоргексидину 0,06 % (Гексетидин та Мірамістин – індивідуально при ксеростомії).

Обов'язковою умовою для участі в роботі була наявність персоналізованої інформованої згоди, яку пацієнт заповнював власноруч. З метою всебічного та повноцінного забезпечення пацієнта інформацією про клінічне дослідження структура вищезазначеного документа містила такі елементи, які, у свою чергу, були регламентовані Законом України «Про захист персональних даних» та Законом України «Про доступ до публічної інформації», а саме: зазначення ЗВО та його підрозділів, відповідальних за проведення наукового дослідження; ПІБ та відомості про дослідника; згода на своєчасне інформування дослідника про зміни стоматологічного здоров'я; погодження щодо володіння інформацією про безпеку клініко-діагностичних маніпуляцій та препарату, що застосовується («Селеназа», biosyn Arzneimittel GmbH, Germany); згода на публікацію узагальнених даних, отриманих у результаті дослідження; можливі умови виходу з дослідження на будь-якому етапі. Робоча модель, що була описана, використовувалася протягом усіх етапів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше на основі комплексних експериментальних досліджень та аналізу даних про активацію запалення, оксидативного стресу, пригнічення антиоксидантної системи, порушення нітроксидергічної системи отримано нові дані про роль пов'язаних факторів ендогенної цитопротекції HSP70 (білок теплового шоку 70 кДа) та HIF-1 α (фактор цитопротекції, що індукується гіпоксією) у патогенезі розвитку хронічного пародонтиту. Новими є експериментальні дані про те, що вираженість симптомів пародонтиту – гіперемії, набряку, глибини ясенних кишень, кровоточивості, рухливості зубів, концентрації прозапальних цитокінів і маркерів оксидативного стресу – пов'язана з дефіцитом глутатіону, пригніченням глутатіонпероксидази-4, порушенням у системі NO та

експресії HSP70 і HIF-1 α .

Вперше визначено нові ланки-мішені для терапії хронічного пародонтиту – глутатіонову систему та білки теплового шоку 70 кДа, а також окреслено перспективність їх позитивної фармакологічної модуляції. Вперше експериментально обґрунтовано та клінічно підтверджено використання антиоксиданту на основі сполуки селену – «Селенази» (діюча речовина – натрію селеніту пентагідрат) у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості.

Вперше визначено механізм захисної дії препарату «Селеназа» при експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті, а саме – в активації HSP70/GSH-механізмів ендогенної цитопротекції, спрямованих на зниження запалення, гальмування оксидативного стресу, нормалізацію нітроксидергічної системи, зменшення фокальної ішемії та поліпшення загального стану тканин пародонту.

Вперше продемонстровано, що додаткове включення в комплексну фармакотерапію селеновмісного препарату «Селеназа» (50 мкг/добу, за допомогою трансінгівального електрофорезу та per os) підсилює протизапальну та репаративну дію базової терапії, а також надає антиоксидантну та виражену протиішемічну дію: у період 30 діб після лікування спостерігається позитивна динаміка, яка полягає у зменшенні ($p < 0,05$) числових значень індексів РМА, кровоточивості, глибини пародонтальних кишень, зниженні ($p < 0,05$) вмісту маркерів запалення (ММР-2), оксидативного стресу (нітротирозин), ішемії (ЛДГ, сукцинатдегідрогенази (СДГ)), нормалізації антиоксидантної та нітроксидергічної систем (ГПР, ГР, eNOS/iNOS).

У свою чергу, в термін 90 діб демонструється проспективна динаміка зниження ($p < 0,05$) індексів деструкції кісткової тканини та рухливості зубів як відносно даних, отриманих до лікування, так і відносно величин показників контрольної групи.

Практичне значення отриманих результатів

Результати проведених досліджень дозволили розширити та ґрунтовно

поглибити існуючі дані про патогенез хронічного пародонтиту. Встановлено значну протизапальну, протиішемичну та антиоксидантну дію препарату «Селеназа». Всебічно окреслено можливість посилення ефективності базової терапії шляхом використання цільового препарату, що вказує на перспективність та доцільність його подальшого застосування у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту різних клінічних форм, зокрема пародонтиту середнього ступеня тяжкості.

Удосконалено та клінічно апробовано спосіб його введення за допомогою ясеневого електрофорезу. Зокрема, запропоновано нову назву цільової фізіотерапевтичної маніпуляції, яка, на погляд дисертанта, наукових керівників та рецензентів, всебічно відображає сутність заходу – «Неінвазивний інтраоральний двощелепний трансінгівальний електрофорез» (електроди типу «Jumper Cables»).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено та використовуються у практичній роботі як приватних, так і державних та муніципальних лікувальних закладів України. Також практичні висновки впроваджено в до- та післядипломний педагогічний процес (практичні заняття, лекції, семінари, тренінги, цикли БПР та ТУ) і наукову діяльність, зокрема в роботу кафедр стоматологічного спрямування ЗДМФУ, в межах яких створено фахове студентське наукове товариство «Загальної та спеціальної стоматології, ортодонтії, щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій» (Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету (м. Полтава) та Дніпровського державного медичного університету – кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології ДДМУ (м. Дніпро).

Приватний стоматологічний сектор, що впровадив у повсякденну діяльність результати клініко-експериментальної роботи, представлений переліком установ відомих висококваліфікованих лікарів-стоматологів: стоматологічна клініка Неженцева (м. Дніпро), стоматологічна клініка «ІМПЛАСТИКА» (м. Полтава), мережа стоматологічних клінік «Евріка Дент» (м. Запоріжжя).

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес, що відобразилося на роботі кафедр: пропедевтичної та хірургічної стоматології ЗДМФУ, кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМФУ та інших.

Особистий внесок здобувача

Під керівництвом наукових керівників (к.мед.н., доцент, Чертов С.О., д.біол.н, професор, Бєленічев І.Ф.) були сформульовані цілі та завдання роботи, а також проведено планування дослідження. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук з проблеми, що вирішується в даному проєктному дослідженні зі стоматології, склав план і окреслив коло наукових джерел для огляду літератури. Зокрема, самостійно здійснено всі експериментальні та клінічні розділи дослідження. За безпосередньої участі та присутності автора проводилися клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні дослідження. Дисертантом особисто була проведена статистична обробка цифрових даних, складені таблиці і малюнки, підготовлені і написані розділи роботи. Спільно з науковими керівниками проведено аналіз та узагальнення результатів експериментальних та клінічних досліджень, оформлено висновки і практичні рекомендації. Автор не запозичував ідеї та/або результати роботи інших співавторів у спільних публікаціях.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з них 3 статті у наукових виданнях та 6 тез доповідей. Із загальної кількості статей 2 опубліковані в журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus Q2 та Q3, 1 стаття – у науковому фаховому виданні України (категорія А). Результати досліджень також апробовані у вигляді 6 тез доповідей на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях.

Ключові слова: *стоматологічна допомога, захворювання пародонту, генералізований пародонтит, експериментальний пародонтит, пародонтальні індекси, комплексна терапія, запалення, антиоксиданти, біологічні маркери, молекулярні маркери, маркери запалення, маркери ендогенної цитопротекції, оксидативний стрес, сполуки селену.*

ANNOTATION

Salnykov V.I. Clinical and Experimental Justification for the Actualization and Improvement of the Concept of Treating Chronic Generalized Periodontitis through Antioxidant Modulation of Endogenous Cytoprotection Mechanisms. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 221 “Dentistry” (22 “Health Care”) – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The work was conducted at the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with a vivarium at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, the Specialized Dental Center of the University Clinic of ZSMPhU, and the clinical base of the Department of Propedeutics and Surgical Dentistry of ZSMPhU – Center for Dental Implantation “Chertova Clinic.”

The dissertation is dedicated to the methodological improvement of patient management with targeted periodontal pathology – chronic generalized periodontitis – aiming to enhance therapeutic efficacy through antioxidant modulation of glutathione-dependent endogenous cytoprotection mechanisms.

The fundamental basis of the work included results from clinical, physical, instrumental, radiological, laboratory-biochemical, and statistical methods of patient assessment.

The research was structured in two sequential stages: experimental and clinical. At the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with a vivarium of ZSMPhU, in collaboration between the Departments of Propedeutics and Surgical Dentistry, Pharmacology and Medical Prescription, and Normal Physiology, a technology for modeling chronic generalized periodontitis via transperitoneal pro-oxidant injection therapy (calcium-deficient pro-oxidant model of CGP) was developed and modified in an animal model (female Wistar rats, n=40) with subsequent modulation

of periodontal histoarchitecture using Na_2SeO_3 -based preparations. The experiment concluded with euthanasia (thiopental anesthesia) and collection of jaw and blood samples.

To obtain highly specific study results, high-precision laboratory methods were employed: enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and biochemical blood analysis of the patients in the study group.

The clinical stage was conducted at the Specialized Dental Center of the University Clinic and one clinical base of the Department of Propedeutics and Surgical Dentistry. A preliminary development of the patient management protocol preceded diagnostic and therapeutic procedures. The study included 50 patients.

The protocol was divided into primary diagnostic and secondary therapeutic blocks.

The aim of the first visit to the clinical institution was for the researcher to perform the following diagnostic procedures:

1. Medical history collection, objective examination, diagnosis.
2. Venous blood collection (fasting).
3. Radiological examination – orthopantomogram.
4. Construction of a periodontal chart.
5. Measurement of periodontal pocket depth (PPD) via digital (Pa-On) and analog (periodontal probe) methods, mm.
6. Assessment of general periodontal indices (PBI, PMA, GI).
7. Assessment of specific indices – Ramfjord, Fuchs, Miller.
8. Intraoral photo documentation.
9. Completion of standardized medical documentation – dental patient chart form 043/o.

Second visit – targeted therapeutic intervention: intraoral transgingival electrophoresis with Na_2SeO_3 -based preparation (“Selenase,” biosyn Arzneimittel GmbH, Germany). This stage was fundamental and repeatable, forming the elementary unit of the treatment cycle.

The algorithm for intraoral transgingival electrophoresis: the preparation in a dose

of 10 mg per 1 cm² is applied to a pad moistened with physiological saline in a triphosphate (alternative – trisaminomethane) buffer with a slightly acidic environment, modeled by adding a minimal amount of hydrochloric acid. Electrodes are attached, the preparation is placed on the negative pole. Application method – cross-segmental using gingival electrodes. Current – 5 mA, treatment course – 10 procedures of 15 minutes each every other day.

Control of biochemical and clinical indicators was carried out within follow-up visits at 30 and 90 days after completion of the full treatment cycle.

The prescription list (section №16 AKSH form 043/o) was formed taking into account the individual clinical manifestations of each patient with the target diagnosis participating in the study, under the condition of prior signing of informed consent. Among general prescriptions that did not directly or indirectly affect the study results were:

1. Antibacterial therapy – Augmentin 625: 1 tab 3 times a day, 7 days. (Antibiotic therapy was carried out only according to indications to eliminate manifestations of inflammation).
2. Antiprotozoal therapy – Metronidazole 500: 1 tab 2 times a day, 7 days.
3. Vitamin therapy – Ascozin: 1 tab once a day, 7 days.
4. Local antiseptic therapy – mouth rinses with 0.06% chlorhexidine solution (Hexetidine and Miramistin – individually for xerostomia).

A mandatory condition for participation in the study was the presence of a personalized informed consent form, completed by the patient. To ensure comprehensive and complete provision of information about the clinical study, the structure of the above document included elements regulated by the Laws of Ukraine “On Personal Data Protection” and “On Access to Public Information,” namely: indication of the higher education institution and its departments responsible for conducting the scientific study; full name and details of the researcher; consent to timely inform the researcher of changes in dental health; agreement regarding knowledge of the safety of clinical-diagnostic manipulations and the applied preparation (“Selenase,” biosyn Arzneimittel GmbH, Germany); consent to publication of generalized data

obtained from the study; possible conditions for withdrawal from the study at any stage. The working model described was used throughout all stages of the study.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, based on comprehensive experimental studies and analysis of data on inflammation activation, oxidative stress, suppression of the antioxidant system, and disruption of the nitroxidergic system, new data were obtained on the role of endogenous cytoprotection factors HSP70 (heat shock protein 70 kDa) and HIF-1 α (hypoxia-inducible cytoprotection factor) in the pathogenesis of chronic periodontitis. New experimental data showed that the severity of periodontitis symptoms – hyperemia, edema, pocket depth, bleeding, tooth mobility, concentration of pro-inflammatory cytokines, and oxidative stress markers – is associated with glutathione deficiency, suppression of glutathione peroxidase-4, disruption of the NO system, and expression of HSP70 and HIF-1 α .

For the first time, new therapeutic targets for chronic periodontitis were identified – the glutathione system and heat shock protein 70, as well as the potential for their positive pharmacological modulation. The use of a selenium-based antioxidant – “Selenase” (active substance – sodium selenite pentahydrate) – in the treatment of moderate chronic generalized periodontitis was experimentally justified and clinically confirmed.

For the first time, the mechanism of protective action of “Selenase” in experimental chronic generalized periodontitis was determined, namely – activation of HSP70/GSH endogenous cytoprotection mechanisms aimed at reducing inflammation, inhibiting oxidative stress, normalizing the nitroxidergic system, reducing focal ischemia, and improving the overall condition of periodontal tissues.

It was also demonstrated that additional inclusion of the selenium-containing preparation “Selenase” (50 μ g/day, via transgingival electrophoresis and per os) in complex pharmacotherapy enhances the anti-inflammatory and reparative effects of baseline therapy, as well as provides antioxidant and pronounced anti-ischemic effects: 30 days after treatment, positive dynamics were observed, including a decrease ($p < 0.05$) in PMA index values, bleeding, periodontal pocket depth, reduction ($p < 0.05$)

of inflammation markers (MMP-2), oxidative stress (nitrotyrosine), ischemia (LDH, SDH), and normalization of antioxidant and nitroxidergic systems (GR, GPx, eNOS/iNOS).

At 90 days, prospective dynamics were observed with a reduction ($p < 0.05$) in bone tissue destruction indices and tooth mobility relative to both pre-treatment data and control group values.

Practical significance of the obtained results

The study results allowed for a substantial expansion and deepening of existing knowledge about the pathogenesis of chronic periodontitis. Significant anti-inflammatory, anti-ischemic, and antioxidant effects of “Selenase” were established. The possibility of enhancing the effectiveness of baseline therapy through the use of this targeted preparation was thoroughly outlined, indicating the feasibility and appropriateness of its further use in the treatment of chronic generalized periodontitis of various clinical forms, particularly moderate severity.

The method of administration using gingival electrophoresis was improved and clinically tested. In particular, a new name for the targeted physiotherapeutic manipulation was proposed – “Non-invasive Intraoral Bilateral Transgingival Electrophoresis” (electrodes type “Jumper Cables”), which fully reflects the essence of the procedure.

The results of the dissertation research have been implemented and are used in the practical work of private, state, and municipal healthcare institutions in Ukraine. Practical conclusions were also integrated into pre- and postgraduate teaching (practical classes, lectures, seminars, trainings, BPR and TU cycles) and scientific activities, particularly in the work of dental departments of ZSMPhU, within which the highly specialized scientific and training team “General and Special Dentistry, Orthodontics, Maxillofacial Surgery, and Modern Dental Technologies” was created (Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia), the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Poltava State Medical University (Poltava), and the Department of Surgical Dentistry, Implantology, and Periodontology of Dnipro State Medical University (Dnipro).

The private dental sector implementing the results includes clinics of highly qualified dentists: Nyezhenets Clinic (Dnipro), IMPLASTIKA Clinic (Poltava), and network of dental clinics «Eurica Dent» (Zaporizhia).

The study results have been incorporated into the educational process, positively reflected in the evaluation of the Departments of Propedeutics and Surgical Dentistry of ZSMPhU, Department of Pharmacology and Medical Prescription with a course in Normal Physiology, Department of Histology, Cytology, and Embryology of ZSMPhU, and others.

Author's Personal Contribution

Under the supervision of scientific advisors (Assoc. Prof., PhD in Medicine, S.O. Chertov; D.Sc. in Biology, Prof. I.F. Belenichev), the objectives and tasks of the work were formulated, and study planning was carried out. The candidate independently conducted patent-information searches on the research problem, developed the study plan, and outlined the scope of scientific sources for the literature review. All experimental and clinical sections were carried out independently by the candidate. Clinical, instrumental, biochemical, and ELISA studies were conducted with the direct participation of the candidate. Statistical processing of digital data, preparation of tables and figures, writing and formatting of dissertation chapters were carried out by the candidate. Analysis and generalization of experimental and clinical results, conclusions, and practical recommendations were conducted jointly with supervisors. The candidate did not appropriate ideas or results of other co-authors in joint publications.

Publications: For the dissertation topic, 9 scientific works were published, including 3 articles in scientific journals and 6 conference abstracts. Of the total number of articles, 2 were published in journals indexed in the Scopus Q2 and Q3 and 1 article in a Ukrainian scientific journal (category A). Research results were also presented as 6 abstracts at national and international scientific-practical conferences.

Keywords: *dental care, periodontal diseases, generalized periodontitis, experimental periodontitis, periodontal indices, complex therapy, inflammation, antioxidants, biological markers, molecular markers, inflammatory markers, markers of endogenous cytoprotection, oxidative stress, selenium compounds.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Salnykov, V., Belenichev, I., & Samura, I. (2024). The effect of Selenase on inflammatory and cytoprotective markers in experimental chronic generalized periodontitis. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 17(3), 1637–1643. <https://doi.org/10.13005/bpj/2993>. Scopus, Q3. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку; Бєленічев І.Ф. – розробка концепції, курація ходу роботи; Самура І.Б. – виявлення та виправлення технічних аспектів).*

2. Salnykov, V., Belenichev, I., Makyeyeva, L., Skoryna, D., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Antioxidant mechanisms of the protective action of Selenase in experimental chronic generalized periodontitis. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(3), 186. <https://doi.org/10.3390/cimb47030186>. Scopus, Q2. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку; Бєленічев І. – розробка концепції, курація виконання досліджень; Макєєва Л. – обробка статистичних даних; Скорина Д. – допомога в обробці статистичних даних; Оксеніш В. – адміністрування та фінансування; Камишний О. - адміністрування та фінансування).*

3. Salnykov, V. I. (2025). Post-therapeutic antioxidants-associated changes in the concentration of inflammation and cytoprotection markers in the blood of patients with chronic generalised periodontitis. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 5. Категорія А, Scopus. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку).*

4. Сальников В.І. Новітні патогенетично обґрунтовані методи лікування генералізованого пародонтиту. Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (м. Запоріжжя, 25-26

травня 2023 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

5. Сальников В.І. Деякі аспекти застосування селенази в умовах експериментального генералізованого пародонтиту. Збірник тез доповідей 84 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2024» (м. Запоріжжя, 23-24 травня 2024 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

6. Сальников В.І. Взаємозв'язок загальносоматичного та стоматологічного здоров'я: маніфестні прояви найбільш поширених хвороб людства в порожнині рота. Хронічний пародонтит як фундаментальна запально-дегенеративна патологія. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції здобувачів вищої освіти та молодих вчених «Актуальні проблеми розвитку сучасної науки: виклики та перспективи» (29 квітня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

7. Сальников В.І. Лікування генералізованого пародонтиту шляхом модуляції механізмів глутатіонового каскаду: роль лікаря-клініциста в медичних дослідженнях. Матеріали освітньо-наукового проекту «Школа молодого науковця – 2025» (1-2 травня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

8. Сальников В.І. Антиоксидантна активність фармакотерапії як основа корекції ремоделювання кісткових структур пародонту запально-дистрофічного генезу. Збірник тез доповідей 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (м. Запоріжжя, 15-16 травня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТА КЛІНІЦІ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА МІСЦЕ АНТИОКСИДАНТІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1 Сучасне уявлення про роль загальних, місцевих факторів та оксидативного стресу в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту.....	28
1.2 Сучасна патогенетично обґрунтована медикаментозна терапія хронічного пародонтиту	49
1.3 Антиоксидантні засоби синтетичного та природного походження в комплексному лікуванні хронічного пародонтиту.....	53
1.4 Перспективи застосування препаратів селену як антиоксидантних засобів у терапії хронічного пародонтиту	59
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	61
2.1 Матеріали та методи експериментального етапу дослідження.....	61
2.1.2 Концепція експериментальної тваринної моделі.....	64
2.1.3 Розподіл експериментальних тварин, характеристика груп.....	65
2.1.4 Метод твердофазного сендвіч-імуноферментного аналізу (ELISA).....	69
2.1.5 Біохімічні методи	72
2.1.6 Статистичний аналіз даних, отриманих в експерименті.....	73
2.1.7 Концепція, матеріали та методи клінічного етапу дослідження	75
2.2 Матеріали та методи клінічного дослідження	75
2.2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп хворих.....	75
2.2.2 Рандомізація пацієнтів по групах.....	77

2.2.3 Біоетичні аспекти дослідження та статистичні методи.....	78
2.2.4 Метод сліпої рандомізації.....	78
2.2.5 Обстеження хворих	79
2.2.6 Методи комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту в контрольній та основній групах	82
2.2.7 Забір крові та приготування біологічного матеріалу	83
2.2.8 Біохімічні дослідження.....	84
2.2.9 Імуноферментний аналіз	86
2.2.10 Статистичний аналіз.....	88
РОЗДІЛ 3 ДОКЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТУ СЕЛЕНАЗИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ	90
3.1 Вплив курсового введення препарату «Селеназа» на показники запалення та ендогенної цитопротекції в умовах хронічного експериментального пародонтиту (ХГП).....	90
3.2 Вплив курсового введення Селенази на молекулярні показники антиоксидантної системи та оксидативного стресу в умовах хронічного експериментального пародонтиту (ХГП)	94
Резюме.....	96
РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ ДОДАТКОВОГО ВКЛЮЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТУ СЕЛЕНАЗИ (ЕЛЕКТРОФОРЕЗ ТА ПЕРОРАЛЬНО) НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ	99
4.1 Результати індексної та інструментальної оцінки стану тканин пародонту та концентрація молекулярних і біохімічних маркерів оксидативного стресу, системи NO, ішемії у крові хворих з ХГП середнього ступеня тяжкості після комплексної терапії з додатковим включенням Селенази	100
4.2 Вплив додаткового введення антиоксиданту Селенази на молекулярні маркери запалення та ендогенної цитопротекції у крові хворих з хронічним	

	19
генералізованим пародотитом середнього ступеня тяжкості	116
Резюме.....	120
РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	122
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	144
Додаток А Акти провадження	199
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації.....	204
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації.....	207

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

Cu/Zn SOD – мідно-цинкова супероксиддисмутаза
 eNOS – ендотеліальна синтаза монооксиду азоту
 GPX-4 – глутатіонпероксидаза-4
 GSH – глутатіон
 GSR – глутатіонредуктаза
 GSSG – глутатіон окислений
 HIF-1 α – фактор цитопротекції, що індукується гіпоксією
 HSP70 – білок теплового шоку масою 70 кілодальтон
 IL – інтерлейкін
 IL-1RA – антагоніст рецептора інтерлейкіну 1
 iNOS – індукцйбельна синтаза монооксиду азоту
 NF- κ B – нуклеарний фактор каппа-Б
 NO – монооксид азоту; PBI – пародонтальний індекс кровоточивості
 PMA – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
 PPD – зондування пародонтальних кишень (глибина)
 RANKL – ліганд рецептора TNFRSF11A (RANK)
 TNFa – фактор некрозу пухлин
 АФК – активні форми кисню
 ГІ – гігієнічний індекс
 Індекс Miller – індекс ступеня патологічної рухливості зубів
 Індекс Ramjorde – комбінований індекс оцінки запалення та деструкції
 Індекс за Fuch – індекс деструкції кісткової тканини
 ММП(х) – матрична (-ні) металопротеїназа (-зи) номером X
 ХГП – хронічний генералізований пародонтит

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Численні епідеміологічні дослідження показали, що хронічний пародонтит є основною причиною втрати зубів. Світові оцінки поширеності важкого пародонтиту зазвичай коливаються від 10 до 15 %. А як показують міжнародні клінічні звіти, сучасна терапевтична стратегія лікування пародонтиту не дає відчутних успіхів [1; 2]. Пародонтопатогенні бактерії (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis* і *Treponema denticola*) ініціюють запальну реакцію, яка призводить до збільшення прозапальних цитокінів — IL-1 β , IL-6, фактор некрозу пухлин (TNF)- α і матриксних металопротеїназ, ініціації продукції активних форм кисню (АФК) і оксидативного стресу [3; 4]. Оксидативний стрес призводить до посилення запалення, зниження імунітету та репаративних процесів, резорбції альвеолярної кістки, деградації сполучної тканини, зниження ефективності засобів базової терапії хронічного пародонтиту [5; 6].

З огляду на роль оксидативного стресу, в медикаментозну терапію хронічного пародонтиту спільно з антибактеріальними, протизапальними, репаративними препаратами включають антиоксиданти. На сьогодні як антиоксидантні засоби у лікуванні хронічного пародонтиту використовують тіотриазолін, мексидол, α -токоферол, ресвератрол, кверцетин, мелатонін [7; 8; 9; 10; 11; 12]. Застосування антиоксидантів є досить перспективним у комплексній терапії пародонтиту. Однак не всі клінічно відомі антиоксиданти задовольняють вимоги пародонтології через недостатню доказову базу, побічні ефекти, фармакокінетичні особливості. З огляду на знання про етапи формування оксидативного стресу і механізми дії сучасних антиоксидантів, погляд фармакологів і клініцистів спрямований на препарати, що діють як скавенджери АФК або як модулятори експресії антиоксидантних ферментів. У зв'язку з цим інтерес представляють препарати на основі сполук селену, які зарекомендували

себе як прекрасні антиоксиданти, цитопротектори, інгібітори апоптозу і є малотоксичними [13]. Сполуки селену можуть гальмувати ліпополісахарид- та АФК-залежну активацію фактора транскрипції NF-κB і знижувати експресію ЦОГ-2, iNOS, IL-1β, IL-6, TNF-α [14]. Сполуки селену виявляють антибіоплівкову активність і можуть підвищити ефективність антибактеріальної терапії проти пародонтопатогенних бактерій [15].

Однак дотепер препарати селену не знайшли широкого застосування в лікуванні пародонтиту. Тому обґрунтування впровадження в терапію хронічного пародонтиту препаратів селену, таких як «Селеназа», є перспективним і підтверджує актуальність нашого дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота є фрагментом планових наукових тем кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Роль тіол-дисульфідної системи в реалізації механізмів нейродеструкції/нейропротекції та розробка шляхів фармакологічної модуляції після пренатальної гіпоксії» (2023–2025 рр., номер держреєстрації: 0123U101110) та кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Динамічні зміни морфологічних та біомеханічних властивостей тканин щелепно-лицевої ділянки при реабілітації пацієнтів з адентією» (2020–2024 рр.).

Мета дослідження: на підставі експериментальних та клініко-лабораторних досліджень обґрунтувати застосування антиоксиданту «Селеназа» для оптимізації комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту.

Завдання дослідження:

1. Оцінити вплив курсового введення «Селенази» на стан пародонта і концентрацію маркерів запалення (TNF-α, IL-1β) і маркерів ендогенної цитопротекції (HIF-1α, HSP70) в крові експериментальних тварин з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП).

2. Оцінити вплив курсового введення «Селенази» на показники різних ланок антиоксидантної системи (GSH, GSSG, GPX-4, Cu/Zn-SOD), оксидативного

стресу (нітротирозин) і нітроксидергічної системи (iNOS, стабільні метаболіти NO) в крові експериментальних тварин з ХГП.

3. Вивчити зміни тканин пародонта у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості до і після комплексного лікування за допомогою клініко-рентгенологічних методів.

4. Встановити зміни молекулярних і біохімічних маркерів запалення, оксидативного стресу, антиоксидантної системи, ішемії (СДГ, ЛДГ, нітротирозин, ГР, ГПР, MMP-2, iNOS, eNOS) в крові пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості до і після комплексного лікування.

5. Порівняти результати, досягнуті при застосуванні антиоксиданту «Селеназа» в комплексній терапії, з аналогічними при використанні загальноприйнятих методів; розробити та впровадити в практику патогенетично обґрунтований спосіб оптимізації лікування хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості.

Об'єкт дослідження: хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості.

Предмет дослідження: клінічні, молекулярні, біохімічні маркери запалення, цитопротекції, ішемії, оксидативного стресу, нітроксидергічної системи; терапевтична ефективність застосування антиоксиданту «Селеназа» шляхом ясного електрофорезу та внутрішньо при лікуванні хронічного пародонтиту середнього ступеня тяжкості; фармакологічна корекція його патогенетичних ланок — оксидативного стресу, запалення, порушень антиоксидантної та нітроксидергічної систем.

Методи дослідження:

1. Фармакологічні: експериментальне обґрунтування доцільності використання «Селенази» на моделі хронічного пародонтиту у щурів за ступенем зменшення пародонтальних кишень, антиоксидантної, протизапальної активності в порівнянні з референс-препаратом.

2. Клінічні: оцінка стоматологічного статусу; індексне визначення кровоточивості (PBI — *papilla bleeding index*), стану тканин — індексу гігієни (ГІ),

індексу S. Ramfjord, інтенсивності запального процесу в пародонті — індексу РМА, глибини пародонтальних кишень, рухливості зубів за шкалою Miller.

3. Біохімічні: визначення в плазмі крові та лімфоцитах активності ферментів енергетичного обміну (СДГ, ЛДГ), антиоксидантних ферментів (ГР, ГПР), концентрації ендogenous антиоксиданту — глутатіону у відновленій та окисленій формах, інтермедіатів нітросидергічної системи — стабільних метаболітів NO.

4. Імуноферментні: визначення в плазмі крові концентрації маркерів запалення (IL-1 β , TNF- α , MMP-2), системи монооксиду азоту (eNOS, iNOS), оксидативного стресу (нітротирозин), ендogenous цитопротекції (HIF-1 α , HSP70), ферментативної антиоксидантної системи (GPX-4, Cu/Zn-SOD).

5. Рентгенологічні: ортопантомографія для візуальної та відсоткової оцінки рівня резорбції кісткової тканини щелеп.

6. Статистичні: встановлення статистично значущих відмінностей показників між експериментальними групами та в групах пацієнтів до і після лікування за допомогою пакетів статистичних програм.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше на основі комплексних експериментальних досліджень та аналізу даних про активацію запалення, оксидативного стресу, пригнічення антиоксидантної системи, порушень нітросидергічної системи отримано нові дані про роль пов'язаних факторів ендogenous цитопротекції HSP70 та HIF-1 α в патогенезі розвитку хронічного пародонтиту.

Новими є експериментальні дані про те, що вираженість симптомів пародонтиту (гіперемії, набряку, глибини ясенних кишень, кровоточивості, рухливості зубів), концентрації прозапальних цитокінів і маркерів оксидативного стресу пов'язана з дефіцитом глутатіону, пригніченням глутатіонпероксидази-4, порушенням в системі NO і експресії HSP70 і HIF-1 α . Поглиблено знання та окреслено патогенетичні ланки-мішені для терапії хронічного пародонтиту — глутатіонова система і білки теплового шоку 70 кДа, та показана перспективність їх позитивної фармакологічної модуляції.

Вперше експериментально обґрунтовано і клінічно підтверджено використання антиоксиданту на основі сполуки селену — «Селенази» — в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості. Вперше визначено механізм захисної дії селеновмісного препарату «Селеназа» при експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті, а саме: в активації HSP70/GSH-механізмів ендогенної цитопротекції, спрямованих на зниження запалення, гальмування оксидативного стресу, нормалізацію нітроксидергічної системи, зменшення ішемії, поліпшення загального стану тканин пародонта.

Вперше показано, що додаткове включення в комплексну терапію селеновмісного препарату «Селеназа» (50 мкг/добу, за допомогою електрофорезу і внутрішньо) підсилює протизапальну, репаративну дію базової терапії, а також надає антиоксидантну, протиішемічну дію. У термін 30 діб після лікування відзначено позитивну динаміку зменшення ($p < 0,05$) значень індексів РМА, кровоточивості, глибини пародонтальних кишень; зниження ($p < 0,05$) маркерів запалення (MMP-2), оксидативного стресу (нітротирозин), ішемії (ЛДГ, СДГ); нормалізацію антиоксидантної та нітроксидергічної систем (ГПР, ГР, eNOS/iNOS). У термін 90 діб — позитивну динаміку зниження ($p < 0,05$) індексів деструкції кісткової тканини і рухливості зубів як щодо даних, отриманих до лікування, так і до величин показників контрольної групи.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати проведених досліджень дозволили розширити і поглибити існуючі дані про патогенез хронічного пародонтиту. Встановлено виражену протизапальну, протиішемічну та антиоксидантну дію «Селенази» та її можливість посилювати ефективність базової терапії, що вказує на перспективність та доцільність її подальшого застосування у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено та використовуються у практичній роботі як приватних, так і державних та муніципальних лікувальних закладів України. Також практичні висновки впроваджено в до- та

післядипломний педагогічний процес (практичні заняття, лекції, семінари, тренінги, цикли БПР та ТУ) і наукову діяльність, зокрема в роботу кафедр стоматологічного спрямування ЗДМФУ, в межах яких створено фахове студентське наукове товариство «Загальної та спеціальної стоматології, ортодонтії, щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій», головою якого є аспірант, що виконував дане клініко-експериментальне дослідження (Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету (м. Полтава) та Дніпровського державного медичного університету — кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології ДДМУ (м. Дніпро). Приватний стоматологічний сектор, що впровадив у повсякденну діяльність результати клініко-експериментальної роботи, представлений переліком установ відомих висококваліфікованих лікарів-стоматологів: стоматологічна клініка Неженцева (м. Дніпро), стоматологічна клініка «ІМПЛАСТИКА» (м. Полтава), мережа стоматологічних клінік «Евріка Дент» (м. Запоріжжя).

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес, що безумовно відобразилося на позитивній оцінці роботи кафедр: пропедевтичної та хірургічної стоматології ЗДМФУ, кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМФУ та інших.

Особистий внесок здобувача.

Під керівництвом наукових керівників були сформульовані цілі та завдання роботи, а також проведено планування дослідження. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук з проблеми, що вирішується в даному проєктному дослідженні зі стоматології, склав план і окреслив коло наукових джерел для огляду літератури. Самостійно здійснено всі експериментальні та клінічні розділи дослідження. За безпосередньої участі автора проводилися клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні дослідження. Дисертантом особисто була проведена статистична обробка цифрових даних, складені таблиці

і рисунки, підготовлені і написані розділи. Спільно з науковими керівниками проведено аналіз та узагальнення результатів експериментальних та клінічних досліджень, оформлено висновки і практичні рекомендації. Автор не запозичував ідеї та/або результати роботи інших співавторів у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: 83-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (м. Запоріжжя, 25–26 травня 2023 р.); 84-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2024» (м. Запоріжжя, 23–24 травня 2024 р.); Міжнародній науково-практичній конференції здобувачів вищої освіти та молодих вчених «Актуальні проблеми розвитку сучасної науки: виклики та перспективи» (29 квітня 2025 р.); освітньо-науковому проєкті «Школа молодого науковця – 2025» (1–2 травня 2025 р.); 85-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (м. Запоріжжя, 15–16 травня 2025 р.);

Публікації

За темою дисертації опубліковано 8 праць: 3 статті (2 – Scopus Q2–Q3, 1 – категорія А). Результати представлені також у 5 тезах на всеукраїнських та міжнародних конференціях.

Структура та обсяг дисертації

Матеріали дисертаційної роботи викладені на 208 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 17 таблицями, 20 рисунками та складаються з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список використаної літератури містить 449 джерел.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТА КЛІНІЦІ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА МІСЦЕ АНТИОКСИДАНТІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ» (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасне уявлення про роль загальних, місцевих факторів та оксидативного стресу в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту

Пародонтит — мультифакторне запальне захворювання пародонта — є однією з найскладніших проблем сучасної стоматології [16; 17]. Пошуками вирішення цієї проблеми займаються фахівці як фундаментальної медицини, так і клінічної стоматології [18]. Велика поширеність, прогресуючий хронічний перебіг із частими загостреннями запальних захворювань пародонта призводять до передчасного руйнування дентального опорного апарату і втрати зубів, що відбивається на загальному стані здоров'я людини, негативно позначається на працездатності та психоемоційній сфері [19; 20; 21; 22].

Незважаючи на певні успіхи у вивченні патогенезу пародонтиту та вдосконаленні його лікування, успішне вирішення цієї проблеми істотно ускладнюється наступним спектром факторів: швидкою зміною резистентності у пародонтопатогенних мікроорганізмів, збільшенням питомої ваги умовно-патогенної мікрофлори та її до кінця невідомою роллю [23; 24; 25; 26]. Вирішення проблеми лікування пародонтиту також може ускладнюватися незрозумілою до кінця активацією гіперзапалення та його механізму, дисбалансом мікробіоти порожнини рота, кишківника та інших локалізацій, порушенням вродженого та адаптивного імунітету та іншими системними змінами, які можуть викликати або поглиблювати супутні проблеми зі здоров'ям, що обумовлюють підвищену смертність [27; 28; 29].

Відомо, що мікроорганізми порожнини рота, продукти їхньої життєдіяльності, а також результати взаємодії мікроорганізмів між собою та одночасно зі структурами та органелами клітин і тканин пародонта можуть відігравати провідну роль у патогенезі пародонтиту, ініціюючи механізми запалення, оксидативного стресу та метаболічних порушень [17; 30; 31; 32; 33; 34]. Провідним етіологічним фактором запальних захворювань пародонта на даний час визнано мікробний наліт (біоплівка, biofilm), який містить мікроорганізми з високою патогенністю, здатністю до адгезії до тканин зуба і виділення ферментів інвазивності (ендотоксинів) [35; 36; 37; 38].

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає наступну групу мікроорганізмів як пародонтопатогенну флору: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melanogenica*, *Veillonella parvula*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros* та ін. [39; 40; 41]. Колонізації організмів у дентальній біоплівці має передувати наявність ущільненого шару макромолекул в основі біоплівки, відомого як набута пелікула [42; 43]. Адгезія бактерій до пелікули — тонкої плівки, що покриває зуби, — є найважливішим першим етапом формування біоплівки порожнини рота. Цей процес включає кілька стадій і використовує кілька механізмів. Спочатку бактерії оборотно прикріплюються до пелікули за рахунок комплексу енергетично слабких зв'язків — Ван-дер-Ваальсових, гідрофобних взаємодій та електростатичних сил. Сила зв'язування на цьому етапі залежить від поверхневого заряду, гідрофобності, ліофільності та ступеня іонізації. Надалі бактерії переходять до незворотної адгезії за допомогою більш енергетично сильних зв'язків — ковалентних, іонних та водневих. Ці взаємодії опосередковуються бактеріальними адгезинами — поверхневими білками, які зв'язуються з комплементарними рецепторами на пелікулі.

Адгезія бактерій сильно залежить від складу пелікули, оскільки в ролі специфічних сайтів зв'язування бактерій можуть виступати такі компоненти пелікули, як α -амілаза, лізоцим, статерин, муцин, імуноглобуліни, пероксидаза, цистатин, альбумін і білки, багаті проліном [44; 45; 46]. Також зв'язування бактерій зовні і всередині біоплівки відбувається за рахунок спеціалізованих

відростків, які називаються фібріями або пілями — тонкими ниткоподібними утвореннями на поверхні бактеріальної клітини, які можуть мати яскраві адгезивні властивості. Фібрії (пілі) на своїй поверхні містять адгезини — білки або інші молекули, які відповідають за специфічне зв'язування з рецепторами на поверхні бактерій, клітини-господаря або до зубів, які покриті пелікулою [47; 48]. Фібрії є у багатьох видів бактерій, включаючи *Streptococcus*, *Actinomyces* і *P. gingivalis* [49; 50]. Також у механізмах прикріплення бактерій до клітин-господарів беруть участь фібрили — ниткоподібні структури білкової природи, які є частиною клітинної стінки бактерій. Фібрили коротші і відрізняються за морфологією та розподілом від фібрій [51; 52]. Фібрили виявлені у таких бактерій порожнини рота, як *Prevotella intermedia*, *P. nigrescens* та деяких штамів стрептококів [53].

Дозрівання біоплівки зубного нальоту починається з розпізнавання пізніми колонізаторами — *F. nucleatum*, *Treponema denticola*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — полісахаридних або білок-зв'язувальних ділянок на поверхні клітин первинних колонізаторів [54; 55; 56]. Отже, відносна кількість пізніх колонізаторів у біоплівці зубного нальоту збільшується за рахунок первинно колонізуючих бактерій, таких як *Streptococcus* та *Neisseria*. Тенденція до парної агрегації була виявлена у 90% бактерій, асоційованих із зубною біоплівкою [57; 58]. Однак ця коагрегація не є випадковою, і рецепторні ділянки кожного виду бактерій мають специфічність до комплементарного зв'язування з молекулами адгезії певних бактерій — наприклад, коагрегація відбувається між *F. nucleatum* і *S. mutans*. Крім того, коагрегаційні містки є ще однією особливістю деяких видів бактерій, які мають різні рецепторні ділянки, здатні зв'язуватися з двома або більше іншими видами бактерій. *F. nucleatum* є найбільш відомим прикладом місткового виду, який опосередковує коагрегацію аеробних і суворо анаеробних бактерій [59; 60].

Існує цікава класифікація пародонтальних мікроорганізмів. Всі мікроорганізми розділені на п'ять комплексів з кольоровим кодуванням [61]. *P. gingivalis*, *T. forsythia* і *T. denticola* відносяться до червоного комплексу

патогенів і в основному зустрічаються у суб'єктів з різними клінічними формами пародонтиту. Патогени помаранчевого комплексу — *Fusobacterium*, *Prevotella* і *Campylobacter* — також пов'язані з пародонтитом. Інші комплекси: різні види *Streptococcus* (жовтий комплекс), види *Capnocytophaga* (зелений комплекс), *Actinomyces odontolyticus* (фіолетовий комплекс) — це первинні колонізатори, які розглядаються як передумова для агрегації патогенів помаранчевого та червоного комплексів (вторинних колонізаторів).

Пародонтогенні бактерії виробляють ферменти, які стимулюють активність різних імунокомпетентних клітин — макрофагів, лейкоцитів. Протеолітичні ферменти пародонтогенних бактерій відносять до одних з найбільш важливих вірулентних факторів: це *Actinobacillus actinomycetecomitans* і *Porphyromonas gingivalis*, що володіють широким спектром факторів вірулентності, зокрема протеолітичною та остеорезорбуючою активностями. *Actinobacillus actinomycetecomitans* виробляють колагеназу (колагенолітична активність), а *Porphyromonas gingivalis* виробляють металопротеїнази, цистеїнпротеїнази, аспарагінпротеїнази, що викликають деградацію неспецифічних IgA і IgG шляхом розщеплення та фрагментації їх на невеликі пептиди [62; 63; 64; 65; 66]. Також відомо, що *P. gingivalis* специфічно впливає на хемотаксис і активацію нейтрофілів, розщеплюючи IL-8 до більш активної форми хемокіну і підсилюючи експресію IL-1 β [67]. Зовнішні мембранні везикули (блебінг-везикули), що виділяються *P. gingivalis* у мікросередовище, містять різноманітні сигнальні молекули, які руйнують IL-8, забезпечуючи значний захист бактерій від імунної системи людини [68; 69; 70].

Бактеріальні тканиноруйнівні або гістолітичні ферменти безпосередньо відповідають за руйнування тканин пародонта. Наприклад, гіалуронідаза (фактор поширення), хондроїтинсульфатаза і β -глюкуронідаза виробляються стрептококами, пептострептококами і коринебактеріями. Аналогічним чином різні бактеріальні протеази, такі як колагенази і гінгіпаїни *P. gingivalis*, відіграють ключову роль у руйнуванні компонентів тканин пародонта [71; 72; 73]. Механізми переходу стану від інтактного пародонта до хронічного пародонтиту обумовлені і

запускаються патогенними мікроорганізмами так званих червоного і оранжевого комплексів, які починають домінувати над первинними колонізаторами – мікроорганізмами фіолетового, жовтого і зеленого комплексів. Такі зміни мікрофлори пов'язані і обумовлені рядом факторів – стресом, гормональними порушеннями, імунними зрушеннями, запаленням, антиоксидантною недостатністю, метаболічними порушеннями та шкідливими звичками людини, зокрема тютюнопалінням [74; 75; 76; 77; 78].

Індуковані мікробами цитокіни вивільняються за допомогою прямої взаємодії рецепторів розпізнавання образів (PRR) епітелію ясен, таких як Toll-подібний рецептор (TLR), з грампозитивними та грамнегативними патоген-асоційованими молекулярними патернами (PAMPs) на поверхні бактерій. Це призводить до вивільнення прозапальних та регуляторних цитокінів, таких як IL-6, IL-8, IL-1, IL-23, IL-17, TNF- α , які стимулюють епітеліальні клітини експресувати антимікробні пептиди, такі як людські β -дефензини, кальпротектин і кателіцидин [79; 80; 81; 82; 83; 84; 85]. Нейтрофіли та поліморфноядерні мієлоїдні супресорні клітини відіграють провідну захисну роль проти бактерій, що інвазуються, за допомогою своїх антимікробних медіаторів, фагоцитозу, деградуючих ферментів, таких як матриксні металопротеїнази (ММР), або цитотоксичних речовин (наприклад, АФК) [86; 87]. Так, запальні механізми, індуковані нейтрофілами, беруть участь у руйнуванні тканин і втраті кісткової маси. Нейтрофіли залучаються до шляху, індукованого ендотеліальним локусом (Del)-1, в епітелій ясен, у свою чергу, не стикаючись з дисбіотичними бактеріями, які проникають в сполучну тканину ясен і взаємодіють з різними клітинами господаря, такими як дендритні клітини і Т-клітини.

Взаємодія господаря з бактеріями призводить до продукції прозапальних цитокінів. IL-17 має активуючий вплив на Т-хелпери і В-клітини, які при активації збільшують експресію ліганду рецептора активатора ядерного фактора RANKL, який також безпосередньо активується через залучені нейтрофіли. RANKL стимулює активацію і дозрівання попередника остеокласта, перетворюючи його в активний остеокласт, що сприяє резорбції кістки. Залучені нейтрофіли чинять

деградує дію на тканини, індукуючи експресію матриксних металопротеїназ (ММП) і цитотоксичних речовин, таких як АФК. Взаємодія мікробних клітин з вродженими та адаптивними клітинами запускає деякі з основних механізмів, що беруть участь у безперервному розвитку запалення, яке, якщо його не усунути, призводить до деструкції тканин [88; 89; 90; 91].

P. gingivalis посилює дисбіоз, знижує бактерицидну активність фагоцитарних клітин і посилює запалення за рахунок прямої взаємодії з Toll-подібним рецептором (TLR2). *P. gingivalis* вважається ключовим патогеном, який представлений у відносно невеликих кількостях і не може сам по собі викликати деструкцію тканин або втрату кісткової маси, але досягає цього, маніпулюючи іншими комменсалами і модулюючи реакцію господаря, згодом порушуючи гомеостаз господаря і викликаючи дисбіоз [92; 93; 94]. Запальна реакція, що виникає у відповідь на інфікування, сприяє або навіть ініціює ряд молекулярно-біохімічних реакцій, що призводять, у результаті, до дисфункції ендотелію, порушення механізмів вазодилатації/вазоконстрикції, підвищення проникності стінки судин, посилення припливу крові, виходу плазми і формених елементів крові в екстрацелюлярний матрикс. Надалі весь цей комплекс подій стимулює систему комплементу, сприяє порушенню мікроциркуляції та активації калікреїн-кінінової системи [95; 96; 97]. Відсутність або дефіцит ендо- та екзогенних факторів, що переривають цей каскад патохімічних і молекулярних реакцій, може призвести до тривалого запалення не тільки в пародонті, але й в організмі людини в цілому, вражаючи найбільш чутливі органи-мішені – головний мозок, серце, судини, нирки. Так, ініційована запальними реакціями пародонта активація агрегації тромбоцитів може сприяти гіперкоагуляції, легеневій гіпертензії та ішемії міокарда, а також брати участь у формуванні маніфестних клінічних проявів ревматоїдного артрити, гломерулонефриту, васкуліту, цукрового діабету, атеросклерозу коронарних і церебральних судин [98; 99; 100; 101; 102; 103].

При хронічному генералізованому пародонтиті прозапальні цитокіни, АФК, проапоптичні фактори, що утворюються в запаленому пародонті, мають дистанційний і відстрочений вплив на органи і системи. Вище обговорювалася

роль сигнальної функції IL-17 у забезпеченні стійких імунних відповідей і невіршених запальних станів при пародонтиті. Реалізація сигналітету IL-17 пов'язана з патогенним мікробіологічним оточенням та імунною системою. Також відомо, що IL-17 може посилити запалення пародонта за рахунок зсуву мікрофлори порожнини рота в бік пародонтопатогенних бактерій червоної групи [104]. Крім того, обговорювалося, що IL-23-залежна сигналізація IL-17 сприяє бактеріальному росту, сприяючи, наприклад, встановленню пародонтального фенотипу з дефіцитом адгезії лейкоцитів.

Таким чином, найбільш значуща роль у формуванні запалення пародонта належить цитокінам. У міру зростання концентрацій цитокінів і хемокінів відбувається значне пошкодження ясен, пародонтальних зв'язок і альвеолярної кістки. Це призводить до незворотного пошкодження кісткової тканини і незворотної втрати пародонтального прикріплення. Якісна природа цитокінів та їх безперервне вивільнення зазвичай регулюються субпопуляціями CD4 Т-лімфоцитів, які іменуються Т-хелперами. Різні субпопуляції Т-хелперів характеризуються вивільненням різних профілів цитокінів з різними функціями в імунній відповіді господаря, хоча необов'язково, щоб вивільнення цитокінів завжди було пов'язане тільки з однією субпопуляцією Т-хелперів. Ці субпопуляції продукують різні цитокіни, такі як інтерлейкіни — молекули, які регулюють імунну відповідь і сигналізують про вивільнення та проліферацію більшої кількості лейкоцитів. Зокрема, Th1-клітини секретують інтерлейкіни, такі як TNF- α , IL-12, IL-1, IL-2 та IFN- γ , що індукують клітинну імунну відповідь. Крім того, Th2-клітини секретують переважно IL-10, IL-5, IL-6, IL-4 та IL-13, що індукують гуморальну імунну відповідь. Th17-клітини секретують переважно IL-17, який, по суті, бере участь у первинній запальній відповіді проти субгінгівальних патогенів, стимулюючи швидке залучення нейтрофілів.

Також виявлено, що цитокіни визначаються як білки, що секретуються запальними клітинами в пошкоджені тканини у відповідь на мікробні сполуки та інші пошкодження за допомогою залучення лейкоцитів. Цитокіни безперервно продукуються лімфоцитами, особливо CD4⁺ Т-лімфоцитами. Цитокіни, поряд з

простагландинами, відіграють життєво важливу роль в ініціюванні та регуляції запального процесу гістоструктури пародонта за допомогою активації та диференціації остеобластів, активації та проліферації фібробластів, а також продукції колагену і неоваскуляризації. Прозапальні цитокіни можна розділити на дві категорії: перша пов'язана з гострим запаленням, а друга – з хронічним. Цитокіни беруть участь у регуляції запальної реакції тканин пародонта, яка регулюється складною мережею медіаторів та сигнальних шляхів. Широкий спектр цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, TNF- α та RANKL, відіграє життєво важливу роль у патофізіології пародонтиту. Крім протизапальної функції, IL-10 також відіграє прозапальну роль у патогенезі цільової пародонтопатії. IL-1 α і IL-1 β також продемонстрували свою ефективність як потужні прозапальні молекули.

Визначено, що хемокіни є великим підродом цитокінів, що складається з невеликих білків і пов'язаний з активацією та міграцією запальних клітин, таких як макрофаги, нейтрофіли та лімфоцити. До їх числа входять 44 представники, які здатні зв'язуватися з одним або декількома рецепторами, пов'язаними з G-білком. Їх здатність мігрувати до вогнищ запалення називається «хемотаксисом», що і обумовлює їх назву «хемокіни». Вони секретуються деякими широко відомими клітинами пародонта, включаючи макрофаги, фібробласти, епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити, остеокласти, тучні клітини та моноцити.

Комплекс, що включає прозапальні цитокіни, пародонтопатогенні бактерії та АФК, відіграє важливу роль у формуванні мітохондріальної дисфункції – патологічного стану, який значно посилює ступінь запалення пародонта та його патологічні наслідки. Дисфункція мітохондрій відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні пародонтиту – хронічного запального захворювання, яке вражає тканини, що оточують зуби. Цей патологічний стан, який характеризується порушенням мітохондріальної енергопродукції, окислювальним стресом і зміною клітинних процесів, сприяє розвитку запальної реакції та пошкодженню тканин, що є класичним клінічним проявом різних форм пародонтиту.

Будучи центром енергетичного метаболізму еукаріотичних клітин, мітохондрії відіграють помітну роль у різних процесах, таких як функція клітини та запальна реакція. Порушення внутрішньоклітинного гомеостазу мітохондрій може призвести до мітохондріальної дисфункції та нездатності виробляти достатню кількість енергії для підтримки основних клітинних біохімічних реакцій. Недавні дослідження показали, що мітохондріальна дисфункція тісно пов'язана з ініціацією та розвитком пародонтиту. Надмірна продукція мітохондріальних АФК, дисбаланс біогенезу та динаміки мітохондрій, мітофагія і пошкодження мітохондріальної ДНК можуть впливати на розвиток і прогресування пародонтиту. В даний час з'являється все більше даних, що свідчать про те, що дисфункція мітохондрій служить загальним патологічним механізмом, що пов'язує пародонтит з системними захворюваннями, такими як діабет II типу, ожиріння та серцево-судинні захворювання.

Porphyromonas gingivalis, ключовий патоген пародонтиту, продукує металопротеїнази, що сприяють руйнуванню тканин. Ці ферменти, включаючи MMP-8, MMP-2 та MMP-9, розщеплюють колаген та інші компоненти позаклітинного матриксу, що призводить до втрати альвеолярної кісткової тканини та руйнування тканин пародонта. *P. gingivalis* також використовує ці металопротеїнази для агресивної інвазії в тканини пародонта і їх колонізації [105]. Роль *P. gingivalis* і *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в механізмах формування мітохондріальної дисфункції ще потребує подальшого вивчення, але вже зараз мається достатньо наукових даних, що мітохондрії є важливою мішенню у взаємодіях між цими бактеріями та їх факторами вірулентності і господарем. Продукти життєдіяльності цих бактерій можуть викликати метаболічні зрушення в макрофагах, від окислювального фосфорилування до гліколізу, при цьому інактивуючи ряд ключових ферментів енергетичного метаболізму [106].

Також *P. gingivalis* здатна негативно впливати на мембрани мітохондрій і на комплекс білків, що утворює циклоспорин-А-залежну пору [107]. *P. gingivalis* знижує експресію генів мітофагії, таких як PINK1, і порушує очищення пошкоджених мітохондрій, тим самим посилюючи запальну реакцію в

макрофагах при бактеріальній інфекції [108]. *P. gingivalis* підвищує експресію проапоптотичного фактора AIF в епітеліальних клітинах, індукуючи каспазо-незалежний мітохондріальний апоптоз та сприяючи пошкодженню тканин порожнини рота [109].

Ліпополісахариди (ЛПС) або ендотоксини грамнегативних бактерій токсичні, тому беруть участь у реакціях гострого та хронічного запалення пародонта, а також негативно впливають на імунну систему. Встановлено роль ЛПС у формуванні мітохондріальної дисфункції. Дослідами *in vitro* показано, що внесення в суспензію мітохондрій ЛПС призводить до зростання продуктів окислювального стресу білків та мтДНК в мітохондріях, порушення вироблення енергії, порушення біосинтезу та підвищення проникності мітохондрій (mPTP) [110; 111; 112]. ЛПС індукують локальне окислювальне фосфорилування в мітохондріях, що призводить до клітинного окислювально-відновного дисбалансу, активації НАДФН-оксидази, а потім до підвищеної продукції АФК і збільшення секреції IL-1 β , IL-6, TNF- α на тлі ультраструктурних ознак мітохондріальної дисфункції. ЛПС підсилює продукцію АФК у процесі стимуляції *P. gingivalis* фібробластів ясен людини. Найбільш вивчені ЛПС з *P. gingivalis*, які можуть активувати кілька механізмів апоптозу за допомогою продукції прозапальних цитокінів паралельно з продукцією АФК [109; 113; 114].

АФК та оксидативний стрес, виходячи з сучасних уявлень про патогенез запальних захворювань пародонта, відіграють провідну роль у цьому процесі, що може визначати погляд на стратегію медикаментозної терапії хронічного генералізованого пародонтиту. В даний час виділяють кілька видів АФК залежно від хімічної структури, часу життя та реакційної здатності: синглетний кисень, супероксид-радикал, гідроксил-радикал, гіпохлорит-аніон, а також перекис водню (рис. 1.1.) [115]. Відомі кілька основних шляхів утворення АФК в організмі: мітохондріальний ланцюг перенесення електронів, окислювальні ферменти, такі як ксантиноксидазний, шлях крізь фагоцитарні клітини за допомогою НАДФН-оксидази та мієлопероксидази, циклооксигеназний шлях під час метаболізму арахідонової кислоти, клітинне аутоокислення Fe²⁺ та адреналіну, а також

метаболічні ферменти, такі як сімейство цитохрому Р-450 та синтетази NO при недостатній кількості L-аргініну та тіольних переносників (глутатіон, цистеїн, метіонін) [116, 117].



Рисунок 1.1 – Шляхи утворення АФК у тканинах пародонта. Витік електронів у мітохондріальному електрон-транспортному ланцюзі, система НАДФН-оксидаза–МПО та iNOS-опосередковане утворення пероксинітриту, що сприяють. Рисунок створено автором.

Першоджерелом АФК при запальному процесі в пародонті є нейтрофіли. Саме вони є найбільш поширеними запальними клітинами, які накопичуються в пародонтальній тканині і ясенній борозні після того, як пародонтопатогенні бактерії в біоплівці викликають запалення. У нейтрофілах активується НАДФН-оксидаза, яка виробляє велику кількість супероксид-радикала, який є попередником перекису водню та інших АФК, які генеруються гемовим ферментом нейтрофілів — мієлопероксидазою. Коли нейтрофіли поглинають бактерії, вони укладають їх у невеликі везикули, в яких вироблений НАДФН-оксидазою супероксид дисмутує в перекис водню та використовується мієлопероксидазою для генерації гіпохлорит-аніону [118; 119].

Першоджерелом АФК при запальному процесі в пародонті є нейтрофіли. Саме вони є найбільш поширеними запальними клітинами, які накопичуються в пародонтальній тканині і ясенній борозні після того, як пародонтопатогенні бактерії в біоплівці викликають запалення. У нейтрофілах активується НАДФН-оксидаза, яка виробляє велику кількість супероксид-радикала, який є попередником перекису водню та інших АФК, які генеруються гемовим ферментом нейтрофілів — мієлопероксидазою. Коли нейтрофіли поглинають бактерії, вони укладають їх у невеликі везикули, в яких вироблений НАДФН-оксидазою супероксид дисмутує в перекис водню та використовується мієлопероксидазою для генерації гіпохлорит-аніону [118; 119].

На цьому етапі АФК виконують захисну функцію та знищують пародонтальні патогени і можуть діяти як вторинні месенджери, запускаючи АФК-залежні механізми експресії генів, відповідальних за синтез факторів цитопротекції [120]. Рівень супероксиду, що виділяється нестимульованими до терапії нейтрофілами, потужно корелював з рівнем С-реактивного білка в плазмі. Ця кореляція може бути частково пояснена тим фактом, що С-реактивний білок збільшує супероксид, який виділяється нейтрофілами, викликаний Toll-подібними рецепторами, тим самим посилюючи окислювальний стрес. Також існують дослідження, що припускають зв'язок між НАДФН-оксидазою, поліморфізмом Fc-гамма рецептора (з суперроду імуноглобулінів) і пародонтитом [121; 122; 123; 124]. Ці дослідження підтверджують ідею про те, що підвищене утворення активних форм кисню при пародонтиті може бути викликане не тільки стимуляцією патогенами, а також мати генетичну схильність [125].

Надлишок IL-1 і TNF- α , що продукуються пародонтопатогенними бактеріями і ЛПС, також підсилюють вивільнення АФК з нейтрофілів, що були попередньо стимульовані. Ці АФК можуть модифікувати позаклітинні мішені і негативно впливати на функцію сусідніх клітин. Так, супероксид за допомогою впливу на NF- κ B активує остеокласти та підвищує концентрацію MMP-2, MMP-9, що призводить до руйнування тканин. При руйнуванні тканин пародонта в надлишку утворюються окислені білки, медіатори запалення та перекиси ліпідів,

які ініціюють другу хвилю продукції АФК за рахунок подальшої активації нейтрофілів, фібробластів і макрофагів. Вторинна хвиля АФК відіграє провідну роль в активації сигнальних каналів NF-κB, запускаючи інфламаторні реакції за допомогою IL-12, IL-1β, IL-6, MIP-1α, IL-10, TNF-α, MCP-5, INF-γ, IL-8, NO та простагландину E2 в тканинах, що призводить до їх пошкодження [126; 127]. Гіпохлорит-аніон, що продукується мієлопероксидазою нейтрофілів для боротьби з пародонтопатогенними бактеріями, також призводить до значного пошкодження клітин, про що свідчить підвищений рівень активності перекисного окислення ліпідів, окислення білків та пошкодження ДНК. Резорбція альвеолярної кістки, деградація сполучної тканини та запалення пародонта також можуть посилюватися при надлишку гіпохлорит-аніону [128; 129].

Джерелом утворення АФК, особливо гідроксил-радикала, є нітроксидергічна система. Відомо, що рівні NO, як правило, підвищені при агресивному пародонтиті через підвищену активність iNOS у відповідь на інвазію інфекції та наявність запалення, яке має проспективну тенденцію до розвитку. Підвищені рівні цитокінів, таких як IL-1β, TNF-α та IL-6, при хронічному пародонтиті можуть прискорити експресію мРНК iNOS. NO, що продукується iNOS, відіграє важливу роль у захисних механізмах організму проти певних патогенів, оскільки він може ефективно усувати такі бактерії, як *P. gingivalis* і *F. nucleatum*. iNOS і eNOS в слинних залозах регулюють продукцію NO, який служить найважливішим регулятором вазорегуляції, секреції слини (салівації) та експресії деяких ферментів. У порожнині рота здорових людей продукція NO тісно пов'язана з eNOS та рівнем pH в порожнині рота. Дослідження показують, що пародонтопатогенні бактерії призводять до зниження pH в порожнині рота, що збільшує продукцію NO за рахунок iNOS. Також відомо, що ініціація експресії мРНК iNOS та iNOS в локусі запалення відбувається на тлі підвищеної концентрації IL-1β, посилення місцевого кровотоку, рекрутування лейкоцитів та інфільтрації нейтрофілів поряд з їх підвищеною експресією MMP-9 [130]. NO, що генерується при iNOS в запалених тканинах, швидко перетворюється на

пероксинітрит і згодом в найбільш агресивну форму кисню — гідроксил-радикал, який бере участь в резорбції альвеолярної кістки [129; 131; 132].

Ми вже писали вище, що пародонтопатогенні бактерії відіграють провідну роль у формуванні мітохондріальної дисфункції при хронічному пародонтиті, що робить мітохондрію джерелом АФК. Так, підвищені концентрації IL-1 β і TNF- α призводять до підвищення експресії mtNOS, а остання через синтез NO може модулювати активність цитохром-С-оксидази, комплексів I і II електронно-транспортного ланцюга, підвищувати рівень НАДФН, а, в кінцевому підсумку, посилювати продуктивність «паразитарних» реакцій утворення АФК мітохондріями [133]. У «паразитарних» реакціях утворюється супероксид у початковій ділянці мітохондріального дихального ланцюга (CoQH₂-NAD⁺) за участю НАДН-CoQH₂-редуктази на тлі підвищення рівня відновлених флавінів [134]. Також АФК утворюються в циклооксигеназному шляху в процесі синтезу прозапальних простагландинів і тромбоксанів, за рахунок підвищеної експресії ЦОГ-2. Потім супероксид-радикал, що утворюється в циклооксигеназній реакції, підсилює синтез ПГЕ2 залежно від часу за допомогою фосфорилування позаклітинної сигнал-регульованої протеїнкінази і вторинного підвищення експресії ЦОГ-2. Підвищені рівні ЦОГ-2 і ПГЕ2 були продемонстровані в слині, яснах і рідині ясенної борозни у пацієнтів із захворюваннями пародонта [135; 136]. ПГЕ2 бере активну участь у пошкодженні тканин, змінюючи метаболізм сполучної тканини та посилюючи остеокластичну резорбцію кісткової тканини, демонструючи очевидний зв'язок із руйнуванням тканин під час прогресування захворювань пародонта [137].

Певна кількість АФК при пародонтиті утворюється в ксантиноксидазній реакції. Дослідження показують, що рівні ксантиноксидази та сечової кислоти підвищені в ясенній рідині у пацієнтів з пародонтитом і корелюють з глибиною пародонтальної кишені та маркерами запалення. Ксантиноксидаза доставляє електрони безпосередньо до молекулярного кисню (O₂), тим самим генеруючи АФК (супероксид-радикал і перекис водню) через одноелектронне і двоелектронне відновлення відповідно. Потім це призводить до утворення

гідроксильного радикала в присутності двовалентного заліза в реакціях Габера-Вейсса і Фентона. Інтенсивність двовалентного і одновалентного перенесення електронів на O_2 і відносна кількість супероксид-радикала і перекису водню, що генерується ксантиноксидазою, залежать від напруги O_2 , рН і концентрації АТФ, АДФ і АМФ. Ксантиноксидаза активується у відповідь на накопичення продуктів метаболізму аденілових нуклеотидів, протизапальних цитокінів і NO [138; 139]. Продукт активності ксантиноксидази, сечова кислота, також токсичний для клітин, поводить себе як прооксидант і індукує запалення в пародонті. Сечова кислота і пародонтит тісно взаємопов'язані, і дані свідчать про те, що як підвищений, так і знижений рівень сечової кислоти можуть бути пов'язані з цим захворюванням. Гіперурикемія (високий рівень сечової кислоти) пов'язана з більш важким ураженням пародонта. Навпаки, деякі дослідження показують, що більш низький рівень сечової кислоти в слині незалежно пов'язаний з пародонтитом [140; 141; 142].

При запаленні пародонта утворення АФК може відбуватися в реакції Фентона і Габера-Вейсса при надлишку двовалентного заліза. Внутрішньоклітинне перевантаження залізом зазвичай починається з аномального накопичення Fe^{2+} . Підвищення експресії трансферинового рецептора (TFR-1) є ключовою особливістю клітин, що піддаються фероптозу, і може бути надійно ідентифіковано за допомогою виявлення на основі антитіл [143]. Надлишок внутрішньоклітинного Fe^{2+} реагує з перекисом водню (H_2O_2) за допомогою реакції Фентона, генеруючи високореактивні гідроксильні радикали ($\bullet OH$) – потужну форму активних форм кисню, яка запускає фероптоз. Основні механізми, що призводять до перевантаження Fe^{2+} , включають підвищену феритинофагію, при якій ядерний рецепторний коактиватор 4 зв'язується з феритином і направляє його в лізосоми для деградації, вивільняючи Fe^{2+} [144]. Крім того, підвищене поглинання або знижене вивільнення Fe^{3+} може сприяти перевантаженню залізом, оскільки аномальна експресія гепсидину, ключового регулятора метаболізму заліза, порушує гомеостаз заліза. Крім того, підвищення експресії факторів, що сприяють фероптозу, таких як гем-оксигеназа-1 (HO-1),

призводить до деградації гемму і вивільнення більшої кількості Fe^{2+} , що ще більше сприяє фероптозу.

Фероптоз тісно пов'язаний з прогресуванням пародонтиту через продукцію АФК в реакціях Фентона [145; 146]. Пародонтальні патогени викликають фероптоз фібробластів ясен через надлишок АФК, сприяючи запаленню і втраті кісткової маси через вісь SLC7A11/GSH/GPX4. IL-6 додатково стимулює деградацію тканин, а блокування його рецептора знижує втрату кісткової маси. Пероксиредоксин 6 (PRDX6) пом'якшує запалення і фероптоз [147]. Високий рівень бутирату погіршує перебіг пародонтиту, сприяючи фероптозу фібробластів періодонтальної зв'язки. Мітохондріальний феритин (FtMt) відіграє ключову роль у регуляції фероптозу в остеобластах. Активація FtMt послаблює фероптоз, а його інгібування викликає мітофагію через шлях ROS/PINK1/Parkin, тим самим сприяючи фероптозу [148]. Підвищена концентрація заліза в тканинах пародонта може прискорити прогресування запалення пародонта [149]. *P. gingivalis* і *P. intermedia* використовують залізоzv'язувальні білки хазяїна для доступу до заліза. Руйнуючи ці білки, вони не тільки забезпечують залізо, необхідне для їх росту, але і вивільняють фрагменти заліза і вільне залізо, що призводить до локального перенасичення залізом і посиленої продукції АФК [150; 151]. При пародонтиті активні форми кисню, які в основному виробляються гіперактивними нейтрофілами, не можуть бути врівноважені антиоксидантною системою захисту і викликають пошкодження тканин. Це характеризується підвищенням рівня метаболітів перекисного окислення ліпідів, пошкодженням ДНК і білків. Пародонтит також може впливати на місцеву і системну активність антиоксидантів. Дослідження підтвердили, що запальна реакція при пародонтиті пов'язана з посиленням місцевого і системного окислювального стресу і зниженням антиоксидантної активності [152].

У нормальних фізіологічних умовах у тканин пародонта існує баланс між АФК та антиоксидантами. Окислювальний стрес виникає тільки тоді, коли система антиоксидантного захисту не може нейтралізувати підвищену продукцію АФК. Виходячи з сучасних уявлень про механізм оксидативного стресу,

антиоксидантну систему клітини можна умовно розділити на групи залежно від того, на яку стадію спрямована її дія [153].

Перша група антиоксидантного захисту. До неї можна віднести жиророзчинні ендogenous антиоксиданти: α -токоферол, ретинол, каротини, вітамін Д, вітамін К (філохінони і менахінон), α -ліпоєву кислоту, мелатонін [154]. Це антиоксиданти прямого типу дії. Вони можуть бути скавенджерами АФК і вільних радикалів, підвищувати активність процесів окислення і фосфорилування, проявляти мембранопротективні властивості. На жаль, їхній внесок у загальну антиоксидантну активність клітини невеликий, оскільки вони реалізують свою захисну функцію на кінцевих етапах вільнорадикального каскаду оксидативного стресу. Крім того, в процесі інактивації вільних радикалів і АФК ці антиоксиданти можуть перетворюватися на менш активні радикали, що приносить ризики подальшої ініціації вільнорадикального окислення [155; 156]. Найбільше значення серед усіх відомих ендogenous антиоксидантів мають токофероли. На даний час виділено з природних джерел і вивчено сім різних сполук, які виявляють Е-вітамінну активність. Всі вони за хімічною будовою є похідними хроману (бензо- γ -дигідропірану) і відрізняються за кількістю, наявністю та положенням метильних груп [157; 158]. Фосфоліпіди мітохондрій та мембран ендoplasmатичного ретикулуму мають специфічну спорідненість до α -токоферолів. Токофероли виявляють антиоксидантну дію завдяки їх здатності захоплювати неспарені електрони АФК і більшою мірою пероксидних радикалів [159]. Наявність у токоферолів бічного ізопренового ланцюга, що відповідає за довжиною жирнокислотним залишкам фосфоліпідів, забезпечує їм здатність вбудовуватися в мембрану з подальшим утворенням комплексів між метильними групами бічного ланцюга і подвійними зв'язками жирних кислот [160]. У хворих на пародонтит виявлено дефіцит α -токоферолу, а його додаткове введення зменшувало симптоми патології [161, 162]. Показано, що токоферол впливає на проліферацію фібробластів і знижує експресію цитокінів IL-1 і IL-6 [163].

До першої групи антиоксидантного захисту відноситься мелатонін, який проявляє антиоксидантні властивості і є потужним скавенджером АФК і вільних

радикалів жирних кислот. Мелатонін зв'язує гідроксил-радикал і гідроперекиси ліпідів, регулює експресію глутатіонпероксидази (ГПР) [164]. Антиоксидантний ефект пінеального мелатоніну проявляється за рахунок специфічного інгібування гіперактивності, індукованої NOS, та інгібування пероксинітриду [165]. Мелатонін відіграє захисну роль і демонструє негативний зв'язок з тяжкістю захворювань пародонта, що можна пояснити його як антиоксидантними, так і протизапальними та імуномодуючими властивостями. Крім своїх антиоксидантних властивостей, мелатонін знижує синтез прозапальних цитокінів і молекул адгезії, тим самим зменшуючи руйнування тканин пародонта [166]. Мелатонін може пригнічувати утворення біоплівки, а також впливати на ліпополісахарид, тим самим знижуючи життєздатність *P. gingivalis* [167]. Мелатонін стимулює проліферацію остеобластів, тим самим покращуючи формування кісток [168].

Друга група антиоксидантного захисту. До неї можна віднести захисні ферменти: СОД, каталазу, GSR, а також низько- і високомолекулярні сполуки, які містять тіольні та селеногрупи, зокрема цистеїн, цистин та інші. Захисні ферменти запобігають надмірному утворенню активних форм кисню і беруть участь у нерадикальному розпаді перекисів ліпідів. Так, СОД є ключовим ферментом антирадикального захисту. Вона дисмутує супероксид-радикал до менш токсичного перекису водню. Залежно від мікроелемента в активному центрі виділяють Fe-, Zn-Cu-, Mn-залежну СОД. Fe-залежна СОД більшою мірою представлена в еритроцитах, Zn-Cu-залежна – в цитоплазмі, а Mn-залежна – в мітохондріях [169; 170]. Каталаза відновлює H_2O_2 до води. До активного центру ферменту входить тривалентне залізо, протопорфірин, що взаємодіє з перекисом водню за каталазним або за пероксидазним шляхом, залежно від концентрації субстрату. Нечисленними дослідженнями встановлено, що активність СОД і каталази в ясенній тканині людини і слині знижується зі збільшенням глибини пародонтальної кишені. Також було виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем маркерів оксидативного стресу, параметрами пародонта і активністю SOD [171; 172; 173]. При пародонтитах легкого ступеня тяжкості активність

ферментативних антиоксидантів, включаючи СОД і каталази, виміряна в плазмі, еритроцитах і тканинах ясен, була підвищена, тоді як активність неферментативних антиоксидантів, включаючи вітаміни Е, вітамін С і відновлений глутатіон, була знижена. Судячи з усього, на початкових стадіях пародонтиту має місце компенсаторна активація СОД, а потім із посиленням запалення пародонта і АФК-залежних деструктивних процесів — пригнічення активності СОД [174; 175; 176; 177].

Низькомолекулярні сірковмісні сполуки в тканинах пародонта також беруть участь в антиоксидантному захисті. Найбільш яскравим представником цієї плеяди тіольних антиоксидантів є відновлений глутатіон. Крім інактивації ферментативним шляхом гідроперекисів ліпідів, глутатіон неферментативним шляхом інактивує H_2O_2 і є скавенджером АФК і NO, проявляє сигнальні функції, регулює експресію про- і протизапальних цитокінів [178; 179; 180; 181]. Глутатіон відіграє ключову роль у регуляції запалення, діючи як антиоксидант і сигнальна молекула в імунній системі. Він сприяє зниженню рівня АФК, що сприяють запаленню, а також модулює активність імунних клітин. Хоча традиційно глутатіон вважається простим антиоксидантом, дослідження показують, що він також тонко регулює запальну відповідь, впливаючи на баланс між активацією та пригніченням імунної системи [182; 183].

Для регенерації окисленого глутатіону у відновлений глутатіон у клітинах присутня GSR. Ферментативне відновлення глутатіону залежить від НАДФН, тому функціонування глутатіон-залежних компонентів антиоксидантного захисту тісно пов'язане з активністю ферментів, що виробляють НАДФН. При пародонтиті відновлення окисленого глутатіону до відновленого глутатіону критично важливе для підтримки здорового окислювально-відновного балансу в пародонті. Порушення співвідношення відновлений глутатіон / окислений глутатіон спостерігається при пародонтиті, що, як відомо, призводить до гальмування загоєння ран [184; 185; 186; 187].

Крім того, в організмі антиоксидантну функцію виконують селенвмісні сполуки, які є скавенджерами АФК, регулюють глутатіонову ланку тіол-

дисульфідної системи. Більшість функціонально охарактеризованих селенопротеїнів мають каталітичну активність завдяки своєму залишку селеноцистеїну і діють, нейтралізуючи і видаляючи АФК. Таким чином, вони захищають клітину від окислювального стресу. Селенопротеїни також беруть участь у регуляції активації сигнальних шляхів і клітинних функцій. Селенопротеїни – невелика група білків, таких як глутатіонпероксидази (ГПР) і тіоредоксинредуктази (TrxR), а також йодтироніндейодинази (DIO) і білок-транспортер селену плазми, селенопротеїн Р [188; 189; 190]. Також органічний Se представлений селеноамінокислотами, такими як селенометіонін і селеноцистеїн, де Se заміщає сірку (S) у структурах метіоніну і цистеїну відповідно. Крім того, існує метилселеноцистеїн, що містить метильну групу разом з Se, що заміщає S, і вже понад чверть століття визнаний основним джерелом органічного Se (рис. 1.2.) [191].

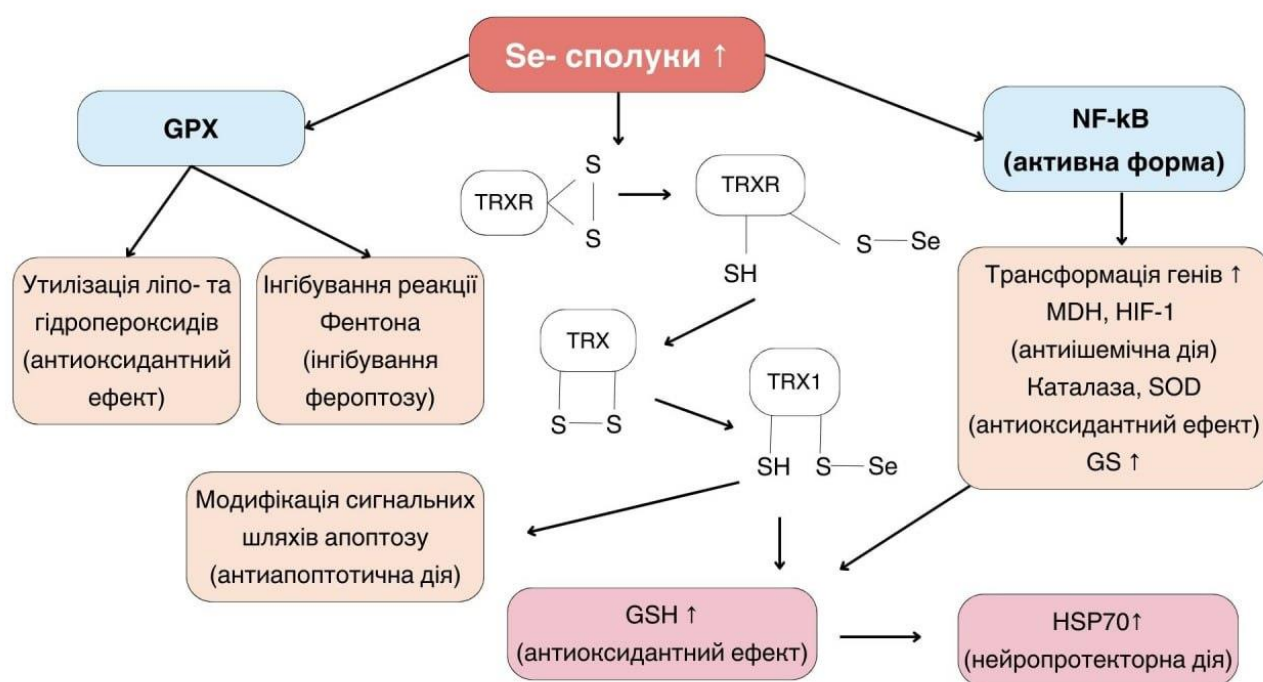


Рисунок 1.2 – Механізми антиоксидантного захисту та їх модуляція сполуками селену. Ферментативні (СОД, ГП, КАТ) та неферментативні системи; похідні селену, що підвищують активність GPx4 та пригнічують фероптоз/мітоптоз. Рисунок створено автором та узагальнює розділ.

Третя захисна система. Це два ферменти: ГПР (глутатіонпероксидаза) і ГСТ (глутатіон-S-трансфераза). ГПР каталізує розпад гідроперекисів ліпідів нерадикальним шляхом за допомогою відновленого глутатіону, а також бере участь у захисті фосфоліпідів мембран, метаболізмі арахідонової кислоти та синтезі простагландинів, НАДФН-залежного відновлення тиреоїдних гормонів, активності тіоредоксину та м'язового метаболізму [192; 193]. АФК, що продукуються під час запалення на LPS, можуть викликати окислювальне пошкодження клітинних структур легенів. Глутатіонпероксидаза-1 є антиоксидантним ферментом, який може захищати клітини від такого пошкодження [194]. На даний час відомо вісім членів родини ГПР, позначених від ГПР-1 до ГПР-8. Серед них ГПР-1–ГПР-4 і ГПР-6 у ссавців є селенопротеїнами, що містять Se в своїх активних центрах у вигляді Se-цистеїну. Навпаки, активні центри ГПР-5, ГПР-7 і ГПР-8 не містять Se-цистеїн, а замість цього містять тільки цистеїн. ГПР-4 унікальний своєю здатністю відновлювати складні ліпідні сполуки, що робить його єдиним ферментом в сімействі ГПР, який безпосередньо відновлює і усуває гідроперекиси ліпідів [195].

Крім того, у складі антиоксидантного захисту можна виділити також підсистему детоксикації продуктів оксидативного стресу та пошкоджених компонентів клітини. У першу чергу до цієї підсистеми слід віднести ГСТ (GST), яка являє собою групу ферментів. ГСТ є найважливішим компонентом тіол-дисульфідної системи. ГСТ — це сімейство антиоксидантних ферментів, які відіграють ключову роль у захисті клітин від окислювального пошкодження, знешкоджуючи широкий спектр токсичних сполук, у тому числі тих, що утворюються при окислювальному стресі. Вони каталізують кон'югацію глутатіону з цими шкідливими речовинами, роблячи їх більш водорозчинними і полегшуючи їх виведення з організму [196; 197]. У контексті пародонтиту ГСТ, зокрема GSTM1, GSTT1 і GSTP1, досліджувалися на предмет їхньої потенційної ролі у сприйнятливості до захворювання і його прогресуванні. Виявлено зв'язок між GSTT1 і GSTP1 та пародонтитом у некурців [198].

Четверта захисна система. Для переривання Fe^{2+} -залежних реакцій утворення АФК (реакція Фентона і Габера-Вейсса) в організмі існує система хімічного перетворення і зв'язування іонів Fe^{2+} . У плазмі крові ця система представлена ферментом церулоплазміном (фероксидазою), що окислює Fe^{2+} до Fe^{3+} киснем без утворення вільних радикалів, і білком трансферином, що зв'язує і переносить в кровоносному руслі іони Fe^{3+} . Крім того, багато низькомолекулярних тіольних сполук виконують функцію ендogenous комплексонів двовалентного заліза [199; 200; 201].

При підвищеній продукції АФК в різних шляхах у запаленому пародонті на тлі дефіциту ендogenous антиоксидантів і депривації ферментативної антиоксидантної системи відбувається ініціація, активне протікання оксидативного стресу, в результаті якого посилюється запалення, порушується клітинний сигналітет, відбувається окислювальна модифікація білків, ліпідів і нуклеїнових кислот [202; 203]. В результаті оксидативного стресу накопичуються цитотоксичні продукти його реакцій (малоновий діальдегід (МДА), 4-гідрокси-2-трансноненаль, ізопростан та ін.), які посилюють вироблення прозапальних цитокінів і запалення ясен, знижують експресію антиоксидантних ферментів, факторів репарації і спричиняють втрату альвеолярної кістки. Рядом досліджень показано тісний взаємозв'язок між запаленням, оксидативним стресом і клінічною тяжкістю пародонтиту [204; 205; 206].

Було показано, що пародонтит пов'язаний з більш високими рівнями МДА в плазмі крові та еритроцитах системно, а також у рідині ясенної борозни та ясенній тканині. Зв'язок між підвищеним рівнем МДА, ізопростаном і погіршенням стану пародонта був також показаний в слині пацієнтів з хронічним пародонтитом. Ізопростан є продуктом перекисного окислення арахідонової кислоти і часто вимірюється в сечі, сироватці або плазмі як надійний маркер окислювального стресу. Підвищені рівні 8-епі-простагландину F2 альфа в слині, одного з ізопростанів, були пов'язані з тяжкістю пародонтального захворювання і значно збільшувалися при курінні і корелювали з індексом ясен, глибиною зондування [207].

Активні форми кисню (АФК) можуть викликати фрагментацію поліпептидів або ковалентне зшивання, що призводить до зміни функціональної активності білків [208]. Пошкодження білків, викликане АФК, досліджувалося при пародонтиті. Карбонільні групи білків є відносно стабільними кінцевими продуктами окислення білків, що генеруються декількома формами АФК. Це найбільш широко використовуваний біомаркер окисного пошкодження білків з більш ранньою продукцією і більшою стабільністю в порівнянні з продуктами перекисного окислення ліпідів [209]. Було встановлено позитивну кореляцію між високими концентраціями карбонільних груп білків у слині та крові пацієнтів з пародонтитом і клінічно важким статусом пародонтиту [210]. Концентрація стабільних продуктів окислювальної модифікації білків (карбонільовані метаболіти, нітротирозин, дисульфідиди) також може служити біохімічними маркерами ступеня тяжкості хронічного пародонтиту [211; 212]. Були отримані результати, які демонструють, що при хронічному пародонтиті першими піддаються окислювальній модифікації специфічні білки слини, такі як трансферин, фрагмент важкого ланцюга людського IgG1 і амілаза. Стабільні продукти їх окислювальної модифікації у високих концентраціях виявляються в слині при пародонтиті легкого та середнього ступеня тяжкості. Продукти окислювальної модифікації білків (ОМБ) вважаються чутливим біомаркером оксидативного стресу, особливо пов'язаним з активацією нейтрофілів і активністю мієлопероксидази при запальних захворюваннях пародонта [213; 214].

АФК можуть реагувати з ДНК і викликати пошкодження пуринових і піримідинових основ або дезоксирибозного остова. 8-Гідрокси-дезоксигуанозин (8-OHdG) найчастіше використовується як біомаркер пошкодження ДНК, викликаного оксидативним стресом, хоча цей маркер не завжди відображає всю картину пошкодження ДНК стресом [215]. Існують дослідження, присвячені взаємозв'язку між продуктами пошкодження ДНК і пародонтитом, які показують більш високий рівень 8-OHdG в слині і крові пацієнтів з пародонтитом в порівнянні зі здоровими людьми, а також їх значний зв'язок з клінічними параметрами пародонта. Визначення 8-OHdG в динаміці лікування пародонтиту

допомагає моніторити ефективність цієї терапії. Однак немає ніякої різниці в локальному рівні 8-OHdG між людьми з гінгівітом і пародонтитом, а також між особами, які палять і не палять, з пародонтитом. Найбільш точним є визначення концентрації 8-OHdG в сечі, а не в слині. Хроматографічний метод визначення OHdG є більш надійним у порівнянні з традиційним імуноферментним аналізом. Показано, що підвищення концентрації 8-OHdG в біологічних рідинах пацієнтів з хронічним пародонтитом тісно пов'язане не тільки з інтенсивністю оксидативного стресу, але і з наявністю та кількістю бактерій, таких як *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* і *Streptococcus anginosus*. Дослідженнями встановлено, що підвищення концентрації 8-OHdG в слині у пацієнтів з пародонтитом може додатково значно підвищуватися при вагітності, курінні, гіпертонії та ожирінні. 8-OHdG і зміна його концентрації в бік підвищення при пародонтиті може бути прогностичним критерієм розвитку пов'язаних з пародонтитом таких захворювань, як цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, ревмокардит [216; 217; 218; 219; 220].

Вищевикладене демонструє важливу роль оксидативного стресу в патогенезі хронічного пародонтиту і теоретично обґрунтовує додаткове включення антиоксидантів різних груп в комплексну терапію цього запального захворювання пародонта.

1.2 Сучасна патогенетично обґрунтована медикаментозна терапія хронічного пародонтиту

В даний час розроблений і широко використовується алгоритм комплексного лікування хронічного пародонтиту, що включає в себе як немедикаментозні, так і медикаментозні методи. Цей алгоритм з невеликими доповненнями і модифікаціями використовують більшість пародонтологів, лікарів-стоматологів-терапевтів та лікарів-стоматологів загальної практики.

Немедикаментозні методи полягають у: санації порожнини рота, навчанні пацієнта алгоритму раціональної гігієни порожнини рота, видаленні зубних

відкладень, можливого усуненні факторів ризику (короткі вуздечки, дрібний присінок порожнини рота, скупченість зубів), вибіркового пришліфовуванні зубів за Дженкельсоном (Jankelson), шинуванні (за показаннями). У свою чергу, інвазивні маніпуляції в арсеналі лікарів-стоматологів представлені закритим та відкритим кюретажем, а також різноманітними модифікаціями клаптевої операції Відмана-Неймана-Цешинського (R. Neumann (1912), A. Cieszyński (1914) та L. Widman (1917)).

Медикаментозна терапія такого алгоритму лікування пародонтиту складається з призначення антибактеріальних, протизапальних, антиоксидантних, протиішемічних препаратів, препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію, метаболітотропних препаратів, імунотропних препаратів, адаптогенів, вітамінно-мінеральних комплексів [221; 222; 223; 224; 225; 226]. Саме медикаментозна комплексна терапія є найбільш популярною в лікуванні хронічного пародонтиту, постійно вдосконалюється і поповнюється новими препаратами.

В загальному баченні, до складу комплексної терапії хронічного пародонтиту можуть входити: препарати антибактеріальної дії (антисептики, антибіотики, синтетичні препарати – фторхінолони та ін.), протизапальні засоби (нестероїдні протизапальні засоби, стероїдні препарати, пептиди-модулятори цитокінових рецепторів), препарати репаративної дії з анаболічним, імунотропним і метаболітотропним механізмом дії (солкосерил, оротат калію, нуклеїнат натрію та ін.). Певну терапевтичну ефективність демонстрував препарат «Солкосерил» та його лікарська форма «Солкосерил дентальна адгезивна паста» (СДАП). Однак на сьогодні в медичній практиці України він не використовується через закінчення терміну дії державної реєстрації (реєстраційне посвідчення № UA/15843/01/01 було чинним з 02.03.2017 по 02.03.2022) [227; 228; 229; 230; 231; 232; 233]. Додатковими компонентами цієї терапії можуть бути вітаміни, мікроелементи, імуномодулятори, антигіпоксанти, метаболіти [234; 235; 236; 237]. Найбільш перспективним компонентом такої комплексної терапії хронічного пародонтиту, з огляду на роль оксидативного стресу, є антиоксиданти [238; 239].

Для посилення терапевтичної дії та її пролонгації в лікуванні пародонтиту застосовуються такі підходи, як електрофорез і системи доставки лікарських засобів з колоїдних і високомолекулярних розчинів через спеціальні мембрани, які селективно пропускають низькомолекулярні сполуки (лікарські засоби) і затримують на своїй поверхні колоїдні частинки і великі молекули (зокрема продукти окислювальної модифікації білків). Такий процес введення лікарських засобів іноді називають внутрішньоротовим трансмембранним діалізом [240; 241]. Високу терапевтичну ефективність при таких способах введення (діаліз та електрофорез) продемонстрували препарати: мірамістин, препарати нуклеїнових кислот, папаверин, даларгін, димексид, а також солкосерил (наразі не має актуальної реєстрації в Україні; реєстраційне посвідчення № UA/15843/01/01 було чинним до 02.03.2022).

Мірамістин має антисептичну дію, активний щодо грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів, спірохет, коринебактерій, хламідій, вірусів. Застосовується при лікуванні пародонтиту для зняття запалення, стимуляції регенерації і може використовуватися у вигляді полоскання або безпосередньо в пародонтальну кишеню [242; 243]. Папаверину гідрохлорид є міотропним спазмолітиком, має судинорозширювальну дію, стимулює тканинне дихання пародонта [28]. Застосування препаратів нуклеїнових кислот при пародонтиті покращувало клінічні показники – зменшення запалення, підвищення щільності кісткової тканини та зменшення глибини зондування порівняно з контрольною групою. Клінічні випробування показали, що полідезоксирибонуклеїнова кислота як доповнення до традиційної терапії забезпечує більш сприятливі результати загоєння пародонта [244; 245]. Діларгін і солкосерил (наразі не має актуальної реєстрації в Україні; реєстраційне посвідчення № UA/15843/01/01 було чинним до 02.03.2022) сприяють активації репаративних процесів, прискоренню загоєння дефектів слизової оболонки при запаленні пародонта [246; 247]. Димексид є органічним розчинником, здатним з високою швидкістю проникати через біологічні мембрани, проводити лікарські речовини через слизові в більш глибокі шари.

Також для лікування пародонтиту застосовують імуноотропні препарати. Інтерферони, особливо інтерферони I типу, продемонстрували багатообіцяючі результати у зниженні втрати кісткової маси, пов'язаної з пародонтитом. Вони відіграють роль у модуляції імунної відповіді, зокрема, регулюючи вісь інтерлейкін (IL)-17 – нейтрофіли, яка бере участь у запальному процесі пародонтиту. Застосовується методика введення імуномодуляторів за допомогою електрофорезу ясен. Також застосовуються імуномодулятори рослинного походження на основі куркуми та платикарії шишконосної [248; 249]. Є позитивні результати застосування левамізолу в лікуванні пародонтиту [250].

Антибактеріальна терапія, з огляду на постійно зростаючу резистентність пародонтопатогенних мікроорганізмів до традиційних препаратів, є фундаментальним напрямком, що потребує інновацій. Таким чином, необхідність удосконалення терапії ХГП робить актуальним впровадження нових лікарських засобів [251]. Системна антибактеріальна терапія пародонта, знищуючи підясенні мікроорганізми, що залишилися після традиційної механічної пародонтальної терапії, покликана доповнити механічну пародонтальну терапію і посилити захисну систему організму, необхідну для боротьби з інфекцією.

Сучасні антибактеріальні препарати повинні відповідати таким вимогам: повністю перекривати весь спектр пародонтопатогенних мікроорганізмів, мати можливість змішуватися, володіти синергізмом, бути найменш токсичними. У лікуванні пародонтиту в якості засобів антибактеріальної терапії використовуються: тетрациклін, тинідазол, доріпенем і метронідазол [252; 253]. Завдяки своїм бактеріостатичним антимікробним властивостям, що пригнічують синтез бактеріального білка, тетрацикліни виявляють високу активність по відношенню до поверхонь коренів і твердих тканин пародонтальних кишень. Однак для їх впливу потрібен значно довший час у порівнянні з іншими засобами. Крім того, у них зафіксовано великий обсяг побічних ефектів [254; 255]. Доксициклін і міноциклін є напівсинтетичними похідними тетрацикліну другого покоління, які виявляють високу антимікробну активність у порівнянні зі своїми попередниками, до яких відносяться штами бактерій, стійких до тетрацикліну, і

широко застосовуються при лікуванні пародонтиту завдяки своїм антибактеріальним і протизапальним властивостям. Ці антибіотики застосовують системно і місцево у вигляді гелів [256; 257].

Метронідазол (1-(β -оксиетил)-2-метил-5-нітроімідазол) має широкий спектр бактерицидної дії щодо найпростіших, пригнічує розвиток *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*. Клінічно метронідазол ефективний для лікування гінгівіту, захворювань пародонта. Показано, що метронідазол значно збільшує приріст прикріплення і зменшує глибину зондування в найглибших ділянках зондування в порівнянні з механічним очищенням. Описано дію метронідазолу проти анаеробних патогенів пародонта для лікування пацієнтів з пародонтитом, спрямовану на усунення *P. gingivalis* з пародонтальних кишень [258; 259]. Тінідазол показав вищу ефективність щодо *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium*, *Prevotella oris*, *Prevotella oralis*, *Eubacterium* та *Actinomyces* порівняно з метронідазолом. Все це обґрунтовує його ширше застосування в пародонтології [260].

Доріпенем, антибіотик з групи карбапенемів, продемонстрував потенціал у лікуванні пародонтиту, особливо в поєднанні з іншими методами лікування. Має активність щодо грампозитивних, грамнегативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів, у тому числі грамнегативних полірезистентних бактерій. Досить ефективним є пролонговане введення препарату з досягненням оптимальної концентрації відносно резистентних пародонтопатогенних бактерій, що забезпечується шляхом використання нових лікарських форм (гелів) та оптимізованих способів їх введення (індивідуальних кап) [261; 262].

Показань до призначення антибіотиків майже не було у зв'язку з відсутністю гноєтечі при діагнозі, що досліджується, незважаючи на наявність запальної ексудації, яка більш вираженою у імунокомпрометованих пацієнтів.

1.3 Антиоксидантні засоби синтетичного та природного походження в комплексному лікуванні хронічного пародонтиту

Сучасний арсенал антиоксидантних засобів досить великий, представлений препаратами природного або синтетичного походження і постійно поповнюється новими препаратами, що відрізняються один від одного за механізмом дії. Антиоксиданти гальмують розвиток реакцій оксидативного стресу, взаємодіючи не тільки з ліпідними радикалами і АФК («прямі» антиоксиданти), але й інгібуючи шляхи утворення АФК, підвищуючи експресію і активність антиоксидантних ферментів [263].

Наразі існує класифікація антиоксидантів за механізмом дії [264; 265; 266; 267]:

I. Скавенджери АФК і NO:

- Скавенджери супероксидного радикала (рекомбінантні препарати СОД, сечовина, тіосечовина, церулоплазмін, тіотриазолін);
- Скавенджери перекису водню (рекомбінантні препарати каталази);
- Скавенджери гідроксил-радикала (манітол, мелатонін, етанол, диметилсульфоксид, альбумін, триптофан, суспензія міді, L-метіонін);
- Скавенджери синглетного кисню (гістидин, похідні фенілалкіламінів);
- Скавенджери NO (тіотриазолін, N-ацетилцистеїн, глутатіон, унітіол).

II. Скавенджери вільних радикалів жирних кислот і гідроперекисів ліпідів («прямі» антиоксиданти):

- Похідні 6-оксихроманів (α -токоферолу ацетат, α -токоферолу сукцинат, α -токоферолу фосфат, тролокс, вітамін К (вікасол));
- Похідні 3-, 6-оксопіридинів, 1,4-дигідропіримідинів і 1,2-дигідрохінолінів (емоксипін, мексидол);
- Похідні фенолів і поліфенольні сполуки (іюнол, поліфенольні рослинні комплекси чебрецю, гвоздики, материнки та інших рослин);
- Біофлавоноїди та їх препарати (фламін, фламікор, кверцетин, рутин, елтон, ресвератрол);

- Аліфатичні та ароматичні сірковмісні сполуки (метіонін, унітіол, глутатіон відновлений, ацетилцистеїн, сірковмісні похідні піперидину);
- Похідні оксикислот (галова, хлорогенова, кавова, п-оксибензойна, аскорбінова та інші кислоти, галоаскорбат);
- Убіхінони (убіхінон, коензим Q10);
- Селеніти (селеніт натрію, Se-метіонін, Se-глутатіон);
- Ретиноли та β -каротини.

III. Хелатори мікроелементів, особливо металів d-рівня (трилон Б, купреніл, десферал, унітіол, пектини, біофлавоноїди).

IV. Селективні інгібітори різних ізоформ NOS (iNOS, nNOS).

З усіх перерахованих вище груп найбільшого поширення в медицині набули прямі антиоксиданти — токоферолі, дибунол, убіхінон. З існуючих восьми видів токоферолів найбільшу антиоксидантну активність має α -токоферол, на основі якого існують лікарські препарати [268; 269; 270]. α -Токоферол знижує ступінь порушення функції ультраструктури клітин, гальмує процеси пероксидації і утворення цитотоксичних продуктів — МДА, транснафталей, кетонів, ізопростанів [271; 272]. α -Токоферол гальмує окислювальну модифікацію нуклеїнових кислот, виявляє генопротективну та антимутагенну дію [273; 274]. Недоліком α -токоферолу є неповна інактивація вільних радикалів [156]. α -Токоферол застосовується в лікуванні пародонтиту завдяки своїм антиоксидантним і протизапальним властивостям. α -Токоферол знижує продукти пероксидації та експресію прозапальних факторів і iNOS у пародонті при експериментальному пародонтиті [275]. Клінічні дослідження показали помірний ефект у лікуванні захворювань пародонта, особливо у зниженні ступеня запалення, рухливості зубів, глибини кишень [15; 162; 276; 277].

Дибунол (іюнол) є ліпофільним, просторово екранованим фенолом і при інгібуванні вільних радикалів утворює сполуки, стабілізовані двома трет-бутильними групами, і, на відміну від токоферолів, утворює стабільні радикали, тобто запобігає подальшому ініціюванню вільнорадикальної ланцюгової реакції, що обумовлює його високу антиоксидантну активність [278]. Є позитивний досвід

застосування дибунолу на початковій стадії пародонтиту у вигляді фонофорезу [279].

Також до групи «прямих» антиоксидантів відносяться похідні оксипіридину – емоксипін і мексидол. Встановлено, що антиоксидантна активність даних препаратів залежить від полярності ОН-групи і введення в молекулу електронно-донорних замісників [280]. Емоксипін і мексидол є високоефективними інгібіторами вільнорадикального окислення, інгібують окислювальну модифікацію білків і ліпопероксидацію. Емоксипін і мексидол проявляють виражену мембраностабілізуючу дію (підвищують вміст фосфатидилсерину і фосфатидилінозитулу). Мексидол і емоксипін за рахунок регуляції АФК-залежних механізмів регуляції експресії факторів транскрипції здатні збільшувати активність антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза і глутатіонпероксидаза [111]. Мексидол за рахунок антиоксидантного механізму має певний потенціал у лікуванні пародонтиту. Дослідження показують, що він може знижувати рівень маркерів запалення і покращувати клінічні прояви експериментального пародонтиту. Попередні дослідження підтверджують роль мексидолу в посиленні антибактеріальної дії деяких антибіотиків. Є дані про вплив мексидолу на ріст *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli* і дріжджоподібних грибів роду *Candida* [9; 281]. Однак його клінічна ефективність недостатньо висока [282].

Антиоксидантна активність притаманна і похідним 1,4-дигідропіридину, механізм дії яких обумовлений взаємодією їх з гідроперекисами ліпідів після проникнення молекул-антиоксидантів в товщу ліпідного шару мембрани, або навпаки, після виходу гідроперекисів, а саме їх активних груп – ООН, які містяться десь всередині вуглецевого ланцюжка жирних кислот, з мембрани у водну фазу [283]. 1,4-Дигідропіридини інгібують перекисне окислення ліпідів, знижуючи реактивні альдегіди, особливо цитотоксичний 4-гідроксиноненаль, а також можуть позитивно впливати на рівень глутатіону в клітині [284]. Глутапірон, що належить до нового класу амінокислот, які містять 1,4-дигідропіридин, мав

захисну дію на тканини пародонта щурів з різною стресостійкістю при гострому емоційному та больовому стресі [285].

Антиоксидантними властивостями прямого типу дії володіють також убіхінони, які завдяки хімічній структурі можуть виступати як скавенджери ліпідних радикалів та інгібітори гідроперекисів ліпідів. Вони виявляють мембраностабілізуючі та протизапальні властивості [286]. Системне введення гелю CoQ10 пригнічує прогресуюче запалення пародонта і знижує показники тяжкості захворювання, включаючи індекс зубного нальоту, гінгівальний індекс, кровоточивість при зондуванні, глибину зондування [287]. Інший метааналіз місцевого застосування CoQ10 при хронічному пародонтиті не дав обнадійливих висновків щодо ефективності цього антиоксиданту [288]. Для більш точних висновків про ефективність антиоксиданту CoQ10 необхідні подальші дослідження з більш високою якістю.

Прямим антиоксидантним ефектом володіють також різні тіоли. Їх антиоксидантний ефект обумовлений відновними здібностями двовалентної сірки в тіольних групах. Тіольні групи зв'язують вільні радикали і тим самим запобігають руйнуванню білків. Є дані про антиоксидантний ефект метіоніну, відновленого глутатіону, N-ацетилцистеїну і тіотриазоліну [289]. Особливої уваги в цій групі антиоксидантів заслуговує тіотриазолін, антиоксидантний механізм якого обумовлений його властивостями скавенджера АФК і NO. Тіотриазолін здатний регулювати АФК/SH-залежні механізми регуляції активності фактора ядерної транскрипції NF-κB і пов'язану з ним експресію генів антиоксидантних ферментів – СОД і ГПР. Тіотриазолін здатний гальмувати окислювальну модифікацію білків і ліпідів та проявляти мембраностабілізуючі та протизапальні властивості [290]. Тіотриазолін широко використовується при пародонтиті, зокрема у формі мазі, для лікування виразкових уражень ясен і слизової оболонки порожнини рота. Препарат має антиоксидантну, протизапальну та регенеруючу дію, що сприяє загоєнню тканин пародонта [291; 292; 293].

N-ацетилцистеїн є скавенджером АФК і NO, регулятором експресії iNOS і попередником синтезу глутатіону, що забезпечує його антиоксидантні та

протизапальні властивості. N-ацетилцистеїн в умовах експериментального пародонтиту інгібував експресію TNF- α , IL-1 β , IL-6 і поліпшував стан пародонта. N-ацетилцистеїн також може інгібувати піроптоз і дисфункцію остеогенної диференціації шляхом зниження рівня АФК. N-ацетилцистеїн знижує втрату альвеолярної кістки в залежності від дози в моделі експериментального пародонтиту у щурів і стимулює остеогенез [294; 295; 296].

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) — це індоламін, вперше виявлений у 1958 році в екстрактах з бичачої шишкоподібної залози. Мелатонін взаємодіє з рецептором мелатоніну 1 (MT1) і рецептором мелатоніну 2 (MT2) в клітинах, в основному надаючи антиоксидантну дію, будучи скавенджером гідроксил-радикала і інгібітором iNOS [297]. Мелатонін поліпшив параметри пародонта, включаючи кровотечу при зондуванні, глибину зондування, клінічний рівень прикріплення; знизив прозапальні цитокіни IL-1 β , IL-6 і TNF- α , стимулював проліферацію остеобластів, сприяючи утворенню кісткової тканини на моделях хронічного пародонтиту у тварин [298]. Однак ці результати не підтверджені повноцінними клінічними дослідженнями. Деякі клінічні дослідження щодо використання при лікуванні пародонтиту (полоскання рота розчином мелатоніну) не показали ефективності мелатоніну для лікування пародонтиту, що підкреслює необхідність додаткових досліджень [10].

Важливого значення набув пошук нових природних водорозчинних антиоксидантів для медицини, який розширив як уявлення про механізми дії, так і про ефективність антиоксидантів рослинного походження. Експериментальні дослідження показали, що найбільш високими антиоксидантними властивостями володіють представники поліфенольних сполук — біофлавоноїди та лігнани [299]. Біофлавоноїди є скавенджерами АФК і ліпідних радикалів, регулюють експресію прозапальних цитокінів і проапоптичних факторів, антиейджингових білків [300; 301]. У лікуванні пародонтиту застосування знайшли природні антиоксиданти з класу біофлавоноїдів — ресвератрол, кверцетин, куркумін. Біофлавоноїди (куркумін, кверцетин і катехіни в зеленому чаї) ефективно зменшують кровоточивість ясен, а також втрату альвеолярної кістки в експериментальних

дослідженнях на моделі експериментального пародонтиту [302]. Ресвератрол застосовується при пародонтиті, знижуючи активацію сигнального шляху NF- κ B, опосередковану *P. gingivalis*. Вплив на активацію NF- κ B, ймовірно, обумовлений здатністю ресвератролу діяти, підвищуючи експресію антиоксидантних ферментів, знижуючи каспазозалежний апоптоз і експресію прозапальних цитокінів – IL-1, TNF- α [303; 304]. Курсове призначення ресвератролу внутрішньо пацієнтам із хронічним пародонтитом значно поліпшило стан пародонта – зменшило рухливість зубів, кровоточивість ясен, глибину кишень при зондуванні, зменшило спрощений індекс гігієни порожнини рота і зниження в крові концентрації прозапальних цитокінів і продуктів оксидативного стресу [305; 306].

Кверцетин — антиоксидантна сполука класу біофлавоноїдів, що посилювала експресію генів, пов'язаних з антиоксидантними ферментами, включаючи ГПР-3 і каталазу, і підвищувала активність СОД в дослідженні *in vitro* клітин пародонтальної зв'язки [307]. Кверцетин здатний модулювати експресію генів фактором транскрипції Nrf2, пов'язаним з активацією антиоксидантної ферментативної системи під час окислювального стресу, і гальмує реакції пероксидації. Кверцетин знижує втрату кісткової тканини пародонтального комплексу і запобігає прогресуванню захворювання в моделях тварин з експериментальним пародонтитом, а також знижує рівень маркерів оксидативного стресу і запалення [308; 309].

Куркумін має потужну протизапальну та антиоксидантну дію завдяки зниженню активності ЦОГ-2, ліпоксигенази, iNOS, а також властивостям скавенджера АФК і ліпоперекисів. Куркумін сприяє остеогенній диференціації стовбурових клітин періодонтальної зв'язки, зменшував кровоточивість, знижував запалення, накопичення маркерів оксидативного стресу в крові експериментальних тварин і пацієнтів з хронічним пародонтитом. Хоча експериментальні дані і є оптимістичними, клінічних спостережень недостатньо, щоб підтвердити терапевтичну дію куркуміну, кверцетину та інших біофлавоноїдів при профілактиці та лікуванні захворювань пародонта [310; 311; 312; 313].

Таким чином, застосування антиоксидантів є досить перспективним у комплексній терапії пародонтиту. Однак не всі клінічно відомі антиоксиданти задовольняють вимоги пародонтології через недостатню доказову базу, побічні ефекти, фармакокінетичні особливості. Все це спрямовує погляди стоматологів і дослідників у бік ефективних та безпечних класів антиоксидантів, які до цього обмежено застосовувалися в пародонтології. Таким класом антиоксидантів є сполуки і похідні селену.

1.4 Перспективи застосування препаратів селену як антиоксидантних засобів у терапії хронічного пародонтиту

Селен та його органічні й неорганічні сполуки беруть участь і регулюють синтез ферментів і селенопротеїнів, які, у свою чергу, відіграють найважливішу роль у репродукції, синтезі ДНК, метаболізмі гормонів щитоподібної залози та захисті від окислювального пошкодження й інфекції [314]. Селен і його сполуки мають захисну дію проти деяких форм раку та серцево-судинних захворювань, модулюють рівні запальних медіаторів, сприяють підтримці гомеостазу кісток і захищають від втрати кісткової маси [315; 316].

Похідні селену мають виражені антиоксидантні властивості. Різні сполуки селену при тривалому введенні експериментальним тваринам знижують процеси ліпопероксидації та рівень її продуктів — МДА, трансноненалей та ізопростанів на тлі підвищення активності глутатіон-залежних ферментів — глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази [317; 318]. Також тривале введення сполук селену експериментальним тваринам призводить до нормалізації енергетичного обміну: позитивно впливає на сукцинатоксидазний шлях, зменшує кількість пошкоджених мітохондрій [319; 320].

Сполуки селену регулюють експресію факторів транскрипції NF- κ B, *c-fos*, за допомогою якої реалізується їх протизапальна та цитопротективна дія. Так, протизапальний ефект сполук селену пов'язаний з їх антиоксидантним механізмом — здатністю впливати на АФК-залежні механізми регуляції активності ядерного

фактора транскрипції NF-κB, приводячи тим самим до зниження експресії IL-1 і TNF-α [321; 322; 323; 324]. Відомо, що надмірне утворення АФК при інфекції може активувати прозапальні сигнальні шляхи за участю IL-1β, IL-6 і TNF-α [325]. Сполуки селену можуть гальмувати ліпополісахарид-індуковану активацію NF-κB і знижувати експресію ЦОГ-2, iNOS [326]. Модуляція фактора транскрипції NF-κB за допомогою сполук Se може посилювати експресію генів і тим самим регулювати синтез ферментів (антиоксидантних, учасників енергетичного обміну, ферментів синтезу глутатіону) [327].

Сполуки селену здатні впливати на експресію білків теплового шоку (HSP70), які обмежують цитотоксичну дію АФК, чинять енерготропну дію, запобігають зниженню заряду мембран мітохондрій і відкриттю мітохондріальної пори [328]. Такі похідні селену, як «Селеназа», Se-цистеїн, Se-метіонін, Se-глутатіон, виявляють виражені нейроцитопротекторні властивості, знижують формування дисфункції мітохондрій і підвищують експресію білків-шаперонів (HSP70) [329].

Мітопротективна дія сполук селену пов'язана з підвищенням експресії GPX4 — єдиного білка з родини глутатіонпероксидаз, який знаходиться у мітохондріях, здатний гальмувати і фероптоз, і мітоптоз [330; 331]. Отримано дані, що наночастинки селену виявляють антибіоплівкову активність і можуть підвищити ефективність антибактеріальної терапії проти пародонтопатогенних бактерій [332; 333]. Тому препарати селену, особливо дозволені в клінічній практиці, такі як «Селеназа», розглядаються на предмет їх потенційної ролі в лікуванні пародонтиту завдяки їх антиоксидантним і протизапальним властивостям.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Експериментальні дослідження

З метою забезпечення біоетичних засад та аспектів фармакологічної безпеки процесу дослідження нами створено та вдосконалено методологію моделювання хронічного генералізованого пародонтиту шляхом трансперитонеальної прооксидантної ін'єкційної терапії (кальцій-дефіцитна прооксидантна модель ХГП) на експериментальній моделі. Забезпечення проведення експерименту виконувалося на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в рамках міжкафедральної співпраці кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології та кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології.

2.1.1 Експериментальні тварини

Дослідження проводилися на достатній кількості тварин, а всі маніпуляції здійснювалися відповідно до Положення про використання тварин у біомедичних експериментах (Страсбург, 1986 р., зі змінами 2010 р.) та «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах» [334; 335]. Комісія ЗДМФУ з біоетики затвердила протоколи та результати експериментального дослідження (Протокол № 3 від 22 березня 2021 року).

Експерименти проведено на 40 білих щурах-самках породи Вістар (*Wistar*) у віці 3 місяців масою 180–210 г, отриманих з розплідника Інституту фармакології та токсикології НАМН України. Термін карантину (акліматизації) для всіх тварин становив 14 діб. Протягом карантину проводили щоденний огляд кожної тварини

(поведінка та загальний стан), а також двічі на добу — спостереження за тваринами у клітках (захворюваність та смертність).

Клітки з тваринами розміщували в окремих приміщеннях. Світловий режим: 12 годин – світло, 12 годин – темрява. Температуру повітря підтримували в межах 19–25 °С, відносну вологість повітря – 50–70 %. Температуру та вологість повітря реєстрували щодня. Був встановлений режим вентиляції, що забезпечує близько 15 об'ємів приміщення за годину. Піддослідні тварини утримувалися на однаковому харчуванні, у звичайних умовах віварію. Тварини були поміщені до полікарбонатних кліток розміром 550×320×180 мм із кришками з оцинкованої сталі розміром 660×370×140 мм та скляними поїлками. У кожній клітці утримували по 5 щурів. Кожна клітка була оснащена етикеткою із зазначенням номера дослідження, виду, статі, номерів тварин та дози. Клітки були розміщені на стелажах згідно з дозовими рівнями та номерами кліток, зазначених на етикетках.

Всім щурам згодовували *ad libitum* стандартний раціон для лабораторних тварин, що постачається фірмою «Phoenix» («Фенікс»), Україна. Вода із міської водопровідної мережі (після зворотного осмосу і стерилізації УФ-випромінюванням) давалася без обмежень. У якості підстилки використовували тирсу вільхи (*Alnus glutinosa*), попередньо оброблену автоклавуванням.

Перед початком експерименту тварини, які відповідали критеріям включення (здоровий зовнішній вигляд, потреба в їжі та воді, рухова активність у межах фізіологічної норми), були випадковим чином розподілені на групи. Під час карантину з експерименту виключали тварин, які не відповідали критеріям: хворих, з уже наявними або супутніми захворюваннями, такими як депресивна поведінка, або тих, хто піддався впливу певних стресорів. Відібрані тварини були зважені, пронумеровані і помічені з використанням розчину діамантового зеленого та поміщені в клітки (по 5 особин у кожній) для акліматизації протягом 7 днів.



Рисунок 2.1 – Навчально-науковий медико-лабораторний центр з віварієм ЗДМФУ. Фотографія зроблена автором.



Рисунок 2.2 – Кімнати для проведення експериментальної частини дослідження. Фотографія зроблена автором.

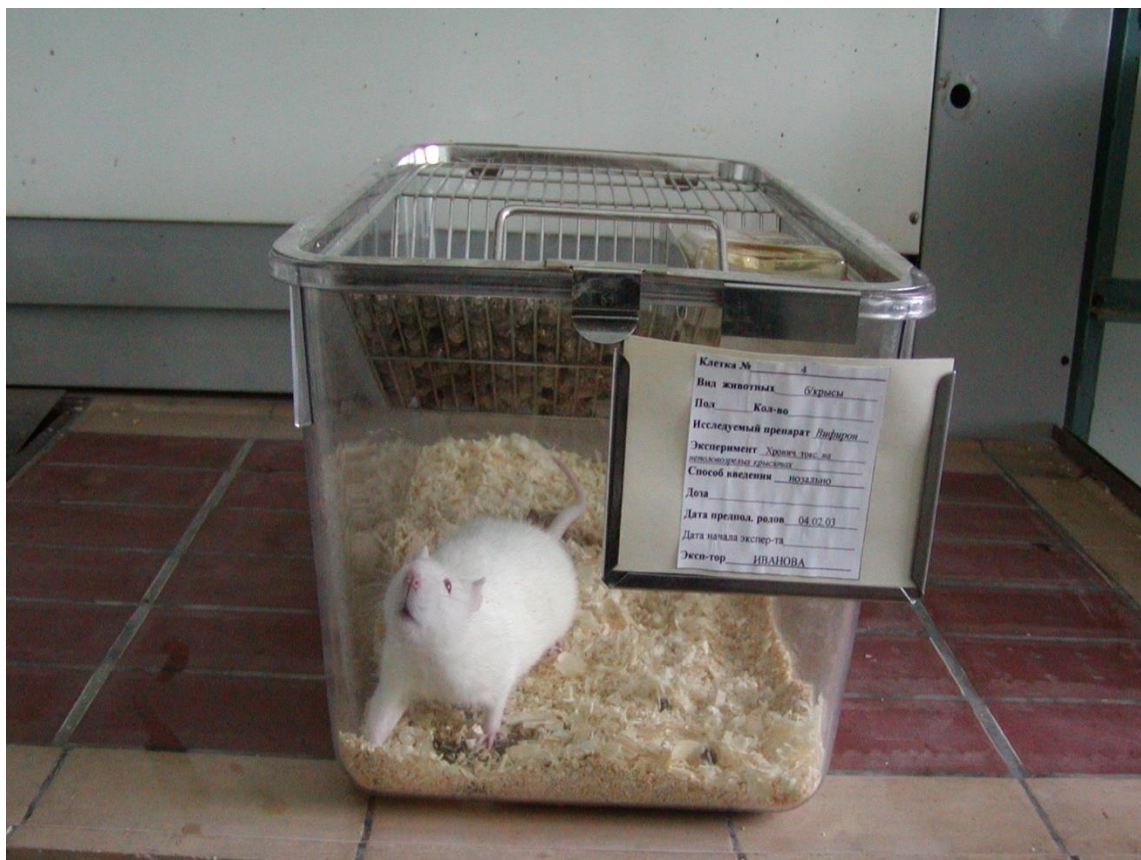


Рисунок 2.3 – Клітка з експериментальними тваринами.

Фотографія зроблена автором.

2.1.2 Модель експериментального ХГП

Експериментальну модель хронічного генералізованого пародонтиту відтворювали протягом 8 тижнів за допомогою прооксидантної кальцій-дефіцитної дієти зі зниженою жувальною функцією. У поїлках для питної води містився 2% розчин ЕДТА, і щодня тваринам вводили прооксидант делагіл (хлорохіну фосфат) у дозі 30 мг/кг у вигляді 0,59% водного розчину [336]. Протягом всього експерименту тварини отримували м'яку, високовуглеводну їжу (хліб з пшеничного борошна вищого ґатунку, незбиране молоко, цукор) за винятком овочів і вітамінів. Тваринам контрольної та основної груп додатково проводили триразову аплікацію суспензії бджолиної отрути в ділянці ясен і передньої частини рота в дозі 2 мг на 100 г маси тіла тварини.

Експериментальну модель пародонтиту вважали повністю сформованою за наявності таких ознак: кровоточивість ясен, рухливість зубів, пародонтальні

кишені глибиною 2 мм і більше. Після формування ХГП тварини отримували досліджувані препарати внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда.

2.1.3 Розподіл експериментальних тварин

Загальна кількість тварин в рамках експериментального дослідження – 40 од.

Тварин розділили на чотири групи по десять тварин у кожній ($n = 10$) залежно від набору маніпуляцій:

Група 1 – здорові тварини (інтактні), отримували фізіологічний розчин (0,9 % NaCl) внутрішньошлунково протягом 30 днів;

Група 2 (контрольна) – після введення хлорохіну фосфату та Трилону Б протягом 8 тижнів отримували 0,9 % NaCl внутрішньошлунково протягом 30 днів;

Група 3 – після введення хлорохіну фосфату і Трилону Б протягом 8 тижнів отримували натрію селеніт пентагідрат у дозі 50 мкг/кг внутрішньошлунково за допомогою атравматичного металевого зонда [337] протягом 30 днів;

Група 4 – після введення хлорохіну фосфату і Трилону Б протягом 8 тижнів отримувала референтний препарат Мексидол у дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково щодня [338] протягом 30 днів.

У роботі використовували препарати: «Селеназа» (Mivolis, Німеччина), «Мексидол» (Мексикор, ПрАТ «Технолог», Україна).

2.1.4 Анестезія

Під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) щури всіх експериментальних груп були виведені з дослідження. Після цього було взято зразки крові з черевної аорти для подальшого аналізу.

2.1.5 Імуноферментний аналіз

Кров брали із черевної аорти шприцом, сироватку відокремлювали

центрифугуванням за температури +4 °C зі швидкістю 1500 об/хв протягом 20 хв на центрифугу Eppendorf 5804R [339].

2.1.6 Метод твердофазного сендвіч-імуноферментного аналізу (ELISA)

Рівень гіпоксія-індукованого фактора-1 α (HIF-1 α) в сироватці крові оцінювали за допомогою методу твердофазного сендвіч-імуноферментного аналізу (ELISA). Використовувався набір *HIF-1 alpha ELISA kit ab275103* (Abcam Limited, Великобританія) відповідно до інструкції.

Рівні білка теплового шоку 70 (HSP70) розраховували за допомогою набору *HSP70 High-Sensitivity StressXpress ELISA Kit #MBS806878* (MyBioSource, Канада) відповідно до інструкції, що додається до набору.

Рівні IL-1 α були розраховані за допомогою тесту *Rat Interleukin 1 α , IL-1 α ELISA Kit #CSB-E08055r* (CUSABIO TECHNOLOGY, США) відповідно до інструкцій, що додаються до наборів.

Вміст TNF- α визначали за допомогою набору *Rat TNF alpha ELISA Kit #ab108913* (Abcam, США) відповідно до інструкцій, що додаються до наборів.

Паралельно проводилося дослідження крові щурів на виявлення інших маркерів запалення та цитопротекції. Метод твердофазного сендвіч-імуноферментного аналізу (ELISA) дозволив проаналізувати такі показники:

Нітротирозин у сироватці крові — використовували набір ELISA (каталожний номер НК 501-02) від Hycult Biotech (Уден, Нідерланди) відповідно до інструкцій.

Активність індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) у сироватці крові — оцінювали за допомогою набору MyBioSource (MyBioSource, Сан-Дієго, Каліфорнія, США, № MBS023874) відповідно до інструкцій.

Активність Cu-Zn-залежної супероксиддисмутази (SOD1) — оцінювали в сироватці крові за допомогою набору *Rat SOD1/Cu-Zn SOD (Sandwich ELISA) ELISA Kit — LS-F4234* від LSbio (Ліннвуд, Вашингтон, США) відповідно до інструкцій.

Активність глутатіонпероксидази-4 — оцінювали в сироватці крові за допомогою *GPX-4 (Rat Glutathione Peroxidase 4, Phospholipid hydroperoxide glutathione) ELISA Kit* від MyBioSource, Inc. (Сан-Дієго, Каліфорнія, США), каталог № MBS934198, використовували відповідно до інструкції.

Ці аналізи проводилися на повнофункціональному аналізаторі для імуноферментного аналізу (SIRIO-S, Seac, Болонья, Італія).



Рисунок 2.4 – Лабораторія імуноферментного аналізу.

Фотографія зроблена автором.

2.1.7 Біохімічні методи

За допомогою стандартизованих біохімічних методик досліджували рівень метаболітів NO (NOx) у крові за допомогою методу Грісса. Сироватку, отриману вищезазначеним способом (1,0 мл), депротейнізували додаванням 100 мкл 0,092 М сульфату цинку та 100 мкл 1 М NaOH, перемішували та залишали на 30–40 хв. Наступним етапом проводили центрифугування при $4000\times g$ протягом 10 хвилин (при 5 °C) за допомогою центрифуги *Eppendorf™ 5430 G* (Гамбург, Німеччина). Потім 100 мкл отриманого супернатанта переносили в лунку мікропланшета і додавали 0,5 мМ хлориду ванадію (III) в кожну лунку для відновлення нітратів до нітритів. Після цього додавали 50 мкМ сульфаніламідів і 0,2 мкМ N-1-(нафтил)етилендіаміну. Загальний об'єм інкубаційної суміші становив 300 мкл. Наступним кроком було інкубування зразків протягом 30 хвилин при 37 °C, після чого вимірювали оптичну щільність при 540 нм. Концентрація NOx визначалася за допомогою лінійної стандартної кривої в діапазоні 0–50 мкмоль/л нітрату натрію. Рівень NOx у тканинах виражався в мкмоль/л. Вимірювання проводилися за допомогою спектрофотометра *Eppendorf BioSpectrometer* (Eppendorf, Hampton, NH, США).

Визначення відновленого та окисленого глутатіону проводили флуориметрично. Метод базується на взаємодії ортофталевого ангідриду з відновленим глутатіоном, що призводить до утворення флуоресцентного комплексу, який виявляють флуориметрично при $E_x/E_m = 340/420$ нм. У пробірку, що містить 2,0 мл 0,5 М фосфатного буфера (pH 8,0), додають 0,1 мл сироватки крові та 0,5 мл 1 % ортофталевого ангідриду. Реакційну суміш змішують та інкубують протягом 5 хвилин, після чого вимірюють флуориметрично при $E_x/E_m = 340/420$ нм.

Для визначення окисленого глутатіону в пробірку, що містить 2,0 мл 0,5 М фосфатного буфера (pH 12,0), додають 0,1 мл сироватки крові. Для маскуванню відновленого глутатіону додають 0,04 мл 0,5 мМ 1-метил-4-вініл-піридину. Реакційну суміш інкубують протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Для

відновлення окисленого глутатіону до зразка додають 0,1 мл відновлювальної суміші (38 одиниць глутатіонредуктази, 7 мг NADPH, розчинених у 20 мл 0,5 М фосфатного буфера рН 7,4). Відновлення проводять протягом 2 хв при 37 °С. Потім додають 0,5 мл ортофталевого ангідриду і проводять флуорометричне вимірювання при $E_x/E_m = 340/420$ нм. Вимірювання проводили на флуоресцентному спектрофотометрі (*Agilent Fluorescence-spectrophotometer*, Santa Clara, CA, USA).



Рисунок 2.5 – Флуоресцентний спектрофотометр (*Agilent Fluorescence-spectrophotometer*, Santa Clara, CA, USA).

2.1.8 Статистичний аналіз даних, отриманих в експерименті

Експериментальні дані були статистично проаналізовані за допомогою програм «StatisticaR for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5, Краків, Польща), «SPSS16.0» та «Microsoft Office Excel 2010». Перед проведенням статистичних тестів ми перевірили результати на нормальність (тести Шапіро-Вілка та Колмогорова-Смирнова). При нормальному розподілі міжгрупові відмінності вважалися статистично значущими на основі параметричного t-

критерію Стюдента. Якщо розподіл не був нормальним, порівняльний аналіз проводився за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Для порівняння незалежних змінних у більш ніж двох вибірках ми застосовували дисперсійний аналіз ANOVA для нормального розподілу та тест Крускала-Уолліса для ненормального розподілу. Для аналізу кореляцій між параметрами ми використовували кореляційний аналіз на основі коефіцієнта кореляції Пірсона або Спірмена. Для всіх типів аналізу відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$ (95%).

Викидами вважалися значення, що відрізняються від середнього M більш ніж на 3 стандартних відхилення (3σ). Оскільки була підтверджена нормальність розподілу даних (за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса), то для виключення екстремальних значень, які знаходяться далеко від середнього значення, проводився тест на викиди за допомогою «правила сигм» або Z -оцінки. Тест заснований на розрахунку стандартного відхилення σ і передбачає, що більшість значень у наборі нормально розподілених даних повинна лежати в межах 3σ від середнього. Значення, які виходять за межі заданого порогу (більше 3 стандартних відхилень), вважалися викидами. При розрахунку використовувався наступний алгоритм:

1. Розраховувалося середнє арифметичне (M).
2. Обчислювалося стандартне відхилення (σ).
3. Для кожного значення набору даних обчислювалося Z -оцінка за формулою:

$$Z = \frac{x_i - M}{\sigma}$$

Визначення викидів: Якщо Z -оцінка будь-якого значення перевищувала встановлений поріг ($|Z| > 3$), то це значення вважалось викидом. Жодних точок даних виключено не було

2.2 Матеріали та методи клінічного дослідження

2.2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп хворих

Метою клінічного етапу перспективного дисертаційного дослідження була клініко-лабораторно-біохімічна оцінка ефективності комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту при включенні антиоксиданту – препарату «Селеназа» (Biosyn Arzneimittel GmbH, Germany) з діючою речовиною натрію селеніт пентагідрат. У цьому дослідженні нами обстежено контингент, що складався із 60 пацієнтів (з них – 35 жінок та 25 чоловіків) з ХГП середнього ступеня тяжкості. Вік пацієнтів варіював від 40 до 65 років. Також додатково було обстежено 30 відносно здорових пацієнтів (інтактний пародонт) під час профілактичного огляду у лікаря-стоматолога.

Критеріями включення особи до групи дослідження були:

1. Наявність клінічного діагнозу: Хронічний генералізований пародонтит середнього або тяжкого ступеня.
2. Вік пацієнта від 40 до 65 років.
3. Наявність інформованої добровільної згоди на пародонтологічне лікування у лікаря-стоматолога.
4. Наявність інформованої добровільної згоди на участь у клінічному дослідженні.

Критеріями виключення особи з групи дослідження були:

1. Наявність загальносоматичного захворювання в стадії декомпенсації.
2. Наявність гострих або загострення хронічних інфекційних, аутоімунних захворювань, гострих алергічних реакцій, онкологічних і психічних захворювань.
3. Тривала гормональна терапія кортикостероїдами та онкозахворювання.
4. Дисфункція паращитоподібних залоз, захворювання гіпофіза та щитоподібної залози.
5. Підвищена індивідуальна чутливість до засобів терапії.
6. Вагітність.
7. Пацієнти з тютюновою залежністю.

8. Відсутність інформованої добровільної згоди на пародонтологічне лікування у лікаря-стоматолога / на участь у клінічному дослідженні.

Відбір, динамічний огляд та мультивекторне лікування пацієнтів з діагнозом «Хронічний генералізований пародонтит середнього/тяжкого ступеня важкості» (ХГП) та інтактним пародонтом були здійснені на базі Спеціалізованого стоматологічного центру Університетської клініки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, а також на клінічній базі кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології ЗДМФУ — Центрі стоматологічної імплантації «Клініка Чертова» (м. Запоріжжя).

Усі пацієнти з ХГП були розподілені на 2 групи: основну і контрольну по 30 осіб у кожній, залежно від комплексної медикаментозної терапії, що була проведена. При включенні пацієнтів у дослідження критеріями відбору служили наявність хронічного генералізованого пародонтиту та добровільної інформованої згоди на обстеження та комплексне лікування у формі уніфікованого документу, що був складений дослідником та науковими керівниками попередньо. Від усіх пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, отримано письмову інформовану згоду з персональним підписом (Мал. 2.6).

У свою чергу, критеріями виключення стали: наявність гострих або загострення хронічних інфекційних захворювань, аутоімунні захворювання, гострі алергічні реакції на компоненти терапії, онкологічні захворювання та хіміотерапія, що проводиться, психічні захворювання, вагітність, тривале лікування гормональними препаратами, захворювання гіпофіза та щитоподібної залози, індивідуальна непереносимість одного чи декількох засобів медикаментозної терапії.

Учасники були проінформовані про свій розподіл до груп, які були рандомізовані та співставні, під час первинного консультативного візиту.

ФОРМА

Інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні

Я, що нижче підписався (лася) (ПІБ) _____
і мешкаю за адресою _____
Згоден (згодна) брати участь у проведенні дослідження за темою:
«Клініко-експериментально обґрунтування актуалізації та вдосконалення концепції лікування хронічного генералізованного пародонтиту шляхом антиоксидантної модуляції механізмів ендогенної цитопротекції».

Я детально проінформований (вана) Сальниковим Валерієм Ігоровичем – аспірантом кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології ЗДМФУ, який проводить дані дослідження, про їх мету, завдання та строки виконання. Я мав (мала) можливість поставити запитання по всім аспектам дослідження. Мені також було надано для ознайомлення Інформаційний лист учасника дослідження.

Отримавши роз'яснення, я повністю згоден (згодна) співпрацювати з дослідником та негайно інформувати його щодо змін мого стоматологічного здоров'я.

Я проінформований (вана) про те, що я можу вийти з дослідження на будь-якому з його етапів, і це не впливатиме на отримання мною медичної допомоги.

Ознайомившись з інформаційним листом, я зрозумів (ла), що дане дослідження не зашкодить моєму фізичному стану.

Я знаю, що інформація про мою участь в клінічному дослідженні залишається суто конфіденційною на підставі відповідних положень:

Закон України «Про захист персональних даних»
Закон України «Про доступ до публічної інформації»

Я згоден з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані, обговорюватися дослідниками, а також представниками уповноважених державних структур із збереженням конфіденційності щодо моїх особистих даних.

Згоду на проведення зазначеного наукового дослідження даю добровільно, без будь-якого натиску з боку лікарів, дослідників чи адміністрації. Вищезазначену добровільну згоду скріплюю власноручним підписом.

«30» 04 2024 р.

«Прочитав і згоден»
«30» 04 2024 р.

Підпис дослідника _____
Підпис учасника _____

Рисунок 2.6 – Х. Зразок персоніфікованої інформованої згоди пацієнта, який погоджується взяти участь у дослідженні.

2.2.2 Рандомізація пацієнтів по групах

Всі пацієнти, що відповідають критеріям включення, будуть рандомізовані в дві групи у співвідношенні. Розподіл пацієнтів у групи лікування проводиться на підставі рандомізаційної схеми, сформованої на основі таблиці випадкових чисел, отриманих за допомогою генерації випадкових чисел програми *MS Excel*. У даному дослідженні буде використана проста рандомізація. Реалізація розробленої схеми рандомізації буде здійснена за допомогою запечатаних

конвертів, на яких буде нанесено рандомізаційний номер.

Рандомізація проводиться тільки після перевірки відповідності пацієнта всім критеріям включення/невключення і підписання форми інформованої згоди. Перевірка відповідності проводиться керівником дослідження. Після включення пацієнта в дослідження і присвоєння йому рандомізаційного номера дослідник повинен взяти конверт з відповідним номером, записати на конверті П.І.Б. учасника і дату включення в дослідження, потім розкрити конверт і розподілити в досліджувану групу, зазначену в конверті. У вкладиші конверта вказується група, до якої він розподілений. Після включення пацієнта в дослідження і присвоєння йому рандомізаційного номера дослідник повинен внести цей номер в історію хвороби/амбулаторну карту, журнал рандомізації. Керівник дослідження веде журнал скринінгу/рандомізації.

2.2.3 Метод сліпої рандомізації

Метод «сліпого» дослідження застосовувався на етапах клінічного обстеження пацієнтів основної та контрольної груп, взяття та аналізу біологічного матеріалу. Клінічне обстеження пацієнтів проводилося по черзі з різними групами, а біологічні зразки нумерувалися від 1 і вище. Команда лікарів і фахівців у галузі клінічної лабораторної діагностики та біохімії, яка проводила ці дослідження, працювала «сліпим» експериментом. До групи доступу входив керівник дослідження.

2.2.4 Біоетичні аспекти дослідження

Дослідження проводилося із дозволу пацієнтів згідно з основними стандартами GCP (1996 р.), Європейською конвенцією з прав людини та біомедицини від 04.04.1997, та відповідно до принципів Гельсінської декларації в її останній редакції, що була ухвалена на 64-й Генеральній Асамблеї Всесвітньої Медичної Асоціації (World Medical Association – WMA), Форталеза, Бразилія,

жовтень 2013 р. [339]. Це дослідження схвалено комісією з біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол №3 від 12.06.2023). Всім пацієнтам до початку дослідження роз'яснювали, що входить в обстеження і комплексну терапію. Усі учасники цього дослідження дали згоду на обробку їх персональних даних.

2.2.5 Обстеження хворих

Для обстеження хворих використовували інструментальні методи з використанням гудзикових градуйованих пародонтальних зондів, прямих і зворотних дзеркал. Виявлені ознаки прогресуючого запалення в тканинах пародонта оцінювали за індексом кровоточивості Mühlemann (1975) у модифікації Qoyel (PBI – papilla bleeding index). Стан тканин пародонта оцінювали за допомогою індексу гігієни (ГІ), індексу S. Ramfjord (1959). Інтенсивність запального процесу в пародонті визначали за допомогою індексу РМА за Parma у відсотках (1960). Глибину пародонтальних кишень (Periodontal Pocket Depth, PPD) оцінювали, вимірюючи гудзиковим градуйованим зондом пародонтальну кишеню мезіобукально, дистобукально і в центрі букальної та язикової поверхні зуба. При цьому за глибину пародонтальної кишені брали відстань між вільним краєм ясен і нижньою частиною ясенної борозни, розраховуючи середню глибину патологічної кишені для кожного зуба [340; 341; 342; 343].

Оцінку рухливості зубів за шкалою Міллера (Miller) у модифікації Fleszar T.J. et al. (1980) проводили з метою виявлення клінічних ознак запально-дистрофічного ураження пародонта, включаючи рухливість зубів, глибину клінічної кишені з використанням наступних критеріїв (балів):

- 0 – немає змін і запалення;
- 1 – легкий гінгівіт (запалення ясен не охоплює площу цервікального відділу зуба);
- 2 – гінгівіт без пошкодження прикріпленого епітелію (клінічна кишеня не визначається);

4 – зникнення замикальних кортикальних пластинок на вершинах альвеолярного відростка за рентгенограмою;

6 – гінгівіт з утворенням клінічної кишені, порушення функції немає, зуб не рухливий;

8 – виражена деструкція всіх тканин пародонта, зуб рухливий, може бути зміщений.

Стан пародонта оцінювали у кожного наявного зуба. У сумнівних випадках ставили найвищу з можливих оцінок. Для розрахунку індексу отримані оцінки складали і ділили на кількість наявних зубів за формулою: індекс дорівнює сумі оцінок кожного обстеженого зуба, поділеної на кількість зубів у кожного обстеженого пацієнта. Значення індексу оцінювали наступним чином: 0,1–1,0 – легкий ступінь патології пародонта; 1,5–4,0 – середній ступінь патології пародонта; 4,0–8,0 – важкий ступінь патології пародонта.

Індекс деструкції кісткової тканини пародонта за Fuch. За оглядовою рентгенограмою (ортопантомограмою) визначали ступінь деструкції кісткової тканини в ділянці досліджуваних зубів, яку виражали в балах:

4 бали – відсутність резорбції альвеолярного відростка щелепи (альвеолярної частини щелепи – для нижньої щелепи);

3 бали – резорбція кістки до 1/3 довжини кореня зуба;

2 бали – резорбція кістки до 2/3 довжини кореня зуба;

1 бал – резорбція кістки більше 2/3 довжини кореня зуба;

0 балів – зуб поза кістковою основою або його відсутність, викликана патологією пародонта.

Обчислення індексу проводять за формулою:

$$\frac{(n \times 0) + (n \times 1) + (n \times 2) + (n \times 3)}{(n \times 4)}$$

Референсні значення для подальшої індексної оцінки досліджуваної патології пародонта в основній і контрольній групах отримані при обстеженні інтактної групи ($n = 26$), розраховані без урахування гендерних відмінностей [344; 345].

Рентгенологічне дослідження проводили на базі рентгенологічного відділення «Університетська Клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету з використанням комп'ютерного томографа експертного класу *Acteon X-MIND Trium* (Італія) (рис. 2.7).



Рисунок 2.7 – Комп'ютерний томограф експертного класу Acteon X - MIND Trium (Італія).

На ортопантограмі візуалізували зубний ряд, визначали стан кісткової тканини верхньої та нижньої щелеп, визначали наявність або відсутність кортикальної пластинки, встановлювали величину резорбції міжзубних перетинок, визначали тип резорбції альвеолярного відростка (горизонтальний, вертикальний, змішаний), наявність або відсутність вогнищ остеопорозу або остеосклерозу.

2.2.6 Методи комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту в контрольній та основній групах

Всім обстеженим хворим основної та контрольної груп з ХГП призначали розроблений комплексний план терапії, що включав навчання раціональній гігієні порожнини рота, індивідуальну та професійну гігієну порожнини рота, місцеві протизапальні засоби (полоскання, ротові ванночки розчинами антисептиків, ясенні лікувальні пов'язки з препаратом «Пектодент»), гель для ясен з прополісом, вектор-терапію (на етапах підтримуючої терапії), закритий (при пародонтальних кишнях глибиною менше 5 мм) і відкритий кюретаж (при пародонтальних кишнях глибиною більше 5 мм), клаптеві операції, за показаннями – фрагментарне шинування з використанням адгезивних шинуючих конструкцій.

Хворим основної групи додатково до проведеної комплексної терапії призначали «Селеназу» протягом перших 10 діб (5 разів) вводили за допомогою інтраорального двощелепного трансгінгівального електрофорезу (50 мкг/добу), а потім у тій же дозі внутрішньо протягом 20 діб. Для проведення лікарського електрофорезу використовується апарат «ЗАПОВІТ» ПОТОК-01М ТОВ «БІОМЕД» (Україна). 50 мкг селенази розчиняли в 10–15 мл фізіологічного розчину з додаванням 0,5 М фосфатного буфера, рН 6,8, і ним змочували прокладки. Використовують ясенні електроди, препарат знаходиться на негативному полюсі. Методика накладання поперечна сегментарна з використанням ясенних електродів. Електроди – типу «Jumper cables» + одноразові вуглепаперові струмопровідні прокладки. Сила струму 5 мА, курс лікування 5 процедур по 15 хв через день (рис. 2.8).

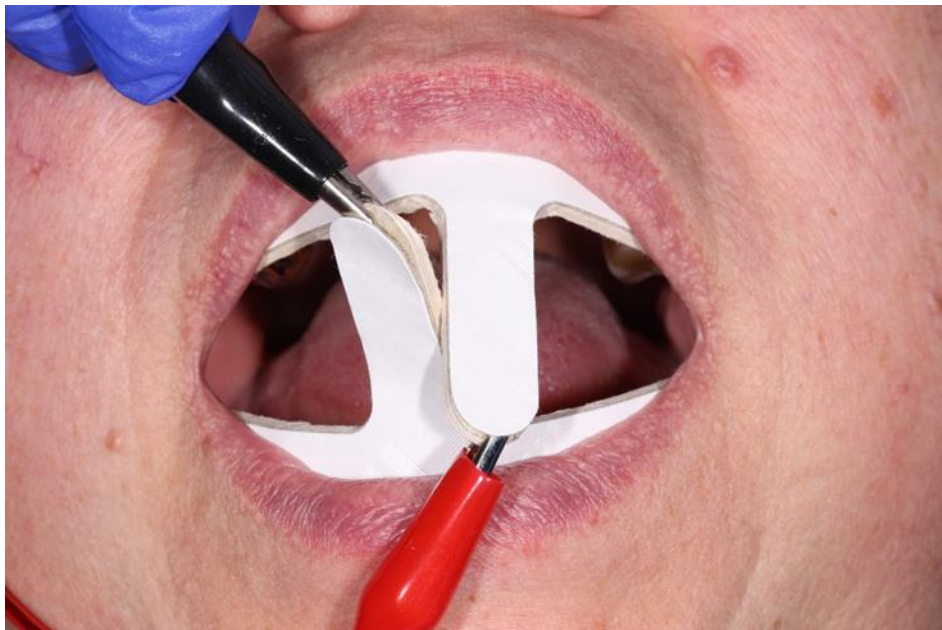


Рисунок 2.8 – Проведення електрофорезу.

2.2.7 Забір крові та приготування біологічного матеріалу

До початку лікування і після закінчення курсу лікування у всіх пацієнтів основної та контрольної групи, а також у відносно здорових пацієнтів брали кров з ліктьової вени.

Для виділення лімфоцитів 5 мл крові поміщали в пробірку з антикоагулянтом ЕДТА (18,0 мг) на 10 мл. Після перемішування додавали розчин Хенкса (без Ca^{2+} і Mg^{2+}) у співвідношенні 1:1 ($t = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$). За допомогою піпетки акуратно накладали розведену кров на градієнт *Ficoll-Paque* з питомою густиною $1,077\text{ г/см}^3$, де в пробірці об'єм градієнта становить 2,5–3 мл, а об'єм накладеної розведеної крові становить 6–7 мл. Центрифугували при 2000 об/хв протягом 20 хв ($t = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$) на центрифугі.

Після цього кров розділялася на 4 окремі фракції:

1. Перша фракція — на дні пробірки, містить гранулоцити, тромбоцити, еритроцити і уламки клітин крові.
2. Друга фракція — це розчин фікол-урографіну.
3. Третя фракція — розташована над градієнтом, являє собою суспензію лімфоцитів.

4. Четверта фракція — плазма.

Шар лімфоцитів обережно збирали і розбавляли розчином Хенкса (без Ca^{2+} і Mg^{2+}) у співвідношенні 1:5 і центрифугували 5 хв при 1500 об/хв. Потім надосадову рідину видаляли, а отриманий осад ресуспендували в розчині Хенкса (без Ca^{2+} і Mg^{2+}) з використанням лізуючого розчину (114 мМ NH_4Cl ; 7,5 мМ KHCO_3 ; 100 мкМ EDTA) у співвідношенні 1:4 з метою видалення еритроцитів, що залишилися, шляхом лізування. Центрифугували при 1500 об/хв 5 хв ($t = 22\text{ }^\circ\text{C}$) на центрифугі *Eppendorf-5804R* (Eppendorf, США) (рис. 2.9). Після триразового використання лізуючого розчину осад суміші лімфоцитів використовувався для біохімічних досліджень. Для біохімічних та імуноферментних досліджень використовували також плазму.



Рисунок 2.9 – Центрифуга Eppendorf-5804R (Eppendorf, США).

2.2.8 Біохімічні дослідження

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) визначали в лімфоцитах крові на біохімічному аналізаторі *ACCENT-200*, Польща, з використанням діагностичних наборів виробництва фірми *Cormay* (Польща) (рис. 2.10).



Рисунок 2.10 – Біохімічний аналізатор ACCENT-200, Польща.

Принцип методу: використовуючи НАДН, ЛДГ каталізує перетворення пірувату. Швидкість зміни оптичної щільності НАДН при 340 нм прямо пропорційна активності ЛДГ.

Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) визначали у виділеній суміші лімфоцитів за допомогою набору *Succinate Dehydrogenase Activity Assay Kit (Colorimetric)* (кат. №: ab228560, Abcam Company, Велика Британія). Принцип методу: СДГ перетворює сукцинат у фумарат і переносить електрон на штучний акцептор електронів, який змінює колір з синього на безбарвний, і зниження оптичної щільності при 600 нм відповідало активності СДГ.

Активність GPX визначали за допомогою набору *Glutathione Peroxidase Assay Kit (Colorimetric)* (кат. №: ab102530, Abcam Company, Великобританія) в плазмі крові. Принцип методу: Активність ГПР визначали за зниженням НАДФН при 340 нм, що відповідає швидкості утворення окисленого глутатіону з відновленого глутатіону в пробі.

Активність GSR визначали в плазмі крові. Принцип методу: визначення активності ГР базується на вимірюванні швидкості окислення NADPH, яка реєструється спектрофотометрично за зменшенням оптичної щільності при довжині хвилі 340 нм [346]. Реєстрацію оптичної щільності проводили на спектрофотометрі *Eppendorf BioSpectrometer* (США).

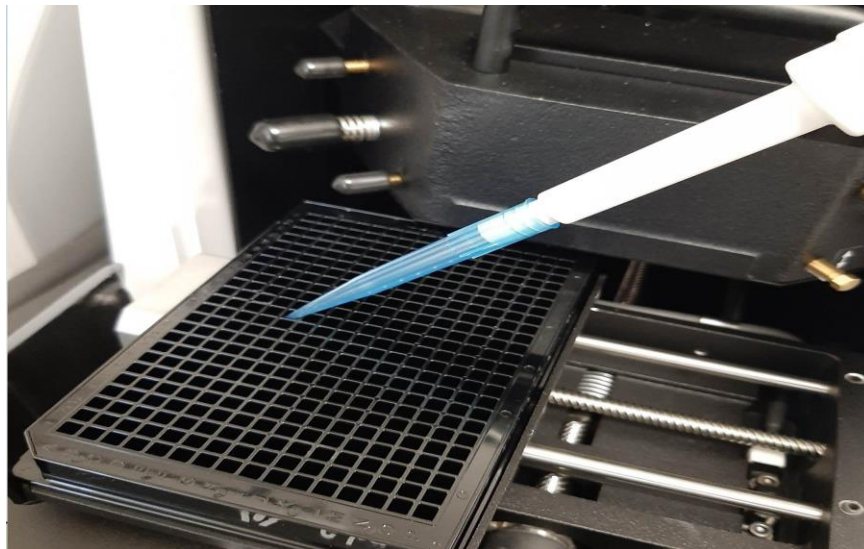


Рисунок 2.11 – Спектрофотометр Eppendorf BioSpectometr (США).

2.2.9 Імуноферментний аналіз

Ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) визначали в плазмі крові імуноферментним методом за допомогою набору *ELISA Kit for Endothelial NOS (eNOS)* № кат. SEA868Hu (Cloud-Clone Corporation, США).

Індуцибельну NO-синтазу (iNOS) визначали в плазмі крові імуноферментним методом за допомогою набору *ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (NOS2)* № кат. HEA837Hu (Cloud-Clone Corporation, США).

Нітритрозин визначали в плазмі крові імуноферментним методом за допомогою набору *ELISA Kit for Nitrotyrosine (NT)* № кат. CEB863Ge (Cloud-Clone Corporation, США).

Металопротеїназу-2 (MMP-2) визначали в плазмі крові за допомогою набору *Human MMP-2 ELISA Kit* кат. № KE00077 (Proteintech, Germany).

Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі *Immunochem-2200*, США.

Концентрацію HIF-1 α визначали в плазмі крові з використанням методу твердофазного імуноферментного аналізу ELISA: *Human HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha) ELISA Kit # E-EL-H6066* (Elabscience, USA) відповідно до інструкцій, що додаються до наборів.

Концентрацію білка теплового шоку HSP70 визначали імуноферментним методом у плазмі крові, використовуючи набір *HSP-70 ELISA kit: Human Heat Shock Protein 70 ELISA Kit # MBS760396* (MyBioSource, Canada) відповідно до інструкцій, що додаються до наборів.

Вміст IL-1 β визначали в плазмі крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу методом ELISA з використанням набору *Human IL-1 β ELISA Kit # RAB0273* (Merck KGaA, Дармштадт, Німеччина) відповідно до інструкцій, що додаються до наборів.

Вміст TNF- α визначали в плазмі крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу методом ELISA з використанням тест-набору *Human TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA # E-EL-H0109* (Elabscience, USA) відповідно до інструкцій, що додаються до наборів.

Ці аналізи проводилися на повнофункціональному планшетному імуноферментному аналізаторі (*SIRIO-S*, Seac, Italy) (рис. 2.12).



Рисунок 2.12 – Повнофункціональний планшетний імуноферментний аналізатор (*SIRIO-S*, Seac, Italy).

2.2.10 Статистичний аналіз

Результати дослідження піддавали статистичній обробці із застосуванням дисперсійного аналізу, критерію Фрідмана – непараметричного аналога дисперсійного аналізу повторних вимірювань для порівняння декількох залежних вибірок, критерію Хі-квадрат Пірсона, параметричного критерію множинних порівнянь Ньюмена-Кейсла в програмі «Primer of Biostatistics 4.03» для Windows.

Результати додатково оброблені методами варіаційної статистики із застосуванням базових вимог критеріїв t для незалежних і парних вимірювань, коефіцієнтів кореляції та рівнянь регресії. Решту цифрових даних обробляли методом варіаційної статистики за Фішером-Стьюдентом у програмі Primer of Biostatistics 4.03 для Windows. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Аналіз потужності проводився *A priori* – за результатами пілотного дослідження. Рівень значущості α був прийнятий 0,05, а помилка другого роду β – 0,2. Таким чином, передбачалося, що потужність критерію $1 - \beta$ буде дорівнювати 0,8.

За Первинну Кінцеву Точку в розрахунках обсягу вибірки був взятий показник Глибини пародонтальних кишень (PPD), мм, а за Мінімальний Клінічно Значущий Ефект Δ – його зміна після лікування. Вибір цього показника ефекту обумовлений тим, що PPD є ключовим інтегративним показником тяжкості пародонтиту і може свідчити про значне руйнування кістки і високий ризик втрати зубів. PPD в сукупності з резорбцією кісткової тканини і рухливістю зубів дозволяють визначити стадію і прогноз пародонтиту, а також ефективність лікування. Крім того, в проведеному пілотному дослідженні було показано, що це показник з найбільшою міжіндивідуальною варіабельністю σ . Для інших показників стандартне відхилення σ було меншим, що передбачає менший обсяг вибірки.

Розрахунок розміру вибірки виконувався за формулою:

$$n \approx 2 \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}, \text{ де } z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96 - \text{критичне значення для рівня значущості}$$

0,05;

$z_{1-\beta} = 0,84$ критичне значення для потужності $1-\beta=0,8$

$$n \approx 2 \frac{(1,96 + 0,84)^2 0,9^2}{0.65^2} \approx 30$$

Для перевірки потужності отриманого ефекту проведеного дослідження Post hoc при обсязі вибірки $n=30$, було розраховано d Коена за формулою:

$d = \frac{M_1 - M_2}{S_{pooled}}$, де $M_1 - M_2$ – різниця середніх, S_{pooled} – об'єднане стандартне відхилення.

$$d = \frac{3.87 - 1.98}{0.95} \approx 1.99 > 0,8$$

Значення 1,99 коефіцієнта Коена d свідчить про великий ефект, а значить і про достатній обсяг вибірки.

Крім того, в програмі G Power 3.1.9.7 була розрахована потужність, при помилці першого роду 0,05, обсязі вибірки $n=30$, і розмірі ефекту Коена $d=1.99$ (рис. 2.13).

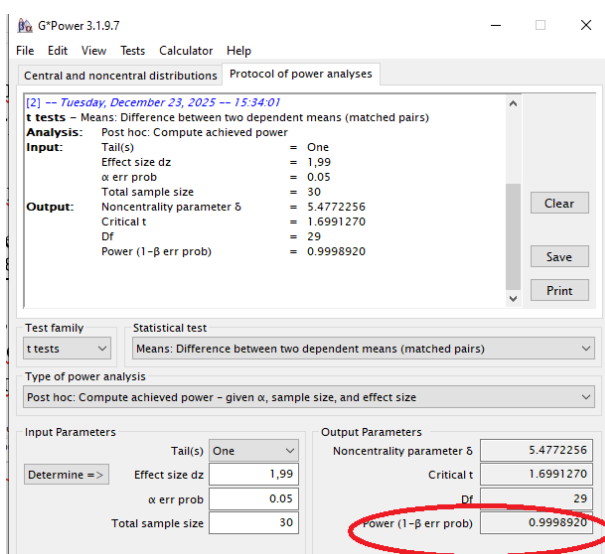


Рисунок 2.13 – Величина потужності 0,99 свідчить про те, що розмір вибірки $n=30$ у цьому дослідженні дозволяє виявити ефект при помилці першого роду 0,05.

РОЗДІЛ 3

ДОКЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТУ СЕЛЕНАЗИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ

Пошук нових шляхів підвищення ефективності лікування запально-деструктивних захворювань пародонта залишається актуальним завданням сучасної експериментальної та клінічної стоматології. У цьому контексті даний розділ фокусується на обґрунтуванні доцільності використання препарату «Селеназа» як засобу патогенетичної корекції хронічного генералізованого пародонтиту. Дослідження спрямоване на глибокий аналіз механізмів реалізації терапевтичної дії селенвмісного засобу, зокрема оцінку його здатності модулювати інтенсивність запальної реакції, впливати на процеси вільнорадикального окислення та активувати системи ендогенної цитопротекції в умовах експериментальної патології. У розділі наведено результати порівняльного аналізу динаміки клінічних проявів, а також молекулярних та біохімічних маркерів (прозапальних цитокінів, білків теплового шоку, ферментів антиоксидантного захисту, метаболітів оксиду азоту) під впливом курсового введення «Селенази» та референс-препарату «Мексидол». Отримані дані дозволяють оцінити переваги використання селенвмісних сполук для відновлення метаболічного гомеостазу та пригнічення деструктивних процесів у тканинах пародонта порівняно зі стандартною антиоксидантною терапією.

3.1 Вплив курсового введення препарату «Селеназа» на показники запалення та ендогенної цитопротекції в умовах хронічного експериментального пародонтиту (ХГП)

Нашими дослідженнями виявлено, що моделювання ХГП призводило до типових проявів захворювання: кровоточивості, гіперемії, набряку ясен,

рухливості зубів. Глибина пародонтальної кишені становила 8 мм. У щурів з експериментальним ХГП, які отримували курсом в лікувальному режимі «Селеназу» в разовій дозі 50 мкг/кг, спостерігався виражений терапевтичний ефект — значне зменшення розмірів пародонтальної кишені до 4,6 мм і значне зниження кровоточивості та набряклості.

Курсове призначення щурам з ХГП «Мексидолу» в разовій дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково мало менш виражений терапевтичний ефект у порівнянні з групою, яка отримувала «Селеназу» (табл. 3.1). У тварин цієї групи зберігався набряк ясен, але він за розміром був менший, ніж у групі контролю; кровоточивість при зондуванні пародонтальної кишені гудзиковим зондом зберігалася, глибина кишені становила 6 мм, рухливість зубів зберігалася.

Проведені молекулярні дослідження крові щурів контрольної групи (ХГП без лікування) виявили значне підвищення (у кілька разів) концентрації прозапальних цитокінів — $\text{TNF-}\alpha$ ($p < 0,05$) та $\text{IL-1}\beta$ ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактною групою. Отримані результати свідчать про виражений запальний процес у пародонті в умовах відтворення даної моделі ХГП.

Курсове введення щурам з ХГП «Селенази» призводить до зниження $\text{TNF-}\alpha$ на 65,9 % ($p < 0,05$) та $\text{IL-1}\beta$ на 44,6 % ($p < 0,05$) порівняно з групою нелікованих тварин. Введення щурам з ХГП «Мексидолу» призводило до зниження концентрації $\text{TNF-}\alpha$ на 36,3 % ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю, не впливаючи при цьому на концентрацію $\text{IL-1}\beta$. Як видно з даних у таблиці 3.1, «Селеназа» за ступенем зниження $\text{TNF-}\alpha$ перевершувала «Мексидол» ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Вплив селенази та референс-препарату мексидолу на концентрацію маркерів запалення в крові щурів з ХГП

Досліджувані показники	Інтактна група (n = 10)	ХГП (контроль) (n = 10)	ХГП + мексидол, (n = 10)	ХГП+ селеназа (n = 10)
Глибина ясенної кишені, мм	0	8,0±0,43 ¹	6,0±0,93 ^{1*}	4,6±0,69 ^{1*}
TNF- α , нг/мл	0,112±0,053	0,907±0,107 ¹	0,577±0,03 ^{*1}	0,33±0,02 ^{*1#}
IL-1 β , нг/мл	0,13±0,014	0,56±0,109 ¹	0,397±0,06 ¹	0,31±0,028 ^{*1}

Примітка: * – p<0,05 по відношенню до групи контролю (ХГП);

¹ – p<0,05 по відношенню до групи інтакту;

– p<0,05 по відношенню до групи тварин з ХГП, які отримували мексидол

Таблиця 3.2 – Вплив селенази та референс-препарату мексидолу на концентрацію маркерів цитопротекції в крові щурів з ХГП

Досліджувані показники	Інтактна група (n = 10)	ХГП (контроль) (n = 10)	ХГП + мексидол (n = 10)	ХГП+ селеназа (n = 10)
HSP ₇₀ , ng/ml	17,4±0,82	24,2±1,32 ¹	27,0±4,1 ¹	41,4±4,22 ^{*1#}
HIF-1 α , пг/мл	1874,1±121,1	2761,2±117,1 ¹	3117,5±112,3 ^{*1}	3778,3±109,2 ^{*1#}

Примітка: * – p<0,05 по відношенню до групи контролю (ХГП);

¹ – p<0,05 по відношенню до групи інтакту;

– p<0,05 по відношенню до групи тварин з ХГП, які отримували мексидол

Аналізуючи дані, представлені в таблиці 3.2, що характеризують показники ендогенної цитопротекції, а саме концентрацію HIF-1 α та HSP70, було встановлено наступне. Концентрація HSP70 у сироватці крові щурів з ХГП була вищою за значення інтактних тварин у 1,4 раза, а концентрація HIF-1 α — на 47,3 % вищою порівняно з інтактом. Отримані результати свідчать про активацію механізмів ендогенної цитопротекції у відповідь на запалення у тварин з даною

моделлю ХГП (рис. 3.1). Курсове введення щурам з ХГП «Селенази» призводило до підвищення HIF-1 α на 36,8 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками контролю та підвищення HSP70 на 71,0 % порівняно з контрольною групою і в 2,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою інтакту. Це свідчить про значний вплив препарату на HSP70-залежні механізми ендогенної цитопротекції.

Введення «Мексидолу» призводило до підвищення HIF-1 α на 12,9 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем, не впливаючи при цьому на концентрацію HSP70 у крові щурів з ХГП.

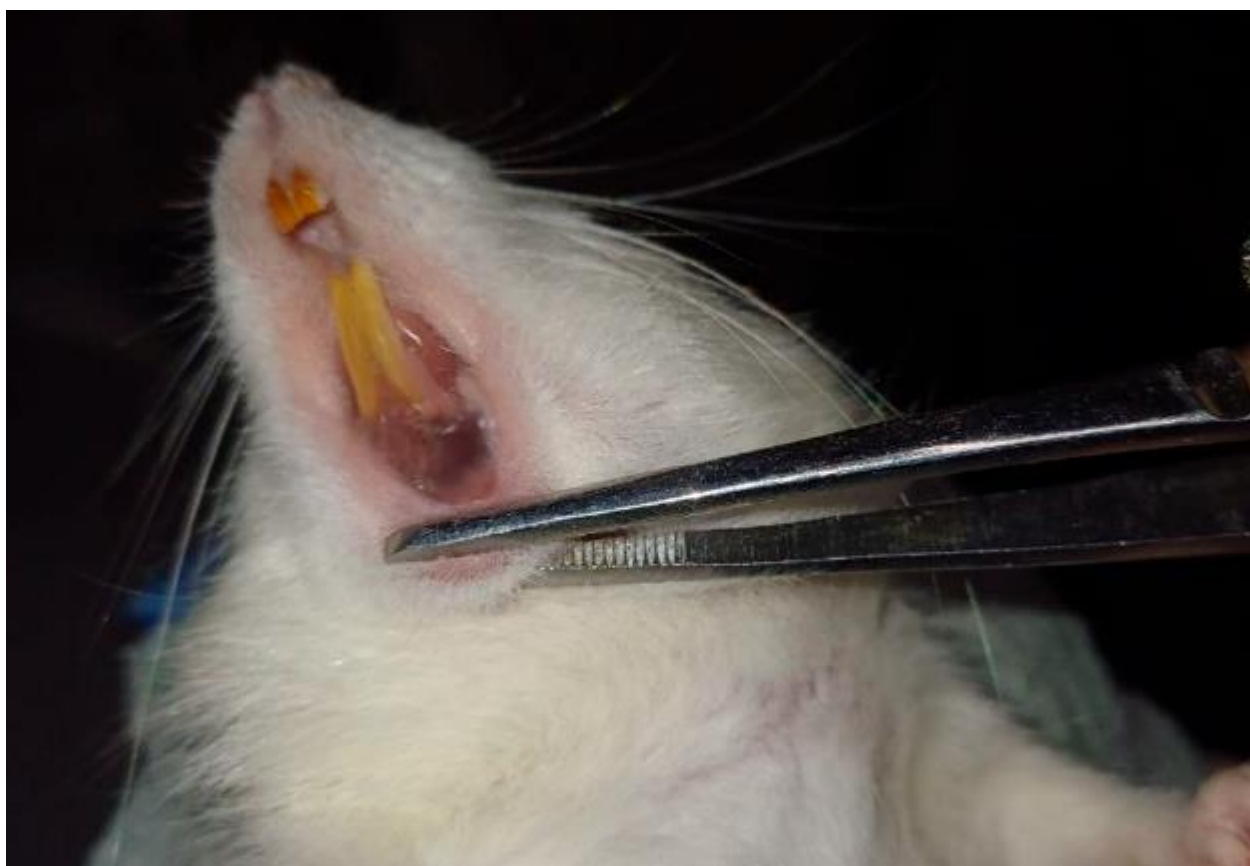


Рисунок 3.1 – Щури контрольної групи (ХГП без лікування) на 45-й день спостереження – кровотеча, гіперемія, набряк ясен, рухливість зубів, наявність глибоких пародонтальних кишень. Фотографія зроблена автором.

3.2 Вплив курсового введення Селенази на молекулярні показники антиоксидантної системи та оксидативного стресу в умовах хронічного експериментального пародонтиту (ХГП)

Нашими дослідженнями виявлено, що моделювання ХГП призводило до типових проявів захворювання: кровоточивості, гіперемії, набряку ясен, рухливості зубів. Глибина пародонтальної кишені становила 8 мм. У щурів з експериментальним ХГП, які отримували курсом в лікувальному режимі «Селеназу» в разовій дозі 50 мкг/кг, спостерігався виражений терапевтичний ефект — значне зменшення розмірів пародонтальної кишені до 4,6 мм і значне зниження кровоточивості та набрякlostі. Курсове призначення щурам з ХГП «Мексидолу» в разовій дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково мало менш виражений (порівняно з групою, яка отримувала «Селеназу») терапевтичний ефект. У тварин цієї групи зберігався набряк ясен, але він за розміром був менший, ніж у групі контролю; кровоточивість при зондуванні пародонтальної кишені гудзиковим зондом зберігалася, глибина пародонтальної кишені становила 6 мм, рухливість зубів зберігалася.

Проведені молекулярні та біохімічні дослідження крові щурів контрольної групи (ХГП без лікування) виявили значне зниження концентрації антиоксидантних ферментів: GPX-4 на 65,5 % і Cu/Zn-залежної супероксиддисмутази (Cu/Zn-SOD) на 37,4 %, а також зниження концентрації відновленого глутатіону на 52,5 % і підвищення його окисленої форми на 132 % ($p < 0,05$). Подібні порушення антиоксидантної системи крові тварин з ХГП протікали на тлі активації оксидативного стресу — підвищення рівня нітротирозину у 4,3 раза, iNOS у 2,3 раза і NO-метаболітів на 78,4 % ($p < 0,05$). Таким чином, моделювання ХГП за даною методикою призводило до значної активації оксидативного стресу (табл. 3.3 та 3.4).

Таблиця 3.3 – Молекулярні показники нітрозативного стресу та антиоксидантної системи в крові тварин з експериментальним ХГП і на тлі застосування фармакологічних засобів

Досліджувані показники	Інтактна група (n = 10)	ХГП (контроль) (n = 10)	ХГП+селеназа (50 мкг/кг) (n = 10)	ХГП + мексидол, (250 мг/кг) (n = 10)
Глибина пародонтальної кишені, мм	0	$8,0 \pm 0,43^1$	$4,6 \pm 0,69^1 *$	$6,0 \pm 0,93^1 *$
Нітротирозин, нг/мл	$50,5 \pm 3,7$	$217,7 \pm 15,2^1$	$123,7 \pm 10,8^{*1\#}$	$167,5 \pm 9,7^{*1}$
iNOS, нг/мл	$32,7 \pm 2,55$	$76,4 \pm 5,12^1$	$63,7 \pm 6,12^{*1}$	$72,3 \pm 5,45^1$
GPX-4, пг/мл	$48,7 \pm 2,33$	$17,7 \pm 1,28^1$	$39,2 \pm 4,12^{*1\#}$	$21,8 \pm 2,02^1$
Cu/ZnSOD, пг/мл	$88,5 \pm 7,44$	$55,4 \pm 3,4^1$	$77,8 \pm 5,25^{*1\#}$	$62,8 \pm 4,52^1$

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю (ХГП);

¹ – $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту;

– $p < 0,05$ по відношенню до групи тварин з ХГП, які отримували мексидол

Курсове призначення в лікувальному режимі щурам з ХГП «Селенази» внутрішньошлунково в разовій дозі 50 мкг/кг мало значний вплив на молекулярні та біохімічні показники антиоксидантної системи та нітрозативного стресу (табл. 3.3 та 3.4).

Так, у крові тварин цієї групи концентрація нітротирозину була на 43,1 % нижчою, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Також знижувалася концентрація iNOS і NOx на 16,6 % і 26,8 % відповідно ($p < 0,05$). Введення щурам з ХГП «Селенази» мало позитивний вплив на експресію антиоксидантних ферментів і глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи крові. Так, значення Cu/Zn-SOD підвищилися в порівнянні з контрольними на 40,4 % ($p < 0,05$).

«Селеназа» мала виражену стимулювальну дію на глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи щурів з ХГП — значення GPX-4 в сироватці крові

підвищилися в порівнянні з контрольними у 2,2 раза ($p < 0,05$), а рівень відновленого глутатіону підвищився на 90 % ($p < 0,05$) при паралельному зниженні концентрації його окисленої форми на 53,5 % в крові щурів з ХГП ($p < 0,05$).

Введення як лікарського засобу щурам з ХГП «Мексидолу» мало достовірний вплив лише на показник нітротирозину. «Мексидол» також підвищував концентрацію відновленого глутатіону в крові щурів з ХГП ($p < 0,05$). Однак за ступенем впливу на показники нітрозативного стресу та антиоксидантної системи він поступався «Селеназі» за впливом на такі показники в крові щурів з ХГП, як GPX-4, Cu/Zn-SOD, нітротирозин, GSH, GSSG ($p < 0,05$) (табл. 3.3 та 3.4).

Таблиця 3.4 – Біохімічні показники нітрозативного стресу та антиоксидантної системи в крові тварин з експериментальним ХГП та на тлі застосування фармакологічних засобів

Досліджувані показники	Інтактна група (n = 10)	ХГП (контроль) (n = 10)	ХГП+ селеназа (50 мкг/кг) (n = 10)	ХГП + мексидол, (250 мг/кг) (n = 10)
NO Метаболіти (NOx), $\mu\text{mol/L}$	6,5 $\pm$ 0,47	11,2 $\pm$ 1,2 ¹	8,2 $\pm$ 0,5* ¹	10,4 $\pm$ 1,7 ¹
GSH, мкмоль/л	678,5 $\pm$ 45,0	321,8 $\pm$ 21,2 ¹	611,5 $\pm$ 27,2* [#]	419,4 $\pm$ 21,4*
GSSG, мкмоль/л	38,1 $\pm$ 2,8	88,5 $\pm$ 6,28 ¹	41,1 $\pm$ 3,7* [#]	77,1 $\pm$ 5,2 ¹

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю (ХГП);

¹ – $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту;

[#] – $p < 0,05$ по відношенню до групи тварин з ХГП, які отримували мексидол

Отримані результати характеризують селеназу як високоефективний антиоксидантний засіб.

Резюме

1. Моделювання у щурів ХГП шляхом 8-тижневого введення прооксиданту делагілу та додаванням води ЕДТА призводило до типових проявів захворювання: кровоточивість, гіперемія, набряк ясен, рухливість зубів, формуванню ясенної кишені до 8 мм на тлі підвищення в крові маркерів запалення (TNF- α IL-1 β), а також молекулярних маркерів (HIF-1 α і HSP70), що свідчать про гомеостатичну відповідь пародонту у відповідь на запалення і подальшу гіпоксію (Фактора, індукованого гіпоксією - HIF-1 α і білка теплового шоку - HSP70).

2. Курсове призначення щурам з ХГП похідного селену - Селенази (50 мкг/кг) в лікувальному режимі призводить до поліпшення клінічної картини захворювання - значне зменшення розмірів ясенної кишені до 4,6 мм і значне зниження кровоточивості та набрякlostі на тлі зниження в крові маркерів запалення TNF- α на 65,9% ($p < 0,05$) та IL-1 β на 44,6% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою нелікованих тварин.

3. Введення селенази призводило і до підвищення HIF-1 α на 36,8% ($p < 0,05$) порівняно з показниками контролю і підвищення HSP70 на 71,0% порівняно з контрольною групою і в 2,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою інтакту. Що свідчить про значний вплив препарату на HSP70 - залежні механізми ендогенної цитопротекції.

4. Курсове введення тваринам з ХГП в лікувальному режимі препарату селену Селенази (50 мкг/кг) призводить до зменшення ясенної кишені до 4,6 мм і практично повної відсутності кровоточивості та набрякlostі.

5. Курсове введення тваринам з ХГП препарату селену Селенази (50 мкг/кг) призводило до зниження експресії iNOS на 16,6 % ($p < 0,05$), концентрації нітротирозину на 43,1% і NOх на 26,8% ($p < 0,05$) у в крові тварин.

6. Курсове введення тваринам з ХГП препарату селену Селенази (50 мкг/кг) призводило до підвищення концентрації відновленого глутатіону на 90% ($p < 0,05$), експресії глутатіопероксидази -4 (GPx4) в 2,2 рази ($p < 0,05$), Cu/ZnSOD на 40,4 % ($p < 0,05$) в крові тварин.

7. За впливом на досліджувані показники в умовах ХГП Селеназа достовірно перевершувала референс-препарат Мексидол ($p < 0,05$)

8. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням подальшого вивчення препарату селену Селенази з метою можливого його застосування в комплексній медикаментозній терапії хронічного генералізованого пародонтиту.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Salnykov, V., Belenichev, I., & Samura, I. (2024). The effect of Selenase on inflammatory and cytoprotective markers in experimental chronic generalized periodontitis. Biomedical and Pharmacology Journal, 17(3), 1637–1643. <https://doi.org/10.13005/bpj/2993> *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку).*

2. Salnykov, V., Belenichev, I., Makyeyeva, L., Skoryna, D., Oksenych, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Antioxidant mechanisms of the protective action of Selenase in experimental chronic generalized periodontitis. Current Issues in Molecular Biology, 47(3), 186. <https://doi.org/10.3390/cimb47030186> *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку).*

3. Сальников В.І. Новітні патогенетично обґрунтовані методи лікування генералізованого пародонтиту. Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (м. Запоріжжя, 25-26 травня 2023 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

4. Сальников В.І. Деякі аспекти застосування селенази в умовах експериментального генералізованого пародонтиту. Збірник тез доповідей 84 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2024»

(м. Запоріжжя, 23-24 травня 2024 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ДОДАТКОВОГО ВКЛЮЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТУ СЕЛЕНАЗИ (ЕЛЕКТРОФОРЕЗ ТА ПЕРОРАЛЬНО) НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Запальні захворювання пародонта, зокрема хронічний генералізований пародонтит, залишаються однією з найбільш актуальних проблем сучасної стоматології через високу поширеність та ризик втрати зубів, що негативно впливає на загальний стан організму. Ключову роль у прогресуванні деструктивних процесів у тканинах пародонта відіграє дисбаланс між бактеріальною агресією та імунною відповіддю макроорганізму, що супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів, активацією оксидативного та нітрозативного стресу, а також виснаженням систем антиоксидантного захисту. У зв'язку з цим, оптимізація стандартних схем лікування шляхом включення засобів патогенетичної корекції, зокрема антиоксидантів із цитопротекторними властивостями, є важливим напрямком для підвищення ефективності терапії та досягнення стійкої ремісії.

Представлений розділ присвячений клініко-лабораторному обґрунтуванню ефективності застосування препарату «Селеназа» у комплексній терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості. У роботі проведено детальний аналіз динаміки клінічних показників стану тканин пародонта, а також досліджено вплив селенвмісної терапії на системні рівні молекулярних маркерів запалення (TNF- α , IL-1 β), показників оксидативного стресу, нітроксидергічної системи та факторів ендогенної цитопротекції (HIF-1 α , HSP70). Отримані результати дозволяють оцінити переваги запропонованого підходу у відновленні метаболічного гомеостазу та гальмуванні запально-деструктивних процесів порівняно з традиційними методами лікування.

4.1 Результати індексної та інструментальної оцінки стану тканин пародонту та концентрація молекулярних і біохімічних маркерів оксидативного стресу, системи NO, ішемії у крові хворих з ХГП середнього ступеня тяжкості після комплексної терапії з додатковим включенням Селенази

Лікування та профілактика запальних захворювань пародонта є дуже важливою загальномедичною та соціальною проблемою, яка залишається актуальною, оскільки визначається значною поширеністю пародонтиту серед населення, супроводжується втратою зубів і негативним впливом пародонтальних вогнищ інфекції на організм в цілому [347; 348; 349; 350]. За даними низки літературних джерел, запальні захворювання пародонта мають широке поширення, досягаючи у пацієнтів після 30 років 80–90 % всіх стоматологічних хвороб [351; 352; 353]. Хронічний генералізований пародонтит є найчастішою причиною втрати зубів внаслідок деструктивного процесу з розвитком стійких порушень функції зубощелепної системи та появою в ротовій порожнині вогнищ хронічної інфекції [354; 355]. Захворювання пародонта важко піддаються лікуванню, для них характерний тривалий період реабілітації [77; 356; 357].

Оральний мікробіом є основним джерелом пародонтиту, де бактеріальні патогени викликають запальну реакцію, яка супроводжується пошкодженням сполучних тканин. Патогени порожнини рота, такі як бактерії, грибки та віруси, відповідальні за виникнення запалення [358; 359]. Під дією продуктів життєдіяльності мікроорганізмів відбувається індукція синтезу прозапальних цитокінів, які безпосередньо і опосередковано впливають на процеси запалення, тканинної репарації, остеорезорбції та остеосинтезу в тканинах пародонта. Місцева експресія прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) і металопротеїнази-8 (MMP-8), взаємопов'язана з клінічними проявами захворювання пародонта і ступенем деструкції його тканин. Саме TNF- α та IL-1 β відіграють провідну роль у патогенезі гострого та хронічного запалення [360; 361].

Одним із бактеріально обумовлених патогенетичних механізмів ХГП середнього та важкого ступеня є активація різних шляхів продукції активних АФК та оксиду азоту [362]. При пародонтиті нейтрофіли є основними джерелами АФК через активацію НАДФН-оксидази [363]. Посилення продукції АФК при пародонтиті може бути пов'язане зі зниженням експресії СОД і каталази [6; 364]. IL-1 β може спонукати фібробласти ясен експресувати iNOS, що призводить до підвищення синтезу NO [365]. На тлі дефіциту низькомолекулярних тіольних сполук, а також зниження активності СОД, NO швидко перетворюється на пероксинітрит та інші цитотоксичні сполуки. Цитотоксичні похідні NO беруть участь в ініціюванні нітрозативного стресу, апоптозу, посиленні запалення [289]. Надлишок АФК бере участь у патогенезі пародонтиту, ініціюючи апоптоз стовбурових клітин періодонтальної зв'язки людини (hPDLSC), порушуючи міграцію фібробластів періодонтальної зв'язки (PDLF) і призводячи до втрати альвеолярної кістки [6; 366].

Все це обґрунтовує застосування антиоксидантів у комплексній терапії хронічного пародонтиту. Експериментальними та клінічними дослідженнями показано ефективність застосування таких антиоксидантів, як аскорбінова кислота, прополіс, мексидол, тіотриазолін, проантоціанідин, мелатонін. Дані препарати застосовуються різними шляхами введення та в різних лікарських формах. Включення антиоксидантів у комплексну терапію пародонтиту підвищує ефективність засобів протизапальної терапії, антисептиків, засобів, що поліпшують мікроциркуляцію, засобів репаративної терапії [2; 12; 204; 367; 368; 369; 370].

Однак у деяких випадках антиоксидантна терапія не завжди буває високоефективною. Судячи з усього, це пов'язано з механізмом антиоксидантної дії. Найбільш ефективними є скавенджери АФК і NO та реактиватори антиоксидантних ферментів. Значний інтерес як перспективні антиоксиданти викликають препарати селену, які, крім антиоксидантної дії, виявляють цитопротективну, протизапальну, антиапоптотичну дію та ін. [371]. Отримані результати експериментально обґрунтували клінічне застосування «Селенази» в

комплексній терапії у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом.

Метою клінічного дослідження була клінічна та лабораторно-біохімічна оцінка ефективності комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту при включенні антиоксиданту «Селеназа» (виробник: biosyn Arzneimittel GmbH, Німеччина) — препарату з діючою речовиною натрію селеніт пентагідрат. З метою об'єктивної оцінки ефективності терапії кожному окремому пацієнту проводилося додаткове рентгенологічне обстеження — ортопантомографія (рис. 4.1) та складалася пародонтальна карта (Periocard) (рис. 4.2).



Рисунок 4.1 – Ортопантомограма пацієнта (Медична карта №21), який взяв участь у дослідженні.

Визначається генералізоване зниження висоти альвеолярної кістки обох щелеп. Рівень міжальвеолярних перетинок нерівномірний, з вираженим згладжуванням їх вершин. Втрата кісткової тканини має переважно горизонтальний характер, з формуванням локальних вертикальних кісткових дефектів, особливо в ділянках бічних зубів. У фронтальних відділах верхньої та нижньої щелеп ступінь резорбції альвеолярної кістки сягає до 1/2 довжини коренів зубів, у дистальних відділах — місцями понад 1/2 довжини кореня зуба. Кортикальна пластинка і, міжальвеолярних перетинок стоншена, подекуди нечітка, переривчаста, з

кровоточивості. Гнійні виділення з пародонтальних кишень не виявляються.

Огляд стоматологом відносно здорових пацієнтів (інтактний пародонт) не виявив у цій групі ознак кровоточивості, рухливості зубів та запалення ясен. В інтактній групі при огляді пацієнтів з клінічно здоровим пародонтом кровоточивість ясен і рухливість зубів не визначаються, ясна блідо-рожевого кольору, щільно прилягають до шийки зуба зі збереженням зубоясенного прикріплення, еластичні, пружні; при зондуванні в окремих випадках виявляється незначна кількість м'якого зубного нальоту.

Огляд пацієнтів основної та контрольної груп до початку лікування констатував візуальну зміну ясен (набряклі, ціанотичні, пастозні; краї потовщені, нещільно прилягають до зубів, порушення рельєфу ясен), наявність пародонтальних кишень (до 5 мм) з серозним ексудатом, тверді та м'які зубні відкладення, патологічну рухливість зубів, а також інші ознаки запального процесу. Тобто у пацієнтів основної та контрольної груп був клінічно підтверджений хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості. Слід зазначити, що при аналізі об'єктивних даних до початку використання розробленого комплексу терапії клінічна картина в порожнині рота як у пацієнтів основної групи, так і у пацієнтів контрольної групи виявилася приблизно ідентичною.

При обстеженні у хворих обох груп перед початком лікування було встановлено зміну кольору ясен: ясна із синюшним відтінком, набряклі, пастозні; виявлено випинання міжзубних ясенних сосочків з куполоподібно закругленими верхівками, сосочки потовщені, до шийок зубів прилягають нещільно, рельєф ясенного краю порушений, зернистість ясенної поверхні втрачена, маргінальні краї ясен валикоподібно потовщені, при пальпації ясна кровоточать. Також у хворих контрольної та основної груп перед лікуванням виявлено патологічні кишень глибиною від 3 до 5 мм, які містять помірну кількість серозного, рідше серозно-геморагічного або серозно-гнійного ексудату.

У більшості (50 осіб) хворих виявлено рясний м'який зубний наліт (залишки

їжі, детрит), значну кількість твердих зубних відкладень (сироватковий і слинний зубний камінь). У 15 хворих виявлено діастеми і тріми, у 35 хворих – рухливість зубів відповідно до ступеня резорбції, у 25 хворих – діагностовано травматичну оклюзію за допомогою оклюдограми спеціальним папером.

У хворих обох груп перед початком лікування виявлені ознаки хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня, включаючи порушення цілісності кортикальної пластинки, резорбцію міжзубних кісткових перегородок, утворення пародонтальних кишень, розширення періодонтальної щілини. Встановлено, що і в контрольній, і в основній групах до початку терапії наявні виражені ознаки запалення, що підтверджує істотне зростання значень всіх досліджуваних індексів, абсолютні та відносні значення яких підвищуються з прогресуванням запально-деструктивних змін у тканинах пародонту (табл. 4.1 та 4.2).

Таблиця 4.1 – Результати індексного та інструментального оцінювання стану тканин пародонту у хворих з ХГП контрольної групи до початку та після лікування

Показник	До лікування	30 день після лікування	90 день після лікування
Глибина пародонтальних кишень (PPD), мм	$3,87 \pm 0,12$	$2,78 \pm 0,08$	$1,98 \pm 0,0^*$
Індекс кровоточивості ясен (PBI)	$1,68 \pm 0,05^*$	$1,28 \pm 0,11$	$1,16 \pm 0,02$
Індекс гігієни (ГІ)	$2,67 \pm 0,10$	$1,47 \pm 0,04$	$1,25 \pm 0,07$
Індекс Ramjorde	$3,97 \pm 0,07$	$3,78 \pm 0,08$	3,00
Рухливість зубів за Miller (у)	3,78	$2,71 \pm 0,07$	$1,44 \pm 0,02$

балах)			
Індекс запалення (РМА)	34,7	$29,7 \pm 1,23$	$14,3 \pm 0,44^*$
Індекс деструкції кісткової тканини за Fuch	1,85	$2,18 \pm 0,07$	$2,79 \pm 0,05$

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту.

Таблиця 4.2 – Результати індексного та інструментального оцінювання стану тканин пародонту у хворих з ХГП контрольної групи до початку та після лікування

Показник	До лікування	30 день після лікування	90 день після лікування
Глибина пародонтальних кишень (PPD), мм	$3,88 \pm 0,11^*$	$2,42 \pm 0,05^*$	$1,00 \pm 0,02^{*1}$
Індекс кровоточивості ясен (PBI)	$1,72 \pm 0,05^*$	$1,22 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,02^1$
Індекс гігієни (ГІ)	$2,71 \pm 0,09$	1,38	$1,00 \pm 0,05$
Індекс Ramjorde	$3,98 \pm 0,04^*$	$3,11 \pm 0,05$	$2,00 \pm 0,02$
Рухливість зубів за Miller (у балах)	3,79	$2,33 \pm 0,02$	1,00
Індекс запалення (РМА)	35,4	$24,2 \pm 1,15$	$11,3 \pm 0,4^{*1}$
Індекс деструкції кісткової тканини за Fuch	1,82	$2,66 \pm 0,07$	$3,37 \pm 0,08^{*1}$

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту;

¹ – $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю (ХГП).

Через 30 діб після усунення місцевих патогенетичних чинників (в першу чергу м'яких і твердих зубних відкладень), навчання раціональній гігієні порожнини рота, зняття над- і під'ясенних зубних відкладень і зубного нальоту, кюретажу пародонтальних кишень і проведення вектор-терапії, фрагментарного шинування з використанням адгезивних шинувальних конструкцій, установки

суцільнолитих екваторних і інтрадентальних шин (за показаннями), а також призначення медикаментозного лікування протягом 30 діб, в обох групах виявлено зменшення гіперемії та кровоточивості ясен, припинилися скарги на неприємний запах (Галітоз) і гноєвиділення. Однак вираженість зміни деяких пародонтальних індексів у контрольній та основній групах відрізнялася, оскільки основна група отримувала додатково антиоксидант «Селеназу» (50 мкг/добу).

За результатами інструментально-індексного оцінювання стану тканин пародонта, у хворих контрольної та основної груп з ХГП припинилися скарги на відчуття тяжкості та кровоточивість ясен, неприємний запах з рота. У контрольній групі ХГП на 30-ту добу лікування ясна змінені в кольорі (ціанотичні, з глянцевою відтінком), дещо набряклі, рельєф згладжений, при зондуванні визначається кровоточивість. У помірній кількості виявлені над- і під'ясенний зубний камінь і зубні бляшки. У хворих встановлені патологічні кишень глибиною від 2 до 4 мм з незначною кількістю серозного ексудату, рухливість зубів, зниження висоти ясенних сосочків, а також оголення коренів зубів, кровоточивість ясен при зондуванні (табл. 4.1).

В основній групі після 30-добового лікування з включенням «Селенази» об'єктивно в порожнині рота визначали менш значні, ніж у контрольній групі, прояви запалення в пародонті. Але у 17 з 30 хворих цієї групи ще визначалися м'які зубні відкладення, твердий зубний наліт, зубний камінь. У хворих основної групи спостерігалось зменшення пародонтальних кишень, кровоточивості ясен при зондуванні, помірне серозне виділення з зондованої ділянки пародонтальних кишень, зменшення зубних відкладень. Варто відзначити, що інтенсивність патологічних проявів в основній групі значно знизилася в порівнянні з аналогічними даними, отриманими до початку терапії, і в порівнянні з контрольною групою (табл. 4.1 і 4.2).

Результати 30-добового лікування хворих з ХГП основної та контрольної груп в порівнянні з вихідними даними виявили зниження індексів глибини пародонтальних кишень PPD, гігієни ГІ, кровоточивості РВІ, при цьому найбільш виражений клінічний ефект був в основній групі. На 30-ту добу лікування в

контрольній групі не виявлено достовірного зниження індексу Ramfjord, який оцінює такі компоненти запально-деструктивних змін у тканинах пародонта, як саме запалення, так і деструктивні явища в пародонтальних тканинах (за рахунок оцінки глибини пародонтальних кишень).

В основній групі спостерігали достовірне зниження цього індексу. Індекс деструкції кісткової тканини за Fuch, що визначається за оглядовими рентгенограмами, також не виявив достовірного поліпшення стану кісткової тканини в області ураження ні в контрольній, ні в основній групі через 30 діб після початку лікування в порівнянні з показниками, встановленими до терапії.

Індекс рухливості зубів Miller, що визначається в балах, показав достовірне поліпшення стану кісткової тканини в області ураження тільки в основній групі на 30-ту добу лікування.

На 90-ту добу після усунення місцевих патогенетичних діючих факторів (серед яких – м'які і тверді зубні відкладення, зубна бляшка), навчання раціональній гігієні порожнини рота, зняття над- і під'ясенних зубних відкладень, кюретажу пародонтальних кишень і проведення вектор-терапії, фрагментарного шинування з використанням адгезивних шинувальних конструкцій, установки суцільнолитих екваторних і інтрадентальних шин (за показаннями), а також призначення місцевих протизапальних засобів, в обох групах виявлено більш виражене в порівнянні з початком лікування і результатами 30-добової терапії зменшення гіперемії і кровоточивості ясен, скарг на неприємний запах і повну відсутність гноєвиділення.

В основній групі на 90-ту добу після лікування при огляді порожнини рота виявлено, що ясна практично не змінені в кольорі, не набряклі, рельєфні, при зондуванні кровоточивість мінімальна, над- і під'ясенний зубний камінь і зубні бляшки виявлені в незначній кількості. Подібна картина порожнини рота повністю відрізняється від аналогічної картини до початку лікування і на 30-ту добу після лікування. У контрольній групі на 90-ту добу лікування виявлено наступну картину порожнини рота: ясна були помірно набряклі та гіперемовані, виявлено патологічні кишені глибиною 1–3 мм з незначною кількістю серозного ексудату,

рухливість зубів І ступеня, зниження висоти ясенних сосочків не виявлено, в окремих випадках виявлено незначний м'який зубний наліт і тверді зубні відкладення. Крім цього, при об'єктивному обстеженні спостерігалось поступове зменшення ознак симптоматичного гінгівіту у більшості хворих: слизова оболонка ясен ставала більш щільною, щільно прилягала до шийок зубів, набувала блідо-рожевого кольору, зменшувалися набряк і кровоточивість при пальпації та зондуванні.

Терапевтичні заходи, що входять до плану комплексного лікування, призвели до зменшення глибини пародонтальних кишень, припинення виділень з них і епітелізації їх дна. При вивченні динаміки індексних показників, зареєстрованих в основній і контрольній групах в термін 90 діб після початку терапії, встановлена односпрямована динаміка змін, які характеризують активність перебігу патологічного процесу в тканинах пародонта і в контрольній, і в основній групах. Результати проведеного аналізу показали, що як в основній, так і в контрольній групах після проведеного комплексного лікування в порівнянні з вихідними даними має місце істотне зниження ряду показників (індексів глибини пародонтальних кишень Через 30 діб після усунення місцевих патогенетичних чинників (в першу чергу м'яких і твердих зубних відкладень), навчання раціональній гігієні порожнини ефекту від проведеної терапії, але і тенденції до закріплення результату лікування і зменшення ризику рецидиву захворювання. Як в основній, так і в контрольній групі через 90 діб після початку лікування відзначена позитивна динаміка індексу запалення (РМА) в порівнянні з даними, отриманими до початку терапії і через 30 діб після початку лікування, як в контрольній групі, так і особливо в основній групі. Значення індексу Ramfjord достовірно знижувалися як у контрольній, так і в основній групах на 90-ту добу лікування, що свідчило про зниження запально-деструктивних змін у тканинах пародонта і зменшення глибини пародонтальних кишень. Найбільш значне зниження індексу Ramfjord реєстрували в основній групі. Індекс деструкції кісткової тканини за Fuch достовірно знижувався як у контрольній, так і, що особливо важливо, в основній групі на 90-ту добу після лікування, що свідчить

про поліпшення стану кісткової тканини в області ураження. Індекс рухливості зубів Miller, що визначається в балах, також виявив достовірне поліпшення стану кісткової тканини в області ураження і в контрольній, і в основній групі через 90 діб після лікування. Причому в основній групі спостерігали більший ефект по зниженню рухливості зубів. Виявлені патологічні зміни у хворих основної та контрольної груп через 90 діб після початку терапії підтверджують тенденцію до повного купірування запально-деструктивного процесу в пародонті та альвеолярному відростку верхньої щелепи і альвеолярній частині нижньої щелепи.

Як показали результати дослідження, через 30 і, більшою мірою, через 90 діб після початку лікування зберігається стабілізація стану тканин пародонта в обох досліджуваних групах. Варто зазначити, що в основній групі, де додатково в план комплексної терапії застосовувався препарат «Селеназа» як у вигляді електрофорезу, так і внутрішньо, зафіксована статистично значуща в термін 30 і 90 діб позитивна динаміка щодо зменшення індексів РМА, кровоточивості РВІ, глибини пародонтальних кишень РРД.

Проведеними біохімічними та імуноферментними дослідженнями крові хворих контрольної та основної груп перед початком дослідження було встановлено достовірну зміну активності ферментів антиоксидантної системи (ГР і ГПР), нітросидергічної системи (eNOS, iNOS), ЛДГ і СДГ, а також зміну концентрації нітротирозину, матриксної металопротеїнази-2, що свідчать про запалення, оксидативний стрес, порушення нітросидергічної системи та депривацію антиоксидантної системи. Так, у хворих обох груп реєстрували зниження рівня активності СДГ в лімфоцитах на 36,5 % і 40,2 % в порівнянні з інтактною групою ($p < 0,05$) (табл. 4.3 та 4.4).

Таблиця 4.3 – Біохімічні показники крові хворих з ХГП до і після 30-добового медикаментозного лікування

Групи пацієнтів	ГР, мкМ/л	ГПР, mU/mL	СДГ, нМ/мл/хв	ЛДГ, МЕ/л
Відносно здорові (інтактна група) (n=30)	4,8±0,7	7,8±0,3	26,8±1,3	342,8±34,1
Контрольна група при надходженні (n=30)	2,3±0,5 ¹	3,3±0,7 ¹	17,2±2,4 ¹	545,4±62,1 ¹
Основна група при надходженні (n=30)	2,0±0,2 ¹	3,1±0,4 ¹	16,4±1,8 ¹	547,7±58,2 ¹
Контрольна група після лікування 30 доба (n=30)	2,5±0,5 ¹	3,7±0,5 ¹	19,8±3,5 ¹	427,3±51,2 [#]
Основна група після лікування (Селеназа) (n=30)	4,0±0,6 ^{#*}	7,7±0,4 ^{#*}	23,7±2,4 ^{#*}	385,8±28,2 [#]

Примітка: 1 показники статистично достовірні по відношенню до даних інтактної групи (p<0,05).

* -показники статистично достовірні по відношенню до даних контрольної групи (p < 0,05).

-показники статистично достовірні по відношенню до даних контрольної групи (p < 0,05).

Таблиця 4.4 – Молекулярні показники крові хворих з ХГП до і після 30-добового медикаментозного лікування

Групи пацієнтів	eNOS, пг/мл	iNOS, пг/мл	MMP-2, нг/мл
Відносно здорові (інтактна група) (n=30)	61,8±4,7	12,8±0,8	0,8±0,03
Контрольна група при надходженні (n=30)	18,3±4,5 ¹	34,3±2,7 ¹	14,8±1,5 ¹
Основна група при надходженні (n=30)	18,7±3,3 ¹	35,1±2,1 ¹	15,3±1,2 ¹
Контрольна група після лікування 30 доба (n=30)	22,4±3,5 ¹	32,4±6,5 ¹	8,2±0,5 ^{#1}
Основна група після лікування (Селеназа) (n=30)	30,2±4,2 ^{#1}	21,1±2,7 ^{#*1}	5,3±0,2 ^{1**}

Примітка:

1 - показники статистично достовірні за відношенням до даних інтактної групи ($p < 0,05$).

* - показники статистично достовірні за відношенням до даних контрольної групи ($p < 0,05$).

- показники статистично достовірні щодо даних контрольної групи ($p < 0,05$).

Низький рівень активності СДГ в лімфоцитах при загостренні запального процесу може свідчити про виснаження функціональних резервів тканинної відповіді на пошкодження, запалення, біль і є непрямою ознакою вираженості патологічного процесу. Активність ЛДГ в лімфоцитах хворих контрольної та основної групи перед початком лікування була вищою за значення інтакту на 59,3 % та 59,9 % відповідно ($p < 0,05$). Підвищення активності ЛДГ в лімфоцитах при загостренні запального процесу може свідчити про активацію анаеробних процесів у відповідь на формування генералізованої ішемії в пародонті.

Свідченням значної запальної реакції у хворих контрольної та основної груп перед початком лікування була і висока концентрація в плазмі крові ММР-2 (у 18,5 і 19,1 раза порівняно з інтактом, $p < 0,05$). Також у хворих контрольної та основної груп перед лікуванням було виявлено значне підвищення в плазмі крові нітротирозину у 8,3 раза і у 8,6 раза порівняно з інтактом ($p < 0,05$) на тлі зниження активності GSR на 52 % і 58 % відповідно і GPX на 57,7 % і 60 % відповідно в порівнянні з інтактом ($p < 0,05$), що свідчило про активацію оксидативного стресу.

Також у хворих контрольної та основної груп перед початком лікування було виявлено в плазмі крові зниження концентрації eNOS на 70 % і 69,4 %, а також підвищення концентрації iNOS на 73,2 % і 72,2 % відповідно в порівнянні з інтактом ($p < 0,05$), що свідчило про порушення в нітроксергічній системі, яке призводить як до активації оксидативного стресу, так і до формування дисфункції ендотелію.

Через 30 діб після усунення місцевих патогенетичних діючих факторів, раціональної гігієни порожнини рота, зняття над- і під'ясенних зубних відкладень і зубного нальоту, кюретажу пародонтальних кишень і проведення вектор-терапії, фрагментарного шинування з використанням адгезивних шинувальних конструкцій, встановлення суцільнолитих екваторних та інтрадентальних шин (за показаннями), а також призначення медикаментозного лікування протягом 30 діб, в обох групах виявлено в крові хворих зниження активності ЛДГ (на 21,6 і 30 %), зниження концентрації ММР-2 на 44,6 і 65,3 % відповідно по відношенню до аналогічних показників до початку лікування ($p < 0,05$).

Також у плазмі крові хворих контрольної та основної груп після 30-денного лікування виявлено зниження маркера оксидативного стресу – нітротирозину на 21,8 і 77,6 % відповідно порівняно зі значеннями до початку лікування ($p < 0,05$). Даний факт підтверджує виявлене клінічним обстеженням зменшення запалення в пародонті. Додаткове введення в медикаментозне лікування антиоксиданту «Селенази» (електрофоретично і потім всередину) призводило до достовірного підвищення активності в лімфоцитах крові хворих основної групи СДГ на 44,5 %, у плазмі крові — підвищення активності ГР у 2 рази, активності ГПР у 1,48 раза

порівняно з даними до початку лікування ($p < 0,05$). Також у плазмі крові хворих основної групи через 30 діб після лікування було виявлено підвищення eNOS на 61,5 % і зниження iNOS на 39,6 % порівняно з даними до початку лікування ($p < 0,05$).

Такі показники крові у хворих основної групи через 30 діб лікування, як нітритирозин, MMP-2, iNOS, були нижчими, ніж аналогічні показники в крові хворих контрольної групи ($p < 0,05$). А такі показники крові хворих основної групи, як ГР, ГПР і СДГ, були вищими, ніж аналогічні показники в крові хворих контрольної групи ($p < 0,05$). Можна зробити висновок, що введення в комплексну медикаментозну терапію хронічного генералізованого пародонтиту антиоксиданту «Селенази» призводить не тільки до підвищення протизапального ефекту терапії, але і до значного посилення її антиоксидантного і протиішемічного векторів, спрямованих на активацію глутатіон-залежних антиоксидантних ферментів і активацію компенсаторних шунтів енергетичного метаболізму та нормалізацію нітроксидергічної системи.

Таким чином, у хворих контрольної і, особливо, основної груп до 30 діб після початку терапії досягнуто стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, а до 90 діб – забезпечено стійкий ефект проведеної терапії. Клінічні результати лікування підтверджувалися даними індексної, біохімічної та імуноферментної оцінки тканин пародонта. Додатково введений в план комплексної терапії антиоксидант «Селеназа» підсилює дію засобів протизапальної, репаративної терапії, а також гальмує оксидативний стрес, знижує ішемічні порушення і нормалізує систему NO.

4.2 Вплив додаткового введення антиоксиданту Селенази на молекулярні маркери запалення та ендогенної цитопротекції у крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості

Огляд стоматологом відносно здорових пацієнтів (інтактний пародонт) не виявив у цій групі ознак кровоточивості, рухливості зубів і запалення ясен.

Під час огляду пацієнтів основної та контрольної груп до початку лікування було зареєстровано візуальну зміну ясен (набряклі, із синюшним відтінком, краї потовщені, нещільно прилягають до зубів, порушення рельєфу ясен), наявність пародонтальних кишень (до 5 мм) із серозним ексудатом, зубний наліт, зубний камінь, рухливість зубів, ознаки запалення. Таким чином, у пацієнтів основної та контрольної груп було клінічно підтверджено хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня.

Імуноферментний аналіз плазми крові пацієнтів з ХГП основної та контрольної груп перед початком дослідження виявив значне підвищення маркерів запалення та підвищення маркерів ендогенної цитопротекції. Так, у крові пацієнтів з ХГП обох груп перед початком лікування виявлено підвищення $\text{TNF-}\alpha$ у 4,48–4,16 рази порівняно з групою відносно здорових пацієнтів ($p < 0,05$), підвищення $\text{IL-1}\beta$ у 5,1–4,9 рази порівняно з групою відносно здорових пацієнтів ($p < 0,05$) (табл. 4.5).

Також було встановлено підвищення в крові пацієнтів з ХГП обох груп маркерів ендогенної цитопротекції: $\text{HIF-1}\alpha$ у 1,82–1,78 рази і HSP70 на 39,1 % і 35,4 % порівняно з групою відносно здорових пацієнтів ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.5 – Маркери запалення крові хворих з ХГП до і після 30-добового медикаментозного лікування

Групи пацієнтів	TNF- α , pg/ml	IL-1b pg/ml
Відносно здорові (інтактна група) (n=30)	56,2	0,92 $\pm$ 0,05
Контрольна група при надходженні (n=30)	234,3 $\pm$ 9,5 ¹	4,7 $\pm$ 0,14 ¹
Основна група при надходженні (n=30)	252,0 $\pm$ 14,2 ¹	4,5 $\pm$ 0,22 ¹
Контрольна група після лікування 30 доба (n=30)	112,5 $\pm$ 7,5 ^{1*}	2,2 $\pm$ 0,03 ^{1*}
Основна група після лікування (Селеназа) (n=30)	87,0 $\pm$ 7,6 ^{#*}	1,7 $\pm$ 0,05 ^{#*}

Примітка: 1 -показники статистично достовірні по відношенню до даних інтактної групи (p < 0,05). * -показники статистично достовірні по відношенню до даних до лікування (p < 0,05).

-показники статистично достовірні по відношенню до даних контрольної групи (p < 0,05).

Таблиця 4.6 – Маркери цитопротекції крові хворих з ХГП до і після 30-добового медикаментозного лікування

Групи пацієнтів	HIF-1 α , pg/ml	HSP70 pg/ml
Відносно здорові (інтактна група) (n=30)	100,2 $\pm$ 8,7	80,5 $\pm$ 6,3
Контрольна група при надходженні (n=30)	182,3 $\pm$ 11,5 ¹	112,3 $\pm$ 8,7 ¹
Основна група при надходженні (n=30)	178,0 $\pm$ 10,2 ¹	109,1 $\pm$ 7,4 ¹
Контрольна група після лікування 30 доба (n=30)	188,5 $\pm$ 12,2 ¹	123,7 $\pm$ 11,5 ¹
Основна група після лікування (Селеназа) (n=30)	224,0 $\pm$ 11,6 [#] *	287,7 $\pm$ 12,4 [#] *

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю (ХГП);

¹ – $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту;

[#] – $p < 0,05$ по відношенню до групи тварин з ХГП, які отримували мексидол

Після 30-добової комплексної немедикаментозної терапії ХГП (усунення зубних відкладень і зубного нальоту, раціональна гігієна, кюретаж пародонтальних кишень, вектор-терапія) і медикаментозної терапії (застосування антисептичних, протизапальних і репаративних лікарських засобів) було зареєстровано зменшення симптомів хронічного пародонтиту. Так, у пацієнтів обох груп зменшувалася гіперемія, кровоточивість ясен, зникав неприємний запах з рота.

При цьому нами було відзначено, що в основній групі, пацієнти якої додатково отримували антиоксидант «Селеназу» (50 мкг/добу, шляхом електрофорезу і всередину), зменшення симптомів хронічного пародонтиту було

більш вираженим. Так, у пацієнтів основної групи додаткове введення «Селенази» в складі комплексної терапії призвело до більш значного зменшення глибини пародонтальних кишень (до 2 мм, а в контрольній до 3–4 мм), припинення виділень з них і епітелізації їх дна, мінімізації кровоточивості ясен. Також було відзначено більш виражене зниження рухливості зубів в основній групі через 30 діб після комплексної терапії на тлі більш вираженого, ніж у пацієнтів контрольної групи, поліпшення стану ясен (більш щільна слизова, більш щільно прилягала до шийки зуба, менш набрякла, за кольором не відрізнялася від інтактних ясен).

Проведеними імуноферментними дослідженнями крові хворих контрольної та основної груп через 30 діб після комплексного лікування ХГП також виявлено поліпшення — зниження запалення і підвищення механізмів ендогенної цитопротекції. Причому найбільш виражені позитивні зміни були у пацієнтів основної групи, яка додатково отримувала «Селеназу».

Так, у пацієнтів основної групи при додатковому призначенні антиоксиданту «Селенази» в комплексну терапію ХГП спостерігали достовірно по відношенню до значень до початку лікування зниження концентрації в крові TNF- α (на 65,4 %). У контрольній групі рівень TNF- α знизився на 52,1 % порівняно з даними на початок лікування ($p < 0,05$). Також у пацієнтів основної групи реєстрували зниження порівняно з показниками до початку лікування концентрації в крові IL-1 β (62,2 %) ($p < 0,05$), а в контрольній групі цей показник знизився на 51,1 % ($p < 0,05$). Концентрація TNF- α і IL-1 β в крові хворих на ХГП основної групи після 30-добового лікування була нижчою за концентрацію TNF- α і IL-1 β у контрольній групі на ці ж терміни спостереження ($p < 0,05$), що свідчить про значне підвищення протизапальної дії комплексної терапії за рахунок включення в неї «Селенази».

Імуноферментним аналізом було виявлено підвищення концентрації в крові HIF-1 α на 25,8 % у пацієнтів основної групи, які спостерігалися через 30 діб після лікування ($p < 0,05$) і у 2,24 раза по відношенню до значень групи інтакту ($p < 0,05$). У крові хворих основної групи додаткове введення в комплексну терапію також призводило до підвищення маркера цитопротекції HSP70 через 30 діб

лікування на 163,9 % ($p < 0,05$) і на 257,4 % в порівнянні з інтактними значеннями ($p < 0,05$). У контрольній групі пацієнтів з ХГП, які отримували стандартну терапію без «Селенази», не виявлено достовірних змін концентрації HSP70 і HIF-1 α в крові пацієнтів до і після лікування. Отримані результати свідчать про значну активацію механізмів ендогенної цитопротекції після комплексної терапії ХГП за рахунок включення в неї «Селенази».

Резюме

1. При лікуванні хворих на хронічний генералізований пародонтит включення в комплексне лікування (професійна гігієна порожнини рота, місцеві протизапальні засоби, ясенні лікувальні пов'язки з препаратом «Пектодент», прополіс, вектор-терапія), що обумовлювало підтримувальний ефект, додаткового антиоксиданту «Селенази» (50 мкг/добу, за допомогою електрофорезу і внутрішньо) чинить потенціюючу протизапальну і репаративну дію. У термін 30 діб після лікування спостерігається статистично значуща ($p < 0,05$) позитивна динаміка щодо зменшення значення індексів РМА, кровоточивості РВІ, глибини пародонтальних кишень РРД, зниження MMP-2. У термін 90 діб відзначається позитивна динаміка індексів Ramfjord, деструкції кісткової тканини (за Fuchs) і рухливості зубів (за Miller) як щодо даних, отриманих до лікування, так і до величин показників контрольної групи.

2. Додаткове включення антиоксиданту «Селенази» (50 мкг/доба, за допомогою електрофорезу і внутрішньо) забезпечує виражений антиоксидантний ефект у термін 30 діб: статистично значуще ($p < 0,05$) зниження нітротирозину, підвищення активності ГР і ГПР; додатковий протиішемічний ефект: статистично значуще ($p < 0,05$) зниження ЛДГ і підвищення СДГ; а також нормалізацію нітроксидергічної системи: статистично значуще ($p < 0,05$) зниження iNOS і підвищення eNOS.

3. Додаткове включення в комплексне лікування ХГП «Селенази» потенціює протизапальну дію терапії, що проявляється більш вираженим

зниженням IL-1 b і TNF- α у крові пацієнтів після 30-добового лікування ($p < 0,05$) порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи.

4. Включення «Селенази» призводить до активації механізмів ендогенної цитопротекції після 30-денної комплексної терапії ХГП: підвищення концентрації HSP70 і HIF-1 ($p < 0,05$) у порівнянні з даними пацієнтів контрольної групи.

5. Отримані результати демонструють перспективність використання «Селенази» як важливого компонента антиоксидантної складової комплексної терапії ХГП.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Salnykov V.I. Post-therapeutic antioxidants-associated changes in the concentration of inflammation and cytoprotection markers in the blood of patients with chronic generalised periodontitis. Одеський медичний журнал. 2025, №5. Категорія А, Scopus. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку).*

2. Сальников В.І. Взаємозв'язок загальносоматичного та стоматологічного здоров'я: маніфестні прояви найбільш поширених хвороб людства в порожнині рота. Хронічний пародонтит як фундаментальна запально-дегенеративна патологія. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції здобувачів вищої освіти та молодих вчених «Актуальні проблеми розвитку сучасної науки: виклики та перспективи» (29 квітня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

3. Сальников В.І. Лікування генералізованого пародонтиту шляхом модуляції механізмів глутатіонового каскаду: роль лікаря-клініциста в медичних дослідженнях. Матеріали освітньо-наукового проекту «Школа молодого науковця – 2025» (1-2 травня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

4. Сальников В.І. Антиоксидантна активність фармакотерапії як основа корекції ремоделювання кісткових структур пародонту запально-дистрофічного генезу. Збірник тез доповідей 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції

молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (м. Запоріжжя, 15-16 травня 2025 р.).
(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для лікування пародонтиту застосовуються антисептики, антибіотики, в'яжувальні засоби, протизапальні препарати [373; 374]. З огляду на сучасні уявлення про патогенез пародонтиту і роль у ньому оксидативного стресу, широко застосовуються антиоксиданти з різним механізмом дії — тіотриазолін, α -токоферол, препарати рекомбінантного супероксиддисмутази, препарати прополісу, муміє, рослинні комплекси з біофлавоноїдами. Є досвід застосування цих препаратів у вигляді різних відомих лікарських форм і різними шляхами: від місцевого до парентерального [7; 375].

З огляду на знання про етапи формування оксидативного стресу та механізми дії сучасних антиоксидантів, увага фармакологів і клініцистів прикута до препаратів, що діють як скавенджери АФК або як модулятори експресії антиоксидантних ферментів. У зв'язку з цим інтерес представляють похідні селену, які зарекомендували себе як прекрасні антиоксиданти, кардіо-, нейропротектори та інгібітори апоптозу. Є дані про здатність похідних селену регулювати АФК-залежні механізми клітинного сигналітету і механізми ендогенної цитопротекції, пов'язані з білками теплового шоку 70 кДа [14; 371].

Результати дослідження вказують на розвиток інтенсивного запального процесу в пародонті тварин з експериментальним ХГП. Результати імуноферментного аналізу, отримані в цій роботі, продемонстрували зміни рівнів прозапальних цитокінів і цитопротекторних факторів під час моделювання пародонтиту, що відповідає уявленням про патогенез цього захворювання і не суперечить даним інших вчених [377]. Все вищевикладене визначає актуальність і перспективність дослідження.

Отримані нами результати, що свідчать про підвищення маркерів запалення в крові тварин з експериментальним ХГП, не суперечать даним інших дослідників [377; 378]. Бактеріальна колонізація поверхні зубів і тканин ясен призводить до ініціації запальних реакцій, які запускають молекулярні механізми деградації

пародонта і розвитку пародонтиту [379]. У відповідь на бактеріальну колонізацію лейкоцити імунної системи починають вивільняти прозапальні цитокіни, які відіграють важливу роль у прогресуванні хронічного пародонтиту. Існує висока експресія прозапальних цитокінів, таких як IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, фактор некрозу пухлини TNF- α , і регуляторних цитокінів, таких як IL-4, антагоніст рецептора IL-1 (IL-1RA), IL-10 і індукований білок IP-10. Також спостерігається підвищена продукція цитокінів IL-10, IL-12, інтерферону- γ , IP-10, IL-1RA та IL-4. IL-17, IL-6, IL-1 β , TNF- α , макрофагальний колонієстимулюючий фактор та простагландин E2 запускають активність остеокластів, викликаючи резорбцію кістки [380].

IL-1 β є сильним стимулятором руйнування тканин пародонта, сприяє резорбції кістки та індукції продукції протеїназ, що руйнують тканини. TNF- α та IL-1 β можуть запускати молекулярні реакції, що призводять до активації нітрозативного та оксидативного стресу [6]. Клітинний компонент бактерій і запальних цитокінів (TNF- α і IL-1 β) викликає набір і активацію гіперчутливих поліморфноядерних лейкоцитів, які беруть участь у виробленні АФК [381]. Іншим джерелом утворення АФК при пародонтиті є НАДФН-оксидаза нейтрофілів, активність якої значно зростає при запаленні і корелює зі зростанням рівня прозапальних цитокінів [382].

Підвищені концентрації TNF- α та IL-1 β здатні підвищувати експресію iNOS, що бере участь як у механізмах запалення, так і в продукції АФК, оксидативного та нітрозативного стресу [130; 383]. АФК, вільні радикали та стабільні продукти оксидативного стресу (малоновий діальдегід, 4-гідрокси-2-трансноненаль та ін.) підсилюють вироблення прозапальних цитокінів і запалення ясен, знижують експресію антиоксидантних ферментів, HIF-1 α і спричиняють втрату альвеолярної кістки. Рядом досліджень показано тісний взаємозв'язок між запаленням, оксидативним стресом і клінічною тяжкістю пародонтиту [6; 204; 367].

Виявлене нами в цьому дослідженні збільшення HSP70 і HIF-1 α у щурів з ХГП лежить в руслі сучасної концепції запальних захворювань пародонта. IL-1, TNF- α і INF- γ виробляються в запалених пародонтальних тканинах і діють як

стресори, що викликають експресію HSP70. Ліпополісахариди (LPS) також збільшують індукований гіпертермією HSP70 в моноцитах/макрофагальних клітинах. Рівні експресії HSP70 при пародонтиті змінюються і корелюють з рівнем IL-1 β . Підвищення експресії білка теплового шоку 70 кДа забезпечує, на початкових етапах пародонтиту, протизапальну дію, захист клітин від оксидативного стресу, пошкодження білків кісткового матриксу [12; 384].

HSP70 має антиоксидантну та протизапальну дію, сприяє ранньому згортанню та рефолдингу білків, захищає ядро та ліпідну мембрану від руйнування і запобігає апоптозу клітин [328]. Роль HIF-1 α — основного регулятора метаболізму тканин пародонта та альвеолярної кістки, який виконує критичні функції в ангіогенезі, еритропоезі, енергетичному обміні та визначенні долі клітин у запаленні, є складною, а результати досліджень часто суперечливі [385; 386]. При відтворенні моделі ХГП у щурів відбувається зниження експресії HIF-1 α на рівні гена і підвищення на рівні білка. Судячи з усього, зміна експресії HIF-1 α залежить як від тривалості, так і від вираженості запальної реакції, а рівні концентрації IL-1 β і TNF- α можуть регулювати її експресію. У нашому випадку було досягнуто моменту початку зниження експресії HIF-1 α і порушення механізмів ендогенної цитопротекції. Є роботи, що показують як стимулювальний вплив IL-1 β і TNF- α на експресію HIF-1 α [387], так і зниження експресії HIF-1 α під дією IL-1 β і TNF- α [388; 389].

Вищевикладене обґрунтовує застосування антиоксидантів у комплексній медикаментозній терапії пародонтиту. Дослідженнями показано роль селену в антиоксидантному захисті організму та значення його дефіциту в розвитку пародонтиту [390; 391]. Виявлені нами захисні властивості «Селенази» при ХГП можна пояснити з точки зору як антиоксидантних властивостей селену, так і його здатності впливати на HSP70-залежні механізми ендогенної цитопротекції. Так, селен здатний підвищувати експресію GPX, інгібувати окислення фосфоліпідів мембрани, зберігати концентрацію вітаміну Е і регулювати тіол-дисульфідну рівновагу [330; 392; 393].

Селен впливає на запалення, опосередковано регулюючи експресію циклооксигенази та ліпоксигенази через шлях мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) [316]. Селен може сприяти проникненню NF- κ B в ядро і зв'язуватися з областями антиоксидантних/електрофільних чутливих елементів (ARE/ErRE), щоб посилити експресію антиоксидантних генів, включаючи GPx4, яка знижує утворення прозапальних метаболітів арахідонової кислоти [394]. «Селеназа» сприяє підвищенню експресії фактора ендогенної цитопротекції HSP70 за рахунок підвищення рівня відновлених тіолів і, особливо, глутатіону [328; 395]. Селен також здатний впливати на механізми цитопротекції, впливаючи на рівень HIF-1 α через VHL-1 [396]. Також селен може продовжувати «час життя» HIF-1 α , опосередковано через HSP70 [328].

Нами встановлено, що введення «Мексидолу» в умовах ХГП не впливає на рівень IL-1 β , але достовірно знижує експресію TNF- α , що, можливо, пов'язано з пригніченням експресії сукцинатного рецептора SUCNR1/GPR91 [397]. «Мексидол» не впливає на показники ендогенної цитопротекції, не впливаючи на концентрацію HSP70 у крові щурів з ХГП. Нами виявлено певний вплив «Мексидолу» на експресію HIF-1 α у крові щурів з ХГП, що пов'язано з дією його структурного фрагмента – сукцинату [398]. «Мексидол» гальмує окислювальну модифікацію макромолекул, виявляє мембранопротективні, антиоксидантні, протизапальні властивості. «Мексидол» здатний знижувати рівень прозапальних цитокінів (TNF- α) за рахунок пригнічення експресії сукцинатного рецептора SUCNR1/GPR91 [397].

Отримані нами результати щодо активації реакцій оксидативного стресу при хронічному пародонтиті узгоджуються з даними інших дослідників і клініцистів і не суперечать їм. Виникнення і прогресування пародонтиту пов'язують з патогенними мікроорганізмами. У боротьбу з цими бактеріальними патогенами можуть включатися АФК (супероксид, перекис водню і гідроксильні аніони), які є продуктами нормального клітинного метаболізму [7; 399]. Вироблення АФК є важливим захисним механізмом проти захворювань, пов'язаних з фагоцитарною інфільтрацією як захистом господаря від бактеріальних патогенів. Паралельно у

відповідь на бактеріальну колонізацію лейкоцити імунної системи починають вивільняти прозапальні цитокіни, які відіграють важливу роль у прогресуванні хронічного пародонтиту: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, фактор некрозу пухлини TNF- α , і регуляторні цитокіни — IL-4, антагоніст рецептора IL-1 (IL-1RA), IL-10 і індукований білок IP-10 [17; 28; 400].

IL-1 β в осередку запалення бере участь у збільшенні місцевого кровотоку, рекрутуванні лейкоцитів та інфільтрації нейтрофілів, активує експресію MMP-9, ініціює експресію мРНК iNOS та iNOS і збільшення продукції АФК. Також важливим шляхом утворення АФК при пародонтиті є НАДФН-оксидазна реакція в нейтрофілах. Встановлено, що активність НАДФН-оксидази корелює з експресією IL-1 β при запальних захворюваннях пародонту [401; 402]. Гіперпродукція АФК призводить до окислювальної модифікації макромолекул (білки, нуклеїнові кислоти та ліпіди), що сприяє пошкодженню тканин. Клінічні дослідження показали, що пародонтит корелює з підвищенням стабільних продуктів перекисного окислення ліпідів у слині та рідині ясенної борозни. Експериментальні дослідження також показали, що моделювання пародонтиту призводить до підвищення в крові тварин продуктів окислювальної модифікації нуклеїнових кислот, простагландинів, жирних кислот, білків, а також перекису водню в поліморфноядерних лейкоцитах [153; 403].

При прогресуванні пародонтиту АФК, що виробляються при запаленні пародонта, дифундують у кровотік і призводять до циркулюючого оксидативного стресу, який може поступово пошкоджувати кілька органів. Тобто оксидативний стрес, викликаний пародонтитом, може негативно впливати на загальне здоров'я. Також в ініціюванні оксидативного стресу при пародонтиті роль відводять цитотоксичним формам NO, які беруть участь в резорбції альвеолярної кістки [6; 129; 131].

Демонстрація нами в цьому дослідженні підвищеної експресії iNOS на тлі підвищеної концентрації NOx в крові щурів з ХГП не суперечить іншим дослідженням. Показано, що оксид азоту (NO) відіграє життєво важливу роль у запальних процесах, а індукцйбельна форма, iNOS, бере участь у запальних

реакціях при пародонтиті. Так, взаємодія фагоцитарних клітин з патогенами, що вторгаються, призводить до утворення NO на тлі підвищеної експресії iNOS і АФК, що призводить до утворення пероксинітриту, відповідального за руйнування мікроорганізмів. Продукти деградації клітинної стінки бактерій і пероксинітрит запускають позитивний зворотний зв'язок, що призводить до подальшої індукції iNOS і надмірного виробництва NO і його похідних.

Слід підкреслити, що надмірне виробництво похідних NO може призвести до цитотоксичності по відношенню до власних тканин господаря, що призводить до їх руйнування за допомогою таких реакцій, як окислення і нітрозилювання, інгібування мітохондріальних ферментів і зміни ДНК. Тканина, уражена пародонтитом, продемонструвала більш високий рівень експресії iNOS, ніж здорова тканина, а джерелом iNOS в пародонтальних тканинах є макрофаги, а також ендотеліальні клітини. Рівень NO в слині у пацієнтів, які страждають на гінгівіт і пародонтит, був вищим, ніж у групі здорових людей. Крім того, посилення запального процесу на тлі переходу до більш деструктивної стадії призвело до підвищення рівня NO. Це дає можливість використовувати рівень стабільних метаболітів NO в слині як визначальний фактор запального статусу пацієнтів [404; 405; 406].

Підвищена продукція NO при запальних захворюваннях пародонта призводить до формування нітрозативного стресу, про що свідчить підвищення нітротирозину в крові або тканинах. Нітрозативний стрес може відігравати вирішальну роль у загостренні пародонтиту у пацієнтів [369; 407]. В результаті нітрозативного стресу при пародонтиті відбувається ініціювання апоптозу клітин періодонтальної зв'язки, формуються локалізовані мікроваскулопатії, локальна ішемія пародонту, дисфункція ендотелію мікросудин пародонту [130; 289]. Реакційно активні форми NO запускають ряд згубних реакцій, включаючи перекисне окислення ліпідів, окислення білків і пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти.

Резорбція альвеолярної кістки, деградація сполучної тканини та запалення пародонта є додатковими станами, що посилюються цими процесами. Крім того,

тонкий баланс між антиоксидантами, зокрема інтермедіатами тіол-дисульфідної системи, та цитотоксичними формами NO порушується окислювальним стресом, що погіршує системи антиоксидантного захисту та посилює пошкодження тканин пародонта [129; 364; 409]. Пригнічення експресії Zn-Cu-SOD при запальних захворюваннях пародонта збільшує вироблення компонентів інфламасоми NOD-подібного рецептора, пов'язаного з доменом термічного білка 3 (NLRP3). Враховуючи, що Zn-Cu-SOD має захисну дію, інгібуючи вісь інфламасоми NLRP3-каспаза-1-IL-1 β в умовах запалення, зниження експресії та активності цього ферменту призводить не тільки до посилення запалення, але й до повторного сплеску продукції АФК в процесі протікання запальних реакцій в пародонті [410].

Виявлене зниження в крові щурів з ХГП GSH, експресії GPX-4 і підвищення GSSG виявлено й іншими дослідниками і може бути пов'язано як з активацією вільнорадикальних реакцій, так і з депривацією окремих ланок системи глутатіону. Так, у пацієнтів з пародонтитом знижена загальна ємність АО (антиоксидантна) в слині в цілому і знижені концентрації відновленого глутатіону (GSH) в сироватці і ясенній рідині, а пародонтальна терапія відновлює окислювально-відновний баланс. Терапевтичні міркування щодо додаткового використання глутатіону або фармакологічних агентів, що модулюють його рівень у клітині, при лікуванні пародонтиту для обмеження пошкодження тканин, пов'язаного з окислювальним стресом, і поліпшення загоєння ран не можна недооцінювати [188]. Показано, що фармакологічне підвищення рівня GSH моноцитів і макрофагів блокує H₂O₂-залежну активацію NF- κ B і, опосередковано, прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β .

Надлишок цитотоксичних форм NO призводить до нітрозилювання білків, що беруть участь у синтезі GSH, і падіння його концентрації [289; 411]. GPX4 — головний регулятор фероптозу, перериває перекисне окислення ліпідів, перетворюючи гідроперекиси ліпідів у нетоксичні ліпідні спирти, тому зниження його експресії в крові щурів з ХГП ми розцінюємо як посилення процесів пероксидації ліпідів і, зокрема, арахідонової кислоти, що призводять до сплеску запалення за рахунок підвищення прозапальних простагландинів і стабільних

карбонільованих продуктів (кетони, альдегіди, транс-ноненалі). Також на тлі пригнічення GPX4 відбувається активація фероптозу і загибель остеоцитарних клітин [412].

Відомо, що підвищена продукція TNF- α , IL-1 β , IL-6 та IL-8 відбувається на тлі дефіциту GSH, а його модуляція знижує не тільки активність оксидативного стресу, але й запалення в пародонті [413; 414]. Існує думка про стимуляцію глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи похідними селену. Захисна дія селену в клітині ссавців реалізується опосередковано селенол-амінокислотами: або як селеноцистеїн, або як селенометіонін. Активний сайт потужних GPx містить залишки селеноцистеїну. Крім того, було показано, що інші селенопротеїни (наприклад, селенопротеїн Р і тіоредоксинредуктаза) також мають антиоксидантні властивості [415; 416].

Селен може відігравати роль у регуляції окислювально-відновних станів білків, таких як фактори транскрипції NF- κ B, регулюючи синтез ферментів (антиоксидантів, учасників енергетичного обміну, синтезу глутатіону). Важливою ланкою цитопротективної дії похідних селену є активація GSH-залежних ендогенних механізмів, що реалізується за рахунок підвищення експресії HSP70 [328; 371]. Значення селену як цитопротектора пов'язане як з його антиоксидантними властивостями, так і з його здатністю запобігати запаленню, аутофагії, а також внутрішнім і зовнішнім шляхам апоптозу. Сигнальні шляхи, такі як p-AMPK, PARP, Nrf2, STAT, беруть участь у захисних ефектах селену [417]. Найбільш значущий ефект «Селеназа» продемонструвала завдяки своїй здатності позитивно впливати на синтез глутатіону, модулювати експресію селенглутатіонпероксидази, а також впливати на GSH-залежні механізми ендогенної цито- та нейропротекції [111; 393].

«Мексидол» може знижувати продукцію прозапальних продуктів — метаболітів арахідонової кислоти, альдегідів, трансноненалей, пероксидів ліпідів — за рахунок властивостей прямого антиоксиданта та інгібітора процесів ліпопероксидації. Ці властивості здатні забезпечити йому певні терапевтичні

ефекти при ХГП. Також, можливо, «Мексидол» може переривати АФК-залежні механізми експресії IL-1 β [291].

Дослідження ряду авторів свідчать про те, що запальні захворювання пародонта викликають значні порушення з боку мікросудинного русла і жувального апарату, що призводять до часткової або повної втрати зубів [17; 418; 419; 420]. Хронічний запальний процес супроводжується гіперпродукцією АФК і оксиду азоту, активацією оксидативного і нітрозативного стресу, інтоксикацією і зміною реактивності організму в цілому, порушує енергетичний, білковий і мінеральний метаболізм, мікроциркуляцію пародонта, регенерацію кістки, взаємовідносини її з навколишніми м'якими тканинами [129; 289].

Так, у відповідь на бактеріальну колонізацію лейкоцити імунної системи починають вивільняти прозапальні цитокіни, які відіграють важливу роль у прогресуванні хронічного пародонтиту. Прозапальні цитокіни (TNF- α і IL-1 β) запускають молекулярні реакції, що призводять до активації нітрозативного і оксидативного стресу. Так, IL-1 β в осередку запалення бере участь у збільшенні місцевого кровотоку, рекрутуванні лейкоцитів та інфільтрації нейтрофілів, активує експресію MMP-9, ініціює експресію мРНК iNOS та iNOS і збільшення продукції АФК [421; 422].

При запаленні пародонта утворення АФК відбувається також за рахунок активації НАДФН-оксидази нейтрофілів, а також за рахунок гіперекспресії iNOS [423; 424]. АФК, вільні радикали та стабільні продукти пероксидації посилюють запалення ясен, знижують експресію антиоксидантних ферментів, HIF-1 α та спричиняють втрату альвеолярної кістки. В результаті нітрозативного стресу при пародонтиті відбувається ініціювання апоптозу клітин періодонтальної зв'язки, формуються локалізовані мікрovasкулопатії, локальна ішемія пародонту, дисфункція ендотелію мікросудин пародонту.

Зниження при ХГП GSH, експресії GPX і ГР може бути пов'язано як з активацією вільнорадикальних реакцій, так і з порушенням загоєння ран [130; 153]. GPX перериває перекисне окислення ліпідів, перетворюючи гідроперекиси ліпідів в нетоксичні ліпідні спирти, тому зниження експресії ГПР і ГР в крові

хворих на ХГП можна розцінювати як посилення процесів запалення за рахунок підвищення прозапальних простагландинів і стабільних карбонільованих продуктів, що утворюються при депривації глутатіонової системи [369; 425]. Депривація глутатіонової системи підсилює експресію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β) і запалення в пародонті [413; 414].

Терапевтичні міркування щодо додаткового використання глутатіону або фармакологічних агентів, що модулюють його рівень у клітині, при лікуванні пародонтиту з метою обмеження пошкодження тканин, пов'язаного з окислювальним стресом, і поліпшення загоєння ран не можна недооцінювати [188; 426]. Результати проведеного огляду даних з досліджуваної проблеми показали, що наукові дослідження останніх років спрямовані на пошук нових методів і засобів лікування хронічного генералізованого пародонтиту, а дослідники і клініцисти надають провідне значення засобам антиоксидантної терапії [7; 8].

У сучасній пародонтології до антиоксидантів висувають особливі вимоги. Антиоксидант повинен не тільки мати хороші фармакокінетичні характеристики, але й реалізовувати свій ефект на початкових етапах оксидативного стресу, а саме гальмувати основні шляхи утворення АФК, бути скавенджером АФК і цитотоксичних форм оксиду азоту, реактивувати або регулювати експресію ключових антиоксидантних ферментів – СОД, ГР, ГПР [182; 318; 427]. Подібного типу дії антиоксиданти не тільки здатні виконувати свої прямі обов'язки – гальмувати реакції оксидативного або нітрозативного стресу, вони здатні регулювати АФК/SH-залежні механізми регуляції експресії генів, факторів ендогенної цитопротекції, репаративних білків, біодоступність NO. Такі антиоксиданти здатні потенціювати дію протизапальних, репаративних, мембраностабілізуючих, протизапальних засобів [288; 428; 429; 430]. Володіння хоча б одним з таких механізмів робить антиоксидант потенційно перспективним для пародонтології.

З усіх відомих антиоксидантів такими властивостями володіють препарати селену і, зокрема, «Селеназа». Антиоксидантні властивості «Селенази» спрямовані на модуляцію HSP70-залежних механізмів ендогенної цитопротекції.

«Селеназа» здатна підвищувати експресію GPX, інгібувати окислення фосфоліпідів мембрани, зберігати концентрацію вітаміну E і регулювати тіол-дисульфідну рівновагу. Селен впливає на запалення опосередковано, регулюючи експресію циклооксигенази та ліпоксигенази через шлях мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) [316; 432]. Селен може сприяти проникненню NF-κB в ядро і зв'язуватися з областями антиоксидантних/електрофільних чутливих елементів (ARE/ErRE), щоб посилити експресію антиоксидантних генів, включаючи GPx4, яка знижує утворення прозапальних метаболітів арахідонової кислоти.

Існує думка про стимуляцію глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи похідними селену. Захисна дія селену в клітині ссавців реалізується опосередковано селенол-амінокислотами: або як селеноцистеїн, або як селенометіонін. Активний сайт потужних GPx містить залишки селеноцистеїну [394; 433]. «Селеназа» здатна підвищувати експресію фактора ендогенної цитопротекції HSP70 за рахунок підвищення рівня відновлених тіолів і, особливо, глутатіону [328; 371].

Отримані нами оптимістичні результати лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит, до комплексної терапії яких було додатково введено препарат «Селеназу», узгоджуються з фармакологічними властивостями селену. Селен опосередковано впливає на запалення, регулюючи експресію циклооксигенази та ліпоксигенази через мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK) шлях [432]. Селен може сприяти проникненню NF-κB в ядро і зв'язуватися з ділянками антиоксидантних/електрофільних регіонів сенсорних елементів (ARE/ErRE) для посилення експресії антиоксидантних генів, включаючи GPx4, що зменшує утворення прозапальних метаболітів арахідонової кислоти [394].

«Селеназа» може збільшити експресію ендогенного цитопротекторного фактора HSP70 шляхом підвищення рівня відновлених тіолів, особливо глутатіону [385; 395]. Селен може впливати на механізми цитопротекції шляхом регулювання рівня HIF-1α через VHL-1 [396]. Селен також може подовжувати термін дії HIF-1α опосередковано через HSP70 [386]. Було виявлено, що «Мексидол» не значно

впливав на рівні IL-1 β в експериментальному ХГП, але значно знижував експресію TNF- α , що може бути пов'язано з пригніченням експресії сукцинатного рецептора SUCNR1/GPR91 [397].

Механізми антиоксидантної дії «Мексидолу» не забезпечують його впливу на експресію HSP70 у тварин з пародонтитом. Ми виявили певний вплив «Мексидолу» на синтез HIF-1 α у щурів з ХГП. Очевидно, «Мексидол» модулює рівень HIF-1 α через сукцинатну сигнальну систему [398]. «Мексидол», завдяки своїм антиоксидантним механізмам, перешкоджає окислювальному модифікуванню макромолекул, забезпечуючи мембранозахисний, антиоксидантний та протизапальний ефекти. «Мексидол» завдяки наявності залишку сукцинової кислоти в його структурі та інгібуванню експресії сукцинатних рецепторів SUCNR1/GPR91 знижує рівні прозапальних цитокінів, таких як TNF- α .

Результати, отримані нами щодо активації реакцій окисного стресу при хронічному пародонтиті, узгоджуються з даними інших дослідників і клініцистів, що підтверджує їхню узгодженість. Початок і прогресування пародонтиту тісно пов'язані з патогенними мікроорганізмами. Активні форми кисню (АФК), такі як супероксид, перекис водню та гідроксильні радикали — продукти нормального клітинного метаболізму — відіграють роль у боротьбі з цими бактеріальними патогенами [7; 399]. Вироблення АФК є важливим захисним механізмом проти захворювань, пов'язаних з фагоцитарною інфільтрацією, і діє як захист від бактеріальних інфекцій.

Гіперпродукція АФК призводить до окислювальної модифікації макромолекул (білків, нуклеїнових кислот і ліпідів), що призводить до пошкодження тканин (рис. 5.1).

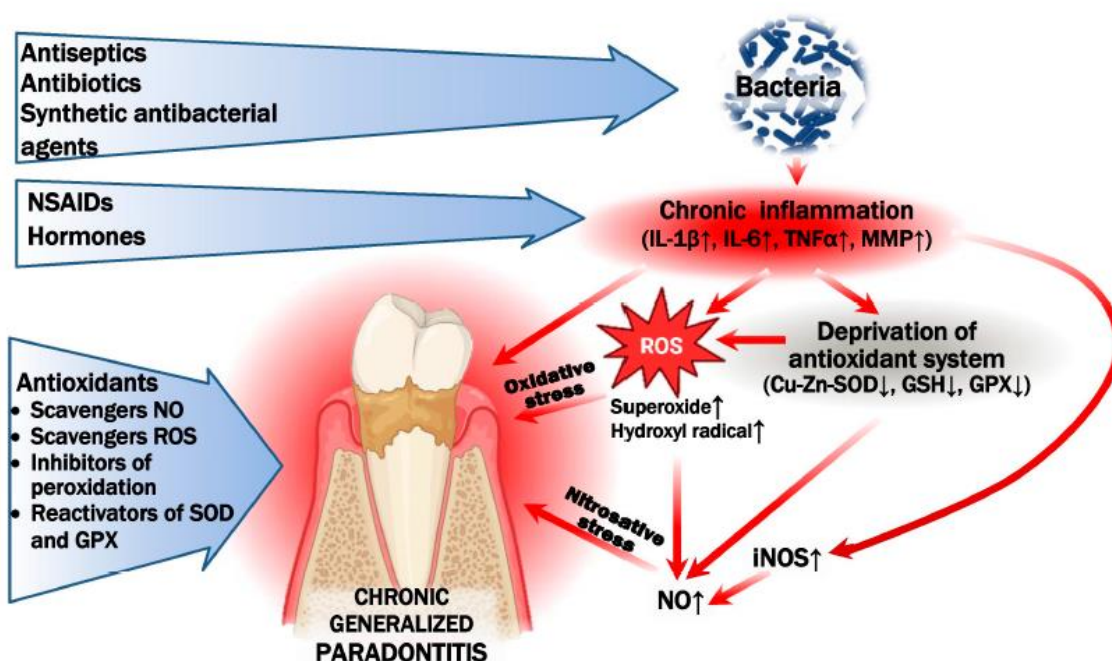


Рисунок 5.1 (Створений автором; опублікований в статті закордонного видання:

Salnykov, V., Belenichev, I., Makyeyeva, L., Skoryna, D., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Antioxidant mechanisms of the protective action of Selenase in experimental chronic generalized periodontitis.

Current Issues in Molecular Biology, 47(3), 186. <https://doi.org/10.3390/cimb47030186>. Scopus, Q2. —

Пародонтит характеризується хронічною бактеріальною інфекцією порожнини рота (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis* та *Treponema denticola*), що призводить до запалення ясен (підвищення IL-1 β , IL-6, TNF- α та матричних металопротеїназ), гіперпродукції активних форм кисню (АФК) та виснаження антиоксидантних систем. Ці процеси спричиняють поступове руйнування пародонтальних тканин та альвеолярної кістки, що є складовою пародонтального комплексу. Лікування пародонтиту включає антисептики, антибіотики, в'язувальні засоби, протизапальні препарати та застосування антиоксидантів для корекції окисного стресу.

Примітка: ↑ — збільшення; ↓ — зменшення.

Захисна дія селену в клітинах ссавців опосередковується селеноамінокислотами — селеноцистеїном або селенометіоніном. Активний

центр потужних GPX містить залишки селеноцистеїну. Крім того, було показано, що інші селенопротеїни (такі як селенопротеїн Р і тіоредоксинредуктаза) також мають антиоксидантні властивості [415].

Селен може відігравати роль у регуляції окиснювально-відновних станів білків, таких як транскрипційні фактори NF-κB, шляхом регулювання синтезу ферментів (антиоксидантів, учасників енергетичного метаболізму та ферментів синтезу глутатіону) (рис. 5.2).

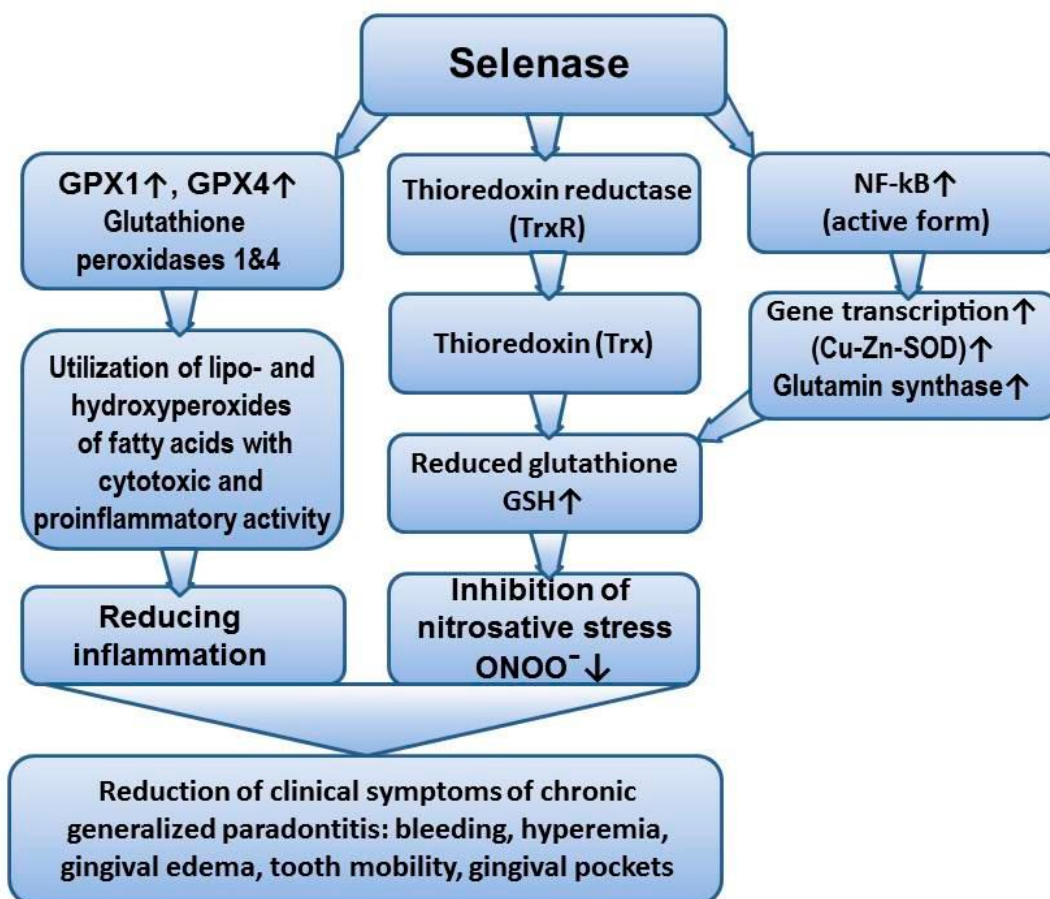


Рисунок 5.2 (Створений автором; опублікований в статті закордонного видання: Salnykov, V., Belenichev, I., Makyeyeva, L., Skoryna, D., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Antioxidant mechanisms of the protective action of Selenase in experimental chronic generalized periodontitis. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(3), 186. <https://doi.org/10.3390/cimb47030186>. Scopus, Q2. —

Механізм дії похідного селену — «Селенази» «Селеназа» стимулює глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи, особливо посилюючи експресію та активність потужних глутатіонпероксидаз (GPX). «Селеназа» регулює синтез ферментів (антиоксидантів, учасників енергетичного метаболізму та синтезу глутатіону)

шляхом впливу на активність транскрипційного фактора NF-κB. «Селеназа» активує GSH-залежні механізми ендогенної цитопротекції, що реалізується через посилення експресії HSP70. Селен запобігає запаленню, аутофагії, а також гальмує внутрішні та зовнішні шляхи апоптозу.

Примітка: ↑ — збільшення; ↓ — зменшення.

Селен та його похідні мають виражені антиоксидантні властивості, навіть якщо вони входять до складу складних сполук. Селенопротеїни, завдяки своїй ферментативній ролі, виявляють антиоксидантну активність, яка найбільш виражена всередині клітин. Саме селенопротеїни відіграють вирішальну роль у підтримці рівня селену в організмі та запобіганні порушенням функцій органів, пов'язаним зі змінами гомеостазу. Селеноцистеїн та селенометіонін є ключовими формами селенопротеїнів і знаходяться в різних тканинах організму.

Селенопротеїн Р — багатий на селен плазмовий глікопротеїн, який відіграє важливу роль у метаболізмі селену. Зниження експресії селенопротеїну Р у плазмі пов'язане з дефіцитом селену в їжі, внаслідок чого може розвинути оксидативний стрес. Селенопротеїн Р виробляється переважно в гепатоцитах, хоча він міститься в плазмі та інших тканинах. Введення селену спочатку призводить до підвищення рівня селенопротеїну Р, а потім і інших білків.

Протизапальний ефект селену був вперше виявлений у щурів з діабетом. Було показано, що селен може впливати на запальні реакції, викликаючи пригнічення NF-κB, що сприяє зменшенню виробництва фактора некрозу пухлини та інтерлейкінів. Селен впливає на процес транскрипції генів, відповідальних за синтез імуноглобулінів, які відіграють важливу роль у регуляції активності імунної системи.

Рівень селену також визначає диференціацію макрофагів. Більше прозапальних макрофагів M1 виробляється в умовах дефіциту селену, тоді як протизапальні макрофаги M2 переважно утворюються в умовах надлишку селену. Ця модель дії селену дозволяє модулювати клітинну імунну відповідь проти вірусних та бактеріальних патогенів за допомогою Th1-лімфоцитів. Вивільнення медіаторів запалення в організмі може спровокувати виникнення різних больових

станів, тоді як зниження активності селенопротеїнів може бути пов'язане з порушенням функціонування антирадикальної системи організму.

Рівні білків, що містять селеноцистеїн, регулюються маркерами запалення та рівнем позаклітинного цукру в клітинах печінки. Білки, що містять селен, мають протипухлинну дію в системних макрофагах та астроцитах мозку, зменшуючи стрес. Захисний та протипухлинний ефект селену пов'язаний не лише з його антиоксидантними властивостями, але й з впливом на імунну систему, оскільки активація перекисного окислення ліпідів знижує потенціал імунної реактивності.

Селен може відігравати роль у регуляції окиснювально-відновних станів білків, таких як транскрипційні фактори NF- κ B. Транскрипційні фактори, що регулюються окиснювально-відновними механізмами, можуть мати два стани — активний та неактивний, які відрізняються станом окислення залишку цистеїну. Це пов'язано з наявністю або відсутністю внутрішньомолекулярного дисульфідного зв'язку між двома залишками цистеїну. Утворення дисульфідів шляхом окислення є зворотним завдяки клітинним системам дисульфідвідновлювальних ферментів, таких як глутаредоксин та тіоредоксин. Se-похідні реагують з білковими тіолами або дисульфідами та утворюють більш реакційноздатні проміжні продукти. У цьому механізмі Se діє як окиснювально-відновний каталізатор, який пов'язаний з окиснювально-відновною рівновагою клітини. Se реагує з цистеїном некаталітичного тіоредоксинового сайту, утворюючи похідну селенілсульфіду.

Модуляція транскрипційного фактора NF- κ B за допомогою Se може бути пов'язана з експресією генів і регулювати синтез ферментів (антиоксидантів, учасників енергетичного обміну, синтезу глутатіону). Важливою ланкою цитопротекторної дії похідних селену є активація GSH-залежних механізмів ендогенної цитопroteкції, що реалізується шляхом збільшення експресії HSP70.

ХГП — це запальне захворювання, яке вражає тканини, що підтримують зуби, і в кінцевому підсумку призводить до їх втрати. В даний час етіологія пародонтиту характеризується як дисбіозом господаря, так і дисбіозом мікробіоти

порожнини рота. Пародонтальні патогенні бактерії та продукти їхньої життєдіяльності запускають складний молекулярно-генетичний каскадний механізм активації імунних та запальних реакцій, ініціації оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та апоптозу.

Ліпополісахариди пародонтальних патогенних бактерій викликають вироблення прозапальних цитокінів [434]. Також *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, збудник агресивного пародонтиту, підвищує експресію IL-1 β в мононуклеарних лейкоцитах людини і макрофагах. Лейкотоксин, важливий фактор вірулентності, що вражає лейкоцити, швидко активує каспазу-1 і, таким чином, викликає масивну секрецію IL-1 β в моноцитах і макрофагах людини. У цьому процесі можуть бути задіяні інфламасома NLRP3, активні форми кисню і катепсин В.

Прозапальні цитокіни — TNF- α , IL-6, IL-17 і, особливо, IL-1 β — призводять до запалення і пошкодження тканин пародонта. IL-1 β сприяє резорбції кісткової тканини та індукції продукції протеїназ і каспаз, а також матриксних металопротеїназ (MMP-9, MMP-2, MMP-3). Матриксні металопротеїнази сприяють деградації позаклітинного матриксу і призводять до резорбції кісткової тканини та руйнування тканин. IL-1 β підвищує експресію матриксних металопротеїназ у різних типах клітин, що беруть участь у запаленні пародонта, включаючи остеобласти, остеокласти, нейтрофіли та цементобласти, у клітинах періодонтальної зв'язки людини та фібробластах ясен [435; 436; 437; 438; 439].

Підвищені рівні IL-1 β і TNF- α часто виявляються в слині, рідині ясенної борозни і крові пацієнтів з пародонтитом у порівнянні зі здоровими контрольними особами. Існує позитивна кореляційна залежність між концентраціями IL-1 β і TNF- α та глибиною пародонтальних кишень, кровоточивістю, рухливістю зубів при ХГП. Більше того, високі концентрації IL-1 β у пацієнтів з хронічним пародонтитом можуть чинити негативний системний ефект на серцево-судинну та ендокринну системи і підвищувати ризики цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що хронічний пародонтит у лабораторних тварин супроводжується стійкими змінами в експресії молекулярних маркерів ендогенної цитопротекції — HSP70, HIF-1 [12]. Роль білків-шаперонів HSP70 достатньо вивчена в захисті клітин від оксидативного, нітрозативного стресів, апоптозу, інфекції, піроптозу, запалення. HSP70 позитивно впливає на мінеральний обмін, активує і регулює компенсаторні шунти енергії при гіпоксії та ішемії тканин, пролонгує фізіологічний ефект антигіпоксичних факторів (HIF) [328]. При запаленні пародонта HSP70 експресується у відповідь на підвищення концентрації IL-1 β і відіграє роль ендогенного цитопротектора. Однак надвисокі концентрації IL-1 β , TNF- α обмежують експресію HSP70 або навіть викликають його депривацію. Залежно від ступеня тяжкості хронічного пародонтиту рівень HSP70 може бути як помірно підвищеним (легкий, середній ступінь), так і зниженим (важкий ступінь) [384; 440; 441].

Також отримано клінічні та експериментальні дані про роль HIF-1 α при запальних захворюваннях пародонта. Експресія HIF-1 α при пародонтиті запускається у відповідь на підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IL-17) і NO. HIF-1 α при пародонтиті відіграє захисну роль, підвищуючи імунний захист, а також підвищуючи експресію VEGF, eNOS і стимулюючи еритропоез. Також відомо, що HIF-1 α в екстремальних станах клітини, а також при запаленні та інфекції здатний позитивно впливати на енергетичний обмін за рахунок активації компенсаторного малат-аспартатного човникового механізму [385; 386; 387; 442].

Експресія HIF-1 α тісно пов'язана з вираженістю запалення, концентрацією прозапальних цитокінів і АФК. Підвищені концентрації IL-1 β починають гальмувати експресію мРНК HIF-1 α , а потім знижують і рівень самого білка HIF-1 α при пародонтиті, приводячи до порушення ендогенної цитопротекції. Легкий і середній ступінь пародонтиту призводить до збільшення кількості фібробластоподібних клітин і лейкоцитоподібних клітин, що експресують HIF-1 α . У пацієнтів з ХГП цього ступеня тяжкості зареєстровано підвищення концентрації

HIF-1 α , VEGF і TNF- α у пародонтальних кишнях. Більш важкі форми ХГП призводять до зниження експресії HIF-1 α [12; 443; 444].

У зв'язку з цим фармакологічна модуляція експресії HIF-1 і пролонгація «часу його життя» при пародонтиті розглядається як перспективний напрямок у лікуванні запальних захворювань пародонта. Такий підхід забезпечує не тільки зменшення запалення, але і зниження локальної ішемії за рахунок поліпшення енергетичного метаболізму тканин пародонта, більш раціонального використання рО₂ за рахунок переходу на більш економні шляхи синтезу АТФ. Фармакологічна модуляція HIF-1 підсилює також гліколітичний метаболізм, необхідний для розвитку В-клітин і метаболізму Т-клітин. Це пов'язано з впливом HIF-1 на механізми експресії піруватдегідрогенази в тканинах пародонта [445; 446]. Фармакологічна модуляція HIF-1 α підвищує регенерацію кісткової тканини, покращує мінералізацію та остеогенний потенціал стовбурових клітин пародонтальної зв'язки [447].

Відомо, що підвищення рівня HSP70 і пролонгація «часу життя» HIF-1 α може здійснюватися через глутатіон-залежні механізми під дією похідних селену [448; 449]. Також похідні селену позитивно впливають на експресію глутатіонпероксидази, інгібують перекисне окислення фосфоліпідів клітинних мембран, знижують концентрацію прозапальних метаболітів арахідонової кислоти [330; 392; 393].

Вищезазначене обґрунтовує застосування антиоксидантів у комплексній медикаментозній терапії пародонтиту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну науково-практичну задачу клінічної пародонтології – підвищення ефективності терапії пацієнтів, що страждають на діагноз: «Хронічний генералізований пародонтит середнього ступеню тяжкості» шляхом фармакологічної антиоксидантної модуляції ендогенних каскадів цитопротекції. В свою чергу, поглиблено знання щодо моделювання ХГП та мультивекторної корекції стану в рамках експериментальної тваринної моделі.

1. Курсове 30 денне призначення щурам з хронічним генералізованим пародонтитом похідного селену – «Селенази» (50 мкг/кг) у лікувальному режимі призводить до поліпшення клінічної картини захворювання — значне зменшення розмірів ясенної кишені до 4,6 мм та значне зниження кровоточивості та набрякості на тлі зниження в крові маркерів запалення TNF- α на 65,9% ($p < 0,05$) та IL-1 β на 44,6% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою тварин, а також до підвищення HIF-1 α на 36,8% ($p < 0,05$) порівняно з показниками контролю та підвищення HSP70 на 71,0% порівняно з контрольною групою і в 2,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин.

2. Курсове введення тваринам з ХГП селенвмісного препарату «Селеназа» (50 мкг/кг) призводило до зниження експресії iNOS на 16,6% ($p < 0,05$), концентрації нітротирозину на 43,1% і NOx на 26,8% ($p < 0,05$) у крові експериментальних тварин. Курсове введення тваринам з ХГП селенвмісного препарату «Селеназа» (50 мкг/кг) призводило до підвищення концентрації відновленого глутатіону на 90% ($p < 0,05$), експресії глутатіонпероксидази 4 (GPx4) у 2,2 рази ($p < 0,05$), Cu/ZnSOD на 40,4% ($p < 0,05$) у крові тварин.

3. Додаткове включення в комплексне лікування ХГП селенвмісного препарату «Селеназа» (50 мкг/доба, 5 сеансів електрофорезу, потім 20 діб всередину) потенціює протизапальну дію терапії — більш виражене зниження IL-1 β і TNF- α у крові пацієнтів після 30-добового лікування ($p < 0,05$) щодо показників пацієнтів контрольної групи, а також призводить до активації механізмів

ендогенної цитопротекції — підвищення концентрації HSP70 і HIF-1 α ($p<0,05$) у порівнянні з даними пацієнтів контрольної групи.

4. Додаткове включення в комплексне лікування ХГП селенвмісного препарату «Селеназа» надає додатковий антиоксидантний ефект протягом 30 діб — статистично значуще ($p<0,05$) зниження нітротирозину, підвищення активності ГР і ГПР, додатковий протиішемічний ефект — статистично значуще ($p<0,05$) зниження ЛДГ і підвищення СДГ, а також нормалізацію нітроксергічної системи — статистично значуще ($p<0,05$) зниження iNOS і підвищення eNOS. Додаткове включення в комплексне лікування ХГП селенвмісного препарату «Селеназа» надає потенціюючу протизапальну і репаративну дію — у термін 30 діб після лікування спостерігається статистично значуща ($p<0,05$) позитивна динаміка зменшення значень індексів РМА, кровоточивості РВІ, глибини пародонтальних кишень РРД, зниження MMP-2, а у термін 90 діб — позитивна динаміка індексів Ramfjord, деструкції кісткової тканини (за Fuch) і рухливості зубів (за Miller) як щодо даних, отриманих до лікування, так і щодо величин показників контрольної групи.

5. Отримані експериментально-клінічні результати дозволяють продемонструвати перспективність стратегії антиоксидантної модуляції за рахунок використання селенвмісного препарату «Селеназа» АФК-залежних сигнальних шляхів запалення, ендогенної цитопротекції, ішемії, репаративних процесів у пародонті, яка може мати нові перспективи в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеню тяжкості.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При лікуванні хворих на хронічний генералізований пародонтит рекомендується додаткове призначення селенвмісного препарату «Селеназа» в рамках комплексної терапії протягом 30 діб у дозі 50 мкг на добу.

2. При лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту «Селеназу» рекомендується вводити протягом перших 10 діб (5 разів) за допомогою інтраорального двощелепного трансгінгівального електрофорезу

(50 мкг/добу) у фізіологічному розчині з додаванням 0,5М фосфатного буфера, рН 6,8 і використовувати ясенні електроди типу «Jumper cables» у комбінації з одноразовими вуглепаперовими струмопровідними прокладками. Режим сеансу: сила струму 5 мА по 15 хв.

Препарат вводити з негативного полюса.

3. В якості об'єктивних критеріїв для оцінки ступеня ремоделювання кісткової тканини і важливого критерію для обґрунтування включення в комплексну терапію хронічного генералізованого пародонтиту антиоксидантного селенвмісного препарату «Селеназа» рекомендується використання біологічних маркерів показників оксидативного стресу і антиоксидантної системи - нітротирозину, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази, а також маркерів ендогенної цитопротекції - білку теплового шоку 70 кДа.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Shrestha, D., & Rajbhandari, P. (2018). Prevalence and associated risk factors of tooth wear. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*, 56(212), 719–723. <https://doi.org/10.31729/jnma.3644>
2. Radu, C.-M., Radu, C. C., Arbănași, E.-M., Hoge, T., Murvai, V. R., Chiș, I.-A., & Zaha, D. C. (2024). Exploring the efficacy of novel therapeutic strategies for periodontitis: A literature review. *Life*, 14(4), 468. <https://doi.org/10.3390/life14040468>
3. Xu, W., Zhou, W., Wang, H., & Liang, S. (2020). Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 120, 45–84. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001>
4. Rança, L. F. C., Vasconcelos, A. C. C. G., da Silva, F. R. P., Alves, E. H. P., Carvalho, J. S., Lenardo, D. D., de Souza, L. K. M., Barbosa, A. L. R., Medeiros, J. R., de Oliveira, J. S., & Vasconcelos, D. F. P. (2017). Periodontitis changes renal structures by oxidative stress and lipid peroxidation. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(6), 568–576. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12729>
5. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
6. Shang, J., Liu, H., Zheng, Y., & Zhang, Z. (2023). Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Frontiers in Physiology*, 14, 1210449. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1210449>
7. Vo, T. T. T., Chu, P.-M., Tuan, V. P., Te, J. S.-L., & Lee, I.-T. (2020). The promising role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of periodontal disease via the inhibition of oxidative stress pathways: Updated insights. *Antioxidants*, 9(12), 1211. <https://doi.org/10.3390/antiox9121211>

8. Castro, M. M. L., Duarte, N. N., Nascimento, P. C., Magno, M. B., Fagundes, N. C. F., Flores-Mir, C., Monteiro, M. C., Rösing, C. K., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2019). Antioxidants as adjuvants in periodontitis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 9187978. <https://doi.org/10.1155/2019/9187978>
9. Lokes, K., Kiptilyi, A., Skikevych, M., Steblovskyi, D., Lychman, V., Bilokon, S., & Avetikov, D. (2024). Microbiological substantiation of the effectiveness of quercitin and its combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate in the complex treatment of odontogenic phlegmon and maxillofacial abscesses. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1338258. <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1338258>
10. Purpura, S., Fernandes, G. V. O., Oliveira, F. P., & de Castro, F. C. (2022). Effects of melatonin in the non-surgical treatment of periodontitis: A systematic review. *Applied Sciences*, 12, 11698. <https://doi.org/10.3390/app122211698>
11. Zhang, H., Sun, L., Zhang, L., Li, J., Liu, Y., Chen, Z., Wang, S., Gao, C., & Sun, X. (2023). The role of periodontitis in the link between alpha-tocopherol intake and cognitive performance: A mediation analysis in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1129095. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1129095>
12. Parkhomenko, D., Belenichev, I. F., Kuchkovskyi, O. M., & Ryzhenko, V. (2024). Characteristics of HIF-1 α and HSP70 mRNA expression, level, and interleukins in experimental chronic generalized periodontitis. *MicroRNA*, 13, 132–139. <https://doi.org/10.2174/0122115366264794240327073739>
13. Lee, J.-G., Jang, J.-Y., & Baik, S.-M. (2025). Selenium as an antioxidant: Roles and clinical applications in critically ill and trauma patients: A narrative review. *Antioxidants*, 14, 294. <https://doi.org/10.3390/antiox14030294>
14. Hariharan, S., & Dharmaraj, S. (2020). Selenium and selenoproteins: It's role in regulation of inflammation. *Inflammopharmacology*, 28(3), 667–695. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00690-x>
15. Hamman, N., Ramburrun, P., & Dube, A. (2024). Selenium nanoparticle activity against *S. mutans* biofilms as a potential treatment alternative for periodontitis. *Pharmaceutics*, 16(4), 450. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040450>

16. Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83, 26–39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
17. Bhuyan, R., Bhuyan, S. K., Mohanty, J. N., Das, S., Juliana, N., & Juliana, I. F. (2022). Periodontitis and its inflammatory changes linked to various systemic diseases: A review of its underlying mechanisms. *Biomedicines*, 10, 2659. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102659>
18. Kishore, M., Panat, S. R., Aggarwal, A., Agarwal, N., Upadhyay, N., & Alok, A. (2014). Evidence based dental care: Integrating clinical expertise with systematic research. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8, 259–262. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8295.4006>
19. Jepsen, S., Suvan, J., & Deschner, J. (2020). The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*, 83, 125–153. <https://doi.org/10.1111/prd.12326>
20. Zhan, C., Qu, W., Fok, M. R., Jin, L., & Lin, Y. (2024). Motivational interviewing on periodontal treatment outcomes: A meta-analysis. *International Dental Journal*, 74, 669–678. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.01.002>
21. Kosho, M. X. F., Verhelst, A. R. E., Teeuw, W. J., van Bruchem, S., Nazmi, K., Gerdes, V. E. A., & Loos, B. G. (2024). The prevalence of metabolic syndrome and undiagnosed diabetes in periodontitis patients and non-periodontitis controls in a dental school. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 7512. <https://doi.org/10.3390/jcm13247512>
22. Efeoğlu, N. H., & Başer, Ü. (2025). Evaluation of the impact of different stages of periodontitis on quality of life with oral health impact profile-14 (OHIP-14): A systematic review. *Journal of Clinical Practice and Research*, 47, 227–234. <https://doi.org/10.14744/cpr.2025.99232>
23. Abe, F. C., Kodaira, K., Motta, C. C. B., Barberato-Filho, S., Silva, M. T., Guimarães, C. C., Martins, C. C., & Lopes, L. C. (2022). Antimicrobial resistance of microorganisms present in periodontal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Microbiology*, 13, 961986. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.961986>
24. Arredondo, A., Blanc, V., Mor, C., Nart, J., & León, R. (2020). Resistance to β -lactams and distribution of β -lactam resistance genes in subgingival microbiota from

Spanish patients with periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 25, 4639–4648.

<https://doi.org/10.1007/s00784-021-03778-0>

25. Santacroce, L., Passarelli, P. C., Azzolino, D., Bottalico, L., Charitos, I. A., Cazzolla, A. P., Colella, M., Topi, S., Godoy, F. G., & D'Addona, A. (2023). Oral microbiota in human health and disease: A perspective. *Experimental Biology and Medicine*, 248, 1288–1301. <https://doi.org/10.1177/15353702231187621>

26. Wallen, Z. D., Appah, M., Dean, M. N., et al. (2020). Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: Evidence for overabundance of opportunistic pathogens. *npj Parkinson's Disease*, 6, 11. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0112-6>

27. Hasturk, H., & Kantarci, A. (2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000*, 69, 255–273. <https://doi.org/10.1111/prd.12105>

28. Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2021). Periodontal inflammation and systemic diseases: An overview. *Frontiers in Physiology*, 12, 709438. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>

29. Sulaiman, Y., Pacauskienė, I. M., Šadzevičienė, R., & Anuzyte, R. (2024). Oral and gut microbiota dysbiosis due to periodontitis: Systemic implications and links to gastrointestinal cancer: A narrative review. *Medicina*, 60, 1416. <https://doi.org/10.3390/medicina60091416>

30. Basic, A., & Dahlén, G. (2023). Microbial metabolites in the pathogenesis of periodontal diseases: A narrative review. *Frontiers in Oral Health*, 4, 1210200. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1210200>

31. Shipilova, A., Dayakar, M. M., & Gupta, D. (2017). High risk human papillomavirus in the periodontium: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21, 380–385. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_159_17

32. Kazi, M. M. A. G., & Bharadwaj, R. (2017). Role of herpesviruses in chronic periodontitis and their association with clinical parameters and in increasing severity of the disease. *European Journal of Dentistry*, 11, 299–304. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_336_16

33. Wang, S. S., Tang, Y. L., Pang, X., Zheng, M., Tang, Y. J., & Liang, X. H. (2019). The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sciences*, 227, 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.040>
34. Geng, F., Wang, Q., Li, C., Liu, J., Zhang, D., Zhang, S., & Pan, Y. (2019). Identification of potential candidate genes of oral cancer in response to chronic infection with *Porphyromonas gingivalis* using bioinformatical analyses. *Frontiers in Oncology*, 9, 91. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00091>
35. Yang, Q., Le, S., Zhu, T., & Wu, N. (2023). Regulations of phage therapy across the world. *Frontiers in Microbiology*, 14, 848. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1182662>
36. Yadalam, P. K., Arumuganainar, D., Anegundi, R. V., Shrivastava, D., Alftaikhah, S. A. A., Almutairi, H. A., et al. (2023). CRISPR-Cas-based adaptive immunity mediates phage resistance in periodontal red complex pathogens. *Microorganisms*, 11, 2060. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11082060>
37. Łasica, A., Golec, P., Laskus, A., Zalewska, M., Gędaj, M., & Popowska, M. (2024). Periodontitis: Etiology, conventional treatments, and emerging bacteriophage and predatory bacteria therapies. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1469414. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1469414>
38. Wilde, J., & Allen-Vercoe, E. (2023). Characterizing prophages in the genus *Fusobacterium*. *Anaerobe*, 83, 102718. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2023.102718>
39. Iușan, S. A. L., Lucaciu, O. P., Petrescu, N. B., Mirică, I. C., Toc, D. A., Albu, S., & Costache, C. (2022). The main bacterial communities identified in the sites affected by periimplantitis: A systematic review. *Microorganisms*, 10, 1232. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061232>
40. Merchant, A. T., Yi, F., Vidanapathirana, N. P., Lohman, M., Zhang, J., Newman-Norlund, R. D., & Fridriksson, J. (2023). Antibodies against periodontal microorganisms and cognition in older adults. *JDR Clinical & Translational Research*, 8, 148–157. <https://doi.org/10.1177/23800844211072778>
41. Chipirliu, O., Crăciun, M. V., & Matei, M. N. (2024). Clinical study and microbiological analysis of periodontopathogenic microflora analyzed among children and

adolescents with cardiovascular diseases compared to group with good general status. *Pediatric Reports*, 16, 482–503. <https://doi.org/10.3390/pediatric16030043>

42. Sterzenbach, T., Helbig, R., Hannig, C., & Hannig, M. (2020). Bioadhesion in the oral cavity and approaches for biofilm management by surface modifications. *Clinical Oral Investigations*, 24, 4237–4260. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03646-3>

43. Chawhuaveang, D. D., Yu, O. Y., Yin, I. X., Lam, W. Y., Mei, M. L., & Chu, C. H. (2021). Acquired salivary pellicle and oral diseases: A literature review. *Journal of Dental Sciences*, 16, 523–529. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.10.007>

44. Huang, R., Li, M., & Gregory, R. L. (2011). Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*, 2, 435–444. <https://doi.org/10.4161/viru.2.5.16140>

45. Umumararungu, T., Gahamanyi, N., Mukiza, J., Habarurema, G., Katandula, J., Rugamba, A., & Kagisha, V. (2024). Proline, a unique amino acid whose polymer, polyproline II helix, and its analogues are involved in many biological processes: A review. *Amino Acids*, 56, 50. <https://doi.org/10.1007/s00726-024-03410-w>

46. Enax, J., Ganss, B., Amaechi, B. T., Schulze Zur Wiesche, E., & Meyer, F. (2023). The composition of the dental pellicle: An updated literature review. *Frontiers in Oral Health*, 4, 1260442. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1260442>

47. Smith, O. E. R., & Bharat, T. A. M. (2024). Architectural dissection of adhesive bacterial cell surface appendages from a “molecular machines” viewpoint. *Journal of Bacteriology*, 206, e00290-23. <https://doi.org/10.1128/jb.00290-23>

48. Perchikov, R., Cheliukanov, M., Plekhanova, Y., Tarasov, S., Kharkova, A., Butusov, D., Arlyapov, V., Nakamura, H., & Reshetilov, A. (2024). Microbial biofilms: Features of formation and potential for use in bioelectrochemical devices. *Biosensors*, 14, 302. <https://doi.org/10.3390/bios14060302>

49. Abdulkareem, A. A., Al-Taweel, F. B., Al-Sharqi, A. J. B., Gul, S. S., Sha, A., & Chapple, I. L. C. (2023). Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: From symbiosis to dysbiosis. *Journal of Oral Microbiology*, 15, 2197779. <https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2197779>

50. Scannapieco, F. A., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2021). Dysbiosis revisited: Understanding the role of the oral microbiome in the pathogenesis of gingivitis and

periodontitis: A critical assessment. *Journal of Periodontology*, 92, 1071–1078.

<https://doi.org/10.1002/JPER.21-0120>

51. Monzon, V., Lafita, A., & Bateman, A. (2021). Discovery of fibrillar adhesins across bacterial species. *BMC Genomics*, 22, 550. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07868-3>

52. Wheatley, R. M., & Poole, P. S. (2018). Mechanisms of bacterial attachment to roots. *FEMS Microbiology Reviews*, 42, 448–461. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy014>

53. Könönen, E., & Gursoy, U. K. (2022). Oral *Prevotella* species and their connection to events of clinical relevance in gastrointestinal and respiratory tracts. *Frontiers in Microbiology*, 12, 798763. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.798763>

54. Yekani, M., Dastgir, M., Fattahi, S., Shahi, S., Dizaj, S. M., & Memar, M. Y. (2024). Microbiological and molecular aspects of periodontitis pathogenesis: An infection-induced inflammatory condition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 133658. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1333658>

55. Zak, K. M., Bostock, M. J., Waligorska, I., Thøgersen, I. B., Enghild, J. J., Popowicz, G. M., et al. (2021). Latency, thermal stability, and identification of an inhibitory compound of mirolysin, a secretory protease of the human periodontopathogen *Tannerella forsythia*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36, 1267–1281. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1937142>

56. Yokogawa, T., Nagano, K., Fujita, M., Miyakawa, H., & Iijima, M. (2022). Characterization of a *Treponema denticola* ATCC mutant strain with mutation accumulation, including a lack of phage-derived genes. *PLOS ONE*, 17, e0270198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270198>

57. Aruni, A. W., Dou, Y., Mishra, A., & Fletcher, H. M. (2015). The biofilm community—Rebels with a cause. *Current Oral Health Reports*, 2, 48–56. <https://doi.org/10.1007/s40496-014-0044-5>

58. Smalley, J. W., & Olczak, T. (2017). Heme acquisition mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* – Strategies used in a polymicrobial community in a heme-

limited host environment. *Molecular Oral Microbiology*, 32, 1–23. <https://doi.org/10.1111/omi.12149>

59. Afonso, A. C., Saavedra, M. J., Simões, M., & Simões, L. C. (2025). The role of the proteosurfaceome and exoproteome in bacterial coaggregation. *Biotechnology Advances*, 78, 108505. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2024.108505>

60. Guo, L., Shokeen, B., He, X., Shi, W., & Lux, R. (2017). *Streptococcus mutans* SpaP binds to RadD of *Fusobacterium nucleatum* ssp. *polymorphum*. *Molecular Oral Microbiology*, 32, 355–364. <https://doi.org/10.1111/omi.12177>

61. Gambin, D. J., Vitali, F. C., Casanova, K. A. S., de Carli, J. P., Mazzon, R. R., Gomes, B. P. F. A., Trentin, M. S., & Duque, T. M. (2024). Prevalence of species of yellow, purple and green microbial complexes in endo-perio lesions: A systematic review. *Brazilian Oral Research*, 38, e048. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2024.vol38.0048>

62. Chen, W. A., Dou, Y., Fletcher, H. M., & Boskovic, D. S. (2023). Local and systemic effects of *Porphyromonas gingivalis* infection. *Microorganisms*, 11, 470. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020470>

63. Kim, W. S., Choi, W. J., Lee, S., Kim, W. J., Lee, D. C., Sohn, U. D., Shin, H. S., & Kim, W. (2015). Anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial effects of artemisinin extracts from *Artemisia annua* L. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 19, 21–27. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2015.19.1.21>

64. Ge, D., Wang, F., Hu, Y., Wang, B., Gao, X., & Chen, Z. (2022). Fast, simple, and highly specific molecular detection of *Porphyromonas gingivalis* using isothermal amplification and lateral flow strip methods. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 895261. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.895261>

65. Kaman, W. E., Galassi, F., de Soet, J. J., Bizzarro, S., Loos, B. G., Veerman, E. C., van Belkum, A., Hays, J. P., & Bikker, F. J. (2012). Highly specific protease-based approach for detection of *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiology*, 12, 29. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-29>

66. Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., Prochazkova, J., & Duskova, J. (2014). *Porphyromonas gingivalis*: Major

periodontopathic pathogen overview. *Journal of Immunology Research*, 2014, 476068. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>

67. Kozak, M., Poniewierska-Baran, A., Czerewaty, M., Łuczowska, K., Safranow, K., Mazurek-Mochol, M., Machaliński, B., & Pawlik, A. (2025). Effect of adiponectin on the expression of selected cytokines in periodontal ligament cells. *Biology*, 14, 321. <https://doi.org/10.3390/biology14010032>

68. Zahmatkesh, M. E., Jahanbakhsh, M., Hoseini, N., Shegefti, S., Peymani, A., Dabin, H., et al. (2022). Effects of exosomes derived from *Helicobacter pylori* outer membrane vesicle-infected hepatocytes on hepatic stellate cell activation and liver fibrosis induction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 857570. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.857570>

69. Zhang, Z., Liu, S., Zhang, S., Li, Y., Shi, X., Liu, D., et al. (2022). *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles inhibit the invasion of *Fusobacterium nucleatum* into oral epithelial cells by downregulating FadA and FomA. *Journal of Periodontology*, 93, 515–525. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0283>

70. Wu, Z., Long, W., Yin, Y., Tan, B., Liu, C., Li, H., & Ge, S. (2024). Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis*: Recent advances in pathogenicity and associated mechanisms. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1355868. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1355868>

71. Lu, J., Zhao, Z., Pan, L., et al. (2025). Hyaluronidase: Structure, mechanism of action, diseases and therapeutic targets. *Molecular Biomedicine*, 6, 50. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00199-3>

72. Chen, Z., Niu, P., Ren, X., Han, W., Shen, R., Zhu, M., Yu, Y., & Yu, Y. (2022). Genome-wide analysis and characterization of the *Riemerella anatipestifer* putative T9SS secretory proteins with a conserved C-terminal domain. *Journal of Bacteriology*, 204, e00073-22. <https://doi.org/10.1128/jb.00073-22>

73. Yue, X., Liang, J., Gu, F., Du, D., & Chen, F. (2018). Berberine activates bitter taste responses of enteroendocrine STC-1 cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 446, 21–32. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3269-5>

74. Nannan, M., Li, X., & Jiang, Y. (2022). Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Frontiers in Medicine*, 9, 963956. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.963956>
75. Ortiz-Sánchez, B. J., Legorreta-Herrera, M., & Rodriguez-Sosa, M. (2021). Influence of gestational hormones on the bacteria-induced cytokine response in periodontitis. *Mediators of Inflammation*, 2021, 5834608. <https://doi.org/10.1155/2021/5834608>
76. Carrouel, F., Kanoute, A., Lvovschi, V.-E., & Bourgeois, D. (2023). Periodontal pathogens of the interdental microbiota in a months pregnant population with an intact periodontium. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1275180. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1275180>
77. Sedghi, L. M., Bacino, M., & Kapila, Y. L. (2021). Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 766944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>
78. Sathish, A. K., Varghese, J., & Fernandes, A. J. (2022). The impact of sex hormones on the periodontium during a woman's lifetime: A concise-review update. *Current Oral Health Reports*, 9, 146–156. <https://doi.org/10.1007/s40496-022-00316-3>
79. Liu, S., & Li, S. (2016). Effects of pattern recognition receptors and pathogen-associated molecular patterns in defense of periodontal disease. *International Journal of Stomatology*, 43, 212–215.
80. Ciaston, I., Dobosz, E., Potempa, J., & Koziel, J. (2022). The subversion of toll-like receptor signaling by bacterial and viral proteases during the development of infectious diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, 88, 101143. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101143>
81. Lesiak, A., Paprocka, P., Wnorowska, U., Mańkowska, A., Król, G., Głuszek, K., Piktel, E., Spałek, J., Okła, S., Fiedoruk, K., Durnaś, B., & Bucki, R. (2024). Significance of host antimicrobial peptides in the pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Frontiers in Immunology*, 15, 1502242. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1502242>

82. Jusuf, N. K., Putra, I. B., & Sutrisno, A. R. (2021). Correlation between stress scale and serum substance P level in acne vulgaris. *International Journal of General Medicine*, 14, 681–686. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S296491>
83. Sorour, N. E., Hamed, A. M., Behery, E. G., & Elsayed, E. M. (2019). Assessment of serum level of lipocalin-2 in patients with acne vulgaris. *Benha Journal of Applied Sciences*, 4, 23–26.
84. Al Hashimi, S. H. S., Zaki, M. S., & Soltan, M. Y. (2023). Evaluation of serum lipocalin-2 level and its relation to insulin resistance in patients with inflammatory acne vulgaris. *QJM: An International Journal of Medicine*, 116(Suppl 1). <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad069.043>
85. Agakidou, E., Agakidis, C., Kontou, A., Chotas, W., & Sarafidis, K. (2022). Antimicrobial peptides in early-life host defense, perinatal infections, and necrotizing enterocolitis – An update. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 5074. <https://doi.org/10.3390/jcm11175074>
86. Raskov, H., Orhan, A., Gaggar, S., & Gögenur, I. (2022). Neutrophils and polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells: An emerging battleground in cancer therapy. *Oncogenesis*, 11, 22. <https://doi.org/10.1038/s41389-022-00398-3>
87. Shen, W., Shi, P., Dong, Q., Zhou, X., Chen, C., Sui, X., Tian, T., Zhu, X., Wang, X., Jin, S., Wu, Y., Chen, G., Qiu, L., Zhai, W., & Gao, Y. (2023). Discovery of a novel dual-targeting D-peptide to block CD24/Siglec-10 and PD-1/PD-L1 interaction and synergize with radiotherapy for cancer immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 11, e007068. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007068>
88. Zenobia, C., & Hajishengallis, G. (2015). Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology 2000*, 69, 142–159. <https://doi.org/10.1111/prd.12083>
89. Huang, N., Dong, H., Luo, Y., & Shao, B. (2021). Th17 cells in periodontitis and its regulation by A20. *Frontiers in Immunology*, 12, 742925. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742925>

90. Swanson, K. V., Deng, M., & Ting, J. P. (2019). The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, 19, 477–489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
91. Di Virgilio, F., Dal Ben, D., Sarti, A. C., Giuliani, A. L., & Falzoni, S. (2017). The P2X7 receptor in infection and inflammation. *Immunity*, 47, 15–31. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.020>
92. Bi, R., Yang, Y., Liao, H., Ji, G., Ma, Y., Cai, L., Li, J., Yang, J., Sun, M., Liang, J., & Shi, L. (2023). *Porphyromonas gingivalis* induces an inflammatory response via the cGAS-STING signaling pathway in a periodontitis mouse model. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1183415. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1183415>
93. Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15, 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
94. Messina, B. M., Grippaudo, C., Polizzi, A., Blasi, A., & Isola, G. (2025). The key role of *Porphyromonas gingivalis* in the pathogenesis of periodontitis linked with systemic diseases. *Applied Sciences*, 15, 6847. <https://doi.org/10.3390/app15026847>
95. Grego, A., Fernandes, C., Fonseca, I., et al. (2025). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Mechanisms and in vitro models. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 479, 4671–4695. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-04983-5>
96. Soares, C. L. R., Wilairatana, P., Silva, L. R., Moreira, P. S., Vilar Barbosa, N. M. M., da Silva, P. R., Coutinho, H. D. M., de Menezes, I. R. A., & Felipe, C. F. B. (2023). Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 115764. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115764>
97. Penna, C., & Pagliaro, P. (2025). Endothelial dysfunction: Redox imbalance, NLRP3 inflammasome, and inflammatory responses in cardiovascular diseases. *Antioxidants*, 14, 256. <https://doi.org/10.3390/antiox14020256>
98. Adamantidi, T., Pisioti, M. S., Pitsouni, S., Maria, C., Georgios, K., Dania, V., Vordos, N., Krokidis, X., & Tsoupras, A. (2025). The inflammatory link of rheumatoid arthritis and thrombosis: Pathogenic molecular circuits and treatment

approaches. *Current Issues in Molecular Biology*, 47, 157–291.
<https://doi.org/10.3390/cimb47010029>

99. Vetter, C. A. M., Lourenço, B. N., Meindl, A. G., Mees, A., Stone, A., Farnsworth, R., Everett, S. E., Gonzalez, S. E., Roth, I. G., & Schmiedt, C. (2023). Cross-sectional characterization of renal function in cats with caudal stomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25, 1098612X231179883.
<https://doi.org/10.1177/1098612X231179883>

100. Meng, X., Du, L., Xu, S., Zhou, L., Chen, B., Li, Y., Chen, C., Ye, H., Zhang, J., Tian, G., et al. (2024). Periodontitis exacerbates pulmonary hypertension by promoting IFN γ + T cell infiltration in mice. *International Journal of Oral Science*, 16, 27.
<https://doi.org/10.1038/s41368-024-00293-1>

101. Voinescu, I., Petre, A., Burlibasa, M., & Oancea, L. (2019). Evidence of connections between periodontitis and ischemic cardiac disease – An updated systematic review. *Maedica*, 14, 384–390. <https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.4.384>

102. Zhao, M., Xie, Y., Gao, W., Li, C., Ye, Q., & Li, Y. (2023). Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis—Novel insight into the molecular mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1192625. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192625>

103. Vázquez-Reza, M., López-Dequidt, I., Ouro, A., Iglesias-Rey, R., Campos, F., Blanco, J., Rodríguez-Yáñez, M., Castillo, J., Sobrino, T., & Leira, Y. (2023). Periodontitis is associated with subclinical cerebral and carotid atherosclerosis in hypertensive patients: A cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*, 27, 3489–3498. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04963-7>

104. Tang, Z., Jin, L., & Yang, Y. (2025). The dual role of IL-17 in periodontitis regulating immunity and bone homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 16, 1578635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1578635>

105. De Colli, M., Tortorella, P., Agamennone, M., Campestre, C., Loiodice, F., Cataldi, A., & Zara, S. (2018). Bisphosphonate matrix metalloproteinase inhibitors for the treatment of periodontitis: An in vitro study. *International Journal of Molecular Medicine*, 42, 651–657. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3642>

106. Li, Z., Huang, Q., Wang, Z., Huang, L., & Gu, L. (2024). Effects of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* on modeling subgingival microbiome and impairment of oral epithelial barrier. *The Journal of Infectious Diseases*, 229, 262–272. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad345>
107. Xu, T., Dong, Q., Luo, Y., Liu, Y., Gao, L., Pan, Y., & Zhang, D. (2021). *Porphyromonas gingivalis* infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells. *International Journal of Oral Science*, 13, 28. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00134-4>
108. Jiang, K., Li, J., Jiang, L., Li, H., & Lei, L. (2023). PINK1-mediated mitophagy reduces inflammatory responses to *Porphyromonas gingivalis* in macrophages. *Oral Diseases*, 29, 3665–3676. <https://doi.org/10.1111/odi.14362>
109. Li, Q., Zhou, J., Lin, L., Zhao, H., Miao, L., & Pan, Y. (2019). *Porphyromonas gingivalis* degrades integrin $\beta 1$ and induces AIF-mediated apoptosis of epithelial cells. *Infectious Diseases*, 51, 793–801. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1659828>
110. Bullón, P., Román-Malo, L., Marín-Aguilar, F., Alvarez-Suarez, J. M., Giampieri, F., Battino, M., & Cordero, M. D. (2015). Lipophilic antioxidants prevent lipopolysaccharide-induced mitochondrial dysfunction through mitochondrial biogenesis improvement. *Pharmacological Research*, 91, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.10.007>
111. Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Ryzhenko, V., Pavlov, S., Suprun, E., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Targeting mitochondrial dysfunction in cerebral ischemia: Advances in pharmacological interventions. *Antioxidants*, 14, 108. <https://doi.org/10.3390/antiox14010108>
112. Liu, J., Wang, Y., Shi, Q., Wang, X., Zou, P., Zheng, M., & Luan, Q. (2022). Mitochondrial DNA efflux maintained in gingival fibroblasts of patients with periodontitis through ROS/mPTP pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1000213. <https://doi.org/10.1155/2022/1000213>

113. Liu, J., Zeng, J., Wang, X., Zheng, M., & Luan, Q. (2018). P53 mediates lipopolysaccharide-induced inflammation in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, 89, 1142–1151. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0668>
114. Jiang, W., Wang, Y., Cao, Z., Chen, Y., Si, C., Sun, X., & Huang, S. (2023). The role of mitochondrial dysfunction in periodontitis: From mechanisms to therapeutic strategy. *Journal of Periodontal Research*, 58, 853–863. <https://doi.org/10.1111/jre.13156>
115. Mukherjee, A., Ghosh, K. K., Chakraborty, S., Gulyás, B., Padmanabhan, P., & Ball, W. B. (2024). Mitochondrial reactive oxygen species in infection and immunity. *Biomolecules*, 14, 670. <https://doi.org/10.3390/biom14060670>
116. Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkurusz Lekarski*, 48, 124–127.
117. Minuti, A., Trainito, A., Gugliandolo, A., Anchesi, I., Chiricosta, L., Iori, R., Mazzon, E., & Calabrò, M. (2024). Bioactivated glucoraphanin modulates genes involved in necroptosis on motor-neuron-like NSC-34: A transcriptomic study. *Antioxidants*, 13, 1111. <https://doi.org/10.3390/antiox13091111>
118. Winterbourn, C. C., Kettle, A. J., & Hampton, M. B. (2016). Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annual Review of Biochemistry*, 85, 765–792. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014442>
119. Cirves, E., Vargas, A., Wheeler, E. E., Leach, J. K., Simon, S. I., & Gonzalez-Fernandez, T. (2024). Neutrophil granulopoiesis optimized through ex vivo expansion of hematopoietic progenitors in engineered 3D gelatin methacrylate hydrogels. *Advanced Healthcare Materials*, 13, e2301966. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301966>
120. Mazur, I., Belenichev, I., Kucherenko, L., Siusiuka, V., Reznichenko, N., Kyryliuk, A., Ryzhenko, V., Shevchenko, A., & Khromylova, O. (2025). *Thiotriazoline and its today*. Jurfond.
121. Alhamdi, Y., Abrams, S. T., Cheng, Z., Jing, S., Su, D., Liu, Z., Lane, S., Welters, I., Wang, G., & Toh, C. H. (2015). Circulating histones are major mediators of cardiac injury in patients with sepsis. *Critical Care Medicine*, 43, 2094–2103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001162>

122. Zhu, C. L., Wang, Y., Liu, Q., Li, H. R., Yu, C. M., Li, P., Deng, X. M., & Wang, J. F. (2022). Dysregulation of neutrophil death in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 13, 963955. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.963955>
123. Ling, M. R., Chapple, I. L., & Matthews, J. B. (2016). Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 652–658. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12570>
124. Meng, W., Paunel-Görgülü, A., Flohé, S., Hoffmann, A., Witte, I., MacKenzie, C., Baldus, S. E., Windolf, J. T., & Lögters, T. T. (2012). Depletion of neutrophil extracellular traps in vivo results in hypersusceptibility to polymicrobial sepsis in mice. *Critical Care*, 16, R137. <https://doi.org/10.1186/cc11442>
125. Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>
126. Chu, X., Sun, Z., Baek, D. S., Li, W., Mellors, J. W., Shapiro, S. D., & Dimitrov, D. S. (2021). Human antibody domains and fragments targeting neutrophil elastase as candidate therapeutics for cancer and inflammation-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 11136. <https://doi.org/10.3390/ijms222011136>
127. Renu, K., Gopalakrishnan, A. V., & Madhyastha, H. (2025). Is periodontitis triggering an inflammatory response in the liver, and does this reaction entail oxidative stress? *Odontology*, 113, 889–902. <https://doi.org/10.1007/s10266-024-00999-w>
128. Boecker, D., Zhang, Z., Breves, R., Herth, F., Kramer, A., & Bulitta, C. (2023). Antimicrobial efficacy, mode of action and in vivo use of hypochlorous acid (HOCl) for prevention or therapeutic support of infections. *GMS Hygiene and Infection Control*, 18, Doc07. <https://doi.org/10.3205/dgkh000433>
129. Patil, R. T., Dhadse, P. V., Salián, S. S., & Punse, S. D. (2024). Role of oxidative stress in periodontal diseases. *Cureus*, 16, e60779. <https://doi.org/10.7759/cureus.60779>
130. Toczewska, J., Konopka, T., Zalewska, A., & Maciejczyk, M. (2020). Nitrosative stress biomarkers in the non-stimulated and stimulated saliva, as well as

gingival crevicular fluid of patients with periodontitis: Review and clinical study. *Antioxidants*, 9, 259. <https://doi.org/10.3390/antiox9030259>

131. Kumar, J., Teoh, S. L., Das, S., & Mahaknaukrah, P. (2017). Oxidative stress in oral diseases: Understanding its relation with other systemic diseases. *Frontiers in Physiology*, 8, 693. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00693>

132. Shang, J., Liu, H., Zheng, Y., & Zhang, Z. (2023). Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Frontiers in Physiology*, 14, 1210449. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1210449>

133. Varma, S. R., Ani, O. H. A. A., Narayanan, J. K., & Mathew, A. (2025). The role of Mitofusin-1 and Mitofusin-2 in periodontal disease: A comprehensive review. *Frontiers in Oral Health*, 6, 1540178. <https://doi.org/10.3389/froh.2025.1540178>

134. Romero-Cordero, S., Kirwan, R., Noguera-Julian, A., Cardellach, F., Fortuny, C., & Morén, C. (2021). A mitocentric view of the main bacterial and parasitic infectious diseases in the pediatric population. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3272. <https://doi.org/10.3390/ijms22063272>

135. Onodera, Y., Tramura, T., Takehara, T., Shigi, K., & Fukuda, K. (2015). Reactive oxygen species induce Cox-expression via TAK1 activation in synovial fibroblast cells. *FEBS Open Bio*, 5, 492–501. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2015.05.006>

136. Hu, Y. P., Peng, Y. B., Zhang, Y. F., Wang, Y., Yu, W. R., Yao, M., & Fu, X. J. (2017). Reactive oxygen species mediated prostaglandin E2 contributes to acute response of epithelial injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 4123854. <https://doi.org/10.1155/2017/4123854>

137. Hou, R., Yang, J., Li, X., Wang, X., Du, W., Kang, W., Liu, J., Yang, T., Li, J., Wang, X., et al. (2025). Decoding different oxidative stress pathways in periodontitis: A comparative review of mechanisms of traditional tobacco smoke and electronic smoke aerosol. *Archives of Toxicology*, 99, 2261–2276. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-03712-8>

138. Nokhbehsaim, M., Nogueira, A. V. B., Nietzsche, S., Eick, S., & Deschner, J. (2020). Regulation of cyclooxygenase by *Filifactor alocis* in fibroblastic and monocytic cells. *Mediators of Inflammation*, 2020, 4185273. <https://doi.org/10.1155/2020/4185273>

139. Han, C., Wu, Y., Rong, J., Xia, Q., & Du, D. (2025). Unveiling the emerging role of xanthine oxidase in acute pancreatitis: Beyond reactive oxygen species. *Antioxidants*, 14, 95. <https://doi.org/10.3390/antiox14010095>
140. Battelli, M. G., Polito, L., Bortolotti, M., & Bolognesi, A. (2016). Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: Physiological and pathological effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 3527579. <https://doi.org/10.1155/2016/3527579>
141. Wu, Z., Zhao, L., Guo, Y., Lin, C., Lu, P., He, Q., Zhou, Y., Wang, X., & Yu, T. (2025). Hyperuricemia exacerbates experimental periodontitis via uric acid-induced periodontal inflammation and oxidative stress. *Journal of Clinical Periodontology*, 52, 773–786. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13942>
142. Aziz, N., & Jamil, R. T. (2024). Biochemistry, xanthine oxidase. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546624/>
143. Dumitriu, A. S., Paunica, S., Bodnar, I., Ciongaru, D. N., Mocanu, B. F., Giurgiu, M. C., Popescu, G. A. D., & Bodnar, D. (2025). Hyperuricemia as a systemic risk factor for periodontal disease: A review of clinical and microbial evidence. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 12, 32.
144. Guan, P., Ruan, Q., Li, J., et al. (2025). Ferroptosis in periodontitis: Mechanisms, impacts, and systemic connections. *Cell Death Discovery*, 11, 283. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-01987-w>
145. Stockwell, B. R. (2022). Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, 185, 2401–2421. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003>
146. Chen, K., Ma, S., Deng, J., Jiang, X., Ma, F., & Li, Z. (2022). Ferroptosis: A new development trend in periodontitis. *Cells*, 11, 3349. <https://doi.org/10.3390/cells11213349>
147. Chen, Z., He, S., Wei, Y., Liu, Y., Xu, Q., Lin, X., Chen, C., Lin, W., Wang, Y., Li, L., et al. (2023). Fecal and serum metabolomic signatures and gut microbiota characteristics of allergic rhinitis mice model. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1150043. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1150043>

148. Gu, K., Wu, A., Liu, C., Yu, B., He, J., Lai, X., Chen, J., Luo, Y., Yan, H., Zheng, P., et al. (2024). Absence of gut microbiota alleviates iron overload-induced colitis by modulating ferroptosis in mice. *Journal of Advanced Research*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.02.008>
149. Zhu, Q., Chen, B., Zhang, F., Zhang, B., Guo, Y., Pang, M., Huang, L., & Wang, T. (2024). Toxic and essential metals: Metabolic interactions with the gut microbiota and health implications. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1448388. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1448388>
150. Gu, K., Wu, A., Yu, B., Zhang, T., Lai, X., Chen, J., Yan, H., Zheng, P., Luo, Y., Luo, J., et al. (2023). Iron overload induces colitis by modulating ferroptosis and interfering gut microbiota in mice. *Science of The Total Environment*, 888, 167043. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167043>
151. Chen, Y., Gao, W., Cai, K., Yang, L., & Chu, H. (2025). Ferroptosis and gut microbiota: A new horizon in alcohol-associated liver disease management. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 82, 282. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05512-9>
152. Wu, J., Zheng, Z., Wang, J., Xiao, W., Shi, L., & Fan, L. (2025). Iron status and risk of periodontitis and dental caries: A Mendelian randomization study. *International Dental Journal*, 75, 1441–1449. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.08.005>
153. Wang, Y., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2017). Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Frontiers in Physiology*, 8, 910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
154. Гуніна Л. М., Атаман Ю. О., Бєленічев І. Ф., Войтенко В. Л., Носач О. В. (2023). Лабораторний моніторинг та нутриціолого-метаболічна підтримка процесу підготовки спортсменів: монографія.
155. Varesi, A., Chirumbolo, S., Campagnoli, L. I. M., Pierella, E., Piccini, G. B., Carrara, A., Ricevuti, G., Scassellati, C., Bonvicini, C., & Pascale, A. (2022). The role of antioxidants in the interplay between oxidative stress and senescence. *Antioxidants*, 11, 1224. <https://doi.org/10.3390/antiox11071224>
156. Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals and

antioxidants: Potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1158198. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1158198>

157. Noh, S., Go, A., Kim, D. B., Park, M., Jeon, H. W., & Kim, B. (2020). Role of antioxidant natural products in management of infertility: A review of their medicinal potential. *Antioxidants*, 9, 957. <https://doi.org/10.3390/antiox9100957>

158. Suárez-Jiménez, G. M., López-Saiz, C. M., Ramírez-Guerra, H. E., Ezquerro-Brauer, J. M., Ruiz-Cruz, S., & Torres-Arreola, W. (2016). Role of endogenous and exogenous tocopherols in the lipid stability of marine oil systems: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17, 1968. <https://doi.org/10.3390/ijms17121968>

159. Mathur, P., Ding, Z., Saldeen, T., & Mehta, J. L. (2015). Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*, 38, 570–576. <https://doi.org/10.1002/clc.22422>

160. Sood, M. (2025). Reactive oxygen species (ROS): Plant perspectives on oxidative signalling and biotic stress response. *Discover Plants*, 14, 187.

161. Szewczyk, K., Chojnacka, A., & Górnicka, M. (2021). Tocopherols and tocotrienols—Bioactive dietary compounds; What is certain, what is doubt? *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 6222. <https://doi.org/10.3390/ijms22126222>

162. Bumbu, B. A., Luca, M. M., & Buzatu, R. (2024). Impact of tocopherol supplementation on clinical parameters of periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 14, 1039. <https://doi.org/10.3390/jpm14101039>

163. Manna, A., & Khan, T. (2024). Antioxidants: Their role in oral health- A short review. *Journal of Dental Panacea*, 6, 77–80.

164. Derradjia, A., Alanazi, H., Park, H. J., Djeribi, R., Semlali, A., & Rouabhia, M. (2016). α -tocopherol decreases interleukin-1 β and -6 and increases human β -defensin-1 and -2 secretion in human gingival fibroblasts stimulated with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *Journal of Periodontal Research*, 51, 295–303. <https://doi.org/10.1111/jre.12309>

165. Kołodziejaska, R., Woźniak, A., Bilski, R., Wesołowski, R., Kupczyk, D., Porzych, M., Wróblewska, W., & Pawluk, H. (2025). Melatonin—A powerful antioxidant

<https://doi.org/10.3390/antiox14040819>

166. Köse, O., Arabaci, T., Kizildag, A., Erdemci, B., Eminoğlu, D. Ö., Gedikli, S., Özkanlar, S., Zihni, M., Albayrak, M., Kara, A., et al. (2017). Melatonin prevents radiation-induced oxidative stress and periodontal tissue breakdown in irradiated rats with experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 52, 438–446. <https://doi.org/10.1111/jre.12409>

167. Kara, A., Akman, S., Ozkanlar, S., Tozoglu, U., Kalkan, Y., Canakci, C. F., & Tozoglu, S. (2013). Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 55, 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.002>

168. Wang, C., Wang, L., Wang, X., & Cao, Z. (2022). Beneficial effects of melatonin on periodontitis management: Far more than oral cavity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 14541. <https://doi.org/10.3390/ijms232314541>

169. Shenoy, S. D., Kamath, D., Sinha, A., & Kamath, D. (2025). Melatonin: The potential avenues in dentistry. *F1000Research*, 14, 77. <https://doi.org/10.12688/f1000research.144222.1>

170. Harris, J., & Malaiappan, S. (2023). The development and evaluation of melatonin-loaded, calcium oxide nanoparticle-based neem and clove extract: An in vitro study. *Cureus*, 15, e46293. <https://doi.org/10.7759/cureus.46293>

171. Liu, T., Shang, J., & Chen, Q. (2025). Superoxide dismutases in immune regulation and infectious diseases. *Antioxidants*, 14, 809. <https://doi.org/10.3390/antiox14040809>

172. Frye, K. A., Sendra, K. M., Waldron, K. J., & Kehl-Fie, T. E. (2022). Old dogs, new tricks: New insights into the iron/manganese superoxide dismutase family. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 233, 111748. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111748>

173. Trivedi, S., Lal, N., Mahdi, A. A., Mittal, M., Singh, B., & Pandey, S. (2015). Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with

chronic periodontitis and diabetes mellitus. *Journal of Periodontology*, 86, 713–720. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140498>

174. Ambati, M., Rani, K. R., Reddy, P. V., Suryaprasanna, J., Dasari, R., & Gireddy, H. (2017). Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 8, 99–103. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.198366>

175. Nair, A., & Nair, B. J. (2017). Comparative analysis of the oxidative stress and antioxidant status in type II diabetics and nondiabetics: A biochemical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 21, 394–401. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_89_16

176. Novakovic, N., Todorovic, T., Rakic, M., Milinkovic, I., Dozic, I., Jankovic, S., Aleksic, Z., & Cakic, S. (2014). Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *Journal of Periodontal Research*, 49, 129–136. <https://doi.org/10.1111/jre.12088>

177. Arroyo, E., Oliveira-Alves, M. G., Chamorro-Petronacci, C. M., Marichalar-Mendia, X., Bravo-López, S. B., Blanco-Carrión, J., & Pérez-Sayáns, M. (2022). Protein-based salivary biomarkers for the diagnosis of periodontal diseases: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17, 737–747. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.03.003>

178. Zhang, Y., Kang, N., Xue, F., Qiao, J., Duan, J., Chen, F., & Cai, Y. (2021). Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*, 21, 266. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01600-z>

179. Lee, C. Y., Chang, C. H., Teng, N. C., Chang, H. M., Huang, W. T., & Huang, Y. K. (2019). Associations between the phenotype and genotype of MnSOD and catalase in periodontal disease. *BMC Oral Health*, 19, 201. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0897-4>

180. Kumar, S., Saxena, J., Srivastava, V. K., Kaushik, S., Singh, H., Abo-El-Sooud, K., Abdel-Daim, M. M., Jyoti, A., & Saluja, R. (2022). The interplay of oxidative

stress and ROS scavenging: Antioxidants as a therapeutic potential in sepsis. *Vaccines*, 10, 1575. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101575>

181. Zong, Y., & Zhang, H. (2017). Amentoflavone prevents sepsis-associated acute lung injury through Nrf2-GCLC-mediated upregulation of glutathione. *Acta Biochimica Polonica*, 64, 93–98. https://doi.org/10.18388/abp.2016_1322

182. Kurutas, E. B. (2016). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: Current state. *Nutrition Journal*, 15, 71. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>

183. Bozinovski, S., Seow, H. J., Crack, P. J., Anderson, G. P., & Vlahos, R. (2012). Glutathione peroxidase-1 primes pro-inflammatory cytokine production after LPS challenge in vivo. *PLOS ONE*, 7, e33172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033172>

184. Silvagno, F., Vernone, A., & Pescarmona, G. P. (2020). The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*, 9, 624. <https://doi.org/10.3390/antiox9070624>

185. Diotallevi, M., Checconi, P., Palamara, A. T., Celestino, I., Coppo, L., Holmgren, A., Abbas, K., Peyrot, F., Mengozzi, M., & Ghezzi, P. (2017). Glutathione fine-tunes the innate immune response toward antiviral pathways in a macrophage cell line independently of its antioxidant properties. *Frontiers in Immunology*, 8, 1239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01239>

186. Mohideen, K., Krithika, C., Jeyanthikumari, T., Vani, N. V., Dhungel, S., & Ghosh, S. (2024). The assessment of glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, and oxidized glutathione in patients with periodontitis—A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 10, e907. <https://doi.org/10.1002/cre2.907>

187. Palwankar, P., Rana, M., Arora, K., & Deepthy, C. (2015). Evaluation of non-surgical therapy on glutathione levels in chronic periodontitis. *European Journal of Dentistry*, 9, 415–422. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.163238>

188. Bains, V. K., & Bains, R. (2015). The antioxidant master glutathione and periodontal health. *Dental Research Journal*, 12, 389–405. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.166169>

189. Binti Badlishah Sham, N. I., & Grant, M. M. (2023). Role of glutathione in neutrophil chemotaxis in periodontitis. *Oral*, 3, 526–538. <https://doi.org/10.3390/oral3040042>
190. Shahidin, Y., Wang, Y., Wu, Y., Chen, T., Wu, X., Yuan, W., Zhu, Q., Wang, X., & Zi, C. (2025). Selenium and selenoproteins: Mechanisms, health functions, and emerging applications. *Molecules*, 30, 437. <https://doi.org/10.3390/molecules30020437>
191. Zhang, Y., Roh, Y. J., Han, S. J., Park, I., Lee, H. M., Ok, Y. S., Lee, B. C., & Lee, S. R. (2020). Role of selenoproteins in redox regulation of signaling and the antioxidant system: A review. *Antioxidants*, 9, 383. <https://doi.org/10.3390/antiox9050383>
192. Steinbrenner, H., Speckmann, B., & Klotz, L. O. (2016). Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 595, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.06.024>
193. Burk, R. F., & Hill, K. E. (2015). Regulation of selenium metabolism and transport. *Annual Review of Nutrition*, 35, 109–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034250>
194. Flohé, L., Toppo, S., & Orian, L. (2022). The glutathione peroxidase family: Discoveries and mechanism. *Free Radical Biology and Medicine*, 188, 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.010>
195. Díaz-Ortega, P., Calderón-Montaña, J. M., Jiménez-Alonso, J. J., Guillén-Mancina, E., Jiménez-González, V., Burgos-Morón, E., & López-Lázaro, M. (2024). A diet lacking selenium, but not zinc, copper or manganese, induces anticancer activity in mice with metastatic cancers. *Nutrients*, 16, 2249. <https://doi.org/10.3390/nu16142249>
196. Pei, J., Pan, X., Wei, G., & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1147414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
197. Ulrich, K., & Jakob, U. (2019). The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radical Biology and Medicine*, 144, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.010>

198. Mazari, A. M. A., Zhang, L., Ye, Z.-W., Zhang, J., Tew, K. D., & Townsend, D. M. (2023). The multifaceted role of glutathione S-transferases in health and disease. *Biomolecules*, 13, 688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>
199. Izakovicova, P., Fassmann, A., Dusek, L., & Izakovicova Holla, L. (2024). Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and periodontitis in a Caucasian population: A case-control study. *BMC Oral Health*, 24, 288. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04028-6>
200. Keszler, A., Diers, A. R., Ding, Z., & Hogg, N. (2017). Thiolate-based dinitrosyl iron complexes: Decomposition and detection and differentiation from S-nitrosothiols. *Nitric Oxide*, 65, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.01.005>
201. Umar, C., Igbaria, A., D'Autreaux, B., Planson, A. G., Junot, C., Godat, E., Bachhawat, A. K., Delaunay-Moisan, A., & Toledano, M. B. (2011). Glutathione revisited: A vital function in iron metabolism and ancillary role in thiol-redox control. *The EMBO Journal*, 30, 2044–2056. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.105>
202. Kontoghiorghes, C. N., Kolnagou, A., & Kontoghiorghes, G. J. (2015). Phytochelators intended for clinical use in iron overload, other diseases of iron imbalance and free radical pathology. *Molecules*, 20, 20841–20872. <https://doi.org/10.3390/molecules20111974>
203. Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Savchenko, D., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Modulating nitric oxide: Implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxidants*, 13, 504. <https://doi.org/10.3390/antiox13040504>
204. Toraman, A., Arabaci, T., Aytekin, Z., Albayrak, M., & Bayir, Y. (2020). Effects of vitamin C local application on ligature-induced periodontitis in diabetic rats. *Journal of Applied Oral Science*, 28, e20200444. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0444>
205. Toker, H., Balci Yuce, H., Lektemur Alpan, A., Gevrek, F., & Elmastas, M. (2018). Morphometric and histopathological evaluation of the effect of grape seed proanthocyanidin on alveolar bone loss in experimental diabetes and periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 53, 478–486. <https://doi.org/10.1111/jre.12534>

206. Pradeep, A. R., Rao, N. S., Bajaj, P., & Agarwal, E. (2013). 8-Isoprostane: A lipid peroxidation product in gingival crevicular fluid in healthy, gingivitis and chronic periodontitis subjects. *Archives of Oral Biology*, 58, 500–504. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.11.002>
207. Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: Outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>
208. Pradeep, A. R., Ramchandraprasad, M. V., Bajaj, P., Rao, N. S., & Agarwal, E. (2013). Protein carbonyl: An oxidative stress marker in gingival crevicular fluid in healthy, gingivitis, and chronic periodontitis subjects. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4, 27–31. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.115729>
209. Baltacioglu, E., & Sukuroglu, E. (2019). Protein carbonyl levels in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic and aggressive periodontitis. *The Saudi Dental Journal*, 31, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.09.002>
210. Demkovych, A., Bondarenko, Y., & Hasiuk, P. A. (2017). Oxidative modification of proteins in the process of experimental periodontitis development. *Interventional Medicine and Applied Science*, 9, 218–221. <https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.29>
211. Kehm, R., Baldensperger, T., Raupbach, J., & Höhn, A. (2021). Protein oxidation - formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. *Redox Biology*, 42, 101901. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101901>
212. Viglianisi, G., Tartaglia, G. M., Santonocito, S., Amato, M., Polizzi, A., Mascitti, M., & Isola, G. (2023). The emerging role of salivary oxidative stress biomarkers as prognostic markers of periodontitis: New insights for a personalized approach in dentistry. *Journal of Personalized Medicine*, 13, 166. <https://doi.org/10.3390/jpm13020166>
213. Khan, A. A., Alsahli, M. A., & Rahmani, A. H. (2018). Myeloperoxidase as an active disease biomarker: Recent biochemical and pathological perspectives. *Medical Sciences*, 6, 33. <https://doi.org/10.3390/medsci6020033>

214. Omari Shekaftik, S., & Nasirzadeh, N. (2021). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative DNA damage induced by occupational exposure to nanomaterials: A systematic review. *Nanotoxicology*, 15, 850–864. <https://doi.org/10.1080/17435390.2021.1926952>
215. Veljović, T., Đurić, M., Gušić, I., Mirnić, J., Čakić, S., Maletin, A., & Brkić, S. (2020). The influence of periodontal disease treatment on 8-hydroxy-deoxyguanosine concentrations in saliva and plasma of chronic periodontitis patients. *Acta Clinica Croatica*, 59, 615–622. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.04.06>
216. Goriuc, A., Cojocaru, K.-A., Luchian, I., Ursu, R.-G., Butnaru, O., & Foia, L. (2024). Using 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a reliable biomarker for assessing periodontal disease associated with diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, 1425. <https://doi.org/10.3390/ijms25031425>
217. Bai, Y., & Li, S. (2023). Oxidative stress sensing system for 8-OHdG detection based on plasma coupled electrochemistry by transparent ITO/AuNTAs/PtNPs electrode. *Biosensors*, 13, 643. <https://doi.org/10.3390/bios13060643>
218. Gurbuz, E. S., Guney, Z., Kurgan, S., Balci, N., Serdar, M. A., & Gunhan, M. (2024). Oxidative stress and FOXO-1 relationship in stage III periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 28, 270. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05423-y>
219. Wang, C.-T., & Chen, B.-S. (2023). Drug discovery for periodontitis treatment based on big data mining, systems biology, and deep learning methods. *SynBio*, 1, 116–143. <https://doi.org/10.3390/synbio1010009>
220. Prakasam, A., Elavarasu, S. S., & Natarajan, R. K. (2012). Antibiotics in the management of aggressive periodontitis. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(Suppl 2), S252–S255. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100229>
221. Sugiura, Y., Ono, F., Nohara, M., Funabiki, M., Kutara, K., Kanda, T., Yamada, E., & Horie, M. (2024). Superior bone regenerative properties of carbonate apatite with locational bone-active factors through an inorganic process. *Regenerative Therapy*, 25, 760–766. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.03.011>
222. Nasiri, K., Masoumi, S. M., Amini, S., Goudarzi, M., Tafreshi, S. M., Bagheri, A., Yasamineh, S., Alwan, M., Arellano, M. T. C., & Gholizadeh, O. (2023).

Recent advances in metal nanoparticles to treat periodontitis. *Journal of Nanobiotechnology*, 21, 283. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02018-x>

223. Vinel, A., Al Halabi, A., Roumi, S., Le Neindre, H., Millavet, P., Simon, M., Cuny, C., Barthet, J. S., Barthet, P., & Laurencin-Dalichieux, S. (2022). Non-surgical periodontal treatment: SRP and innovative therapeutic approaches. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1373, 303–327. https://doi.org/10.1007/978-3-031-03865-5_22

224. Irani, D., Jungbauer, G., Sculean, A., & Eick, S. (2024). Effect of sodium hypochlorite gel on bacteria associated with periodontal disease. *Clinical Oral Investigations*, 28, 190. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05579-1>

225. Graziani, F., Karapetsa, D., Alonso, B., & Herrera, D. (2017). Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: How many options for one disease? *Periodontology* 2000, 74, 152–188. <https://doi.org/10.1111/prd.12191>

226. Neurath, N., & Kesting, M. (2024). Cytokines in gingivitis and periodontitis: From pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 15, 1435054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1435054>

227. Хайтович М. (2021). Протизапальна системна фармакотерапія пародонтиту (огляд літератури). *Oral and General Health*, 2, 17–24. <https://doi.org/10.22141/ogh.2.1.2021.229977>

228. Bizzini, B., Pizzo, G., Scapagnini, G., Nuzzo, D., & Vasto, S. (2012). Probiotics and oral health. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5522–5531. <https://doi.org/10.2174/138161212803307554>

229. Tamura, H., Maekawa, T., Domon, H., Hiyoshi, T., Yonezawa, D., Nagai, K., Ochiai, A., Taniguchi, M., Tabeta, K., Maeda, T., et al. (2019). Peptides from rice endosperm protein restrain periodontal bone loss in mouse model of periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 102, 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.04.010>

230. Bhattarai, G., Poudel, S. B., Kook, S. H., & Lee, J. C. (2017). Anti-inflammatory, anti-osteoclastic, and antioxidant activities of genistein protect against alveolar bone loss and periodontal tissue degradation in a mouse model of periodontitis.

231. Ren, J., Fok, M. R., Zhang, Y., Han, B., & Lin, Y. (2023). The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts to periodontal treatment and in periodontal regeneration. *Journal of Translational Medicine*, 21, 149. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04000-6>

232. Brasil-Oliveira, R., Cruz, Á. A., Sarmiento, V. A., Souza-Machado, A., & Lins-Kusterer, L. (2020). Corticosteroid use and periodontal disease: A systematic review. *European Journal of Dentistry*, 14, 496–501. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714761>

233. Andrei, V., Andrei, S., Gal, A. F., Rus, V., Gherman, L.-M., Boşca, B. A., Niculae, M., Barabas, R., Cadar, O., Dinte, E., et al. (2023). Immunomodulatory effect of novel electrospun nanofibers loaded with doxycycline as an adjuvant treatment in periodontitis. *Pharmaceutics*, 15, 707. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020707>

234. Doshi, D., Kumar, S., Patel, B., Chaudhari, D., Patel, S., Hirani, T., Patadiya, H. H., Bhingradia, I. R., & Haque, M. (2025). Micronutrients and the periodontium: A narrative review. *Cureus*, 17, e81694. <https://doi.org/10.7759/cureus.81694>

235. Wilensky, A., Frank, N., Mizraji, G., Tzur, D., Goldstein, C., & Almoznino, G. (2023). Periodontitis and metabolic syndrome: Statistical and machine learning analytics of a nationwide study. *Bioengineering*, 10, 1384. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10121384>

236. Рупін Т. І., Немеш О. М., Гонта З. М., Шилівський І. В., Мороз К. А., Бумбар О. І. (2020). Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів із соматичною патологією. *Zaporozhye Medical Journal*, 22, 552–558. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208399>

237. López-Valverde, N., López-Valverde, A., Montero, J., Rodríguez, C., Macedo de Sousa, B., & Aragoneses, J. M. (2023). Antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity of natural products in periodontal disease: A comprehensive review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1226907. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1226907>

238. Lima de Sousa, T., Dourado, D., Rodrigues, J. S., de Souza Rebouças, J., Montes, M. A. J. R., & Formiga, F. R. (2024). Treatment of periodontal disease: Does drug delivery matter? *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1427758. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1427758>
239. Сулім Ю. В., Петришин О. А. (2021). Застосування препаратів пролонгованої дії для лікування пародонтиту. *Aktualna Stomatologia*, 1, 48–54. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2021-1-48>
240. Puri, K., & Puri, N. (2013). Local drug delivery agents as adjuncts to endodontic and periodontal therapy. *Journal of Medicine and Life*, 6, 414–419.
241. Swingler, S., Gupta, A., Gibson, H., Heaselgrave, W., Kowalczyk, M., Adamus, G., & Radecka, I. (2021). The mould war: Developing an armamentarium against fungal pathogens utilising thymoquinone, ocimene, and miramistin within bacterial cellulose matrices. *Materials*, 14, 2654. <https://doi.org/10.3390/ma14102654>
242. Ленівевич А. М., Борисенко А. В. (2025). Мікробіологічне обґрунтування лікарської композиції для лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет. *Actual Dentistry*, 3, 36–40.
243. Mari, R., Ramamurthy, J., Rudhra, K., & Krishnaswamy, N. (2025). Efficacy of polydeoxyribonucleic acid (PDRN) in periodontal regeneration: A systematic review of clinical outcomes. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 15, 624–630. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2025.03.021>
244. Ko, Y. C., Lee, J., Urban, I., Seol, Y. J., Lee, Y. M., & Koo, K. T. (2024). The adjunctive effect of polydeoxyribonucleotide on bone formation in alveolar ridge preservation: A pre-clinical in vivo study. *Journal of Clinical Periodontology*, 51, 1034–1043. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13988>
245. Мазур І., Левченко А.-О., Слободяник М., Мазур П. (2022). Сучасні підходи до лікування захворювань пародонта з використанням топічного засобу з протизапальними та антибактеріальними властивостями. *Oral and General Health*, 3, 47–51. <https://doi.org/10.22141/ogh.3.1.2022.13>
246. Rapone, B., Ferrara, E., Qorri, E., Dipalma, G., Mancini, A., Corsalini, M., Fabbro, M. D., Scarano, A., Tartaglia, G. M., & Inchingolo, F. (2022). The impact of

periodontal inflammation on endothelial function assessed by circulating levels of asymmetric dimethylarginine: A single-blinded randomized clinical trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 4173. <https://doi.org/10.3390/jcm11144173>

247. Gironi, B., Kahveci, Z., McGill, B., Lechner, B. D., Pagliara, S., Metz, J., Morresi, A., Palombo, F., Sassi, P., & Petrov, P. G. (2020). Effect of DMSO on the mechanical and structural properties of model and biological membranes. *Biophysical Journal*, 119, 274–286. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.05.037>

248. Zhang, J., Ding, Q., Wang, A. X., Lin, M., Yu, N., Moss, K., Williamson, M. A., Miao, D., Marchesan, J. T., Zeng, E., et al. (2025). Type I interferon protects against bone loss in periodontitis by mitigating an interleukin (IL)-17-neutrophil axis. *Life Sciences*, 362, 123559. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123559>

249. Yang, B., Pang, X., Li, Z., Chen, Z., & Wang, Y. (2021). Immunomodulation in the treatment of periodontitis: Progress and perspectives. *Frontiers in Immunology*, 12, 781378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781378>

250. Pahade, A., Bajaj, P., Reche, A., & Shirbhate, U. (2023). Immunomodulators and their applications in dentistry and periodontics: A comprehensive review. *Cureus*, 15, e46653. <https://doi.org/10.7759/cureus.46653>

251. Ahmadi, H., Ebrahimi, A., & Ahmadi, F. (2021). Antibiotic therapy in dentistry. *International Journal of Dentistry*, 2021, 6667624. <https://doi.org/10.1155/2021/6667624>

252. Бєленічев І. Ф., Горчакова Н. О., Бухтіярова Н. В. та ін. (2024). Антимікробні лікарські засоби: фундаментальні та клінічні аспекти (монографія). Журфонд. 176 с. ISBN 978-966-934-583-7.

253. Kang, Y., Sun, B., Chen, Y., Lou, Y., Zheng, M., & Li, Z. (2021). Dental plaque microbial resistomes of periodontal health and disease and their changes after scaling and root planing therapy. *mSphere*, 6, e00162-21. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00162-21>

254. Heta, S., & Robo, I. (2018). The side effects of the most commonly used group of antibiotics in periodontal treatments. *Medical Sciences*, 6, 6. <https://doi.org/10.3390/medsci6010006>

255. Gullapelli, P., & Koduganti, R. R. (2023). Efficacy of probiotics versus tetracycline fibers as adjuvants to scaling and root planing on interleukin 1 β levels in type diabetic patients with periodontitis: A clinical and biochemical study. *Cureus*, 15, e50968. <https://doi.org/10.7759/cureus.50968>
256. Jung, D., Cha, J. K., Kim, Y. T., & Kim, C. S. (2024). Comparing the clinical effects of local administration of minocycline ointment and doxycycline solution in the treatment of acute periodontal abscesses: A retrospective clinical study. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 54, 149–160. <https://doi.org/10.5051/jpis.2302960148>
257. Herrera, D., Matesanz, P., Martín, C., Oud, V., Feres, M., & Teughels, W. (2020). Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(Suppl. 22), 239–256. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13230>
258. Bako, J., Toth, F., Gall, J., Kovacs, R., Csík, A., Varga, I., Sculean, A., Zelko, R., & Hegedus, C. (2022). Combined release of antiseptic and antibiotic drugs from visible light polymerized biodegradable nanocomposite hydrogels for periodontitis treatment. *Pharmaceutics*, 14, 957. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050957>
259. Serbanescu, M. A., Oveisi, M., Sun, C., Fine, N., Bosy, A., & Glogauer, M. (2022). Metronidazole enhances killing of *Porphyromonas gingivalis* by human PMNs. *Frontiers in Oral Health*, 3, 933997. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.933997>
260. Tan, O. L., Safii, S. H., & Razali, M. (2019). Commercial local pharmacotherapeutics and adjunctive agents for nonsurgical treatment of periodontitis: A contemporary review of clinical efficacies and challenges. *Antibiotics*, 8, 11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8010011>
261. Wang, H., Ideguchi, H., Kajikawa, T., Mastellos, D. C., Lambris, J. D., & Hajishengallis, G. (2022). Complement is required for microbe-driven induction of Th17 and periodontitis. *The Journal of Immunology*, 209, 1370–1378. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200427>
262. Бобирьов В. М., Петрова Т. А., Островська Г. Ю., Рябушко М. М., Капустянська А. А. (2020). Фармакотерапія в стоматології: навчальний посібник. *Нова книга*.

263. Flieger, J., Flieger, W., Baj, W., & Maciejewski, R. (2021). Antioxidants: Classification, natural sources, activity/capacity measurements, and usefulness for the synthesis of nanoparticles. *Materials*, 14, 4135. <https://doi.org/10.3390/ma14154135>
264. Shalaby, E. (Ed.). (2019). *Antioxidants*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79633>
265. Gulcin, İ. (2025). Antioxidants: A comprehensive review. *Archives of Toxicology*, 99, 1893–1997.
266. Риженко В. П. (2020). Оптимізація цілеспрямованого пошуку скавенджерів NO серед похідних ксантину (дисертація). *Київ*.
267. Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K., & Çapanoğlu, E. (2016). Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64, 997–1027. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04739>
268. Losada-Barreiro, S., Sezgin-Bayindir, Z., Paiva-Martins, F., & Bravo-Díaz, C. (2022). Biochemistry of antioxidants: Mechanisms and pharmaceutical applications. *Biomedicines*, 10, 3051. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123051>
269. Schroën, K., & Berton-Carabin, C. C. (2022). A unifying approach to lipid oxidation in emulsions: Modelling and experimental validation. *Food Research International*, 156, 111621. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111621>
270. Oh, W. Y., Kim, M. J., & Lee, J. (2023). Approaches of lipid oxidation mechanisms in oil matrices using association colloids and analysis methods for the lipid oxidation. *Food Science and Biotechnology*, 32, 1805–1819. <https://doi.org/10.1007/s10068-023-01402-3>
271. La Torre, M. E., Villano, I., Monda, M., Messina, A., Cibelli, G., Valenzano, A., Pisanelli, D., Panaro, M. A., Tartaglia, N., Ambrosi, A., et al. (2021). Role of vitamin E and the orexin system in neuroprotection. *Brain Sciences*, 11, 1098. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081098>
272. Li Pomi, F., Gammeri, L., Borgia, F., Di Gioacchino, M., & Gangemi, S. (2025). Oxidative stress and skin diseases: The role of lipid peroxidation. *Antioxidants*, 14, 555. <https://doi.org/10.3390/antiox14050555>

273. Teófilo, M. N. G., Costa, L. G., Rocha, J. D., Barbosa, F. G., Melo, A. M., de Matos, G. G., Morgado, C. M. A., Fernandes, A. S., de Carvalho, L. B. R., Gomes, C. M., et al. (2025). Bioactive compounds, antioxidant, cytotoxic, and genotoxic investigation of the standardized liquid extract from *Eugenia involucrata* DC. leaves. *Pharmaceuticals*, 18, 764. <https://doi.org/10.3390/ph18060764>

274. Rapaka, H., Manturthi, S., Gosangi, M., Lohchania, B., & Patri, S. V. (2022). Effect of methylation of the hydrophilic domain of tocopheryl ammonium based lipids on their nucleic acid delivery properties. *ACS Omega*, 7, 15396–15403. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00184>

275. Hatipoğlu, M., Alptekin, N. Ö., & Avunduk, M. C. (2016). Effects of alpha tocopherol on gingival expression of inducible nitric oxide synthase in rats with experimental periodontitis and diabetes. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 19, 480–485. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.183315>

276. Rutjes, A., Denton, D., Di Nisio, M., Chong, L., Abraham, R., Al Assaf, A., et al. (2018). Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD011906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011906.pub2>

277. Behfarnia, P., Dadmehr, M., Hosseini, S. N., & Mirghaderi, S. A. (2021). The effect of vitamin E supplementation on treatment of chronic periodontitis. *Dental Research Journal*, 18, 62.

278. Murakami, Y., Kawata, A., Katayama, T., & Fujisawa, S. (2015). Anti-inflammatory activity of the artificial antioxidants tert-butyl methoxyphenol (BHA), 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (BHT) and 2,4,6-tri-tert-butylphenol (TBP), and their various combinations. *In Vivo*, 29, 197–206.

279. Самойленко А. В., Оріщенко В. Ю., Климович Л. А. та ін. (2015). Лікарські засоби, що використовуються в пародонтології. *Дніпро*.

280. Acosta Tejada, G. M., Flores Leonar, M. M., García Ramírez, J., Ugalde Saldívar, V. M., & Vázquez, A. (2025). Nature inspired redox active organic molecules: Design, synthesis, and characterization of pyridine derivatives. *Chemistry*, 7, 100. <https://doi.org/10.3390/chemistry7020007>

281. Parkhomenko, D., Belenichev, I., Kuchkovskyi, O., & Ryzhenko, V. (2024). Characteristics of HIF 1 α and HSP70 mRNA expression, level, and interleukins in experimental chronic generalized periodontitis. *MicroRNA*, 13, 132–139. <https://doi.org/10.2174/0122115366299539240409043516>
282. Шманько В. В., Котик М. І., Микитов М. В. (2015). Сучасні підходи до лікування захворювань тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень* 4, 25–28. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5649>
283. Shen, G. B., Xie, L., Wang, Y. X., Gong, T. Y., Wang, B. Y., Hu, Y. H., Fu, Y. H., & Yan, M. (2021). Quantitative estimation of the hydrogen-atom-donating ability of 4-substituted Hantzsch ester radical cations. *ACS Omega*, 6, 23621–23629. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c03632>
284. Milkovic, L., Vukovic, T., Zarkovic, N., Tatzber, F., Bisenieks, E., Kalme, Z., Bruvere, I., Ogle, Z., Poikans, J., Velena, A., et al. (2018). Antioxidative 1,4-dihydropyridine derivatives modulate oxidative stress and growth of human osteoblast-like cells in vitro. *Antioxidants*, 7, 123. <https://doi.org/10.3390/antiox7090123>
285. Виженко Ю., Курєдова В., Коробов П., Галич Л. (2024). Вплив хронічного стресу на тканини пародонта в ортодонтичних пацієнтів в умовах воєнного стану. *Медичні перспективи*, 29, 127–134. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300527>
286. Eriksson, E. K., Agmo Hernández, V., & Edwards, K. (2018). Effect of ubiquinone-10 on the stability of biomimetic membranes of relevance for the inner mitochondrial membrane. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1860, 1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.02.006>
287. Rasoolzadeh, E. A., Shidfar, F., Rasoolzadeh, R. A., & Hezaveh, Z. S. (2022). The effect of coenzyme Q10 on periodontitis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 22, 101710. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2022.101710>
288. Merle, C. L., Lenzen, C., Schmalz, G., & Ziebolz, D. (2023). Systematic review on protocols of coenzyme Q10 supplementation in non-surgical periodontitis therapy. *Nutrients*, 15, 1585. <https://doi.org/10.3390/nu15071585>

289. Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Savchenko, D., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Modulating nitric oxide: Implications for cytotoxicity and cytoprotection. *Antioxidants*, 13(5), 504. <https://doi.org/10.3390/antiox13050504>

290. Shevchenko, A., Belenichev, I. F., & Kyryliuk, A. D. (2022). *Premature childbirth: Fundamental and clinical aspects* [Monograph]. LAP LAMBERT Academic Publishing.

291. Belenichev, I., Parkhomenko, D., Bukhtiyarova, N., Kuchkovskyi, O., Gorchakova, N., Diachenko, V., & Fedotov, E. (2023). Pharmacocorrection of disturbances in the NO-system in experimental chronic generalized periodontitis. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 11, 47–52. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2023.11186>

292. Belenichev, I. F., Parhomenko, D. P., Voznyi, A. V., Kuchkovskyi, O. M., & Portna, O. A. (2021). Justification for the use of L-arginine and thiotriazolin in the treatment of chronic parodontitis. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 5, 21–27. <https://doi.org/10.29256/v.05.01.2021.escbm22>

293. Регеда С. М. (2020). Роль порушень метаболічних та імунних процесів у патогенезі розвитку пародонтиту в умовах експериментальної пневмонії та їх корекція тіотриазоліном (дисертація). Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

294. Sun, X., Sun, Y., Cao, S., & Liu, X. (2023). Effects of N-acetyl-L-cysteine polysulfides on periodontitis in a mouse model. *Immunity, Inflammation and Disease*, 11, e959. <https://doi.org/10.1002/iid3.959>

295. Chu, Y., Xu, Y., Yang, W., Chu, K., Li, S., & Guo, L. (2023). N-acetylcysteine protects human periodontal ligament fibroblasts from pyroptosis and osteogenic differentiation dysfunction through the SIRT1/NF- κ B/Caspase-1 signaling pathway. *Archives of Oral Biology*, 150, 105642. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105642>

296. Zheng, R., Tan, Y., Gu, G., Kang, T., Zhang, H., & Guo, L. (2019). N-acetyl cysteine inhibits lipopolysaccharide-mediated synthesis of interleukin-1 β and tumor

necrosis factor- α in human periodontal ligament fibroblast cells through nuclear factor-kappa B signaling. *Medicine*, 98, e17126. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017126>

297. Kopustinskiene, D. M., & Bernatoniene, J. (2021). Molecular mechanisms of melatonin-mediated cell protection and signaling in health and disease. *Pharmaceutics*, 13, 129. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020129>

298. Pawane, I. R., & Malaiappan, S. (2023). Review on the effect of systemic melatonin in periodontal disease. *Bioinformation*, 19, 692–697. <https://doi.org/10.6026/97320630019692>

299. Belenichev, I., Ryzhenko, V., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Gorchakova, N., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Optimization of the search for neuroprotectors among bioflavonoids. *Pharmaceutics*, 17, 877. <https://doi.org/10.3390/ph17070877>

300. Ren, Z. Q., Zheng, S. Y., Sun, Z., Luo, Y., Wang, Y. T., Yi, P., Li, Y. S., Huang, C., & Xiao, W. F. (2025). Resveratrol: Molecular mechanisms, health benefits, and potential adverse effects. *MedComm*, 6, e702. <https://doi.org/10.1002/mco2.702>

301. Zaychenko, G., Belenichev, I., Hnatiuk, V., Doroshenko, A., Sinitsyna, O., Sulaieva, O., Falalyeyeva, T., & Kobyljak, N. (2023). Protective effect of vaginal resveratrol administration on joint tissues in ovariectomized rats: Targeting mTOR and caspase 3. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115176. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115176>

302. Velayutham, P., Babu, A., & Liu, D. (2008). Green tea catechins and cardiovascular health: An update. *Current Medicinal Chemistry*, 15, 1840–1850. <https://doi.org/10.2174/092986708785132979>

303. Jiang, H., Ni, J., Hu, L., Xiang, Z., Zeng, J., Shi, J., Chen, Q., & Li, W. (2023). Resveratrol may reduce the degree of periodontitis by regulating ERK pathway in gingival-derived MSCs. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 11294. <https://doi.org/10.3390/ijms241411294>

304. Ben Lagha, A., Andrian, E., & Grenier, D. (2019). Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of *Porphyromonas gingivalis*. *Molecular Oral Microbiology*, 34, 118–130. <https://doi.org/10.1111/omi.12260>

305. Nikniaz, S., Vaziri, F., & Mansouri, R. (2023). Impact of resveratrol supplementation on clinical parameters and inflammatory markers in patients with chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, 23, 177. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02878-3>
306. Lim, Y. R. I., Preshaw, P. M., Lin, H., & Tan, K. S. (2021). Resveratrol and its analogs as functional foods in periodontal disease management. *Frontiers in Dental Medicine*, 2, 636423. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2021.636423>
307. Gómez-Florit, M., Monjo, M., & Ramis, J. M. (2015). Quercitrin for periodontal regeneration: Effects on human gingival fibroblasts and mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*, 5, 16593. <https://doi.org/10.1038/srep16593>
308. Laky, M., Arslan, M., Zhu, X., Rausch-Fan, X., Moritz, A., Sculean, A., Laky, B., Ramseier, C. A., Stähli, A., & Eick, S. (2024). Quercetin in the prevention of induced periodontal disease in animal models: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 16, 735. <https://doi.org/10.3390/nu16050735>
309. Mooney, E. C., Holden, S. E., Xia, X. J., Li, Y., Jiang, M., Banson, C. N., Zhu, B., & Sahingur, S. E. (2021). Quercetin preserves oral cavity health by mitigating inflammation and microbial dysbiosis. *Frontiers in Immunology*, 12, 774273. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774273>
310. Basu, A., Masek, E., & Ebersole, J. L. (2018). Dietary polyphenols and periodontitis: A mini-review of literature. *Molecules*, 23, 1786. <https://doi.org/10.3390/molecules23071786>
311. Grover, S., Tewari, S., Sharma, R. K., Singh, G., Yadav, A., & Naula, S. C. (2016). Effect of subgingivally delivered 10% *Emblica officinalis* gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis – A randomized placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 30, 956–962. <https://doi.org/10.1002/ptr.5601>
312. Hujoel, P. P., & Lingström, P. (2017). Nutrition, dental caries and periodontal disease: A narrative review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(Suppl. 18), S79–S84. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12672>

313. Hashim, N. T., Babiker, R., Rahman, M. M., Mohamed, R., Priya, S. P., Chaitanya, N. C., Islam, M. S., & Gobara, B. (2024). Natural bioactive compounds in the management of periodontal diseases: A comprehensive review. *Molecules*, 29, 3044. <https://doi.org/10.3390/molecules29133044>
314. Minich, W. B. (2022). Selenium metabolism and biosynthesis of selenoproteins in the human body. *Biochemistry (Moscow)*, 87, S168–S102. <https://doi.org/10.1134/S000629792214008X>
315. Yang, T., Lee, S. Y., Park, K. C., Park, S. H., Chung, J., & Lee, S. (2022). The effects of selenium on bone health: From element to therapeutics. *Molecules*, 27, 392. <https://doi.org/10.3390/molecules27020392>
316. Barchielli, G., Capperucci, A., & Tanini, D. (2022). The role of selenium in pathologies: An updated review. *Antioxidants*, 11, 251. <https://doi.org/10.3390/antiox11020251>
317. Malinowska, E., Łapienis, G., Szczepańska, A., & Turło, J. (2025). Selenium-enriched polysaccharides from *Lentinula edodes* mycelium: Biosynthesis, chemical characterisation, and assessment of antioxidant properties. *Polymers*, 17, 719. <https://doi.org/10.3390/polym17010008>
318. Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97, 2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
319. Shini, S., Sultan, A., & Bryden, W. L. (2015). Selenium biochemistry and bioavailability: Implications for animal agriculture. *Agriculture*, 5, 1277–1288. <https://doi.org/10.3390/agriculture5041277>
320. Kowalczyk, P., Sulejczak, D., Kleczkowska, P., Bukowska-Ośko, I., Kucia, M., Popiel, M., Wietrak, E., Kramkowski, K., Wrzosek, K., & Kaczyńska, K. (2021). Mitochondrial oxidative stress – A causative factor and therapeutic target in many diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>

321. Tian, D., Su, M., Xu, X., Wu, X., Li, Q., & Zheng, R. (2002). Effects of selenium and iodine on c-fos and c-jun mRNA and their protein expressions in cultured rat hippocampus cells. *Biological Trace Element Research*, 90, 175–186. <https://doi.org/10.1385/BTER:90:1-3:175>
322. Maehira, F., Miyagi, I., & Eguchi, Y. (2003). Selenium regulates transcription factor NF-kappaB activation during the acute phase reaction. *Clinica Chimica Acta*, 334, 163–171. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(03\)00196-7](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00196-7)
323. Bhonsle, A. S. R., Arivarasu, L., Rajeshkumar, S., & Thangavelu, L. (2021). Anti-inflammatory activity of selenium nanoparticles synthesised using *Pterocarpus santalinus*. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33, 363–371. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i47B33129>
324. Sinha, I., Zhu, J., & Sinha, R. (2023). Selective impact of selenium compounds on two cytokine storm players. *Journal of Personalized Medicine*, 13, 1455. <https://doi.org/10.3390/jpm13101455>
325. Hendrayani, S. F., Al-Harbi, B., Al-Ansari, M. M., Silva, G., & Aboussekhra, A. (2016). The inflammatory/cancer-related IL-6/STAT3/NF-κB positive feedback loop includes AUF1 and maintains the active state of breast myofibroblasts. *Oncotarget*, 7, 41974–41985. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9633>
326. Abdtawfeeq, T. H., Mahmood, E. A., Azimi, S. B., Kadhim, M. M., Kareem, R. T., Charati, F. R., & Vessally, E. (2022). Direct selenosulfonylation of unsaturated compounds: A review. *RSC Advances*, 12, 30564–30576. <https://doi.org/10.1039/d2ra05367h>
327. Ngo, V., & Duennwald, M. L. (2022). Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants*, 11, 2345. <https://doi.org/10.3390/antiox11122345>
328. Belenichev, I. F., Aliyeva, O. G., Popazova, O. O., & Bukhtiyarova, N. V. (2023). Involvement of heat shock proteins HSP70 in the mechanisms of endogenous neuroprotection: The prospect of using HSP70 modulators. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1131683. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1131683>

329. Belenichev, I., Gorchakova, N., Bukhtiyarova, N., Samura, I., Savchenko, N., Nefedov, A., & Bak, P. (2020). Modulation of HSP70-dependent mechanisms of endogenous neuroprotection with selenium derivatives under conditions of ischemic-type acute cerebrovascular accident modeling. *Pedagogy and Psychology of Sport*, 6, 99–108. <https://doi.org/10.12775/PPS.2020.06.01.009>
330. Ingold, I., Berndt, C., Schmitt, S., Doll, S., Poschmann, G., Buday, K., Roveri, A., Peng, X., Porto Freitas, F., Seibt, T., et al. (2018). Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. *Cell*, 172, 409–422.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.048>
331. Na, X., Li, L., Liu, D., He, J., Zhang, L., & Zhou, Y. (2024). Natural products targeting ferroptosis pathways in cancer therapy (review). *Oncology Reports*, 51, 123. <https://doi.org/10.3892/or.2024.8782>
332. Hamman, N., Ramburrun, P., & Dube, A. (2024). Selenium nanoparticle activity against *S. mutans* biofilms as a potential treatment alternative for periodontitis. *Pharmaceutics*, 16, 450. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040450>
333. Sans-Serramitjana, E., Obreque, M., Muñoz, F., Zaror, C., Mora, M. D. L. L., Viñas, M., & Betancourt, P. (2023). Antimicrobial activity of selenium nanoparticles (SeNPs) against potentially pathogenic oral microorganisms: A scoping review. *Pharmaceutics*, 15, 2253. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092253>
334. Директива Ради 86/609/ЄЕС від 24 листопада 1986 року про наближення законів, нормативних актів та адміністративних положень держав-членів щодо захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. (1986). *Офіційний журнал Європейських Співтовариств*, L358, 1–29.
335. Директива 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей. (2010). *Офіційний журнал Європейського Союзу*, L276, 33–79. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/UK/TXT/?uri=CELEX%3A32010L0063>
336. Горохівський, В. Н., Шнайдер, С. А., & Ткаченко, Е. К. (2018). Розробка експериментальної моделі пародонтиту. *Інновації в стоматології*, (1), 56–61.

337. Notsek, M. S., Gorchakova, N. O., Belenichev, I. F., Puzyrenko, A. M., & Chekman, I. S. (2015). Вплив селенових препаратів на ефективність ферментативного зв'язку тіол-дисульфідної системи в мозковій тканині тварин з гострою цереброваскулярною недостатністю. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 4(125), 202–205.
338. Parkhomenko, D., Belenichev, I. F., Kuchkovskyi, O. M., & Ryzhenko, V. (2024). Характеристики експресії, рівня HIF-1 α і HSP70 mRNA та інтерлейкінів в експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті. *MicroRNA*, 9. <https://doi.org/10.2174/2211536609666230816091218> (PMID: 38616740)
339. McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (Eds.). (2021). *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods* (24th ed.). Elsevier.
340. Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S44–S67. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12939>
341. Checchi, L., Montevecchi, M., Marucci, G., & Checchi, V. (2014). A proposed new index for clinical evaluation of interproximal soft tissues: The interdental pressure index. *International Journal of Dentistry*, 2014, 345075. <https://doi.org/10.1155/2014/345075>
342. Hasiuk, P., Bezushko, A., Vorobets, A., & Dzetsiukh, T. (2024). Index assessment of the condition of periodontal tissues in patients with gastroesophageal reflux disease. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 12(2), 263–270. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):263-270](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):263-270)
343. Куцевляк, В. Ф., & Лахтін, Ю. В. (2015). *Індексна оцінка пародонтального статусу* (2-ге вид., перероб. і доп.). Мрія.
344. Laster, L., Laudénbach, K. W., & Stoller, N. H. (1975). An evaluation of clinical tooth mobility measurements. *Journal of Periodontology*, 46(10), 603–607. <https://doi.org/10.1902/jop.1975.46.10.603>
345. Fleszar, T. J., Knowles, J. W., Morrison, E. C., Burgett, F. G., Nissle, R. R., & Ramfjord, S. P. (1980). Tooth mobility and periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 7(6), 495–505. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1980.tb02156.x>

346. Belenichev, I., Bukhtiyarova, N., Ryzhenko, V., Makyeyeva, L., Morozova, O., Oksenych, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Methodological approaches to experimental evaluation of neuroprotective action of potential drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(19), 10475. <https://doi.org/10.3390/ijms251910475>
347. Janakiram, C., & Dye, B. A. (2020). A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 84(1), 202–214. <https://doi.org/10.1111/prd.12337>
348. Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2021). Periodontal inflammation and systemic diseases: An overview. *Frontiers in Physiology*, 12, 709438. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>
349. Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
350. Glick, M., & Williams, D. M. (2021). FDI Vision 2030: Delivering optimal oral health for all. *International Dental Journal*, 71(1), 3–4. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.026>
351. Mazur, I., Levchenko, A.-O., Slobodyanyk, M., & Mazur, P. (2022). Modern approaches to the treatment of periodontal diseases using a topical drug with anti-inflammatory and antibacterial properties. *Oral and General Health*, 3(3), 47–51. <https://doi.org/10.22141/ogh.3.3.2022.124>
352. Clark, D., Kotronia, E., & Ramsay, S. E. (2021). Frailty, aging, and periodontal diseases: Basic biological considerations. *Periodontology 2000*, 87(1), 143–156. <https://doi.org/10.1111/prd.12380>
353. Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 72–80.
354. Glavin, C., Gartshore, J., & Jackson, G. (2025). Does a healthy diet improve periodontal parameters in patients susceptible to periodontal disease? A systematic review. *Evidence-Based Dentistry*, 26, 111. <https://doi.org/10.1038/s41432-024-01098-0>

355. Shaddox, L. M., & Walker, C. B. (2010). Treating chronic periodontitis: Current status, challenges, and future directions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 2, 79–91.
356. Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2025). Periodontal disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590>
357. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R. et al. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
358. Chandra Nayak, S., Latha, P. B., Kandanattu, B., Pymvallil, U., Kumar, A., & Kumar Banga, H. (2025). The oral microbiome and systemic health: Bridging the gap between dentistry and medicine. *Cureus*, 17(2), e78918. <https://doi.org/10.7759/cureus.78918>
359. Amato, M., Polizzi, A., Viglianisi, G., Leonforte, F., Mascitti, M., & Isola, G. (2025). Impact of periodontitis and oral dysbiosis metabolites on the acceleration of aging and human senescence. *Metabolites*, 15, 35. <https://doi.org/10.3390/metabo15010035>
360. Andronovici, A. M., Caruntu, I.-D., Onofriescu, M., Hurjui, L. L., Giusca, S.-E., Covic, A. S., Braescu, R., & Foia, L.-G. (2022). TNF- α , IL-1 β , MMP-8 crevicular profile in patients with chronic kidney disease and periodontitis. *Applied Sciences*, 12, 736. <https://doi.org/10.3390/app12020736>
361. Al-Majid, A., Alassiri, S., Rathnayake, N., Tylutka, A., Walas, Ł., & Zembron-Lacny, A. (2024). Level of IL-6, TNF, and IL-1 β and age-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1330386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1330386>
362. Hashim, N. T., Babiker, R., Chaitanya, N. C. S. K., Mohammed, R., Priya, S. P., Padmanabhan, V., Ahmed, A., Dasnadi, S. P., Islam, M. S., Gismalla, B. G., et al. (2025). New insights in natural bioactive compounds for periodontal disease: Advanced molecular mechanisms and therapeutic potential. *Molecules*, 30, 807. <https://doi.org/10.3390/molecules30040807>

363. Zeng, M. Y., Miralda, I., Armstrong, C. L., Uriarte, S. M., & Bagaitkar, J. (2019). The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses. *Molecular Oral Microbiology*, 34(2), 27–38. <https://doi.org/10.1111/omi.12252>
364. Trivedi, S., & Lal, N. (2017). Antioxidant enzymes in periodontitis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 7(1), 54–57. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2016.08.001>
365. Lima, L., Gaspar, S., Rocha, B. S., et al. (2024). Current clinical framework on nitric oxide role in periodontal disease and blood pressure. *Clinical Oral Investigations*, 28, 521. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05913-x>
366. Mo, K., Wang, Y., Lu, C., & Li, Z. (2024). Insight into the role of macrophages in periodontitis restoration and development. *Virulence*, 15(1), 2427234. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2427234>
367. Toker, H., Balci Yuce, H., Lektemur Alpan, A., Gevrek, F., & Elmastas, M. (2018). Morphometric and histopathological evaluation of the effect of grape seed proanthocyanidin on alveolar bone loss in experimental diabetes and periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 53(3), 478–486. <https://doi.org/10.1111/jre.12536>
368. Larentsova, L. I., Maksimovskii, I. M., Voronina, T. A., & Grigorian, K. R. (2002). Antioxidant mexidol premedication of patients with periodontitis during antihomotoxic therapy. *Stomatologiya*, 81(2), 20–22.
369. Дмитрієва, О. О., Бієленічев, І. Ф., Самура, І. Б., Сальников, В. І., & Робота, Д. В. (2024). Вплив стоматологічного гелю з антагоністом IL-1 β на показники нїтрозативного стресу та антиоксидантної системи в щурів з експериментальним хронічним генералізованим пародонтитом. *Сучасні медичні технології*, 16(3), 214–219. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.3.303351>
370. López-Valverde, N., Pardal-Peláez, B., López-Valverde, A., Flores-Fraile, J., Herrero-Hernández, S., Macedo-de-Sousa, B., Herrero-Payo, J., & Ramírez, J. M. (2021). Effectiveness of propolis in the treatment of periodontal disease: Updated systematic review with meta-analysis. *Antioxidants*, 10(2), 269. <https://doi.org/10.3390/antiox10020269>

371. Belenichev, I. F., Gorchakova, N. O., Bukhtiyarova, N. V., Samura, I. B., Savchenko, N. V., & Popazova, O. O. (2021). Pharmacological properties of selenium and its preparations: From antioxidant to neuroprotector. *Research Results in Pharmacology*, 7(4), 29–40. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.7.73051>
372. Kim, S., Jung, U. J., & Kim, S. R. (2024). Role of oxidative stress in blood–brain barrier disruption and neurodegenerative diseases. *Antioxidants*, 13(12), 1462. <https://doi.org/10.3390/antiox13121462>
373. Ciancio, S. G. (2000). Antiseptics and antibiotics as chemotherapeutic agents for periodontitis management. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 21(1), 59–62.
374. Mohammad, C. A., Ali, K. M., Al-Rawi, R. A., & Gul, S. S. (2022). Effects of curcumin and tetracycline gel on experimental induced periodontitis as an anti-inflammatory, osteogenesis promoter and enhanced bone density through altered iron levels: Histopathological study. *Antibiotics*, 11, 521. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040521>
375. Anwar, S., Alrumaihi, F., Sarwar, T., Babiker, A. Y., Khan, A. A., Prabhu, S. V., & Rahmani, A. H. (2024). Exploring therapeutic potential of catalase: Strategies in disease prevention and management. *Biomolecules*, 14, 697. <https://doi.org/10.3390/biom14060697>
376. Parkhomenko, D., Belenichev, I. F., Kuchkovskyi, O. M., & Ryzhenko, V. (2024). Characteristics of HIF-1 α and HSP70 mRNA expression, level, and interleukins in experimental chronic generalized periodontitis. *MicroRNA*, 13(2), 132–139. <https://doi.org/10.2174/0122115366299539240409043516>
377. Leira, Y., Iglesias-Rey, R., Gómez-Lado, N., Aguiar, P., Sobrino, T., D’Aiuto, F., Castillo, J., Blanco, J., & Campos, F. (2020). Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: An experimental in vivo study in rats. *Odontology*, 108(2), 202–212. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00461-3>
378. Lee, J., Lee, J. B., Song, H. Y., Son, M. J., Li, L., Rhyu, I. C., ... Kim, E. (2020). Diagnostic models for screening of periodontitis using inflammatory mediators and

microbial profiles in saliva. *Diagnostics*, 10(10), 820.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10100820>

379. Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2019). An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(1), 6–11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13046>
380. Ramadan, D. E., Hariyani, N., Indrawati, R., Ridwan, R. D., & Diyatri, I. (2020). Cytokines and chemokines in periodontitis. *European Journal of Dentistry*, 14(3), 483–495. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712718>
381. Dahiya, P., Kamal, R., Gupta, R., Bhardwaj, R., Chaudhary, K., & Kaur, S. (2013). Reactive oxygen species in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(4), 411–416. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.118306>
382. Sui, L., Wang, J., Xiao, Z., Yang, Y., Yang, Z., & Ai, K. (2020). ROS-scavenging nanomaterials to treat periodontitis. *Frontiers in Chemistry*, 8, 595530. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.595530>
383. Burke, S. J., Updegraff, B. L., Bellich, R. M., Goff, M. R., Lu, D., Minkin, S. C. et al. (2013). Regulation of iNOS gene transcription by IL-1 β and IFN- γ requires a coactivator exchange mechanism. *Molecular Endocrinology*, 27(10), 1724–1742. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1159>
384. Furuse, N., Takai, H., & Ogata, Y. (2020). Effects of initial periodontal therapy on heat shock protein 70 levels in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3072. <https://doi.org/10.3390/jcm9103072>
385. Taylor, C. T., & Scholz, C. C. (2022). The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nature Reviews Nephrology*, 18, 573–587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
386. Shan, C., Xia, Y., Wu, Z., & Zhao, J. (2023). HIF-1 α and periodontitis: Novel insights linking host-environment interplay to periodontal phenotypes. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 184, 50–78. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2023>
387. Ng, K. T., Li, J. P., Ng, K. M., Tipoe, G. L., Leung, W. K., & Fung, M. L. (2011). Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in human periodontal tissue. *Journal of Periodontology*, 82(1), 136–141. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100100>

388. Basic, V. T., Jacobsen, A., Sirsjö, A., & Abdel-Halim, S. M. (2014). TNF stimulation induces VHL overexpression and impairs angiogenic potential in skeletal muscle myocytes. *International Journal of Molecular Medicine*, 34(1), 228–236. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1776>
389. Li, X., Lou, X., Xu, S., Du, J., & Wu, J. (2020). Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1 α) reduced inflammation in spinal cord injury via miR-380-3p/ NLRP3 by Circ 0001723. *Biological Research*, 53, 35. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00302-6>
390. Huang, H., Yao, J., Yang, N., Yang, L., Tao, L., Yu, J., ... Liu, Z. (2022). Association between levels of blood trace minerals and periodontitis among United States adults. *Frontiers in Nutrition*, 9, 999836. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999836>
391. Thomas, B., Ramesh, A., Suresh, S., & Prasad, B. R. (2013). Comparative evaluation of antioxidant enzymes and selenium in the serum of periodontitis patients with diabetes mellitus type 2. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4(2), 176–180. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.114867>
392. Hondal, R. J., Marino, S. M., & Gladyshev, V. N. (2013). Selenocysteine in thiol/disulfide-like exchange reactions. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(13), 1675–1689. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5013>
393. Belenichev, I., Gorchakova, N., Bukhtiyarova, N., Samura, I., Savchenko, N., Nefedov, A., & Bak, P. (2020). Modulation of HSP70-dependent mechanisms of endogenous neuroprotection with selenium derivatives under conditions of ischemic-type acute cerebrovascular accident modeling. *Pedagogy and Psychology of Sport*, 6(4), 99–108. <https://doi.org/10.12775/PPS.2020.06.04.009>
394. Vaghari-Tabari, M., Jafari-Gharabaghlo, D., Sadeghsoltani, F., Hassanpour, P., Qujeq, D., Rashtchizadeh, N., & Ghorbanihaghjo, A. (2021). Zinc and selenium in inflammatory bowel disease: Trace elements with key roles? *Biological Trace Element Research*, 199(9), 3190–3204. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02444-w>
395. Rivera, R. E., Christensen, V. L., Edens, F. W., & Wineland, M. J. (2005). Influence of selenium on heat shock protein 70 expression in heat stressed turkey embryos (*Meleagris gallopavo*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 142(4), 427–432. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.09.006>

396. Romanelli-Credrez, L., Doitsidou, M., Alkema, M. J., & Salinas, G. (2020). HIF-1 has a central role in *Caenorhabditis elegans* organismal response to selenium. *Frontiers in Genetics*, 11, 63. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00063>
397. Xu, J., Zheng, Y., Zhao, Y., Zhang, Y., Li, H., Zhang, A., ... Wang, J. (2022). Succinate/IL-1 β signaling axis promotes the inflammatory progression of endothelial and exacerbates atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 817572. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817572>
398. Selak, M. A., Armour, S. M., MacKenzie, E. D., Boulahbel, H., Watson, D. G., Mansfield, K. D. et al. (2005). Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*, 7(1), 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.11.022>
399. Alfei, S., Schito, G. C., Schito, A. M., & Zuccari, G. (2024). Reactive oxygen species (ROS)-mediated antibacterial oxidative therapies: Available methods for ROS generation and a proposal for a new option. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7182. <https://doi.org/10.3390/ijms25137182>
400. Silwal, P., Kim, J. K., Kim, Y. J., & Jo, E. K. (2020). Mitochondrial reactive oxygen species: Double-edged weapon in host defense and pathological inflammation during infection. *Frontiers in Immunology*, 11, 1649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01649>
401. Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021). Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6, 263. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
402. Goswami, S. K., Ranjan, P., Dutta, R. K., & Verma, S. K. (2021). Management of inflammation in cardiovascular diseases. *Pharmacological Research*, 173, 105912. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105912>
403. Afzal, S., Abdul Manap, A. S., Attiq, A., Albokhdaim, I., Kandeel, M., & Alhojaily, S. M. (2023). From imbalance to impairment: The central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1269581. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1269581>

404. Lappin, D. F., Kjeldsen, M., Sander, L., & Kinane, D. F. (2000). Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 35(6), 369–373. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2000.035006369.x>
405. Liu, M. M., & Shi, J. (2020). [Physiological and pathological effects of nitric oxide and nitric oxide synthase in oral cavity]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 55(5), 353–356. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112144-20190522-00214>
406. Wang, Y., Huang, X., & He, F. (2019). Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(5), 3929–3935. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8044>
407. Nishikawa, T., Naruse, K., Kobayashi, Y., Miyajima, S., Mizutani, M., Kikuchi, T. et al. (2012). Involvement of nitrosative stress in experimental periodontitis in diabetic rats. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(4), 342–349. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01848.x>
408. Toczewska, J., Konopka, T., Zalewska, A., & Maciejczyk, M. (2020). Nitrosative stress biomarkers in the non-stimulated and stimulated saliva, as well as gingival crevicular fluid of patients with periodontitis: Review and clinical study. *Antioxidants*, 9(3), 259. <https://doi.org/10.3390/antiox9030259>
409. Belenichev, I., Aliyeva, O., Popazova, O., & Bukhtiyarova, N. (2023). Molecular and biochemical mechanisms of diabetic encephalopathy. *Acta Biochimica Polonica*, 70(4), 751–760. https://doi.org/10.18388/abp.2020_6953
410. Zheng, M., Liu, Y., Zhang, G., Yang, Z., Xu, W., & Chen, Q. (2023). The applications and mechanisms of superoxide dismutase in medicine, food, and cosmetics. *Antioxidants*, 12, 1675. <https://doi.org/10.3390/antiox12091675>
411. Binti Badlishah Sham, N. I., & Grant, M. M. (2023). Role of glutathione in neutrophil chemotaxis in periodontitis. *Oral*, 3, 526–538. <https://doi.org/10.3390/oral3040043>
412. Li, Y., Huang, Z., Pan, S., Feng, Y., He, H., Cheng, S., ... Pathak, J. L. (2023). Resveratrol alleviates diabetic periodontitis-induced alveolar osteocyte ferroptosis possibly via regulation of SLC7A11/GPX4. *Nutrients*, 15(9), 2115. <https://doi.org/10.3390/nu15092115>

413. Gosset, P., Wallaert, B., Tonnel, A. B., & Fourneau, C. (1999). Thiol regulation of the production of TNF-alpha, IL-6 and IL-8 by human alveolar macrophages. *European Respiratory Journal*, 14(1), 98–105. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a17.x>
414. Juiz, P. J. L., Ferreira, L. T. B., Pires, E. A., & Villarreal, C. F. (2024). Patent mining on the use of antioxidant phytochemicals in the technological development for the prevention and treatment of periodontitis. *Antioxidants*, 13, 566. <https://doi.org/10.3390/antiox13050566>
415. Arteel, G. E., & Sies, H. (2001). The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10(4), 153–158. [https://doi.org/10.1016/s1382-6689\(01\)00078-3](https://doi.org/10.1016/s1382-6689(01)00078-3)
416. Hsiao, Y.-F., Huang, S.-C., Cheng, S.-B., Hsu, C.-C., & Huang, Y.-C. (2024). Glutathione and selenium supplementation attenuates liver injury in diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenic mice by enhancing glutathione-related antioxidant capacities. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11339. <https://doi.org/10.3390/ijms252111339>
417. Shalihah, A., Hasanah, A. N., Mutakin, Lesmana, R., Budiman, A., & Gozali, D. (2021). The role of selenium in cell survival and its correlation with protective effects against cardiovascular disease: A literature review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111125. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111125>
418. Silva, H. (2021). Tobacco use and periodontal disease—The role of microvascular dysfunction. *Biology*, 10(5), 441. <https://doi.org/10.3390/biology10050441>
419. Hung, M., Kelly, R., Mohajeri, A., Reese, L., Badawi, S., Frost, C., ... Lipsky, M. S. (2023). Factors associated with periodontitis in younger individuals: A scoping review. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 6442. <https://doi.org/10.3390/jcm12206442>
420. Delima, A. J., Karatzas, S., Amar, S., & Graves, D. T. (2002). Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(4), 511–516. <https://doi.org/10.1086/341778>

421. Hasturk, H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. (2012). Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: Role of the macrophage. *Frontiers in Immunology*, 3, 118. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00118>
422. López-Valverde, N., Quispe-López, N., & Blanco Rueda, J. A. (2024). Inflammation and immune response in the development of periodontal diseases: A narrative review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1493818. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1493818>
423. Buranasin, P., Kominato, H., Mizutani, K., Mikami, R., Saito, N., Takeda, K., & Iwata, T. (2023). Effects of reactive oxygen species on wound healing and tissue regeneration in periodontal and peri-implant tissues in diabetic patients. *Antioxidants*, 12, 1787. <https://doi.org/10.3390/antiox12091787>
424. Panday, A., Sahoo, M. K., Osorio, D., & Batra, S. (2015). NADPH oxidases: An overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(1), 5–23. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.89>
425. Maiorino, M., Conrad, M., & Ursini, F. (2018). GPx4, lipid peroxidation, and cell death: Discoveries, rediscoveries, and open issues. *Antioxidants & Redox Signaling*, 29(1), 61–74. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7115>
426. Liu, W., & Guo, D. (2025). Oxidative stress in periodontitis and the application of antioxidants in treatment: A narrative review. *Frontiers in Physiology*, 16, 1485367. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1485367>
427. Kozlov, A. V., Javadov, S., & Sommer, N. (2024). Cellular ROS and antioxidants: Physiological and pathological role. *Antioxidants*, 13, 602. <https://doi.org/10.3390/antiox13050602>
428. Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C., & Matarrese, P. (2021). The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants*, 10, 201. <https://doi.org/10.3390/antiox10020201>
429. Olufunmilayo, E. O., Gerke-Duncan, M. B., & Holsinger, R. M. D. (2023). Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants*, 12, 517. <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>

430. Belounis, Y., Moualek, I., Sebbane, H., Ait Issad, H., Saci, S., Saoudi, B. et al. (2025). Potential natural antioxidant and anti-inflammatory properties of the aqueous extract of *Carthamus caeruleus* L. root: In vitro assessment. *Processes*, 13, 878. <https://doi.org/10.3390/pr13030878>
431. Barchielli, G., Capperucci, A., & Tanini, D. (2022). The role of selenium in pathologies: An updated review. *Antioxidants*, 11(2), 251. <https://doi.org/10.3390/antiox11020251>
432. Zhuo, Z., Wang, H., Zhang, S., Bartlett, P. F., Walker, T. L., & Hou, S. T. (2023). Selenium supplementation provides potent neuroprotection following cerebral ischemia in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 43(7), 1060–1076. <https://doi.org/10.1177/0271678X231156981>
433. Oliveira, C. S., et al. (2022). Selenium neuroprotection in neurodegenerative disorders. In R. M. Kostrzewa (Ed.), *Handbook of Neurotoxicity*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15080-7_238
434. Cheng, R., Wu, Z., Li, M., Shao, M., & Hu, T. (2020). Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: A narrative review. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8>
435. Brodzikowska, A., Górski, B., & Bogusławska-Kapała, A. (2022). Association between IL-1 gene polymorphisms and Stage III Grade B periodontitis in Polish population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 14687. <https://doi.org/10.3390/ijerph192214687>
436. Radzki, D., Negri, A., Kusiak, A., & Obuchowski, M. (2024). Matrix metalloproteinases in the periodontium—Vital for tissue turnover and harmful in periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2763. <https://doi.org/10.3390/ijms25052763>
437. Jansson, L., Lundmark, A., Modin, C., Abadji, D., & Yucel-Lindberg, T. (2021). Intra-individual cytokine profile in peri-implantitis and periodontitis: A cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 32(5), 559–568. <https://doi.org/10.1111/clr.13725>

438. Jansson, L., Lundmark, A., Modin, C., Gustafsson, A., & Yucel-Lindberg, T. (2024). Levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), MMP-2, MMP-3, osteopontin, pentraxin-3, and thymic stromal lymphopoietin in gingival crevicular fluid samples from peri-implantitis, periodontitis, and healthy sites. *Journal of Periodontal Research*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jre.13338>
439. Peres, M. A., Macpherson, L. M. D., Weyant, R. J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M. R. et al. (2019). Oral diseases: A global public health challenge. *The Lancet*, 394(10194), 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
440. Seo, B., Coates, D. E., Seymour, G. J., & Rich, A. M. (2016). Regulation of the unfolded protein response-related genes in inflamed periodontal tissues with and without Russell bodies. *Archives of Oral Biology*, 69, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.04.009>
441. Takai, H., Furuse, N., & Ogata, Y. (2020). Anti-heat shock protein 70 levels in gingival crevicular fluid of Japanese patients with chronic periodontitis. *Journal of Oral Science*, 62(3), 281–284. <https://doi.org/10.2334/josnusd.19-0159>
442. Aliyeva, O. G., Belenichev, I. F., & Popazova, O. O. (2024). HIF-1 α as a potential target for pharmacological correction after prenatal hypoxia. *Proceedings*, 103, 55. <https://doi.org/10.3390/proceedings2024103055>
443. Yan, K., Wu, C., Ye, Y., Li, L., Wang, X., He, W., ... Xu, Y. (2020). A20 inhibits osteoclastogenesis via TRAF6-dependent autophagy in human periodontal ligament cells under hypoxia. *Cell Proliferation*, 53(3), e12778. <https://doi.org/10.1111/cpr.12778>
444. Gölz, L., Memmert, S., Rath-Deschner, B., Jäger, A., Appel, T., Baumgarten, G. et al. (2015). Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 α and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases. *Mediators of Inflammation*, 2015, 438085. <https://doi.org/10.1155/2015/438085>
445. Wang, X. X., Chen, Y., & Leung, W. K. (2017). Role of the hypoxia-inducible factor in periodontal inflammation. In *Hypoxia and Human Diseases*. InTech. <https://doi.org/10.5772/66037>

446. Aliyeva, O. G., Belenichev, I. F., Popazova, O. O., & Zidrashko, G. A. (2022). Pharmacological modulation of Hif-1 α in the cerebral cortex of rats following chronic prenatal hypoxia. *Biology and Life Sciences Forum*, 19, 9. <https://doi.org/10.3390/IECBS2022-12947>
447. Chaparro, A., Lozano, M., Gaedeche, D., López, C., Albers, D., Hernández, M. et al. (2022). Exploring the expression of pro-inflammatory and hypoxia-related microRNA-20a, microRNA-30e, and microRNA-93 in periodontitis and gingival mesenchymal stem cells under hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10310. <https://doi.org/10.3390/ijms231810310>
448. Sies, H., Mailloux, R. J., & Jakob, U. (2024). Fundamentals of redox regulation in biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(9), 701–719. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2>
449. Kubczak, M., Szustka, A., & Rogalińska, M. (2021). Molecular targets of natural compounds with anti-cancer properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13659. <https://doi.org/10.3390/ijms222413659>

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ПРОРЕКТОР З НАУКОВО-
ПЕДАГОГІЧНОЇ, НАВЧАЛЬНОЇ
РОБОТИ ТА ЯКОСТІ ОСВІТИ
ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ, ДОЦЕНТ
СВІТЛАНА
МОСЧУНЦОВА



» грудня 2025 Р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навкову та лікувальну роботу
і навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: Клініко-експериментальне обґрунтування актуалізації та вдосконалення концепції лікування хронічного генералізованого пародонтиту шляхом антиоксидантної модуляції механізмів ендогенної цитопротекції

2. Установа, її адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, аспірант Сальников Валерій Ігорович, доцент Чертов Сергій Олександрович, професор Беленічев Ігор Федорович.

3. Джерела інформації:

- Salnykov V, Belenichev I, Makyeyeva L, Skoryna D, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Antioxidant Mechanisms of the Protective Action of Selenase in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. Curr Issues Mol Biol. 2025 Mar 12;47(3):186. doi: 10.3390/cimb47030186
- Salnykov V. The Effect of Selenase on Inflammatory and Cytoprotective Markers in Experimental Chronic Generalized Periodontitis / V. Salnykov, I. Belenichev, I. B. Samura // Biomedical and Pharmacology Journal. - 2024. - Vol. 17, N 3. - P. 1911-1919. - <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2993>
- V. I. Salnykov POSTTHERAPEUTIC ANTIOXIDANT-ASSOCIATED CHANGES IN THE CONCENTRATION OF MARKERS OF INFLAMMATION AND CYTOPROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS, ISSN 2226-2008 ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5 (196) 2025

4. Де і коли впроваджено: навчально-педагогічний та науковий процес (Спеціальності L1 (221) - «Стоматологія») Запорізького державного медико-фармацевтичного університету під час проведення практичних занять та лекцій протягом навчального року.

5. Результат впровадження: отримана інформації сприяє поглибленню знань про вираженість запальних та деструктивних процесів у пародонті. Наводяться дані щодо застосування антиоксиданту «Селеназа» за допомогою транскінгівального електродфорезу з метою оптимізації комплексної терапії хронічного пародонтиту.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри пропедевтичної
та хірургічної стоматології, доцент

 Сергій ЧЕРТОВ

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ГОЛОВНИЙ ЛІКАР СТОМАТОЛОГІЧНОЇ
КЛІНІКИ НЕЖЕНЦЕВА
PHD, ЄВГЕН НЕЖЕНЦЕВ
«22» грудня 2025 Р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навкову та лікувальну роботу
і навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: Клініко-експериментальне обґрунтування актуалізації та вдосконалення концепції лікування хронічного генералізованого пародонтиту шляхом антиоксидантної модуляції механізмів ендогенної цитопротекції

2. Установа, її адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, аспірант Сальников Валерій Ігорович, доцент Чертов Сергій Олександрович, професор Беленічев Ігор Федорович.

3. Джерела інформації:

- Salnykov V, Belenichev I, Makyeyeva L, Skoryna D, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Antioxidant Mechanisms of the Protective Action of Selenase in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. Curr Issues Mol Biol. 2025 Mar 12;47(3):186. doi: 10.3390/cimb47030186
- Salnykov V. The Effect of Selenase on Inflammatory and Cytoprotective Markers in Experimental Chronic Generalized Periodontitis / V. Salnykov, I. Belenichev, I. B. Samura // Biomedical and Pharmacology Journal. - 2024. - Vol. 17, N 3. - P. 1911-1919. - <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2993>
- V. I. Salnykov POSTTHERAPEUTIC ANTIOXIDANT-ASSOCIATED CHANGES IN THE CONCENTRATION OF MARKERS OF INFLAMMATION AND CYTOPROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS, ISSN 2226-2008 ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5 (196) 2025

4. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу клініки Стоматологічна клініка Неженцева, м. Дніпро.

5. Результат впровадження: отримана інформації сприяє поглибленню знань про вираженість запальних та деструктивних процесів у пародонті. Наводяться дані щодо застосування антиоксиданту «Селеназа» за допомогою трангінгівального електродфорезу з метою оптимізації комплексної терапії хронічного пародонтиту.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

головний лікар Стоматологічної
клініки Неженцева



Євген НЕЖЕНЦЕВ

ДОДАТОК АЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

«22» грудня 2025 р.

Директор Центру стоматологічної
імплантації «Клініка Чертова»Мари́на ЧЕРТОВА
"КЛІНІКА ЧЕРТОВА"

м.Запоріжжя,

вул. Дмитра Донцова, 8, прим. 45

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навчальну та лікувальну роботу
і навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: Клініко-експериментальне обґрунтування актуалізації та вдосконалення концепції лікування хронічного генералізованого пародонтиту шляхом антиоксидантної модуляції механізмів ендогенної цитопротекції

2. Установа, її адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, аспірант Сальников Валерій Ігорович, доцент Чертов Сергій Олександрович, професор Беленічев Ігор Федорович.

3. Джерела інформації:

- Salnykov V, Belenichev I, Makyeyeva L, Skoryna D, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Antioxidant Mechanisms of the Protective Action of Selenase in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. Curr Issues Mol Biol. 2025 Mar 12;47(3):186. doi: 10.3390/cimb47030186
- Salnykov V. The Effect of Selenase on Inflammatory and Cytoprotective Markers in Experimental Chronic Generalized Periodontitis / V. Salnykov, I. Belenichev, I. B. Samura // Biomedical and Pharmacology Journal. - 2024. - Vol. 17, N 3. - P. 1911-1919. - <https://dx.doi.org/10.13005/bpi/2993>
- V. I. Salnykov POSTTHERAPEUTIC ANTIOXIDANT-ASSOCIATED CHANGES IN THE CONCENTRATION OF MARKERS OF INFLAMMATION AND CYTOPROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS, ISSN 2226-2008 ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5 (196) 2025

4. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес Центру стоматологічної імплантації «Клініка Чертова»

5. Результат впровадження: отримана інформації сприяє поглибленню знань про вираженість запальних та деструктивних процесів у пародонті. Наводяться дані щодо застосування антиоксиданту «Селеназа» за допомогою трангінгівального електродфорезу з метою оптимізації комплексної терапії хронічного пародонтиту.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Лікар-стоматолог-хірург,

головний лікар Центру стоматологічної
імплантації «Клініка Чертова»


Сергій ЧЕРТОВ

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРЖУЮ»

«29» грудня 2025 р.

ГОЛОВНИЙ ЛІКАР

СТОМАТОЛОГІЧНОЇ КЛІНІКИ

«ЕВРІКА-ДЕНТ»,

ДОКТОР ФІЛОСОФІЇ (PHD)

РУСЛАН ЦИНКУШ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навкову та лікувальну роботу
і навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: Клініко-експериментальне обґрунтування актуалізації та вдосконалення концепції лікування хронічного генералізованного пародонтиту шляхом антиоксидантної модуляції механізмів ендогенної цитопротекції

2. Установа, її адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, аспірант Сальников Валерій Ігорович, доцент Чертов Сергій Олександрович, професор Беленічев Ігор Федорович.

3. Джерела інформації:

- Salnykov V, Belenichev I, Makyeyeva L, Skoryna D, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Antioxidant Mechanisms of the Protective Action of Selenase in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. Curr Issues Mol Biol. 2025 Mar 12;47(3):186. doi: 10.3390/cimb47030186
- Salnykov V. The Effect of Selenase on Inflammatory and Cytoprotective Markers in Experimental Chronic Generalized Periodontitis / V. Salnykov, I. Belenichev, I. B. Samura // Biomedical and Pharmacology Journal. - 2024. - Vol. 17, N 3. - P. 1911-1919. - <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2993>
- V. I. Salnykov POSTTHERAPEUTIC ANTIOXIDANT-ASSOCIATED CHANGES IN THE CONCENTRATION OF MARKERS OF INFLAMMATION AND CYTOPROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS, ISSN 2226-2008 ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5 (196) 2025

4. Де і коли впроваджено: в лікувально-діагностичний процес мережі стоматологічних клінік «Евріка Дент»

5. Результат впровадження: отримана інформації сприяє поглибленню знань про вираженість запальних та деструктивних процесів у пародонті. Наводяться дані щодо застосування антиоксиданту «Селеназа» за допомогою транскінгівального електродфорезу з метою оптимізації комплексної терапії хронічного пародонтиту.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Лікар-стоматолог-ортопед, головний лікар

мережі стоматологічних клінік

«ЕВРІКА ДЕНТ», доктор філософії (PhD)



Руслан ЦИНКУШ

ДОДАТОК А5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову та лікувальну роботу і навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: Клініко-експериментальне обґрунтування актуалізації та вдосконалення концепції лікування хронічного генералізованного пародонтиту шляхом антиоксидантної модуляції механізмів ендогенної цитопротекції.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
м. Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26
аспірант Сальников Валерій Ігорович
доцент Чертов Сергій Олександрович
професор Беленічев Ігор Федорович

3. Джерела інформації:

- Salnykov V, Belenichev I, Makyeyeva L, Skoryna D, Oksenykh V, Kamyshnyi O. Antioxidant Mechanisms of the Protective Action of Selenase in Experimental Chronic Generalized Periodontitis. Curr Issues Mol Biol. 2025 Mar 12;47(3):186. doi: 10.3390/cimb47030186
- Salnykov V. The Effect of Selenase on Inflammatory and Cytoprotective Markers in Experimental Chronic Generalized Periodontitis / V. Salnykov, I. Belenichev, I. B. Samura // Biomedical and Pharmacology Journal. - 2024. - Vol. 17, N 3. - P. 1911-1919. - <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2993>
- V. I. Salnykov POSTTHERAPEUTIC ANTIOXIDANT-ASSOCIATED CHANGES IN THE CONCENTRATION OF MARKERS OF INFLAMMATION AND CYTOPROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS, ISSN 2226-2008 ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5 (196) 2025

4. Де і коли впроваджено: у лікувальну роботу клініки Стоматологічна клініка «Імпластика», м. Полтава; 17 грудня 2025 рік.

5. Результат впровадження: отримана інформації сприяє поглибленню знань про вираженість запальних та деструктивних процесів у пародонті. Наводяться дані щодо застосування антиоксиданту «Селеназа» за допомогою транзінгівального електрофорезу з метою оптимізації комплексної терапії хронічного пародонтиту.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар клініки
«ІМПЛАСТИКА»

Дмитро КОРОЛЬ

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Salnykov, V., Belenichev, I., & Samura, I. (2024). The effect of Selenase on inflammatory and cytoprotective markers in experimental chronic generalized periodontitis. Biomedical and Pharmacology Journal, 17(3), 1637–1643. <https://doi.org/10.13005/bpj/2993>. Scopus, Q3. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку; Бєленічев І.Ф. – розробка концепції; Самура І.Б. – виявлення та виправлення технічних аспектів).*

2. Salnykov, V., Belenichev, I., Makyeyeva, L., Skoryna, D., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Antioxidant mechanisms of the protective action of Selenase in experimental chronic generalized periodontitis. Current Issues in Molecular Biology, 47(3), 186. <https://doi.org/10.3390/cimb47030186>. Scopus, Q2. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку; Бєленічев І. – розробка концепції, курація виконання досліджень; Макєєва Л. – обробка статистичних даних; Скорина Д. – допомога в обробці статистичних даних; Оксєнич В. – адміністрування та фінансування; Камішиний О. - адміністрування та фінансування).*

3. Salnykov, V. I. (2025). Post-therapeutic antioxidants-associated changes in the concentration of inflammation and cytoprotection markers in the blood of patients with chronic generalised periodontitis. Odeskyi medychnyi zhurnal, 5. Категорія А, Scopus. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовку тексту статті до друку).*

4. Сальников В.І. Новітні патогенетично обґрунтовані методи лікування генералізованого пародонтиту. Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною

участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (м. Запоріжжя, 25-26 травня 2023 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

5. Сальников В.І. Деякі аспекти застосування селенази в умовах експериментального генералізованого пародонтиту. Збірник тез доповідей 84 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2024» (м. Запоріжжя, 23-24 травня 2024 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

6. Сальников В.І. Взаємозв'язок загальносоматичного та стоматологічного здоров'я: маніфестні прояви найбільш поширених хвороб людства в порожнині рота. Хронічний пародонтит як фундаментальна запально-дегенеративна патологія. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції здобувачів вищої освіти та молодих вчених «Актуальні проблеми розвитку сучасної науки: виклики та перспективи» (29 квітня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

7. Сальников В.І. Лікування генералізованого пародонтиту шляхом модуляції механізмів глутатіонового каскаду: роль лікаря-клініциста в медичних дослідженнях. Матеріали освітньо-наукового проекту «Школа молодого науковця – 2025» (1-2 травня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

8. Сальников В.І. Антиоксидантна активність фармакотерапії як основа корекції ремоделювання кісткових структур пародонту запально-дистрофічного генезу. Збірник тез доповідей 85 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (м. Запоріжжя, 15-16 травня 2025 р.). *(Дисертантом проведено написання та підготовку тез до друку).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. 83-тя Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (м. Запоріжжя, 25–26 травня 2023 р.); (усна доповідь, публікація тез).

2. 84-та Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2024» (м. Запоріжжя, 23–24 травня 2024 р.); (усна доповідь, публікація тез).

3. Міжнародна науково-практична конференція здобувачів вищої освіти та молодих вчених «Актуальні проблеми розвитку сучасної науки: виклики та перспективи» (29 квітня 2025 р.); (усна доповідь, публікація тез).

4. Освітньо-науковий проект «Школа молодого науковця – 2025» (1–2 травня 2025 р.); (усна доповідь, публікація тез).

5. 85-та Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025» (м. Запоріжжя, 15–16 травня 2025 р.); (усна доповідь, публікація тез).