



7832873132119752

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

ДМИТРИЄВА ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.314.17-008.1-085:615.276

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІЛ-1 β

(клініко-експериментальне дослідження)

221 «Стоматологія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.О. Дмитрієва

Наукові керівники: **Чертов Сергій Олександрович**, кандидат медичних наук, доцент; **Бєленічев Ігор Федорович**, доктор біологічних наук, професор

Запоріжжя – 2026



АНОТАЦІЯ

Дмитрієва О.О. Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-експериментальне дослідження) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» галузі знань 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 МОЗ України, атестованого МОЗ України, а також на базі центру дентальної імплантації «Клініка Чертова» (м. Запоріжжя) та присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – оптимізації комплексного лікування генералізованого пародонтиту хронічного перебігу.

Висока поширеність захворювань пародонта, їх схильність до хронічного прогресуючого перебігу, ризик втрати зубів, погіршення якості життя пацієнтів і значні економічні витрати на лікування зумовлюють необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих підходів до терапії генералізованого пародонтиту.

Провідну роль у патогенезі генералізованого пародонтиту та підтриманні хронічного запалення відіграє інтерлейкін-1 β – ключовий прозапальний цитокін, який активує каскад запальних реакцій, стимулює остеокластогенез, посилює резорбцію альвеолярного відростка та зумовлює деструкцію тканин пародонта. Активація інтерлейкіну-1 β супроводжується розвитком оксидативного й нітрозативного стресу, порушенням NO-залежних механізмів регуляції та прогресуванням тканинної деструкції.

У зв'язку з цим фармакологічне блокування інтерлейкіну-1 β визначають як перспективний напрям патогенетично орієнтованої терапії генералізованого пародонтиту.

Мета дослідження. Патогенетичне обґрунтування доцільності та оцінка ефективності застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості на підставі експериментальних та клінічних досліджень.

Була розроблена нова лікарська форма – стоматологічний гель з анакінрою (рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β), що призначений для місцевої терапії запальних захворювань пародонта. Гель розроблено на підставі результатів фармацевтико-технологічних досліджень, а його склад оптимізовано із застосуванням математичного моделювання.

Виконано комплекс доклінічних фармако-токсикологічних досліджень, під час яких підтверджено безпечність розробленого стоматологічного гелю. Встановлено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії, що обґрунтувало можливість подальшого експериментального вивчення його терапевтичної ефективності.

За результатами експериментального дослідження оцінено вплив анакінри на перебіг запального процесу, стан антиоксидантної системи, систему оксиду азоту, молекулярні механізми запалення та ендогенної цитопротекції. Встановлено, що місцеве застосування стоматологічного гелю з анакінрою забезпечує виражений протизапальний, антиоксидантний і цитопротекторний ефекти. Отримані результати стали експериментальним обґрунтуванням подальшого клінічного застосування анакінри у пацієнтів із генералізованим пародонтитом.

Клінічне дослідження виконано у пацієнтів із генералізованим пародонтитом. Клінічну ефективність лікування оцінювали шляхом визначення глибини пародонтальних кишень, папілярного індексу



кровоточивості, спрощеного індексу гігієни порожнини рота, пародонтального індексу, індексу рухомості зубів та папілярно-маргінально-альвеолярного індексу.

У ясенній рідині визначали концентрації інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 методом твердофазного імуноферментного аналізу. У плазмі крові спектрофотометричними, флуориметричними та імуноферментними методами оцінювали показники оксидативного й нітрозативного стресу, активність ферментів антиоксидантного захисту, концентрацію маркерів ремоделювання міжклітинного матриксу, ендогенної цитопротекції та функціональний стан системи оксиду азоту.

Статистичну обробку результатів проведено з використанням програмного забезпечення Jamovi (версія 2.6.44), що використовує статистичне середовище R (версія 4.4.0). Кількісні дані з розподілом, близьким до нормального, наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$), а при розподілі, відмінному від нормального, – як медіана та міжквартильний інтервал $Me [Q1; Q3]$. Відмінності оцінювали як статистично значущі при $p < 0,05$.

Математичне моделювання (дизайн Box–Behnken) дало змогу визначити оптимальний склад нового стоматологічного гелю: натрію карбоксиметилцелюлоза – 3,0 %, D-пантенол – 5,0 %, полісорбат-80 – 1,5 %, анакінра – 1,0 %. Розроблений гель характеризувався рН 6,52, в'язкістю 7297,5 мПа·с та мукоадгезією 11,337 Н, що відповідало вимогам до стоматологічних гелів.

За результатами доклінічних фармако-токсикологічних досліджень встановлено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії нового стоматологічного гелю: препарат належав до практично нетоксичних лікарських засобів (VI клас токсичності за класифікацією Hodge–Stern), що обґрунтувало можливість його подальшого експериментального та клінічного вивчення.



На моделі експериментально індукованого запально-деструктивного ураження тканин пародонта у щурів після завершення 30-добового курсу місцевого лікування стоматологічним гелем з анакінрою встановлено виражений терапевтичний ефект, що проявлявся практично повним зникненням кровоточивості, набряку, гіперемії та патологічної рухомості зубів. Одночасно визначено достовірне пригнічення ІЛ-1 β -залежної запальної відповіді: концентрація ФНП- α зменшувалася на 82,1 %, ІЛ-1 β – на 71,4 %, ММП-2 – на 65,0 % порівняно з групою моделювання пародонтиту без лікування ($p < 0,05$). У групі порівняння застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату супроводжувалося зниженням лише концентрації фактора некрозу пухлин- α на 36,3 % ($p < 0,05$), тоді як достовірного впливу на рівні інтерлейкіну-1 β та матриксної металопротеїнази-2 не встановлено ($p > 0,05$). Таким чином, стоматологічний гель з анакінрою забезпечував більш виражений протизапальний ефект порівняно з препаратом порівняння.

Встановлено активацію механізмів ендогенної цитопротекції; у тварин основної групи порівняно з контрольною групою без лікування експресія білка теплового шоку 70 (БТШ70) збільшилася на 62,8 %, а гіпоксія-індукованого фактора 1 α (ГІФ-1 α) – на 42,0 % ($p < 0,05$). У групі порівняння застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату не супроводжувалося достовірними змінами концентрації БТШ70, а рівень ГІФ-1 α був лише на 12,9 % вищим порівняно з групою моделювання пародонтиту без лікування ($p < 0,05$). Одночасно встановлено достовірне зниження концентрації нітротирозину на 55,2 % та активності індукбельної NO-синтази (iCOA) на 37,8 % порівняно з групою моделювання запально-деструктивних змін пародонта без лікування ($p < 0,05$). У групі порівняння застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату забезпечувало зниження концентрації нітротирозину лише на 23,1 %; достовірного впливу на активність iCOA не встановлено ($p > 0,05$). Відбувалося відновлення антиоксидантного захисту: активність

глутатіонпероксидази-4 (ГП-4) підвищувалася на 60,4 %, а мідь/цинк-залежної супероксиддисмутази (Cu/Zn-СОД) – на 31,2 % порівняно з групою моделювання без лікування ($p < 0,05$). У групі порівняння активність ГП-4 та Cu/Zn-СОД підвищувалася лише на 23,2 % та 13,4 % відповідно ($p < 0,05$).

Застосування анакінри сприяло достовірному зниженню вираженості запальних змін ясен пацієнтів з генералізованим пародонтитом. Через 90 діб індекс кровоточивості становив $1,16 \pm 0,02$ бала, що було достовірно нижче порівняно з групою базового лікування ($1,42 \pm 0,02$ бала; $p < 0,001$) та групою порівняння ($1,36 \pm 0,04$ бала; $p < 0,001$). Індекс гігієни порожнини рота зменшився до $1,24 \pm 0,06$ бала проти $1,89 \pm 0,13$ та $1,44 \pm 0,08$ бала відповідно ($p < 0,05$). Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс через 90 діб лікування становив $14,32 \pm 0,39$ %, тоді як у I та III групах – $26,46 \pm 3,65$ % та $21,21 \pm 0,43$ % відповідно (обидва $p < 0,001$).

Концентрація ІЛ-1 β зменшилася на 66,5 %, ІЛ-6 – на 67,5 %, тоді як концентрація протизапального ІЛ-10 збільшилася на 99,2 % порівняно з вихідними значеннями (у всіх випадках $p < 0,001$). Концентрація ІЛ-6 була нижчою відповідно на 52,5 % та 34,8 %, а рівень ІЛ-10 перевищував показники контрольної групи на 53,4 %, а групи порівняння – на 30,7 % (у всіх випадках $p < 0,05$).

Проведений ROC-аналіз показав високу діагностичну цінність визначення ІЛ-1 β для оцінювання ефективності лікування (площа під ROC-кривою – 0,91), що підтверджує можливість використання цього показника як об'єктивного біомаркера активності запального процесу та контролю результатів патогенетичної терапії.

Під час заключного контрольного обстеження пацієнтів основної групи встановлено: концентрація ендотеліальної ОА-синтази підвищилася у 3,1 раза (до $55,6 \pm 5,2$ пг/мл), а рівень індукцйбельної ОА-синтази зменшився на 58,1 % (до $15,2 \pm 2,1$ пг/мл) порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,05$). При міжгруповому порівнянні концентрація ендотеліальної ОА-синтази була у

2,48 раза вищою порівняно з контрольною групою та на 39,7 % – порівняно з групою, яка отримувала місцеве лікування гелем на основі холіну саліцилату та цеталконію хлориду. Водночас концентрація індукцйбельної ОА-синтази була нижчою відповідно на 53,0 % та 30,1 % (усі $p < 0,05$).

Після завершення комплексної терапії концентрація ММП-2 у пацієнтів основної групи зменшилася на 80,0 % (з $15,9 \pm 1,7$ нг/мл до $3,2 \pm 0,8$ нг/мл; $p < 0,05$), у контрольній групі – на 44,6 % (з $14,8 \pm 1,5$ нг/мл до $8,2 \pm 0,7$ нг/мл; $p < 0,05$), а у групі порівняння – на 64,9 % (з $15,4 \pm 1,6$ нг/мл до $5,4 \pm 0,4$ нг/мл; $p < 0,05$). Під час заключного контрольного обстеження рівень ММП-2 в основній групі залишався достовірно нижчим порівняно як із контрольною ($3,2 \pm 0,8$ нг/мл проти $8,2 \pm 0,7$ нг/мл), так і з групою порівняння ($3,2 \pm 0,8$ нг/мл проти $5,6 \pm 0,4$ нг/мл; в обох випадках $p < 0,05$), що свідчило про більш ефективне пригнічення процесів деградації міжклітинного матриксу.

Одночасно визначено достовірне зниження концентрації нітротирозину на 72,5 % (з $24,7 \pm 2,1$ нг/мл до $6,8 \pm 1,1$ нг/мл; $p < 0,05$). Під час заключного контрольного обстеження концентрація нітротирозину в основній групі була достовірно нижчою, ніж у контрольній ($6,8 \pm 1,1$ нг/мл проти $18,3 \pm 1,9$ нг/мл; $p < 0,05$), що підтверджувало суттєве послаблення нітрозативного стресу.

В основній групі активність лактатдегідрогенази знизилася на 35,7 % – з $553,3 \pm 63,7$ МО/л до $355,8 \pm 49,5$ МО/л ($p < 0,05$). У контрольній групі зниження цього показника було менш вираженим і становило 21,6 % – з $545,4 \pm 62,1$ МО/л до $427,3 \pm 51,2$ МО/л ($p < 0,05$). Під час заключного обстеження активність лактатдегідрогенази в основній групі була нижчою, ніж у контрольній: $355,8 \pm 49,5$ МО/л проти $427,3 \pm 51,2$ МО/л відповідно ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать, що включення рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 β до комплексного лікування забезпечує не лише пригнічення локальної запальної відповіді, але й нормалізацію молекулярних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту, відновлення функціонального стану



нітроксидергічної системи, послаблення оксидативного та нітрозативного стресу, пригнічення деградації міжклітинного матриксу та підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

Наукова новизна. Уперше розроблено та методом математичного планування експерименту Vox–Behnken оптимізовано склад стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) – анакінрою.

Проведено комплексну доклінічну оцінку розробленого стоматологічного гелю з анакінрою.

Уперше клінічно обґрунтовано включення інтраорального двощелепного трансінгівального електрофорезу з анакінрою до комплексного лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості.

Дістало подальшого розвитку уявлення про молекулярно-біохімічні механізми лікувальної дії анакінри при генералізованому пародонтиті. Встановлено, що блокування рецепторів ІЛ-1 β сприяє нормалізації співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів у ясенній рідині, відновленню функціонального балансу системи оксиду азоту та антиоксидантного захисту, зменшенню нітрозативного стресу й обмеженню деградації позаклітинного матриксу. Визначено взаємозв'язок динаміки ІЛ-1 β та ІЛ-10 зі змінами клініко-пародонтологічних показників. Обґрунтовано можливість використання концентрації ІЛ-1 β у ясенній рідині як лабораторного маркера ефективності лікування.

За результатами порівняльного оцінювання трьох лікувальних підходів встановлено перевагу комплексного лікування з трансінгівальним електрофорезом анакінри над базовою терапією та комплексним лікуванням із застосуванням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дисертації розроблено нову лікарську форму – стоматологічний гель з високим профілем безпеки та отримано патент України на винахід № 129420

«Стоматологічний гель» від 16.04.2025. Розроблено спосіб місцевого застосування анакінри (міжнародна непатентована назва, INN) у хворих на генералізований пародонтит методом ясенного (трансінгівального) електрофорезу.

У пацієнтів встановлено виражену протизапальну, антиоксидантну та цитопротекторну дію анакінри, оцінено її вплив на механізми оксидативного стресу, ішемічного ушкодження та ендогенної цитопротекції, що розширює можливості медикаментозної терапії генералізованого пародонтиту. Встановлено інформативне значення молекулярних маркерів білка теплового шоку 70 (БТШ70) та гіпоксія-індукованого фактора 1 α (ГІФ-1 α) для лабораторного моніторингу ефективності лікування.

Отримані результати можуть бути використані при розробленні та вдосконаленні клінічних рекомендацій, стандартів і протоколів лікування захворювань пародонта, а також для подальших наукових досліджень у галузі терапевтичної стоматології.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету; у лікувальний процес стоматологічних центрів «Status Dental Studio», «КЛІНІКА ЧЕРТОВА», «ІМПЛАСТИКА», «Status dental & cosmetolog».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких: 4 статті – у фахових наукових виданнях України, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Web of Science і Scopus; 1 стаття – у міжнародному науковому журналі Q1, що індексується в Scopus; 1 стаття – у фаховому науковому виданні України категорії Б; 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях та 1 патент України на винахід.

Ключові слова: пародонтит; генералізований пародонтит; запалення; пародонтальні індекси; рецепторний антагоніст IL-1b; цитокіни; молекулярні маркери; комплексне лікування.

ABSTRACT

Dmytriieva O.O. Optimization of Comprehensive Treatment of Chronic Generalized Periodontitis Using an Interleukin-1 β Receptor Antagonist (Clinical and Experimental Study). – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 221 "Dentistry", Field of Knowledge 22 "Health Care". Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The work was carried out on the basis of the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with a Vivarium of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, certified by the Ministry of Health of Ukraine, as well as on the basis of the Dental Implant Center "Clinic Chertova" (Zaporizhzhia) and is dedicated to solving the current scientific and practical problem of modern dentistry – optimizing the complex treatment of chronic generalized periodontitis.

The high prevalence of periodontal diseases, their tendency toward a chronic progressive course, the risk of tooth loss, deterioration in patients' quality of life, and substantial treatment-related economic burden necessitate the search for new pathogenetically substantiated approaches to the treatment of generalized periodontitis.

Interleukin-1 β plays a key role in the pathogenesis of generalized periodontitis and the maintenance of chronic inflammation. As a major pro-inflammatory cytokine, it activates the inflammatory cascade, stimulates osteoclastogenesis, enhances alveolar bone resorption, and contributes to periodontal tissue destruction. Activation of interleukin-1 β is accompanied by the development of oxidative and nitrosative stress, disruption of NO-dependent regulatory mechanisms, and progression of tissue destruction. Therefore, pharmacological blockade of interleukin-1 β is considered a promising approach to pathogenetically targeted therapy for generalized periodontitis.

Aim of the study. To provide a pathogenetic rationale for and evaluate the efficacy of an interleukin-1 β receptor antagonist in the comprehensive treatment of moderate chronic generalized periodontitis based on experimental and clinical studies.

A novel dosage form, a dental gel containing anakinra (an interleukin-1 β receptor antagonist), was developed for the local treatment of inflammatory periodontal diseases. The gel was developed based on pharmaceutical and technological studies, and its composition was optimized using mathematical modeling. The studies confirmed that the main pharmaceutical and technological characteristics of the developed formulation met the requirements for dental gels.

A comprehensive set of preclinical pharmacological and toxicological studies was performed, confirming the safety of the developed dental gel. No acute toxicity, local irritant effects, or allergenic effects were observed, providing a rationale for further experimental evaluation of its therapeutic efficacy.

The preclinical therapeutic efficacy of the dental gel was evaluated in a rat model of experimentally induced inflammatory-destructive periodontal lesions. The experimental study assessed the effects of anakinra on the inflammatory process, antioxidant system, nitric oxide system, molecular mechanisms of inflammation, and endogenous cytoprotection. Local application of the anakinra-containing dental gel produced pronounced anti-inflammatory, antioxidant, and cytoprotective effects, manifested by suppression of IL-1 β -dependent inflammatory mechanisms, activation of endogenous cytoprotective mechanisms, restoration of antioxidant defense, and normalization of the nitric oxide system. These findings provided the experimental rationale for the subsequent clinical use of anakinra in patients with generalized periodontitis.

The clinical study was conducted in patients with generalized periodontitis. Clinical treatment efficacy was assessed by determining periodontal pocket depth, papillary bleeding index, simplified oral hygiene index, periodontal index, tooth mobility index, and papillary-marginal-alveolar index.

Concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-10 in gingival crevicular fluid were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. In blood plasma, spectrophotometric, fluorometric, and immunoenzymatic methods were used to assess markers of oxidative and nitrosative stress, antioxidant defense enzymes, extracellular matrix remodeling markers, endogenous cytoprotection, and the functional state of the nitric oxide system.

Statistical analysis was performed using Jamovi software (version 2.6.44), which utilizes the R statistical environment (version 4.4.0). Quantitative data with an approximately normal distribution were presented as the arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$), whereas non-normally distributed data were presented as the median and interquartile range, Me [Q1; Q3]. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Mathematical modeling using a Box–Behnken design made it possible to determine the optimal composition of the novel dental gel: sodium carboxymethylcellulose, 3.0 %; D-panthenol, 5.0 %; Tween 80, 1.5 %; and anakinra, 1.0 %. The developed gel had a pH of 6.52, viscosity of 7297.5 mPa·s, and mucoadhesion of 11.337 N, which met the requirements for dental gels.

Preclinical pharmacological and toxicological studies demonstrated the absence of acute toxicity, local irritant effects, and allergenic effects of the novel dental gel. The formulation was classified as practically non-toxic (toxicity class VI according to the Hodge–Sternier classification), providing a rationale for its further experimental and clinical investigation.

In the rat model of experimentally induced inflammatory-destructive periodontal lesions, a pronounced therapeutic effect was observed after a 30-day course of local treatment with the anakinra-containing dental gel, manifested by the almost complete disappearance of bleeding, edema, hyperemia, and pathological tooth mobility. A significant suppression of the IL-1 β -dependent inflammatory response was also observed: TNF- α concentration decreased by 82.1 %, IL-1 β by 71.4 %, and MMP-2 by 65.0 % compared with the untreated periodontitis model group ($p < 0.05$). In the comparison group,

ethylmethylhydroxypyridine succinate reduced only TNF- α concentration by 36.3 % ($p < 0.05$), whereas no significant effects on IL-1 β or matrix metalloproteinase-2 levels were observed ($p > 0.05$). Thus, the anakinra-containing dental gel demonstrated a more pronounced anti-inflammatory effect than the comparator drug.

Activation of endogenous cytoprotective mechanisms was established. In animals of the main group, heat shock protein 70 (HSP70) expression increased by 62.8 % and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) by 42.0 % compared with the untreated control group ($p < 0.05$). In the comparison group, ethylmethylhydroxypyridine succinate did not produce significant changes in HSP70 concentration, while HIF-1 α levels were only 12.9 % higher than those in the untreated periodontitis model group ($p < 0.05$).

At the same time, nitrotyrosine concentration decreased significantly by 55.2 %, and inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity decreased by 37.8 % compared with the untreated inflammatory-destructive periodontal lesion model group ($p < 0.05$). In the comparison group, ethylmethylhydroxypyridine succinate reduced nitrotyrosine concentration by only 23.1 %, with no significant effect on iNOS activity ($p > 0.05$).

Antioxidant defense was restored: glutathione peroxidase-4 (GPx-4) activity increased by 60.4 %, and copper/zinc-dependent superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD) activity increased by 31.2 % compared with the untreated model group ($p < 0.05$). In the comparison group, GPx-4 and Cu/Zn-SOD activities increased by only 23.2 % and 13.4 %, respectively ($p < 0.05$). These findings confirmed the more pronounced antioxidant and cytoprotective effects of the anakinra-containing dental gel compared with the comparator drug and provided an experimental rationale for the clinical use of anakinra in generalized periodontitis.

Anakinra administration resulted in a significant reduction in inflammatory gingival changes in patients with generalized periodontitis. At 90 days, the bleeding index was 1.16 ± 0.02 points, significantly lower than in the

basic-treatment group (1.42 ± 0.02 points; $p < 0.001$) and the comparison group (1.36 ± 0.04 points; $p < 0.001$). The oral hygiene index decreased to 1.24 ± 0.06 points compared with 1.89 ± 0.13 and 1.44 ± 0.08 points, respectively ($p < 0.05$). The papillary-marginal-alveolar index at 90 days was 14.32 ± 0.39 %, compared with 26.46 ± 3.65 % and 21.21 ± 0.43 % in groups I and III, respectively (both $p < 0.001$). A significant reduction in tooth mobility and improvement in periodontal index values were also observed, confirming a more complete restoration of the functional state of periodontal tissues.

At the final follow-up examination, a statistically significant suppression of the pro-inflammatory response was observed in the gingival crevicular fluid of patients in the main group. IL-1 β concentration decreased by 66.5 % and IL-6 by 67.5 %, whereas the concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 increased by 99.2 % compared with baseline values ($p < 0.001$ in all cases). IL-1 β concentration in the main group was 50.8 % lower than in the control group and 32.9 % lower than in the group treated with a choline salicylate and cetalkonium chloride gel. IL-6 concentration was lower by 52.5 % and 34.8 %, respectively, whereas IL-10 levels were 53.4 % higher than in the control group and 30.7 % higher than in the comparison group ($p < 0.05$ in all cases).

ROC analysis demonstrated a high diagnostic value of IL-1 β determination for assessing treatment efficacy, with an area under the ROC curve of 0.91, supporting its potential use as an objective biomarker of inflammatory activity and for monitoring the outcomes of pathogenetically targeted therapy.

Before treatment, patients with generalized periodontitis demonstrated pronounced disturbances in the functional state of the nitric oxide system, activation of extracellular matrix degradation, and development of oxidative stress. MMP-2 concentration was almost 20-fold higher than that in individuals with an intact periodontium, inducible nitric oxide synthase levels were 2.8-fold higher, whereas endothelial nitric oxide synthase concentration was only 29.0 % of that observed in individuals with an intact periodontium, corresponding to an approximately 71.0 % reduction (all $p < 0.05$).

At the final follow-up examination in the main group, endothelial nitric oxide synthase concentration increased 3.1-fold to 55.6 ± 5.2 pg/mL, whereas inducible nitric oxide synthase levels decreased by 58.1 % to 15.2 ± 2.1 pg/mL compared with baseline values ($p < 0.05$). In the between-group comparison, endothelial nitric oxide synthase concentration was 2.48-fold higher than in the control group and 39.7 % higher than in the group receiving local treatment with a choline salicylate and cetalkonium chloride gel. At the same time, iNOS concentration was 53.0 % and 30.1 % lower, respectively (all $p < 0.05$).

Following completion of comprehensive therapy, MMP-2 concentration in the main group decreased by 80.0 %, from 15.9 ± 1.7 ng/mL to 3.2 ± 0.8 ng/mL ($p < 0.05$), compared with a 44.6 % reduction in the control group, from 14.8 ± 1.5 ng/mL to 8.2 ± 0.7 ng/mL ($p < 0.05$), and a 64.9 % reduction in the comparison group, from 15.4 ± 1.6 ng/mL to 5.4 ± 0.4 ng/mL ($p < 0.05$). At the final follow-up examination, MMP-2 levels in the main group remained significantly lower than in both the control group (3.2 ± 0.8 ng/mL vs 8.2 ± 0.7 ng/mL) and the comparison group (3.2 ± 0.8 ng/mL vs 5.6 ± 0.4 ng/mL; $p < 0.05$ for both comparisons), indicating more effective suppression of extracellular matrix degradation.

At the same time, nitrotyrosine concentration decreased significantly by 72.5 %, from 24.7 ± 2.1 ng/mL to 6.8 ± 1.1 ng/mL ($p < 0.05$). At the final follow-up examination, nitrotyrosine concentration in the main group was significantly lower than in the control group (6.8 ± 1.1 ng/mL vs 18.3 ± 1.9 ng/mL; $p < 0.05$), confirming a substantial attenuation of nitrosative stress.

Glutathione reductase (GR) activity increased 1.9-fold, from 2.1 ± 0.7 μ M/L to 4.0 ± 0.9 μ M/L ($p < 0.05$), following comprehensive therapy with anakinra in the main group, indicating restoration of the body's antioxidant potential; no significant changes were observed in the control group. Glutathione peroxidase (GPx) activity increased 1.27-fold, from 3.3 ± 0.8 pg/mL to 4.2 ± 0.8 pg/mL ($p < 0.05$), whereas no statistically significant changes were observed in the control group.



At the final follow-up examination, GR and GPx activities remained significantly higher in the main group than in the control group ($p < 0.05$ in both cases). No significant between-group differences in succinate dehydrogenase activity were observed ($p > 0.05$).

In the main group, lactate dehydrogenase activity decreased by 35.7%, from 553.3 ± 63.7 IU/L to 355.8 ± 49.5 IU/L ($p < 0.05$). In the control group, the reduction was less pronounced and amounted to 21.6 %, from 545.4 ± 62.1 IU/L to 427.3 ± 51.2 IU/L ($p < 0.05$). At the final examination, lactate dehydrogenase activity was lower in the main group than in the control group: 355.8 ± 49.5 IU/L vs 427.3 ± 51.2 IU/L, respectively ($p < 0.05$).

The findings indicate that inclusion of an interleukin-1 β receptor antagonist in comprehensive treatment not only suppresses the local inflammatory response but also contributes to normalization of the molecular mechanisms underlying generalized periodontitis, restoration of the functional state of the nitric oxide system, attenuation of oxidative and nitrosative stress, suppression of extracellular matrix degradation, and enhancement of antioxidant enzyme activity.

Scientific novelty. For the first time, a dental gel based on the interleukin-1 β receptor antagonist anakinra was developed, its composition was optimized, its principal pharmaceutical and technological characteristics were determined, and the stability of the dosage form was confirmed.

For the first time, the rationale for the local use of anakinra in generalized periodontitis was established, its safety was demonstrated, and its efficacy was confirmed experimentally and clinically. The principal molecular and biochemical mechanisms of its therapeutic action were identified, including suppression of IL-1 β -dependent inflammation, normalization of the cytokine profile, attenuation of oxidative and nitrosative stress, restoration of antioxidant defense, and improvement in clinical periodontal parameters.

Practical significance of the results. Based on the dissertation findings, a novel dosage form, a dental gel with a high safety profile, was developed, and Ukrainian Patent for Invention No. 129420, "Dental Gel", dated April 16, 2025,

was obtained. A method for the local administration of anakinra (International Nonproprietary Name, INN) in patients with generalized periodontitis using gingival (transgingival) electrophoresis was developed. Anakinra demonstrated pronounced anti-inflammatory, antioxidant, and cytoprotective effects and influenced the mechanisms of oxidative stress, ischemic injury, and endogenous cytoprotection, thereby expanding the possibilities of pharmacological therapy for generalized periodontitis. The informative value of the molecular markers heat shock protein 70 (HSP70) and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) for laboratory monitoring of treatment efficacy was established. The findings may be used in the development and improvement of clinical guidelines, standards, and treatment protocols for periodontal diseases, as well as in further research in the field of therapeutic dentistry.

The study findings have been implemented in the educational process at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and at the Department of Therapeutic Dentistry of Poltava State Medical University, as well as in the clinical practice of the dental centers "Status Dental Studio", "CHERTOV CLINIC", "IMPLASTYKA", and "Status dental & cosmetolog".

Publications. Based on the materials of the dissertation, 13 scientific works have been published, of which: 4 articles in professional scientific publications of Ukraine, indexed in the international scientometric databases Web of Science and Scopus; 1 article in the international scientific journal Q1, indexed in Scopus; 1 article in a professional scientific publication of Ukraine of category B, 6 abstracts of reports at scientific and practical conferences and 1 patent of Ukraine for an invention.

Key words: *periodontitis; generalized periodontitis, inflammation; periodontal indices, IL-1 β receptor antagonist; cytokines; molecular markers; biochemical markers; complex therapy.*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Dmytriieva O. O., Belenichev I. F., Burlaka B. S. Optimisation of the composition of safe dental gel with Interleukin-1 β antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2. С. 134–143. doi: 10.14739/2310-1210.2024.2.292521. URL: <https://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/292521/293360> (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. F. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Burlaka B. S. – технічне оформлення статті).
2. The effect of dental gel with Interleukin-1 β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis / O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov, D. V. Robota. *Сучасні медичні технології*. 2024. Т. 16, № 3 (62). С. 214–219. doi: 10.14739/mmt.2024.3.303351. URL: <https://medtech.mphu.edu.ua/article/view/303351/304032> (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. F. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Samura I. B. – технічне оформлення статті; Salnykov V. I. – допомога у статистичній обробці даних; Robota D. V. – допомога в аналізі отриманих даних і технічне оформлення).
3. Some aspects of the therapeutic effect of dental gel with Interleukin-1 β antagonist in experimental chronic generalized periodontitis / O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov. *Сучасні медичні технології*. 2025. Т. 17, № 2 (65). С. 124–131. doi:10.14739/mmt.2025.2.322333. URL: <https://medtech.mphu.edu.ua/article/view/322333/322373> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. F. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Samura I. B. – технічне оформлення статті; Salnykov V. I. – допомога у статистичній обробці даних).

4. Дмитрієва О. О., Чертов С. О., Варжапетян С. Д. Ефективність терапії хронічного генералізованого пародонтиту з місцевим застосуванням антагоніста рецептора IL-1 (IL-1ra). *Запорізький медичний журнал*. 2026. Т. 28, № 2 (155). С. 139–144. doi: 10.14739/2310-1210.2026.2.354379. URL: <https://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/354379/344327> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Чертов С.О. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Варжапетян С.Д. – допомога в аналізі отриманих даних, статистичній обробці даних та технічному оформленні).

5. Дмитрієва О. О., Чертов С. О., Варжапетян С. Д. Вплив рецепторного антагоніста IL-1 β на біохімічні та оксидативні показники у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. *Інновації в стоматології*. 2026. № 1. С. 54–60. doi: 10.35220/2523-420X/2026.1.9. URL: <https://www.innovacii.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/497/452> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Чертов С. О. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Варжапетян С. Д. – допомога в аналізі отриманих даних, статистичній обробці даних та технічному оформленні)

6. Molecular cytokine-dependent mechanisms of periodontitis pathogenesis and the potential for pharmacological IL-1 modulation in disease treatment / Belenichev I., Popazova O., Dmytriieva O., Chertov S., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Oliynyk S., Lee S., Yi K. H. *Frontiers in Dental Medicine*. 2026. Vol. 7. Art. 1849807. doi: 10.3389/fdmed.2026.1849807. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/dental-medicine/articles/10.3389/fdmed.2026.1849807/full> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Popazova O. – допомога в аналізі отриманих даних; Chertov S. – технічне оформлення статті; Bukhtiyarova N. – допомога у збиранні матеріалу; Ryzhenko V. – допомога у статистичній обробці даних; Oliynyk S. – редагування тексту, Lee S. – редагування та



остаточне затвердження статті, *Yi K. H. – редагування та остаточне затвердження статті*).

7. Дмитрієва О. О., Бурлака Б. С., Беленичев І. Ф. Вивчення реологічних властивостей стоматологічного гелю протизапальної дії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2023: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю 23-24 листоп. 2023 р. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 50. (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз отриманих даних, написано тези; Беленічев І. Ф. – концепція і дизайн дослідження, затвердження тез; Бурлака Б. С. – проведення фармако-технологічних досліджень, виготовлення зразків стоматологічного гелю, допомога в аналізі отриманих даних, статистичній обробці даних та технічному оформленні).*

8. Дмитрієва О. О. Ефективність геля стоматологічного з рецепторним антагоністом IL-1b при експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті / наук. кер. І.Ф. Беленічев, С.О. Чертов. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024 : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 23-24 трав. 2024 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 198.*

9. Дмитрієва О. О. Антиоксидантний механізм терапевтичної дії стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 β в умовах моделювання хронічного генералізованого пародонтиту / наук. кер. І.Ф. Беленічев, С.О. Чертов. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2025 : зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 15-16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. С. 328.*

10. Дмитрієва О. О. Вираженість індекса зубного нальоту (PI) при пародонтиті у мешканців прифронтового міста / наук. кер. С.О. Чертов. *Scientific review of the actual events, achievements and problems : coll. of sci. papers "SCIENTIA" with Proc. of the VI Intern. Sci. and Theoretical Conf., Mar.*



27, 2026, Berlin. Berlin : International Center of Scientific Research, 2026. P. 239–240. doi: 10.36074/scientia-27.03.2026.

11. Дмитрієва О. О. Вплив комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту на концентрацію інтерлейкінів у ясенній рідині / наук. кер. С.О. Чертов. *The driving force of science and trends in its development* : coll. of sci. papers “Scientia” with proc. of the X intern. sci. and theoretical conf., Apr. 10, 2026. London, England, United Kingdom. London : International Center of Scientific Research, 2026. P. 168–170.

12. Дмитрієва О. О. Концентрація про- та протизапальних інтерлейкінів у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом у населення прифронтового міста. *Global trends and directions of scientific research development* : proc. of the XIII intern. sci. and practical conf. Bilbao, Spain Mar. 31 – April 3, 2026. Bilbao : International Science Group, 2026. P. 58–60.

13. Пат. на винахід 129420 Україна, МПК (2025.01) А61К6/00, А61К9/00, А61Р1/02. Стоматологічний гель / Б. С. Бурлака, О. О. Дмитрієва, І. Ф. Бєленічев. № а202400514 ; заявл. 31.01.2024; опубл. 16.04.2025, бюл. № 16/2025. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1851671/> (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, описано приклади фармакологічної ефективності стоматологічного гелю та його переваги перед аналогом та прототипом, аналіз отриманих даних; Бєленічев І. Ф. – концепція і дизайн дослідження, затвердження опису патенту; Бурлака Б. С. – проведено фармако-технологічні дослідження, описано приклади технології лабораторного виготовлення стоматологічного гелю).



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	27
Розділ 1 РОЛЬ ЦИТОКІНІВ ТА ІМУНОЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЙОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	36
1.1 Поширеність хронічного генералізованого пародонтиту та його медико-соціальне значення.....	36
1.2 Медико-соціальні та економічні наслідки хронічного генералізованого пародонтиту.....	37
1.3 Сучасні концепції щодо етіології та патогенезу хронічного пародонтиту	39
1.4 Фактори, що впливають на розвиток запалення пародонта.....	43
1.5 Взаємозв'язок хронічного генералізованого пародонтиту та соматичної патології.....	46
1.6 Сучасні підходи до комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту.....	48
1.7 Цитокінові модулятори як перспективний напрям патогенетичної терапії хронічного генералізованого пародонтиту.....	51
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1 Матеріали дослідження.....	56
2.1.1 Експериментальні тварини.....	56
2.1.2 Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом.....	58
2.2 Методи дослідження.....	60
2.2.1 Технологічні методи створення стоматологічного гелю та експериментально-фармакологічні методи оцінки його терапевтичної ефективності у щурів.....	60



2.2.2 Методи дослідження ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β	67
2.3 Статистичний аналіз.....	74
2.4 Умови проведення та протоколи експериментального і клінічного досліджень.....	76
Розділ 3 РОЗРОБКА, ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З РЕЦЕПТОРНИМ АНТАГОНІСТОМ ІЛ-1β.....	81
3.1 Оптимізація складу стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою).....	81
3.2 Фармацевтична характеристика оптимізованого стоматологічного гелю.....	85
3.3 Експериментальні дослідження з вивчення безпечності стоматологічного гелю.....	87
Розділ 4 ВПЛИВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З РЕЦЕПТОРНИМ АНТАГОНІСТОМ ІЛ-1β (АНАКІНРОЮ) НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ІНДУКОВАНЕ ЗАПАЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЕ УРАЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ЩУРІВ.....	91
4.1 Обґрунтування експериментальної моделі запально-деструктивного ураження тканин пародонта у щурів.....	91
4.2 Вплив стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) на прояви експериментального запально-деструктивного ураження пародонта, маркери запалення та показники ендогенної цитопротекції.....	92
4.3 Вплив стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) на показники нітрозативного стресу, системи оксиду азоту та антиоксидантної системи в сироватці крові експериментальних щурів.....	95



7832873132149752

Розділ 5	КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІЛ-1β У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ.....	100
5.1	Клінічна ефективність комплексного лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.....	100
5.1.1	Вихідна характеристика клініко-пародонтологічних показників досліджуваних груп.....	100
5.1.2	Динаміка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів I групи після комплексного лікування.....	106
5.1.3	Динаміка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів II групи після комплексного лікування.....	108
5.1.4	Динаміка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів III групи після комплексного лікування.....	111
5.1.5	Порівняльна оцінка клініко-пародонтологічних показників у досліджуваних групах.....	114
5.2	Рентгенологічна оцінка стану кісткової тканини пародонта за даними КПКТ.....	121
5.2.1	Динаміка рентгенологічних показників у досліджуваних групах після лікування.....	122
5.2.2	Порівняльний аналіз динаміки рентгенологічних показників у досліджуваних групах.....	123
Розділ 6	МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІЛ-1β.....	127
6.1	Динаміка цитокінового профілю ясенної рідини у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.....	127



6.1.1 Вихідні значення концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині до початку лікування.....	127
6.1.2 Динаміка концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині через 30 діб після лікування.....	129
6.1.3 Динаміка концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині через 90 діб після лікування.....	130
6.1.4 Кореляція між клінічними та молекулярними показниками.....	135
6.1.5 ROC-аналіз прогностичної значущості інтерлейкінів у ясенній рідині..	136
6.2 Динаміка змін молекулярних та біохімічних показників крові.....	139
Розділ 7 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ....	146
ВИСНОВКИ.....	170
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	174
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	199
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	204
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	208
ДОДАТОК Г Патент на винахід.....	209
ДОДАТОК Д Таблиці, рисунки до розділ у 3.....	210



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

БТШ70 – білок теплового шоку 70;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГІ – гігієнічний індекс;
ГІФ-1 α – гіпоксія-індукований фактор 1 α ;
ГП – глутатіонпероксидаза;
ГПК – глибина пародонтальних кишень;
ГР – глутатіонредуктаза;
ГПх – глутатіонпероксидаза;
ЕГПС – етилметилгідроксипіридину сукцинат;
ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 β ;
ІЛ-6 – інтерлейкін-6;
ІЛ-10 – інтерлейкін-10;
ІРЗ – індекс рухомості зубів;
КПКТ – конусно-променева комп'ютерна томографія;
ЛДГ – лактатдегідрогеназа;
ММП-2 – матриксна металопротеїназа-2;
ПІР – пародонтальний індекс РІР;
ІК – індекс кровоточивості;
ПМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс;
СДГ – сукцинатдегідрогеназа;
ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α ;
ХС-ЦХ – холіну саліцилат та цеталконію хлорид;
Cu/Zn СОД – Cu/Zn-залежна супероксиддисмутаза;
eCOA – ендотеліальна синтаза оксиду азоту;
ВГ – відновлений глутатіон;
iCOA – індукцйбельна синтаза оксиду азоту;
ОА – оксид азоту
Na-КМЦ – натрію карбоксиметилцелюлоза.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Запальні захворювання пародонта є однією з важливих проблем терапевтичної стоматології у зв'язку з високою поширеністю, хронічним перебігом, що з віком призводить до руйнування опорно-утримувального апарату зубів та може спричинити деструкцію місцевих тканин та передчасну втрату зубів. За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, пародонтит посідає друге місце після карієсу серед стоматологічних захворювань та має тенденцію до поширення у населення різних вікових груп [1, 2].

В основі етіології розвитку мультифакторного за етіологією пародонтиту лежать мікробні патогени, в основі патогенезу – імунні порушення, оксидантний стрес та зміни метаболічних процесів у тканинах пародонта. Формування агресивного локального мікробіому пародонтальних кишень мікробного комплексу в якості, порушення балансу між про- та антиоксидантних системами, а також дисрегуляція імунної відповіді призводить до прогресування деструкції тканин [3, 4].

Сучасні підходи до лікування генералізованого пародонтиту ґрунтуються на комплексному впливі на основні ланки етіології та патогенезу захворювання [5, 6]. Обов'язковими складовими терапії є професійний контроль утворення мікробної біоплівки, усунення місцевих етіологічних чинників, навчання індивідуальній гігієні порожнини рота та застосування місцевих лікарських засобів [7]. Перевагу надають препаратам із комплексною дією, що поєднують протизапальні, антимікробні та репаративні властивості, а також забезпечують тривалу локальну дію в тканинах пародонта. Водночас сучасні дослідження свідчать, що підвищення ефективності лікування пов'язане не лише з контролем мікробної біоплівки, але і з цілеспрямованою модифікацією запальної відповіді організму та впливом на ключові молекулярні механізми розвитку пародонтиту, що



відкриває перспективи застосування патогенетично обґрунтованої локальної терапії [7, 8]. В останні роки активно використовують благородні метали (такі як срібло, золото та платина) в лікуванні пародонтиту завдяки технології наночастинок, поряд зі стандартним глибоким чищенням (скейлінг та полірування коренів) вони впливають на патогенні мікроорганізми пародонту, зменшують запалення та сприяють регенерації тканин без застосування антибактеріальних препаратів [9, 10].

Дослідження останніх років свідчать, що ключову роль у підтриманні запалення в тканинах пародонта відіграють прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α). Їх надмірна експресія супроводжується активацією ферментативних і неферментативних механізмів утворення активних форм кисню та реактивних форм оксиду азоту, що призводить до розвитку оксидативного й нітрозативного стресу, ушкодження клітинних структур і прогресування запального процесу [11, 12, 13].

У патогенезі запалення ІЛ-1 β відіграє визначальну роль внаслідок активації лейкоцитів, посилення судинної реакції та індукції синтезу матриксних металопротеїназ, зокрема матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1), матриксної металопротеїнази-2 (ММП-2) та матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) у клітинах періодонтальної зв'язки, фібробластах ясен, остеобластах і остеокластах, що призводить до деградації позаклітинного матриксу, резорбції кісткової тканини та руйнування структур пародонта [14–17]. Крім того, ІЛ-1 β пригнічує процеси регенерації, посилює апоптоз і підтримує хронічний перебіг запалення.

Недостатня ефективність традиційних підходів до лікування пародонтиту, ймовірно, пов'язана зі складністю та багатфакторністю його патогенезу. Хронічне запалення тканин пародонта супроводжується розвитком взаємопов'язаних імунозапальних реакцій, оксидативного й нітрозативного стресу, ендотеліальної дисфункції, порушенням ремоделювання позаклітинного матриксу та енергетичного метаболізму

клітин, що ускладнює досягнення стійкого терапевтичного ефекту при застосуванні лише традиційних схем лікування.

Таким чином, перспективним напрямом лікування генералізованого пародонтиту є таргетний вплив на інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) як ключову ланку патогенезу.

У клінічній медицині рецепторний антагоніст ІЛ-1 β – анакінра – продемонстрував ефективність при низці запальних захворювань, однак його застосування у стоматології, зокрема при генералізованому пародонтиті, залишається недостатньо вивченим і може передбачати застосування лікарського засобу поза зареєстрованими показаннями (off-label).

У зв'язку з цим особливого значення набуває комплексне фармацевтичне, доклінічне та клінічне обґрунтування місцевого застосування анакінри, що включає розробку лікарської форми, оцінювання її безпечності, вивчення фармакологічних механізмів дії в експерименті та визначення клінічної ефективності у пацієнтів із генералізованим пародонтитом.

Зв'язок із науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Роль тіол-дисульфідної системи у реалізації механізмів нейродеструкції/нейропротекції та розробка шляхів фармакологічної модуляції після пренатальної гіпоксії» (2023–2025 рр., № держреєстрації: 0123U101110) та комплексної науково-дослідної роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Вдосконалення діагностики, терапевтичного, ортопедичного і хірургічного лікування найбільш поширених стоматологічних захворювань та їх ускладнень у населення, постраждалого від воєнних дій» (2024–2029 рр., № держреєстрації: 0124U004521).

Мета дослідження. Патогенетичне обґрунтування доцільності та оцінка ефективності застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β у

комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості на підставі експериментальних та клінічних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Для визначення ефективності місцевого застосування рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) розробити й оптимізувати лікарську форму – стоматологічний гель з анакінрою – відповідно до вимог щодо споживчих властивостей і безпечності лікарських засобів цієї групи.

2. Провести у щурів з експериментальним генералізованим пародонтитом доклінічну оцінку ефективності розробленого стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β порівняно з референс-препаратом за клінічними показниками запалення пародонта, сироватковими рівнями фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), матриксної металопротеїнази-2 (ММП-2), гіпоксія-індукованого фактора-1 α (ГІФ-1 α), білка теплового шоку 70 (БТШ70), відновленого та окисненого глутатіону (ВГ і ОГ), глутатіонпероксидази-4 (ГП-4), мідь/цинк-залежної супероксиддисмутази (Cu/Zn-СОД), нітротирозину, індукцибельної синтази оксиду азоту (іСОА) та стабільних метаболітів оксиду азоту.

3. Оцінити клінічну ефективність місцевого застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (анакінри) у складі комплексного лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості за динамікою клініко-пародонтологічних показників.

4. Дослідити вплив місцевого застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β на цитокіновий профіль ясенної рідини, стан системи оксиду азоту, рівень матриксної металопротеїнази-2 (ММП-2), показники оксидативного й нітрозативного стресу, антиоксидантного захисту та енергетичного метаболізму у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.

5. Провести порівняльний аналіз ефективності стандартного комплексного лікування, комплексного лікування із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β та комплексного лікування із застосуванням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид, у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості.

Об'єкт дослідження: генералізований пародонтит.

Предмет дослідження: Експериментально-клінічне обґрунтування доцільності додаткового включення до комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (анакінри) за вираженістю його впливу на стан пародонта, мікробну контамінацію пародонтальних кишень, показники запалення і порушень цитокінового профілю, маркери нітрозативного та оксидативного стресу, ішемії, системи оксиду азоту, цитопротекції.

Методи дослідження. Фармацевтико-технологічні (розробка та оптимізація складу стоматологічного гелю з анакінрою); фармакологічні (оцінка безпечності та специфічної терапевтичної активності); експериментальні (моделювання пародонтиту у щурів та оцінка ефективності лікування); клінічні (оцінка клініко-пародонтологічного статусу пацієнтів); рентгенологічні (конусно-променева комп'ютерна томографія); імуноферментні та біохімічні (визначення цитокінового профілю, показників оксидативного й нітрозативного стресу, антиоксидантного захисту, ендотеліальної функції та цитопротекції); статистичні методи (обробка, аналіз та оцінка достовірності отриманих результатів).

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше розроблено та методом математичного планування експерименту Вох–Behnken оптимізовано склад стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) – анакінрою. Визначено його фармацевтико-технологічні характеристики, зокрема реологічні, тиксотропні та мукоадгезивні властивості, фізіологічне значення рН і стабільність лікарської форми.



Проведено комплексне доклінічне оцінювання розробленого стоматологічного гелю з анакінрою. Встановлено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії. На моделі експериментального генералізованого пародонтиту доведено його протизапальну, антиоксидантну, антинітрозативну та цитопротекторну дію, яка реалізується через зниження рівнів фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), ІЛ-1 β , матриксної металопротеїнази-2 (ММП-2), нітротирозину, індукцибельної синтази оксиду азоту (іСОА) і стабільних метаболітів оксиду азоту, а також підвищення рівнів гіпоксія-індукованого фактора-1 α (ГІФ-1 α), білка теплового шоку 70 (БТШ70), глутатіонпероксидази-4 (ГП-4), Cu/Zn-залежної супероксиддисмутази (Cu/Zn-СОД) та відновленого глутатіону (ВГ).

Уперше клінічно обґрунтовано включення інтраорального двощелепного трансгінгівального електрофорезу з анакінрою до комплексного лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості. Встановлено, що його застосування забезпечує більш виражене та стійке зменшення глибини пародонтальних кишень, кровоточивості ясен та інтенсивності запалення, а також покращення гігієнічного стану порожнини рота порівняно з базовою терапією та застосуванням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид.

Дістало подальшого розвитку уявлення про молекулярно-біохімічні механізми лікувальної дії анакінри при генералізованому пародонтиті. Встановлено, що блокування рецепторів ІЛ-1 β сприяє нормалізації співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів у ясенній рідині, відновленню функціонального балансу системи оксиду азоту та антиоксидантного захисту, зменшенню нітрозативного стресу й обмеженню деградації позаклітинного матриксу. Визначено взаємозв'язок динаміки ІЛ-1 β та ІЛ-10 зі змінами клініко-пародонтологічних показників. Обґрунтовано можливість використання концентрації ІЛ-1 β у ясенній рідині як лабораторного маркера ефективності лікування.



За результатами порівняльного оцінювання трьох лікувальних підходів встановлено перевагу комплексного лікування з трансінгівальним електрофорезом анакінри над базовою терапією та комплексним лікуванням із застосуванням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид, за клініко-пародонтологічними та молекулярно-біохімічними показниками. За даними конусно-променевої комп'ютерної томографії визначено тенденцію до стабілізації структурного стану альвеолярного відростка, однак статистично значущих міжгрупових рентгенологічних відмінностей не встановлено.

Практичне значення одержаних результатів

За результатами дисертації розроблено нову лікарську форму – стоматологічний гель з високим профілем безпеки та отримано патент України на винахід № 129420 «Стоматологічний гель» від 16.04.2025. Розроблено спосіб місцевого застосування анакінри (міжнародна непатентована назва, INN) у хворих на генералізований пародонтит методом ясенного (трансінгівального) електрофорезу.

У пацієнтів встановлено виражену протизапальну, антиоксидантну та цитопротекторну дію анакінри, оцінено її вплив на механізми оксидативного стресу, ішемічного ушкодження та ендогенної цитопротекції, що розширює можливості медикаментозної терапії генералізованого пародонтиту. Встановлено інформативне значення молекулярних маркерів білка теплового шоку 70 (БТШ70) та гіпоксія-індукованого фактора 1 α (ГІФ-1 α) для лабораторного моніторингу ефективності лікування.

Отримані результати можуть бути використані при розробленні та вдосконаленні клінічних рекомендацій, стандартів і протоколів лікування захворювань пародонта, а також для подальших наукових досліджень у галузі терапевтичної стоматології.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного



університету; у лікувальний процес стоматологічних центрів «Status Dental Studio», «КЛІНІКА ЧЕРТОВА», «ІМПЛАСТИКА», «Status dental & cosmetolog».

Особистий внесок здобувача. Сумісно з науковими керівниками було сформульовано цілі та завдання роботи. Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук з досліджуваної проблеми, проаналізовано наукові джерела для огляду літератури, самостійно виконано клінічні розділи дослідження. За безпосередньою участю автора проведено експериментальні, біохімічні, імуноферментні дослідження. Дисертантом було особисто виконано статистичну обробку цифрових даних, систематизовано та представлено результати у таблицях і на рисунках, здійснено аналіз та узагальнення даних експериментальних та клінічних досліджень, написано всі розділи роботи. Спільно з науковими керівниками сформульовано висновки та практичні рекомендації. Експериментальну розробку та створення стоматологічного гелю на основі анакінри виконано за участю доктора фармацевтичних наук, професора кафедри технології ліків Б. С. Бурлаки.

Автор не запозичив ідеї та/або результати роботи інших співавторів у спільних публікаціях. Під час написання та оформлення дисертації інструменти ШІ не застосовували.

Апробація результатів дисертації: Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» у 2023, 2024 та 2025 pp.; XIII International Scientific and Practical Conference «Global Trend and Directions of Scientific Research Development» March 31 – April 3, 3036, Bilbao, Spain; VII International Scientific and Theoretical Conference, April 3, 2026 Antwerp; Kingdom of Belhium «Modern Tools and Methods of Scientific Investigations»; X International Scientific and Theoretical Conference, April 10, 2026 London, England, United Kingdom; VI International Scientific and



7832873132149752

Theoretical Conference, March 27, 2026 Berlin; Federal Republic of Germany, «Scientific Review of the Actual Events, Achievements and Problems».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких: 4 статті – у фахових наукових виданнях України, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Web of Science і Scopus; 1 стаття – у міжнародному науковому журналі Q1, що індексується в Scopus; 1 стаття – у фаховому науковому виданні України категорії Б; 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях та 1 патент України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 219 сторінках комп'ютерного тексту та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел; дисертація містить 33 таблиць, 25 рисунків, додатки. Список літератури складається з 212 джерел: 182 – латиницею, 30 – кирилицею.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ ТА ІМУНОЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЙОГО ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури)

1.1 Поширеність хронічного генералізованого пародонтиту та його медико-соціальне значення

Серед стоматологічних хворіб одне з перших місць за частотою і поширеністю посідають ураження тканин пародонта. За даними ВООЗ, у різних вікових групах захворюваність на гінгівіт і пародонтит досягає 80,0–100,0 % [18]. За іншими даними, поширеність захворювань пародонта становить від 20,0 % до 50,0 % [19, 20]. Захворювання поширене як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених країнах та уражає осіб різного віку – підлітків, дорослих і людей похилого віку.

Хвороби пародонта є шостим за поширеністю захворюванням у світі та уражає приблизно 11,2 % населення [21, 22]. Епідеміологічне дослідження показало, що хронічний пародонтит мав найбільшу поширеність [23]. Початкові ознаки ураження тканин пародонта, зокрема хронічний катаральний гінгівіт, виявляють у 63,5 % 3–5-річних дітей в Україні, з віком його поширеність зростає – до 75,5 % у віці 16–18 років [24, 25].

Показники поширеності запальних хвороб пародонта високі і в Європі. За даними ВООЗ, частота деструктивних захворювань тканин пародонта зростає з віком [26]. За даними за 2010–2019 роки, у країнах Східної Європи поширеність хвороб пародонта збільшилася на 100 тис. населення [27, 28]. У віковій групі 15–19 років приблизно у 75,0 % осіб під час зондування виявляють кровоточивість ясен за наявності або відсутності зубного каменю. Із віком поширеність кровоточивості зменшується, тоді як частота пародонтиту поступово зростає [19].

Таким чином, поширеність захворювань тканин пародонта серед населення різних країн досить висока, в тому числі і в Україні. Втрата зубів, зумовлена захворюваннями тканин пародонта, значно перевищує втрату зубів, пов'язану з іншими чинниками.

1.2 Медико-соціальні та економічні наслідки хронічного генералізованого пародонтиту

Пародонтит є складною глобальною проблемою охорони здоров'я, що спричиняє не тільки локальні (у межах ротової порожнини), але і системні зміни, що зумовлюють високі показники захворюваності та соціально-економічний тягар. Інноваційні підходи, такі як терапія модуляції активності організму, персоналізовані плани лікування та цифрові рішення у сфері охорони здоров'я, потребують вивчення для покращення і профілактики, і лікування захворювань.

Подолання цих прогалин має вирішальне значення для зменшення глобального тягара пародонтальних захворювань і досягнення ширших цілей у сфері охорони здоров'я та профілактики системних захворювань [1].

Згідно з останньою міжнародно прийнятою схемою класифікації, пародонтит додатково класифікують так:

Стадії – базуються на тяжкості та складності лікування:

Стадія I: Початковий пародонтит;

Стадія II: Помірний пародонтит;

Стадія III: Тяжкий пародонтит з потенціальною втратою зубів;

Стадія IV: Тяжкий пародонтит з потенціальною втратою зубного ряду.

Протяжність і розподіл – локалізований, генералізований, молярно-різцевий розподіл.

Ступінь – наявність чи ризик швидкого прогресування, очікувана відповідь на лікування.

Ступінь A: Повільне прогресування;

Ступінь В: Помірне прогресування;

Ступінь С: Швидке прогресування [29].

Хвороби пародонта включають низку клінічних станів, при яких запальний процес призводить до ураження анатомічних структур навколо зуба, включаючи втрату опорної кістки [30]. Залежно від ступеня втрати кісткової маси та тяжкості стану пародонтит можна класифікувати на стадії I, II, III та IV. У більшості пацієнтів діагностують I та II стадії, що мають практично безсимптомний перебіг та характеризуються пошкодженням, пов'язаним із бактеріальним нальотом та каменем [31].

Проблема хронічних захворювань пародонта має і соціально-економічне значення. Хронічні проблеми зі здоров'ям можуть призвести до зниження працездатності, що у глобальному сенсі врешті на економічне зростання та розвиток громади [32]. Значне зниження якості життя на фоні болю і дискомфорт, пов'язані з пародонтозом, можуть значно знизити якість життя, ускладнюючи для людей виконання повсякденних справ і соціальну взаємодію [33].

У 2021 році на 74-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я стан порожнини рота визначено як життєво важливий компонент загального благополуччя та ухвалено резолюцію, в якій наголошено на необхідності профілактики та контролю захворювань у цій сфері [34].

Захворювання порожнини рота продовжують становити значну проблему охорони здоров'я в усьому світі, впливаючи на велику кількість людей і формуючи значний економічний тягар для громад. Ці стани не лише погіршують нерівність у сфері охорони здоров'я, непропорційно впливаючи на неблагополучні та соціально вразливі верстви населення, але й тісно пов'язані з неінфекційними захворюваннями. Важливо зазначити, що навіть у країнах з високим рівнем доходу тягар захворювань порожнини рота залишається нагальною проблемою, що призводить до зниження продуктивності та якості життя. Враховуючи, що багатьом захворюванням

порожнини рота значною мірою можна запобігти, ВООЗ поставила амбітну мету покращити здоров'я порожнини рота в усьому світі до 2030 року [35].

У 2018 році сукупні витрати на лікування пародонтиту в США оцінювали в 3,49 млрд доларів США, у Європі – 2,52 млрд євро. Непрямі витрати, пов'язані з захворюваннями пародонта, становили 150,57 млрд доларів у США та 156,12 млрд євро у країнах Європи. Більшість прогнозованих непрямих витрат пов'язано з втратою зубів, яка спричинена захворюваннями пародонта. Непрямі витрати становили більшу частину оціненого економічного впливу, в середньому 0,73 % річного валового внутрішнього продукту в США та 0,99 % в Європі [36].

Визначення хвороб пародонта як актуальної медичної та соціальної проблеми узгоджується з даними літератури [37].

1.3 Сучасні концепції щодо етіології та патогенезу генералізованого пародонтиту

Захворювання тканин пародонта часто своєчасно не діагностують і можуть погано реагувати на терапію [38, 39]. Запалення ясен без втрати кісткової тканини є ознакою оборотної фази захворювання, відомої як гінгівіт. І навпаки, пародонтит як тяжче захворювання погіршує стан альвеолярної кістки та зрештою може призвести до втрати зубів.

Одним із ранніх попередників пародонтиту є поширений серед населення гінгівіт, що прогресує [40]. Основними причинами гінгівіту є зубний наліт, що викликає пошкодження, побічні продукти мікробної флори нальоту та імунологічна реакція організму [40, 41].

Згідно з цією моделлю, захворювання пародонта спричинені не одним патогеном, а синергетичною мікробною спільнотою, яка порушує гомеостаз господаря та нормальної мікрофлори. Основним фактором є зубний наліт і мікробна біоплівка, яка зумовлює запальну реакцію. До відомих патогенів

належать *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* та *Treponema denticola* [42, 43, 44].

Ротова порожнина є середовищем існування широкого спектра мікроорганізмів – від 500 до 700 видів, – що разом визначають як мікробіоту ротової порожнини. Ці мікроби можуть виявляють у слині, епітелії ясен та зубному нальоті.

Ліпополісахарид, що продукується *Porphyromonas gingivalis*, викликає стійке запалення ясен і пов'язаний із системними запальними захворюваннями [43]. Ключові патогени, такі як *Porphyromonas gingivalis*, можуть модулювати імунну відповідь господаря, спричиняючи запальну реакцію, яка підтримує ріст патогенів і стимулює руйнування тканин. Ця концепція дисбактеріозу, де мікробний дисбаланс зумовлює прогресування захворювання, забезпечує більш точну основу для розуміння етіопатогенезу пародонтиту. Вона також підтверджує важливість врахування реакції господаря та мікробних взаємодій як у профілактиці, так і в лікуванні захворювання [44].

Під'ясенна мікробіота при генералізованому пародонтиті тісно пов'язана (96,5 %) зі специфічною бактерією під назвою *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Резорбція кістки при цьому захворюванні прогресує в три – чотири рази швидше, ніж при постійному пародонтиті. Вона також може спонтанно зупинитися та локалізуватися на певних зубах, а саме на перших молярах та різцях. Крім того, це захворювання має тенденцію до сімейного поширення, що свідчить про генетичну схильність до нього [45].

Згідно з результатами останніх досліджень, виявлено, що *Actinomyces naeslundii* можуть використовувати сечовину як джерело азоту, тим самим посилюючи свою стійкість до підкислення навколишнього середовища в ротовій порожнині. Отже, він відіграє домінуючу роль серед організмів зубного нальоту, надаючи виражений вплив на екологічні процеси спільноти нальоту [46].

Пародонтит виникає внаслідок складних взаємозв'язків між мікроорганізмами та імунною відповіддю хазяїна. Імунна система захищає від впливу двох основних шкідливих факторів – патогенів і пошкоджень [47, 48]. Імунологічна відповідь хазяїна на ці інфекції, яка включає як вроджений, так і адаптивний імунітет, призводить до секреції запальних речовин, таких як цитокіни, хемокіни та матриксні металопротеїнази. Ця реакція зумовлює деградацію тканин пародонта, зокрема сполучної тканини та альвеолярної кістки [48].

Хоча добре відомо, що імунна відповідь виникає у відповідь на патогени або пошкодження клітин, існують додаткові сигнали, які також можуть модулювати активацію імунних клітин [49]. Протягом останніх кількох десятиліть показано, що імунні клітини перебувають у постійному взаємному зв'язку з нервовою системою та надсилають / отримують повідомлення через нейромедіатори.

Дослідження того, як імунні клітини використовують нейромедіатори та реагують на них, все ще перебувають на початковій стадії, але ця нейронна комунікація, згідно з висновками окремих авторів, суттєво впливає на функцію імунної системи та, ймовірно, є необхідною для контролю імунітету та запалення [50].

Спільною темою для всіх визначень запалення є активація компонента імунної системи та вивільнення імуноопосередкованих молекул [51]. Каталізатор запалення часто починається, коли рецептор молекулярного патерну, пов'язаного з пошкодженням, або рецептор молекулярного патерну, пов'язаного з патогеном, активуються на вродженій імунній клітині внаслідок зустрічі з чужорідним або ендогенним антигеном (тобто неоантигеном). Це ініціює каскад внутрішньоклітинної сигналізації в імунній клітині, що призводить до продукування та екскреції імуноопосередкованих молекул, таких як цитокіни та/або хемокіни.

Поширеними прикладами прозапальних імунних білків є С-реактивний білок (CRP), інтерлейкін 1 бета (ІЛ-1 β), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), інтерлейкін 17а

(ІЛ-17а) та фактор некрозу пухлини (ФНП). На противагу цьому, протизапальними імунними білками є інтерлейкін 4 (ІЛ-4, контекстно-залежний), ІЛ-6 (контекстозалежний) та інтерлейкін 10 (ІЛ-10).

Продуктування цих імуноопосередкованих молекул є надзвичайно важливим для формування швидкої та оптимальної імунної відповіді, тому оцінка цих білків (яка стала основним результатом наукових досліджень запалення) дає змогу зробити загальний висновок про стан імунної системи в певний момент часу [52 – 55].

Ефероцитоз є вирішальним процесом, за допомогою якого фагоцити, такі як макрофаги, очищають апоптотичні клітини, запобігаючи вивільненню шкідливого внутрішньоклітинного вмісту, який може посилити запалення та пошкодження тканин [55].

Нейтрофіли відіграють важливу роль для пригнічення бактеріальних інфекцій при пародонтиті, але їх надмірне залучення та активність можуть призвести до пошкодження тканин і вивільнення прозапальних медіаторів [56]. Коли ці нейтрофіли гинуть, вони повинні бути ефективно очищені через ефероцитоз макрофагами, щоб запобігти накопиченню некротичних залишків, а надалі – запаленню. Порушення ефероцитозу при пародонтиті призводить до накопичення апоптотичних нейтрофілів, які можуть зазнавати вторинного некрозу, вивільняючи токсичний клітинний вміст, який продовжує запалення та посилює руйнування тканин [57].

Порушення або затримка ефероцитозу при пародонтиті призводить до накопичення апоптотичних нейтрофілів, які можуть зазнавати вторинного некрозу, вивільняючи токсичний клітинний вміст, такий як протеази, активні форми кисню (АФК) і запальні цитокіни. Продуктування таких запальних цитокінів, як ІЛ-1 β , фактор некрозу пухлин- α та ІЛ-6, продовжується із залученням більшої кількості імунних клітин; таким чином формується цикл хронічного запалення [58, 59].

Таким чином, одну з ключових ролей у патогенезі хронічного запалення пародонта відіграє система таких прозапальних медіаторів, як

інтерлейкін 1 бета (ІЛ-1 β), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), інтерлейкін 17а (ІЛ-17а) та фактор некрозу пухлини (ФНП).

1.4 Фактори, що впливають на розвиток запалення пародонта

Дисбіотичні зміни в мікробіомі ротової порожнини, що характеризуються надмірним ростом патогенних бактерій і зменшенням кількості корисних видів, порушують мікробний баланс та спричиняють запалення в тканинах пародонта. Такі зміни можуть впливати на структуру мікробної спільноти в інших тканинах (наприклад, кишечнику та кишковому тракті) [60, 61].

Відомо, що хворі на діабет більш схильні до пародонтиту через порушення імунної системи, знижену здатність до загоєння ран та підвищений рівень глюкози в ясенній рідині, що створює сприятливе середовище для росту бактерій. Погано контрольований діабет посилює запалення пародонту та руйнування тканин, що призводить до тяжчих пародонтальних ускладнень. Крім того, цукровий діабет визначено як фактор ризику розвитку пародонтиту та періімплантиту [62, 63].

Мікробіом ротової порожнини реагує на типи вжитої їжі та її компоненти якісними змінами. До цього процесу залучені спеціалізовані бактерії, які розщеплюють глікопротеїни та цукри, що є вирішальним етапом у порушенні місцевого біоценозу [64]. Встановлено також, що дисбаланс в мікробіомі ротової порожнини може призвести до надмірного споживання алкоголю [65].

До інфікування базальних клітин ясеневого епітелію призводить його травматизація під час жування гострими краями штучних коронок і зубів, що зруйновані карієсом, під час жування [66].

Ротова порожнина та її мікробіомні колонії постійно зазнають впливу факторів зовнішнього середовища, що вирізняє цю специфічну ділянку з-поміж інших відділів травного тракту та ускладнює здатність мікробіоти



запобігати колонізації зовнішніми патогенними [67]. Окрім запобігання зовнішній колонізації, незбалансована мікробіота ротової порожнини, згідно з результатами останніх досліджень, безпосередньо пов'язана з розвитком численних патологій ротової порожнини [68]. Карієс і пародонтит є найпоширенішими хронічними патологіями ротової порожнини, що потребують найбільших витрат. Разом із тим, рак ротової порожнини також пов'язується із наявністю буккального дисбактеріозу [69].

У розвитку запалення тканин пародонта віруси можуть брати безпосередню участь, уражаючи тканини пародонта, та опосередковану, підвищуючи вразливість імунної системи та зумовлюючи більшу ймовірність колонізації ротової порожнини пародонтопатичними бактеріями [70].

Було показано, що, вірулентність мікроорганізмів ротової порожнини підвищує нікотин – речовина, що міститься в листі тютюну. Припускають, що нікотин стимулює експресію генів, пов'язаних з вірулентністю, або спричиняє збільшення утворення біоплівки [71].

Крім того, на формування складної екосистеми ротової порожнини впливають недотримання правил гігієни, медичні стани та ліки. Погана гігієна ротової порожнини, що характеризується недостатнім чищенням зубів щіткою та зубною ниткою, призводить до накопичення накопиченню зубного нальоту – біоплівки, що переважно складається з бактерій. Це накопичення нальоту створює сприятливе середовище для розмноження патогенних видів, що призводить до дисбалансу в мікробіомі ротової порожнини [72]. Ліки, зокрема антибіотики та імуносупресанти, можуть порушувати мікробний гомеостаз, безпосередньо впливаючи на бактеріальні популяції або послаблюючи захисні сили організму [73]. Внаслідок цього може виникнути дисбактеріоз, що погіршує стан здоров'я ротової порожнини.

Високий рівень психоемоційного стресу визначено як один із факторів, що призводять до збільшення кількості інфекційних захворювань, включаючи захворювання тканин пародонта [74–78].

Несприятливі та стресові умови життя також можуть негативно впливати на стоматологічне здоров'я. У молодих осіб, які тривалий час перебувають під впливом таких умов, визначено підвищений ризик утворення зубного каменю, розвитку гінгівіту, пародонтиту, карієсу зубів і порушень формування емалі [79].

Нині встановлено високу поширеність стоматологічних захворювань [80, 81]. Дослідження, проведені за участю осіб, які беруть участь у бойових діях, та тих, хто постраждав від війни, вказують на значну поширеність психічних розладів, таких як депресія, тривога та посттравматичний стресовий розлад [82].

До розвитку хронічних психічних розладів, зокрема посттравматичного стресового розладу, призводять переживання психологічної травми та складні соціальні потрясіння. Виснажений психічний стан, що характеризується підвищеним страхом, збудженням та поведінкою уникнення, безпосередньо пов'язаний з депресією імунної системи і розвитком хронічних запальних процесів в організмі людини [83, 84].

Конкретні механізми впливу психологічної травми на імунну систему та організм досі залишаються до кінця не зрозумілими. Згідно з висновками окремих авторів, підвищена реакція симпатичної нервової системи, пов'язана зі стресом, є основним рушієм як поведінкових, так і фізіологічних патологічних станів, навіть більше, ніж вісь гіпоталамус – гіпофізарно-надниркова система, що характеризувалася парадоксальним зниженням рівня кортизолу у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом [85].

Хоча короткочасна активація симпатичної нервової системи під час реакції негайної відповіді може забезпечити короткострокові переваги для виживання та чинити позитивний вплив на запалення, хронічна активація цієї системи може, навпаки, спричинити віддалені негативні наслідки для імунної системи [86, 87].

Стресові умови мають імуносупресивний ефект, що може негативно впливати на гігієнічний стан та антимікробний захист ротової порожнини. Крім цього, стрес суттєво впливає на імунну систему, модулюючи сприйнятливість до захворювань і загальний стан здоров'я. Згідно з результатами експериментальних досліджень, підтверджено вплив стресорів на розвиток уражень тканин пародонта [88, 89].

Таким чином, особливої актуальності набуває дослідження, спрямоване на удосконалення лікування хронічного пародонтиту з урахуванням сучасних умов життя та високого рівня хронічного стресу серед населення України.

1.5 Взаємозв'язок генералізованого пародонтиту та соматичної патології

За даними багатьох досліджень, встановлено зв'язок пародонтиту із системними ускладненнями і захворюваннями [90, 91]. У розвинених країнах збільшується частка осіб похилого віку, які зберігають більшу кількість природних зубів. Водночас у цих країнах поширюється захворюваність на пародонтит [92, 93, 94].

Цей стан є не лише основною причиною втрати зубів, але й добре відомим фактором ризику розвитку кількох основних неінфекційних захворювань, включаючи серцево-судинні патології, діабет, респіраторні розлади, ускладнення, пов'язані з вагітністю, ожиріння, онкологічні захворювання, а також нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера) [95, 96].

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю визначено високу висока поширеність пародонтиту середнього та тяжкого ступеня. Встановлено тісний зв'язок між тяжкістю пародонтиту та підвищеним рівнем NT-proBNP у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що підкреслює потенційний вплив на серцево-судинну систему [97].

Підтверджено зв'язок між захворюваннями пародонта та ризиком передракових уражень і пухлин. Ці дані стали основою для гіпотези про можливу роль захворювань пародонта у розвитку новоутворень ротової порожнини [98].

Мікробіота ротової порожнини складається з різних мікроорганізмів, таких як бактерії, грибки та археї [99]. Ця симбіотична спільнота, яка перебуває в гомеостатичній рівновазі, повинна сприяти здоровому середовищу ротової порожнини, що має системний вплив [100]. Зміна гомеостатичної рівноваги мікробіоти ротової порожнини, наприклад, при дисбактеріозі, була пов'язана з появою та прогресуванням окремих захворювань ротової порожнини та, згідно з висновками авторів, має істотний негативний вплив на загальний стан здоров'я [99].

Треба зазначити, що мікроби, пов'язані з ротовою порожниною, були виявлені в багатьох віддалених органах, таких як тонкий кишечник, серце, легені, плацента та мозок [101]. Таким чином, мікробіота ротової порожнини характеризується великою кількістю взаємозв'язків і впливом на місцеві та системні реакції, а також відіграє важливу роль у харчуванні, імунітеті, метаболізмі та перебігу захворювань у господаря.

Активацію прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 β та фактор некрозу пухлин- α , виявлено при ракових захворюваннях. Мікроорганізми можуть індукувати ріст пухлини різними шляхами. Доведено, що вірус гепатиту В (HBV) та вірус гепатиту С (HCV) викликають гепатоцелюлярну карциному. Деякі з основних механізмів канцерогенезу при раку печінки, асоційованому з HCV, включають підвищену проліферацію гепатоцитів, індукцію імунних та запальних реакцій, а також геномні мутації [102].

За результатами численних епідеміологічних досліджень, дисбактеріоз ротової порожнини та інфекції, зокрема захворювання пародонта, є важливими факторами ризику, що пов'язані з артеріосклеротичними серцево-судинними захворюваннями.

Поширеність серцево-судинних захворювань у пацієнтів з діагнозом пародонтиту на 25,0–50,0 % вища, ніж у здорових людей [100]. Судинні фактори, пов'язані з цереброваскулярними захворюваннями, також є основною причиною когнітивного зниження в осіб похилого віку та відповідними факторами ризику нейродегенерації [103, 104].

Таким чином, розробка ефективних механізмів лікування хронічного пародонтиту має важливе значення для профілактики хронічних системних захворювань.

1.6 Сучасні підходи до комплексного лікування генералізованого пародонтиту

Як і інші хронічні захворювання, пародонтит потребує тривалого лікування, що спрямоване на призупинення його прогресування, але не дає змоги повністю усунути патологічний процес [105, 106]. Обов'язковим компонентом комплексної підтримки здоров'я тканин пародонта залишається постійне усунення накопичення бактерій на зубах і яснах на рівні періодичної професійної допомоги [107, 108].

Схема включає профілактичне втручання для підтримки здоров'я пародонта або його відновлення шляхом лікування гінгівіту, а також втручання при пародонтиті на основі «Кроків догляду» EFP у рамках рекомендацій рівня S3. Важливо, що пацієнти не можуть повернутися до клінічного здоров'я після розвитку пародонтиту, але вони можуть стати «стабільними» [108].

Лікування пародонтиту має бути комплексним та індивідуалізованим, враховувати пародонтальний статус пацієнта, його загальний стан і наявність супутніх захворювань [109].

Пародонтальна хірургія є доцільним варіантом лікування залишкових глибоких кишень у випадках, коли прогноз пародонтальної терапії "ймовірний" [110]. Відносні протипоказання включають фактори пацієнта,

які можуть поставити під загрозу результати лікування або збільшити ймовірність ускладнень. Куріння тютюну пов'язане з менш успішним зменшенням глибини зондування та приросту прихильності після операції на пародонті та зазвичай призводить до більш значної рецесії ясен. Цукровий діабет пов'язаний із вищим ризиком післяопераційних ускладнень, таких як посилення набряку, розрив клаптя та уповільнене загоєння ран [111, 112, 113].

При наявності серцево-судинних захворювань у пацієнтів із пародонтитом застосовують патогенетично спрямоване комплексне лікування з використанням системних і місцевих засобів, зокрема препаратів рослинного походження. Такий підхід дає змогу враховувати супутню патологію та зменшувати медикаментозне навантаження [114].

Проведений Т. І. Пупіним і співавторами аналіз наукової літератури показав, що у сучасній пародонтології лікування генералізованого пародонтиту не тільки спрямоване на ліквідацію локальної проблеми, але проводиться з урахуванням наявних у пацієнта хронічних загальносоматичних хвороб та вплив на їх патогенетичні ланки [108].

Для лікування генералізованого пародонтиту в пацієнтів із супутньою соматичною патологією запропоновано диференційовані підходи з урахуванням характеру основного захворювання. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця місцеве лікування може включати застосування 5 % розчину 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинату як інстиляцій та пародонтальної пов'язки, що забезпечує локальний вплив на тканини пародонта. У пацієнтів із туберкульозом легень комплексне лікування спрямовують на забезпечення місцевої антибактеріальної, протигрибкової та протизапальної дії, а також на підвищення резистентності тканин порожнини рота.

При поєднанні пародонтиту з ендокринними захворюваннями, насамперед із цукровим діабетом, до комплексної терапії можуть включати

засоби з антигіпоксичною та антиоксидантною дією, а також препарати, спрямовані на підтримання процесів ремоделювання кісткової тканини [113].

Одним із ефективних механізмів впливу на патогенетичні ланцюги хронічного генералізованого пародонтиту є використання місцевих засобів дії на координацію бактеріальних форм та формування достатньої їх концентрації та видової різноманітності для мікробної біоплівки, продукування позаклітинних полімерних речовин і експресію факторів вірулентності, таких як протеази та токсини [114]. Втручання в цю систему може порушити координацію бактерій, зробивши її мішенню для зниження стабільності біоплівки та патогенності при захворюваннях пародонта.

Карвакрол виявляє свою інгібіторну дію на кворум *Porphyromonas gingivalis*, спеціально перешкоджаючи виробленню аутоіндуктора-2 (AI-2), універсальної сигнальної молекули, яка використовується в бактеріальній комунікації [115].

Ресвератрол також порушує визначення кворуму в *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* як ключовий пародонтальний патоген, націлений на систему LuxS/AI-2. Це порушення пригнічує утворення біоплівки та знижує здатність бактерій прилипати до поверхні зубів [116].

Берберин, алкалоїд, отриманий з *Berberis vulgaris*, характеризується потужною антимікробною активністю проти ключових пародонтальних патогенів, таких як *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, і *Tannerella forsythia* [117]. Берберин виявляє свою антимікробну дію, передусім руйнуючи мембрани бактеріальних клітин, що призводить до підвищення проникності мембрани та подальшого лізису бактерій [118].

При захворюваннях пародонта імунна відповідь хазяїна часто змінюється в бік прозапального профілю TX1/TX17, що характеризується продукуванням таких цитокінів, як ІЛ-1 β , фактор некрозу пухлин- α та ІЛ-17, які спричиняють запалення та руйнування тканин. Клітини TX17, зокрема, відіграють визначальну роль щодо остеокластогенезу через експресію RANKL, що призводить до значної втрати кісткової маси пародонта.

Згідно з результатами найновіших досліджень, природні біологічно активні сполуки можуть модулювати цей деструктивний імунний профіль, сприяючи переходу до профілю TH2/Treg (регуляторних Т-клітин), який стимулює протизапальні та тканинні захисні реакції [119].

Клінічне спостереження за пацієнтами з помірним хронічним генералізованим пародонтитом, у яких діагностовано гіповітаміноз D, обґрунтувало застосування фармацевтичних втручань для корекції гіповітамінозу D як частини комплексного лікування пародонтозу. Істотні зміни значень індексу, що характеризують стан і мікроциркуляцію пародонта у пацієнтів, які приймають вітамін D3 + кальцій, свідчать про ефективність вжитих терапевтичних заходів. Зміни, що визначають з часом, можна охарактеризувати як позитивні та стабільні [120].

Тому в центрі уваги дослідників залишаються пошук нових біологічно активних препаратів і розробка нових способів і підходів до медикаментозного лікування хвороб пародонта [121].

Таким чином, сучасні медикаментозні схеми сприяють зниженню активності та уповільненню прогресування запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта.

1.7 Цитокінові модулятори як перспективний напрям патогенетичної терапії генералізованого пародонтиту

Блокатори ІЛ-6. Блокада ІЛ-6-залежної активації STAT3 *in vivo* інгібувала періапікальну резорбцію кістки та апікальну інфільтрацію імунних клітин, таких як макрофаги, що обґрунтовує доцільність терапевтичної модуляції сигнального шляху ІЛ-6/STAT3 [122]. Лікування експериментального пародонтиту, спричиненого лігатурою, шляхом системного введення гуманізованого моноклонального антитіла ІЛ-6R тоцилізумабу пригнічувало набір запальних клітин, цитокіни, асоційовані з Т-хелперами 17-го типу і порушувало експресію ліганду

рецептора-активатора ядерного фактора κB (RANKL). Більше того, таке лікування зменшувало резорбцію альвеолярної кістки та втрату прикріплення, що дає підстави припустити, що блокада ІЛ-6R може бути перспективним підходом при пародонтиті [122].

Блокатори ІЛ-1 β . Сімейство інтерлейкінів ІЛ-1 більше, ніж будь-яке інше сімейство цитокінів, активує ключові сигнальні молекули, які запускають і підтримують пародонтальне запалення. Як правило, ІЛ-1 β у центрі запалення відповідає за збільшення місцевого кровотоку, рекрутування лейкоцитів та інфільтрацію нейтрофілів. ІЛ-1 β активує експресію ММП-9 у різних типах клітин, що беруть участь у пародонтальному запаленні, зокрема в остеобластах, остеокластах, нейтрофілах і цементобластах [122]. Крім того ІЛ-1 β стимулював продукти інших ММП, наприклад, ММП-1 та/або ММП-3, у клітках періодонтальної зв'язки людини та клітинах фібробластів ясен, які призводять до деградації позаклітинного матриксу та, у свою чергу, зумовлюють резорбцію кісток та руйнування тканин. Нині члени сімейства ІЛ-1 визначають як нові перспективні терапевтичні агенти при лікуванні запальних захворювань порожнини рота [123, 124]. Однак оцінювання ефективності блокаторів ІЛ-1 різної селективності та афінності при пародонтиті проведено лише частково у доклінічних та клінічних дослідженнях.

Відомо, що антибактеріальні засоби: міноциклін, доксициклін, рокситроміцин, амоксицилін і метронідазол – у разі місцевого введення в пародонтальні кишені покращують клінічні параметри, але їхній вплив на ІЛ-1 β обмежений [16, 125]. Протягом 6 місяців спостереження ефект поступово зменшується та надалі нівелюється. Найбільший інтерес для фармакологів та клініцистів становлять ІЛ-1 β / антагоністи рецепторів / антитіла [126].

Анакінра – рекомбінантний гомолог антагоніста рецептора ІЛ-1 α та ІЛ-1 β , що вперше був схвалений у США та Європі в 2001 році для лікування ревматоїдного артриту. Доведено, що він ефективний при різних запальних

захворюваннях. Анакінра є першою схваленою терапією, орієнтованою на ІЛ-1 β . Це глікозильований людський рекомбінантний ІЛ-1 α , який зв'язується з ІЛ-1 β та конкурентно запобігає зв'язуванню як ІЛ-1 α , так і ІЛ-1 β з рецептором ІЛ-1 α [127]. Дослідження *in vitro* на хрящовій тканині показали, що ІЛ-1 α сприяв зменшенню руйнування, спричиненого синовіальними фібробластами, до 45,0 %. Дослідження *in vitro* на зрізах кісток показали, що ІЛ-1 α зменшує резорбцію кістки та пригнічує утворення остеокластоподібних клітин при культивуванні у присутності ІЛ-1 β [128]. Дослідження на тваринах показали, що ІЛ-1 α зменшив руйнування хряща та ерозію кістки. Крім того, у мишей з нокаутом ІЛ-1 α зафіксовано збільшення кількості попередників остеокластів, зокрема у щелепі та довгих трубчастих кістках. Залежно від типу попередника, ІЛ-1 β як активатор остеокластів впливає на їхню активність і тривалість життя [129]. Згідно з результатами клінічного дослідження, ІЛ-1 α уповільнює рентгенологічне прогресування ревматоїдного артрити, імовірно, внаслідок інгібування впливу ІЛ-1 α на активність остеокластів.

Рилонцепт являє собою рекомбінантний антагоніст ІЛ-1 β , що складається з позаклітинної частини рецептора ІЛ-1 β людини та допоміжного білка рецептора ІЛ-1 β , злитого з Fc-частиною людського імуноглобуліну G1 (IgG), що функціонує як «пастка ІЛ-1» [130]. У доступних джерелах не виявлено даних щодо його застосування при запальних захворюваннях ротової порожнини.

Канакінумаб – високоафінне, повністю людське моноклональне антитіло проти ІЛ-1 β , призначене виключно для зв'язування та нейтралізації людського ІЛ-1 β . Канакінумаб має низку переваг порівняно з іншими блокаторами ІЛ-1. На відміну від анакінри та рилонцепту, які блокують сигнали як ізоформ ІЛ-1 α , так і ІЛ-1 β , канакінумаб високоспецифічний щодо ІЛ-1 β і не впливає на інші шляхи, що активуються ІЛ-1. Завдяки більш тривалому періоду напіввиведення канакінумаб може блокувати дію ІЛ-1 β протягом більш тривалого періоду часу [131]. Виявлені побічні ефекти

зумовили обмеження подальшого вивчення перспектив застосування канакінумабу в пародонтології.

Резюме

Генералізований пародонтит залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної стоматології через високу поширеність, хронічний прогресуючий перебіг, ризик втрати зубів і тісний зв'язок із загальносоматичною патологією. За даними фахової літератури, захворювання тканин пародонта поширені в різних країнах світу, а їхня частота зростає з віком. Пародонтит має не лише клінічне, але й важливе соціально-економічне значення, оскільки це захворювання пов'язане зі зниженням якості життя та працездатності, а також значними прямими й опосередкованими економічними витратами.

Сучасні концепції етіології та патогенезу пародонтиту базуються на уявленні про його мультифакторну природу. Провідна роль належить дисбіотичним змінам мікробіоти ротової порожнини та порушенню імунної відповіді хазяїна. Ключові пародонтопатогени: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – можуть підтримувати хронічне запалення, стимулювати продукцію прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ та активних форм кисню, що врешті призводить до руйнування сполучної тканини й альвеолярної кістки.

Розвиток і прогресування запалення пародонта визначаються не лише мікробним чинником, але й численними факторами ризику. До них належать цукровий діабет, шкідливі звички, дисбаланс харчування, погана гігієна порожнини рота, медикаментозний вплив, травматизація тканин, соматична патологія, психоемоційний стрес і порушення нейроімунної регуляції. В умовах сучасних соціальних потрясінь, зокрема воєнного стану, проблема набуває додаткової актуальності у зв'язку з хронічним стресом, депресією імунної системи та підвищенням ризику хронізації запальних процесів.

Останніми роками більше уваги приділяють системному значенню пародонтиту. Доведено його зв'язок із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, нейродегенеративними процесами, онкопатологією, порушеннями перебігу вагітності та іншими хронічними станами. Пародонтит визначають нині не лише як локальне захворювання порожнини рота, а як джерело тривалого системного запалення, що може впливати на перебіг багатьох соматичних хворіб.

Комплексне лікування генералізованого пародонтиту передбачає професійну гігієну, контроль зубного нальоту, індивідуалізовану місцеву та системну терапію, за необхідності – хірургічні втручання. Однак сучасні терапевтичні схеми переважно дають змогу лише знизити активність запально-деструктивного процесу та уповільнити його прогресування. Тому пошук нових патогенетично спрямованих засобів залишається актуальним напрямом досліджень.

Особливий інтерес викликають цитокінові модулятори, зокрема блокатори ІЛ-6 та ІЛ-1 β . Серед них ІЛ-1 β має ключове значення у підтриманні пародонтального запалення, оскільки забезпечує посилення місцевого кровотоку, рекрутування лейкоцитів, інфільтрацію нейтрофілів, індукцію матриксних металопротеїназ та активацію остеокластогенезу. Це робить блокування ІЛ-1 β патогенетично обґрунтованим підходом до лікування пародонтиту. Препарати групи антагоністів рецептора ІЛ-1 β , зокрема анакінра, вже продемонстрували ефективність при низці системних запальних захворювань, однак їх використання в пародонтології залишається недостатньо вивченим.

Таким чином, аналіз сучасних літературних даних свідчить, що хронічний пародонтит є багатофакторним запально-деструктивним захворюванням із вираженим локальним і системним впливом. Недостатня ефективність наявних методів лікування, важлива роль цитокінів у патогенезі та перспективність ІЛ-1 β -спрямованої терапії обґрунтовують доцільність подальших досліджень у цьому напрямі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Технологічна розробка нового стоматологічного гелю та доклінічні дослідження його ефективності у білих щурів з експериментальним запально-деструктивним ураженням пародонта проведені на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, атестованого МОЗ України.

Клініко-лабораторні дослідження пацієнтів проведено на клінічній базі Запорізького державного медико-фармацевтичного університету – у приватному стоматологічному центрі «Клініка Чертова» та на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

2.1 Матеріали дослідження

Технологічні та експериментально-фармакологічні дослідження проведено на 146 білих щурах-самках лінії Вістар віком 3 місяці масою 180–210 г. Клініко-лабораторні дослідження ефективності застосування трансгінгівального електрофорезу рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту здійснено у 117 стоматологічних пацієнтів віком від 25 до 65 років.

2.1.1 Експериментальні тварини

Експериментальні дослідження безпечності нового розробленого стоматологічного гелю та доклінічні дослідження його ефективності виконано на 146 білих щурах-самках лінії Вістар віком 3 місяці масою

180–210 г, закуплених через ПП «БІОМОДЕЛЬСЕРВІС» (м. Київ) з розплідника Інституту фармакології та токсикології НАМН України.

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проведено відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986; зі змінами, 2010), Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року щодо захисту тварин, які використовуються в наукових цілях, а також чинних національних нормативних документів щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами. Проведення експериментальних досліджень схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 2 від 15.03.2023 року, протокол № 8 від 20.05.2026 року).

Щурів утримували у віварії Навчально-наукового медико-лабораторного центру в приміщеннях з автоматизованим клімат-контролем та припливно-витяжною вентиляцією, що забезпечувала близько 15 повітрообмінів на годину. Тварин утримували по 5 щурів у клітці при температурі повітря 19–25 °С, відносній вологості 50–70 % та режимі освітлення 12 годин світла / 12 годин темряви.

Щури отримували стандартний гранульований корм для лабораторних тварин виробництва ТОВ «Фенікс» (Україна) та мали вільний доступ до питної води (*ad libitum*). Як підстилку використовували стерилізовану тирсу вільхи (*Alnus glutinosa*), яку регулярно замінювали, відповідно до вимог утримання лабораторних тварин.

Доклінічну оцінку безпечності нового стоматологічного гелю з анакінрою проведено на **66 щурах**:

- гостру токсичність гелю вивчено у 6 щурів;
- кон'юнктивальну пробу з гелем проведено у 20 щурів (2×10);
- багаторазові шкірні аплікації гелю проведено у 20 щурів (2×10);
- сенсibiliзувальну дію гелю вивчено у 20 щурів (2×10).



Доклінічну оцінку терапевтичної ефективності нового стоматологічного гелю з анакінрою проведено на **80 щурах**, розподілених на чотири групи:

1. **Інтактна група (n = 20)** – здорові тварини без моделювання експериментального пародонтиту; використано для визначення фізіологічних (референтних) рівнів досліджуваних показників;
2. **Контрольна група (n = 20)** – тварини з експериментальним запально-деструктивним ураженням тканин пародонта без специфічного лікування; використано для оцінки патологічних змін та як контроль при визначенні терапевтичної ефективності;
3. **Основна група (n = 20)** – тварини з експериментальним запально-деструктивним ураженням тканин пародонта, яким місцево наносили стоматологічний гель з анакінрою; використано для оцінки терапевтичної ефективності нового лікарського засобу;
4. **Група порівняння (n = 20)** – тварини з експериментальним запально-деструктивним ураженням тканин пародонта, які отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕГПС); використано для порівняльної оцінки терапевтичної ефективності стоматологічного гелю з анакінрою.

Кожну групу додатково поділили на дві підгрупи по 10 тварин для проведення біохімічних та імуноферментних досліджень. У зв'язку з цим результати відповідних лабораторних досліджень наведено для підгруп (n = 10).

2.1.2 Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом

Загалом у дослідженні взяли участь **117 стоматологічних пацієнтів** віком від 25 до 65 років.

До **основної клінічної вибірки** залучено **87 пацієнтів** із хронічним перебігом генералізованого пародонтиту (ХГП), у яких вираженість клінічних проявів захворювання за сукупністю клініко-пародонтологічних показників відповідав критеріям середнього ступеня тяжкості.

Основну вибірку із 87 пацієнтів було розподілено **на три групи**:

I група (n = 34), **контрольна** – пацієнти, які отримали базове комплексне лікування ХГП.

II групи (n = 31), **основна** – пацієнти, які на фоні базового комплексного лікування ХГП додатково отримували місцеве застосування анакінри методом інтраорального трансгінгівального електрофорезу.

III група (n = 22), **порівняльна** – пацієнти, які на фоні базового комплексного лікування ХГП додатково отримували місцеве застосування гелю холіну саліцилат + цеталконію хлорид (ХС-ЦХ).

Для проведення молекулярно-біохімічних та імуноферментних досліджень була сформована **додаткова група контролю** із 30 стоматологічних пацієнтів – практично здорових осіб із клінічно інтактним пародонтом. Отримані показники використано як референтні значення при оцінці змін молекулярно-біохімічних маркерів крові (розд. 6, табл. 6.9).

Досліджувані групи були зіставними за віком; середній вік пацієнтів наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Вікова характеристика досліджуваних груп

Групи дослідження (n = 117)		Вік, років (M ± SD)
Здорові особи (n = 30)		39,8 ± 8,6
ГП	I група (n = 34)	43,9 ± 9,4
	II група (n = 31)	44,5 ± 8,8
	III група (n = 22)	43,1 ± 9,1
	Усього (n = 87)	43,9 ± 9,1

Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (p > 0,05).

Критерії залучення пацієнтів до дослідження:

- вік 25–65 років;
- наявність клінічних ознак генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості хронічного перебігу;

- відсутність антибактеріальної терапії протягом останніх 3 місяців;
- добровільна письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- тяжкі соматичні захворювання у стадії декомпенсації;
- діагностовані злоякісні новоутворення;
- вагітність або період лактації;
- гострі запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота (стоматит, гінгівостоматит, герпетичні ураження, кандидоз), гострі одонтогенні запальні процеси (періодонтит, періостит, абсцес, флегмона) та гострі респіраторні інфекційні захворювання на момент залучення до дослідження;
- прийом системних імуномодуючих препаратів, системних глюкокортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, а також інгаляційних глюкокортикостероїдів протягом 30 діб до залучення до дослідження.

Діагноз хронічного пародонтиту встановлено відповідно до сучасних клінічних критеріїв оцінки стану пародонта на підставі клінічних і рентгенологічних даних [132].

До дослідження залучали лише цивільних пацієнтів. Військовослужбовці не були залучені до дослідження для виключення впливу специфічних факторів, пов'язаних з особливостями військової служби, характером стоматологічної допомоги та маршрутизацією пацієнтів.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Технологічні методи створення стоматологічного гелю та експериментально-фармакологічні методи оцінки його терапевтичної ефективності у щурів

Дослідження з розробки складу, створення та оптимізації стоматологічного гелю з анакінрою проведено на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету МОЗ України за участю доктора фармацевтичних наук, професора кафедри технології ліків Б. С. Бурлаки.

Фармацевтично-технологічні методи створення стоматологічного гелю. Як діючу речовину у складі оромукозного гелю, використано анакінру – антагоніст рецепторів інтерлейкіну ІЛ-1 β . До складу додано також допоміжні речовини: D-пантенол, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, твін-80, бензалконію хлорид, динатрію гідрофосфат, лимонну кислоту та воду очищену. В експериментальному дослідженні використано діючі та допоміжні речовини фармацевтичної якості, отримані від ТОВ НВФ «СІНБІАС», ТОВ «Істок-Плюс» та ТОВ «Мобіль Медікал».

Для планування експерименту застосовано метод поверхні відгуку (Response Surface Methodology) з використанням плану Бокса–Бенкена (Box–Behnken Design) [132].

Оптимізацію складу гелю проводили за трьома факторами (x), які досліджували на трьох рівнях (низькому, середньому та високому), з оцінкою чотирьох показників відгуку (y).

Методи експериментально-фармакологічних досліджень нового стоматологічного гелю з анакінрою. Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проведено для оцінювання біологічних, фармакологічних і терапевтичних властивостей нового стоматологічного гелю, що містить анакінру – антагоніст рецептора ІЛ-1 β . До складу тест-зразка входили: *анакінра (1,0 %), натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (Na CMC) (3,0 %), D-пантенол (5,0 %), твін-80 (1,5 %), бензалконію хлорид (0,02 %) та фосфатний буферний розчин (до 100,0 %).*

Досліджено: гостру токсичність; місцевоподразнювальну дію; сенсibilізувальну дію; терапевтичну ефективність стоматологічного гелю з анакінрою; молекулярно-біохімічні механізми його терапевтичної дії шляхом оцінювання показників системного запалення, оксидативного та нітрозативного стресу, системи оксиду азоту, антиоксидантного захисту та ендогенної цитопротекції.



Методи оцінки безпечності стоматологічного гелю з анакінрою.

Доклінічне оцінювання безпечності стоматологічного гелю з анакінрою проведено відповідно до вимог Державного експертного центру МОЗ України та чинних рекомендацій щодо доклінічного вивчення лікарських засобів [133, 134, 127]. Оцінювали показники гострої токсичності, місцевоподразнювальної та сенсibiliзуювальної дії препарату.

Дослідження гострої токсичності. Досліджуваний гель вводили в порожнину рота за допомогою шприца-дозатора. Протягом 14 діб оцінювали загальний стан тварин, поведінку, рухову активність, функції дихальної та серцево-судинної систем, а також реєстрували можливі випадки загибелі.

Дослідження місцевоподразнювальної дії стоматологічного гелю, що містить анакінру, здійснено з використанням методів кон'юнктивальної проби та багаторазових нашкірних аплікацій.

Метод кон'юнктивальної проби. Десяти тваринам дослідної групи на кон'юнктиву обох очей наносили по 0,1 мл стоматологічного гелю. Десяти щурам контрольної групи в кон'юнктивальний мішок вводили дистильовану воду. Спостереження проводили протягом 3 діб.

Реакцію оцінювали за наступною шкалою:

0 балів – відсутність змін кон'юнктиви;

1 бал – легка гіперемія кон'юнктиви;

2 бали – гіперемія кон'юнктиви та набряк.

Метод багаторазових нашкірних аплікацій. Групу тварин із 20 щурів розподілили на контрольну та дослідну групи по 10 особин у кожній. На попередньо депільовану ділянку шкіри (4×4 см) наносили 0,5 мл досліджуваного гелю. Аплікації виконували 5 разів на тиждень, загалом здійснили 20 нанесень. Після кожної аплікації тварин утримували в індивідуальних клітках протягом 4 годин. Стан шкіри оцінювали щоденно, звертаючи увагу на появу еритеми, набряку та інших місцевих реакцій (табл. 2.2).



7832873132109752

Таблиця 2.2 – Критерії оцінювання шкірної реакції після аплікаційної проби

Ступінь реакції	Критерії оцінювання
0 (–)	Видимих змін шкіри в ділянці нанесення досліджуваного засобу немає
1 (±)	Виникає незначне почервоніння шкіри без ознак набряку
2 (+)	Спостерігають почервоніння та набряк тканин у зоні аплікації
3 (++)	На фоні вираженого почервоніння і набряку з'являються папульозні елементи
4 (+++)	Поряд із почервонінням, набряком і папулами виявляють поодинокі везикули
5 (++++)	Реакція характеризується вираженим почервонінням і набряком із папульозними елементами та множинними везикулами, що мають тенденцію до злиття

Остаточне оцінювання проведено після завершення курсу аплікацій відповідно до шкали оцінки місцевоподразнювальної дії.

Оцінку сенсibilізувальної активності нового стоматологічного гелю проведено методом активної шкірної анафілаксії. Тварин розподілили на контрольну та дослідну групи по 10 особин у кожній. На боковій поверхні тулуба вистригали волосяний покрив на ділянці 4×4 см та наносили 0,5 мл досліджуваного гелю. Для запобігання злизуванню препарату тварин утримували в індивідуальних клітках протягом 4 годин. Через 5 діб після завершення сенсibilізації проводили провокаційну пробу шляхом нанесення 0,3 мл препарату на шкіру вуха. Стан тварин контролювали через 6, 12 і 24 години. Вираженість системної реакції оцінювали за модифікованою шкалою Weigle з урахуванням змін поведінки, дихання, рухової активності, появи судом та інших проявів анафілактичної реакції:

0 – клінічних проявів анафілактичної реакції немає;

+ – незначна системна реакція: неспокій, почастищення дихання, почухування ділянки мордочки, скуповдження шерсті (можливі мимовільне сечовипускання або дефекація);



++ – реакція середньої вираженості: поява незначних судом і виражених ознак бронхоспазму;

+++ – тяжка системна реакція: генералізовані судоми, ознаки асфіксії, втрата здатності утримувати положення тіла та падіння на бік без летального наслідку;

++++ – вкрай тяжка анафілактична реакція (анафілактичний шок), що завершується загибеллю тварини.

Експериментально-фармакологічні методи оцінки терапевтичної ефективності стоматологічного гелю у щурів. Доклінічну терапевтичну ефективність стоматологічного гелю з анакінрою оцінювали у експериментальних білих щурів за станом тканин пародонта, а також за біохімічними та імуноферментними показниками сироватки крові.

Експериментальну модель хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) відтворювали протягом 8 тижнів шляхом застосування перекисної кальцій-дефіцитної дієти зі зниженою жувальною функцією. Для індукції патологічного процесу тварини отримували 2,0 % розчин ЕДТА замість питної води та щоденно прооксидант делагіл (хлорохіну фосфат) у дозі 30 мг/кг як 0,59 % водний розчин. Протягом усього експерименту щурів утримували на м'якому раціоні. Після формування моделі хронічного генералізованого пародонтиту тварин розподілили на групи по 20 особин у кожній: контрольна група (тварини з експериментальним ХГП без лікування); основна група (тварини з ХГП, яким місцево за допомогою дозатора безпосередньо на ясенну борозну та пародотальну кишеню наносили 1 % гель стоматологічний із рецепторним антагоністом IL-1b (1 мг/кг) протягом 30 діб); група порівняння (тварини з експериментальним ХГП, яким щоденно вводили внутрішньошлунково за допомогою атравматичного металевго зонда референс-препарат Мексидол, 250 мг/кг протягом 30 діб).

Оцінку стану тканин пародонта проводили у живих щурів після завершення моделювання експериментального запально-деструктивного

ураження тканин пародонта та після закінчення 30-добового курсу лікування безпосередньо перед виведенням тварин з експерименту. Під час огляду ротової порожнини в експериментальних щурів оцінювали вираженість місцевих запальних змін тканин пародонта, зокрема наявність гіперемії, набряку, рихлості та кровоточивості ясен, а також патологічну рухомість різців. Огляд виконували при достатньому освітленні з використанням стоматологічного дзеркала та зонда.

Кровоточивість визначали під час обережного зондування маргінальної частини ясен, а рухомість різців – шляхом їх зміщення у мезіодистальному напрямку за допомогою двох стоматологічних інструментів.

Отримані дані використано для комплексного оцінювання вираженості запального процесу та терапевтичної ефективності досліджуваних лікарських засобів.

Анестезія тварин. Під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) щури всіх експериментальних груп були виведені з дослідження. Після цього були взяті зразки крові з черевної артерії для подальшого аналізу.

Біохімічні методи дослідження сироватки крові експериментальних щурів

Визначення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту (NOx). Концентрацію стабільних метаболітів оксиду азоту (NOx) у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом Грісса після відновлення нітратів до нітритів хлоридом ванадію (III) [143]. Перед аналізом зразки депротейнізували із застосуванням сульфату цинку та гідроксиду натрію з подальшим центрифугуванням при 4000 g протягом 10 хвилин при температурі 5 °C. До отриманого супернатанту додавали реактив Грісса (сульфаніламід і N-(1-нафтил)етилендіамін) та інкубували протягом 30 хвилин при 37 °C. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 540 нм. Концентрацію ОАх визначали за калібрувальною кривою з

використанням стандартних розчинів нітрату натрію (0–50 мкмоль/л). Результати виражали в мкмоль/л.

Визначення відновленого (ВГ) та окисненого (ОГ) глутатіону.

Вміст відновленого та окисненого глутатіону у сироватці крові визначали флуориметричним методом із використанням о-фталевого альдегіду (ОФА), який утворює флуоресцентний комплекс із глутатіоном [144]. Для визначення ВГ дослідження проводили у фосфатному буфері (рН 8,0) з подальшою реєстрацією інтенсивності флуоресценції при довжині хвилі збудження 340 нм та емісії 420 нм.

Для визначення ОГ попередньо блокували відновлений глутатіон 1-метил-4-вінілпіридином, після чого окиснений глутатіон ферментативно відновлювали за участю глутатіонредуктази та НАДФН і визначали флуориметрично після взаємодії з о-фталевим альдегідом. Концентрації ВГ та ОГ обраховували за калібрувальними кривими. Флуориметричні вимірювання виконували на спектрофотометрі *Eppendorf BioSpectrometer* (*Eppendorf AG*, Німеччина).

Імуноферментні методи дослідження сироватки крові експериментальних щурів. Концентрацію гіпоксія-індукованого фактора 1 α (ГІФ-1 α), білка теплового шоку 70 (БТШ70), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), матриксної металопротеїнази-2 (ММП-2), нітротирозину, а також активність індукцйбельної синтази оксиду азоту (іСОА), мідь/цинк-залежної супероксиддисмутази (Cu/Zn-СОД) та глутатіонпероксидази-4 (ГПх-4) у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (*ELISA*) з використанням комерційних тест-наборів відповідно до інструкцій виробників [142].

Для визначення ГІФ-1 α використовували набір ГІФ-1 *alpha ELISA Kit* (*ab275103*, *Abcam*, Велика Британія), БТШ70 – *StressXpress High-Sensitivity HSP70 ELISA Kit*), ІЛ-1 β – *Rat Interleukin-1 β ELISA Kit* (*CSB-E08055r*, *CUSABIO*, США), ФНП- α – *Rat TNF- α ELISA Kit* (*ab108913*, *Abcam*, США), ММП-2 – *Rat Matrix Metalloproteinase-2 ELISA Kit* (*E-EL-R0618*, *Elabscience*,

США), нітротирозину – *Nitrotyrosine ELISA Kit (HK501-02, Hycult Biotech, Нідерланди)*, iCOA – *ELISA Kit (MBS023874, MyBioSource, США)*, Cu/Zn-СОД – *Rat SOD1/Cu-Zn SOD ELISA Kit (LS-F4234, LSBio, США)*, ГПх-4 – *Rat Glutathione Peroxidase 4 ELISA Kit (MyBioSource, США)*.

Імуноферментні дослідження проведено на повнопланшетному імуноферментному аналізаторі *SIRIO-S (SEAC, Італія)*.

2.2.2 Методи дослідження ефективності лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β

Клініко-рентгенологічне оцінювання стану тканин пародонта проведено з використанням стандартизованих клінічних індексів:

- індекс гігієни порожнини рота (ІГ);
- папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (ПМА);
- глибина пародонтальних кишень (ГПК);
- індекс кровоточивості (ІК);
- пародонтальний індекс Рамфйорда (ПІР);
- індекс рухомості зубів (ІРЗ) [135].

Індекс гігієни (ІГ) застосовували для оцінки ступеня наявності зубного нальоту та зубного каменю. Дослідження проводили на шести індикаторних зубах (16, 11, 26, 36, 31, 46) із визначенням спрощеного індексу нальоту (СІЗН) та спрощеного індексу каменю (СІЗК), які оцінювали у балах від 0 до 3 за Greene та Vermillion, з подальшим обчисленням сумарного показника як суми середніх значень СІЗН і СІЗК [136].

Індекс ПМА використовували для визначення вираженості запального процесу ясен; результат наведено у відсотках [137]. Дослідження проводили за методикою Schour і Massler у модифікації Parma. Оцінювали стан ясен у ділянці кожного зуба за трьома анатомічними зонами: міжзубний сосочок, край ясен (М) та альвеолярна частина ясен (А). Наявність запалення в кожній

із зон визначали візуально за клінічними ознаками (гіперемія, набряк, кровоточивість).

Кожну уражену ділянку оцінювали як 1 бал:

- папілярна частина – 1 бал;
- маргінальна частина – 1 бал;
- альвеолярна частина – 1 бал.

Сумарний показник індексу визначали як загальну кількість балів, після чого обраховували відсоток уражених ділянок за формулою:

$$\text{ПМА (\%)} = (\text{кількість уражених ділянок} / \text{максимальна кількість ділянок}) \times 100 \%$$

Отримане значення характеризувало ступінь поширеності та інтенсивності запального процесу в тканинах ясен.

Глибину пародонтальних кишень (ГПК) визначали за допомогою пародонтального зонда з міліметровою шкалою. Вимірювання проведено у шести стандартних точках навколо кожного зуба з реєстрацією результатів у міліметрах.

Індекс кровоточивості (ІК) використовували для оцінювання вираженості запальної реакції ясен при зондуванні [136]. Дослідження проводили за методикою Saxer–Mühlemann [137]. Зондування здійснювали пародонтологічним зондом шляхом обережного введення його у міжзубний простір із вестибулярного боку з подальшим переміщенням уздовж ясеневого сосочка у напрямку до оральної поверхні. Після зондування протягом 20–30 секунд оцінювали наявність і інтенсивність кровоточивості.

Оцінювання індексу ІК проводили за 4-бальною шкалою: 0 – кровоточивості немає; 1 – поодинокі точки крові; 2 – лінійна кровоточивість уздовж краю ясен; 3 – інтенсивна кровоточивість із заповненням міжзубного простору кров'ю.

Індекс визначали як середнє значення показників усіх досліджених міжзубних сосочків у пацієнта.

Індекс ПІР використовували для оцінки ступеня ураження тканин пародонта з результатами обстеження індикаторних зубів (16, 21, 24, 36, 41, 44) із використанням пародонтального зонда. Стан тканин оцінювали у балах від 0 до 6 залежно від вираженості запальних та деструктивних змін. Підсумкове значення обчислено як середнє арифметичне отриманих показників [136].

Індекс ІРЗ застосовували для визначення ступеня рухомості зубів. Оцінку проводили за допомогою пародонтального зонда та стоматологічного дзеркала шляхом прикладання горизонтального і вертикального навантаження. Рухомість визначали за шкалою від 0 до ІІІ ступеня [138].

Характеристику використаних індексів наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Клінічні індекси, використані для оцінювання стану тканин пародонта

Індекс	Об'єкт дослідження	Методологія	Одиниці оцінки
ГПК	Глибина пародонтальних кишень	Вимірювання зондом у 6 точках навколо кожного зуба	мм (1-3-≥6)
ІК	Кровоточивість ясен	Пародонтальне зондування	Бали (0-4)
ГІ	Рівень гігієни (наліт + камінь)	Оцінка нальоту (DI-S) і каменю (CI-S) на 6 індикаторних зубах	Бали (0-6)
ПІР	Ступінь ураження тканин пародонта	Обстеження 6 індикаторних зубів (PDI teeth), оцінка гінгівіту і глибини кишень	Бали (0-6)
ІРЗ	Патологічна рухомість зубів	Горизонтальне та вертикальне навантаження інструментами	Ступені (0-ІІІ)
ПМА	Вираженість запалення ясен	Візуальна оцінка папілярної, маргінальної та альвеолярної частини ясен	%

Застосування наведених клінічних індексів дало змогу комплексно оцінити стан тканин пародонта, ступінь активності запального процесу, рівень гігієни порожнини рота, функціональний стан опорного апарату зубів та вираженість резорбції альвеолярної кістки. Поєднання клінічних і рентгенологічних показників забезпечувало об'єктивне оцінювання

ефективності проведеного лікування. Обстеження пацієнтів проведено на початку лікування, на 30 та 90 добу після завершення комплексної терапії.

Рентгенологічні дослідження у пацієнтів. Для вибору оптимального рентгенологічного методу для оцінки структурних змін альвеолярного відростка верхньої щелепи та альвеолярної частини нижньої щелепи проведено порівняльний аналіз інформативності інтраоральної рентгенографії (ІОР) та конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ). Було проаналізовано 26 (37,3 %) ІОР та 47 (62,7 %) КПКТ; дана оцінка їх інформативності. На підставі отриманих результатів оцінки інформативності ІОР та КПКТ для подальшого використання у дослідженні ефективності різних методів комплексного лікування показників було обрано КПКТ.

КПКТ-обстеження проведено всім пацієнтам І групи ($n = 34$), ІІ групи ($n = 31$) та ІІІ групи ($n = 22$) до початку лікування, через 90 діб після завершення терапії.

Рентгенологічну оцінку ефективності лікування проводили окремо в кожній групі за такими показниками:

- глибина вертикальних кісткових дефектів (мм);
- висота альвеолярного гребеня (мм);
- об'єм кісткового дефекту (мм³);
- щільність кісткової тканини в одиницях Хаусфільда (НУ).

Рентгенологічні вимірювання виконували на томограмах у ділянці міжзубних перегородок зубів із найбільш вираженими деструктивними змінами пародонта. У кожного пацієнта повторні вимірювання проводили в одних і тих самих анатомічних ділянках до лікування та через 90 діб після його завершення [139].

Крім того, визначали наявність або відсутність кортикальної пластинки, оцінювали зміни глибини кісткових дефектів, об'єму міжзубної кістки та щільності кісткової тканини у динаміці лікування.

Дослідження цитокінового профілю ясенної рідини у пацієнтів. Для оцінки активності локального запального процесу та впливу різних схем лікування на локальну цитокінову відповідь профіль досліджували цитокіновий профіль ясенної рідини (*Gingival crevicular fluid*, GCF).

Аналіз виконано у всіх 87 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом, які були залучені до клінічного дослідження. І групу становили 34 пацієнти, які отримували базове комплексне лікування, II групу – 31 пацієнт, у яких додатково до базової терапії застосовували анакінру – рецепторний антагоніст ІЛ-1 β – методом трансгінгівального електрофорезу, III групу – 22 пацієнти, які отримували місцеву терапію із застосуванням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид.

Для оцінки локальної запальної відповіді визначали концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у ясенній рідині. Системні молекулярно-біохімічні зміни оцінювали за відповідними показниками плазми крові.

Забір ясенної рідини проводили до початку лікування, через 30 та 90 діб після завершення курсу терапії. Матеріал відбирали із пародонтальних кишень за допомогою стерильних паперових штифтів після попередньої ізоляції досліджуваної ділянки від слини та висушування поверхні зуба струменем повітря. Паперові штифти вводили до дна пародонтальної кишені без надмірного тиску та залишали на 30 секунд для адсорбції ясенної рідини. Отримані зразки поміщали у стерильні пробірки типу Eppendorf та зберігали при температурі -70°C до проведення лабораторного аналізу.

Для оцінювання локальної цитокінової відповіді у ясенній рідині методом імуноферментного аналізу (ELISA) визначали концентрацію інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10).

Визначення концентрацій цитокінів проводили з використанням стандартних комерційних тест-систем відповідно до інструкцій виробників. Метод ELISA ґрунтується на специфічній взаємодії антигена з антитілом із подальшою ферментативною детекцією імунного комплексу, що дає змогу

кількісно визначати концентрацію досліджуваних білків у біологічному матеріалі.

Оптичну щільність вимірювали на автоматичному імуноферментному аналізаторі ImmunoChem-2200 (Gigh Technology Inc., США). Концентрацію цитокінів розраховували за калібрувальними кривими відповідно до рекомендацій виробників тест-систем та наводили у пг/мл.

Отримані результати використовували для оцінювання активності локального запального процесу, ступеня порушення цитокінового балансу, вираженості прозапальної та протизапальної відповіді, а також ефективності проведеного комплексного лікування у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.

Молекулярно-біохімічні та імуноферментні дослідження плазми крові проведено у 65 пацієнтів (І група – 34 пацієнти, II група – 31 пацієнт). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб із клінічно інтактним пародонтом.

Для біохімічного оцінювання ефективності проведеного комплексного лікування генералізованого пародонтиту досліджували показники крові, що характеризують стан антиоксидантної системи, перебіг процесів енергетичного обміну та вираженість оксидативного стресу.

Дослідження проведено на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Забір венозної крові проводили натще з ліктьової вени у вакуумні пробірки з антикоагулянтом ЕДТА. У пацієнтів I та II груп кров відбирали двічі: до початку лікування та через 30 діб після завершення курсу терапії. У групі здорових осіб забір крові проводили одноразово; отримані показники використовували як референтні значення для оцінки досліджуваних параметрів.

Плазму крові та лімфоцити виділяли методом центрифугування на центрифугі Eppendorf 5804R (Eppendorf, США) з використанням градієнта

щільності Ficoll-P ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) (Merck KGaA, Німеччина) та розчину Хенкса.

Молекулярні та біохімічні дослідження крові проводили лише у пацієнтів I та II груп. Такий дизайн дослідження обрано для оцінювання системного впливу рецепторного антагоніста ІЛ-1 β на основні патогенетичні механізми генералізованого пародонтиту порівняно з базовою терапією.

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) у лімфоцитах периферичної крові визначали на біохімічному аналізаторі ACCENT-200 (Cormay, Польща) з використанням стандартних реактивів виробника. Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) у лімфоцитах визначали за допомогою набору *Succinate Dehydrogenase Activity Assay Kit (Colorimetric)* (кат. № ab228560, Abcam, Велика Британія).

Активність глутатіонпероксидази (ГПх) у плазмі крові визначали з використанням набору *Glutathione Peroxidase Assay Kit (Colorimetric)* (кат. № ab102530, Abcam, Велика Британія). Активність глутатіонредуктази (ГР) у плазмі крові оцінювали спектрофотометричним методом за швидкістю окиснення NADPH при довжині хвилі 340 нм [140]. Вимірювання проводили на спектрофотометрі Eppendorf BioSpectrometer (Eppendorf, Німеччина).

Імуноферментний аналіз. Концентрацію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eCOA) визначали за допомогою набору *ELISA Kit for Endothelial Nitric Oxide Synthase (eCOA)* (кат. № SEA868Hu, Cloud-Clone Corp., США). Рівень індукцибельної синтази оксиду азоту (індукцибельна синтаза оксиду азоту, NOS2) визначали з використанням набору *ELISA Kit for Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (NOS2)* (кат. № HEA837Hu, Cloud-Clone Corp., США). Для визначення нітротирозину використовували набір *Nitrotyrosine ELISA Kit (HK501-02, Hycult Biotech, Нідерланди)*. (NT) (кат. № CEB863Ge, Cloud-Clone Corp., США). Вміст матриксної металопротеїнази-2 (ММП-2) визначали з використанням набору *Human Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) ELISA Kit* (кат. № KE00077, Proteintech, Німеччина).

Усі дослідження проведено методом твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному аналізаторі ImmunoChem-2200 (*High Technology Inc.*, США). Кількісну оцінку результатів здійснювали відповідно до інструкцій виробників тест-систем.

Усі вимірювання виконано на аналізаторі Immunochem-2200, США.

Кількісний аналіз здійснено імуноферментним методом із застосуванням імуноферментного комплексу ImmunoChem-2100 (США). Концентрацію досліджуваних маркерів визначали за калібрувальними кривими та наводили у пг/мл або нг/мл залежно від показника.

Отримані результати використовували для оцінювання активності системного запалення, стану нітроксидергічної системи, інтенсивності нітрозативного стресу та процесів тканинної деструкції у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.

2.3 Статистичний аналіз

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програмного забезпечення jamovi версії 2.6.44 (The jamovi project, Australia), що працює на основі статистичного середовища R версії 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Статистична обробка експериментальних лабораторних даних. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за критеріями Шапіро–Вілка та Колмогорова–Смирнова. Для порівняння параметричних даних використовували t-критерій Стюдента та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для аналізу непараметричних даних застосовували критерії Манна–Вітні та Краскела–Волліса. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнтів кореляції Пірсона або Спірмена залежно від характеру розподілу даних. Як статистично значущі визначали відмінності при $p < 0,05$. Результати наведено як середнє арифметичне та стандартну похибку середнього ($M \pm m$).



Статистична обробка клініко-лабораторних даних пацієнтів. Перед проведенням статистичного аналізу для всіх кількісних показників оцінювали характер розподілу даних за допомогою критерію Шапіро–Вілکا (Shapiro–Wilk test) та однорідність дисперсій.

Кількісні показники з нормальним розподілом наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Дані, що не відповідали закону нормального розподілу, наведено як медіану та міжквартильний інтервал – $Me [Q1; Q3]$. Категоріальні показники наведено як абсолютну кількість спостережень та частку від загальної кількості спостережень – $n (\%)$.

Для порівняння кількісних показників між трьома незалежними групами використано однофакторний дисперсійний аналіз (One-way ANOVA). При виявленні статистично значущих відмінностей виконували множинні попарні порівняння із застосуванням корекції Holm.

Оцінку динаміки клініко-пародонтологічних, рентгенологічних, лабораторних та молекулярно-біохімічних показників у процесі лікування (до лікування, через 30 та 90 діб) проведено методом дисперсійного аналізу повторних вимірювань (Repeated Measures ANOVA) із подальшими множинними попарними порівняннями за методом Holm.

Для аналізу категоріальних показників застосовано критерій χ^2 Пірсона, а при очікуваній кількості спостережень менше 5 – точний критерій Фішера.

Для оцінки діагностичної інформативності лабораторних маркерів виконано ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (ППРК), 95 % довірчого інтервалу, оптимального порогового значення за індексом Юдена (Youden index), а також чутливості та специфічності.

Кореляційний аналіз між клініко-пародонтологічними, лабораторними та рентгенологічними показниками проводили за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (*Spearman's rank correlation coefficient*).

У всіх випадках відмінності оцінювали як статистично значущі при $p < 0,05$.

2.4 Умови проведення та протоколи експериментального і клінічного досліджень

Моделювання експериментального «пародонтиту» та протоколи лікування тварин

Моделювання експериментального «пародонтиту». Перед початком дослідження тварини проходили 14-денний період акліматизації, протягом якого здійснювали щоденний контроль загального стану, поведінки, споживання корму і води.

Після завершення 14-денного періоду акліматизації тварин методом випадкової вибірки розподілили на чотири експериментальні групи по 20 особин. Інтактній групі модель експериментального пародонтиту не відтворювали. У тварин контрольної, основної та групи порівняння моделювали експериментальне запально-деструктивне ураження тканин пародонта.

Експериментальне запально-деструктивне ураження тканин пародонта моделювали протягом 8 тижнів шляхом застосування кальцій-дефіцитної дієти зі зниженою жувальною функцією [127]. Для індукції патологічного процесу тварини отримували 2 % розчин етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) замість питної води та щоденно внутрішньошлунково Делагіл (хлорохіну фосфат) у дозі 30 мг/кг як 0,59 % водний розчин. Протягом усього періоду моделювання щурів утримували на м'якому раціоні.

Запропонована модель забезпечувала розвиток комплексу запально-деструктивних змін тканин пародонта, що супроводжувалися активацією прозапальної цитокінової відповіді, оксидативного та нітрозативного стресу, порушенням ремоделювання міжклітинного матриксу та резорбцією альвеолярної кістки. Модель використовували для

доклінічного оцінювання терапевтичної ефективності стоматологічного гелю з анакінрою.

Протокол лікування тварин. Після завершення 8-тижневого моделювання експериментального запально-деструктивного ураження тканин пародонта лікування проводили протягом 30 діб.

Тваринам інтактної групи патологію не моделювали. Протягом усього періоду спостереження внутрішньошлунково їм вводили 0,9 % розчин NaCl.

Тваринам контрольної групи після завершення моделювання не проводили специфічне лікування.

Тваринам основної групи один раз на добу місцево наносили 1,0 % стоматологічний гель з анакінрою у дозі 1 мг/кг. Гель рівномірно розподіляли по маргінальній частині ясен верхньої та нижньої щелеп за допомогою стерильного мікроаплікатора. Після нанесення препарату тварин утримували без корму та води протягом 30 хвилин для забезпечення достатнього контакту лікарської форми з тканинами пародонта.

Тваринам групи порівняння внутрішньошлунково через атравматичний металевий зонд вводили етилметилгідроксипіридину сукцинат (АПМАдін®, АТ «Мікрохім», Україна; реєстраційне посвідчення № UA/9896/01/01) у дозі 250 мг/кг один раз на добу протягом 30 діб.

Після завершення курсу лікування тварин виводили з експерименту під тіопенталовою анестезією (40 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Після досягнення хірургічної стадії наркозу здійснювали забір крові з черевної аорти для подальших біохімічних та імуноферментних досліджень.

Виведення тварин з експерименту та отримання біологічного матеріалу. Після завершення 30-добового курсу лікування тварин виводили з експерименту відповідно до вимог біоетики під тіопенталовою анестезією (тіопентал натрію, 40 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Після досягнення хірургічної стадії анестезії здійснювали евтаназію з подальшим забором крові з черевної аорти для біохімічних та імуноферментних досліджень.

Для отримання сироватки кров центрифугували на центрифугу Eppendorf 5804R (Eppendorf AG, Німеччина) при температурі +4 °С, швидкості 1500 об/хв протягом 20 хвилин [128]. Отриману сироватку відбирали у стерильні мікропробірки та використовували для визначення біохімічних та імуноферментних показників або зберігали при температурі -80 °С до проведення лабораторних досліджень.

Усі дослідження виконували без повторного заморожування та розморожування біологічного матеріалу.

Умови проведення та протоколи клінічного дослідження

Клінічні дослідження виконували відповідно до принципів належної клінічної практики (*Good Clinical Practice, GCP*), положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людини (в редакції 2024 року), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (Ов'єдо, 1997), а також чинного законодавства України [146].

Усі пацієнти були поінформовані про мету, обсяг і характер дослідження, надали добровільну письмову інформовану згоду на участь у ньому та використання отриманих результатів у наукових цілях. Протокол клінічного дослідження був розглянутий та схвалений Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 2 від 15.03.2023 року, протокол № 8 від 20.05.2026 року).

Протокол базового комплексного лікування. Базове комплексне лікування (I група дослідження) проведено відповідно до клінічних рекомендацій щодо нехірургічного лікування пародонтиту (European Federation of Periodontology, EFP S3 Level Clinical Practice Guideline) [141].

Лікування передбачало:

- професійну гігієну порожнини рота;
- мотивацію та навчання індивідуальній гігієні порожнини рота;
- санацію порожнини рота з усуненням місцевих етіологічних чинників;
- поквADRANTний ультразвуковий скейлінг;

- згладжування поверхні коренів зубів ручними кюретами Грейсі;
- контроль ефективності індивідуальної гігієни та підтримувальну пародонтальну терапію.

Пацієнтам **II групи** додатково до базового лікування застосовували розчин анакінри (Kineret®, Swedish Orphan Biovitrum, Швеція; EU/1/02/203/005–007; реєстраційне посвідчення в Україні UA/18670/01/01 від 20.04.2021 року) методом інтраорального двошелепного електрофорезу. Анакінра є рекомбінантним антагоністом рецептора інтерлейкіну-1 (ІЛ-1ra). За фізіологічних значень рН молекула анакінри має негативний сумарний електричний заряд (-3,5), що обґрунтовує її введення методом електрофорезу з катода [142–145].

Для проведення електрофорезу розчин анакінри розводили у 0,9 % розчині натрію хлориду з додаванням 0,5 М фосфатного буфера (рН 6,8). Процедуру виконували з використанням апарата «ПОТІК-01М» («ЗАПОВІТ», ТОВ «БІОМЕД», Україна), обладнаного ясенними електродами «Jumper cables» та одноразовими вуглепаперовими струмопровідними прокладками. Сила постійного струму становила 5 мА, тривалість однієї процедури – 15 хвилин. Курс лікування включав 5 процедур, які проводили протягом 10 діб.

Пацієнтам **III групи** додатково до базового лікування призначали місцеве застосування стоматологічного гелю, що містив холіну саліцилат 87,1 мг/г та цеталконію хлорид 0,1 мг/г (далі по тексту – гель ХС-ЦХ) (реєстраційне посвідчення UA/7298/01/01), відповідно до інструкції для медичного застосування препарату. Гель застосовували двічі на добу (вранці та ввечері) з інтервалом 8–10 годин протягом 10 діб. Ранкову процедуру виконував лікар: гель вносили у пародонтальні кишені, наносили на уражені ділянки ясен та обережно втирали в тканини пародонта. Вечірню процедуру пацієнти виконували самостійно в домашніх умовах, наносячи приблизно 1 см гелю на чистий палець і обережно втираючи його в ясна протягом 1–2 хвилин у ділянці ураження. Перед початком лікування всіх пацієнтів навчали



7832873132189752

методиці правильного застосування препарату, а перше самостійне нанесення виконували під контролем лікаря.

Ефективність лікування оцінювали через 30 та 90 діб після завершення лікування за клініко-пародонтологічними показниками, результатами молекулярно-біохімічних та імуноферментних досліджень.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА, ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З РЕЦЕПТОРНИМ АНТАГОНІСТОМ ІЛ-1 β

3.1 Оптимізація складу стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою)

Оптимізацію складу стоматологічного гелю з анакінрою було проведено із застосуванням методу поверхні відгуку (*Response Surface Methodology, RSM*) та плану Бокса–Бенкена (*Box–Behnken Design*).

Як незалежні фактори було обрано вміст трьох компонентів гелевої основи: натрію карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ), D-пантенолу та полісорбату 80 (Tween 80).

Для кожного фактора задавали відповідні рівні варіювання, наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Фактори та їх рівні, використані в дизайні експерименту стоматологічного гелю з анакінрою

Фактор	Рівні		
	Низький	Середній	Високий
Na-КМЦ, %	1	1,5	3
D-пантенол, %	1	3	5
Полісорбат 80, %	0,5	0,75	1,5

За результатами експериментальних робіт оцінено зміни фармацевтико-технологічних характеристик гелю залежно від співвідношення включених у дослідження компонентів. Отримані дані були використані для математичного моделювання та подальшого вибору оптимального складу лікарської форми. Повну матрицю експериментального

плану та результати проведеної оптимізації наведено в додатку Д (табл. Д.1, Д.2).

Було виготовлено 15 модельних композицій стоматологічного гелю, які відрізнялися співвідношенням компонентів. Після виготовлення гелю проводили первинну оцінку одержаних зразків. Однорідну гелеподібну консистенцію мали усі композиції; забарвлення варіювало від прозорого до світло-жовтого, без стороннього запаху.

Досліджено також кислотно-лужні характеристики 15 зразків: значення рН усіх знаходилися у вузькому діапазоні 6,4–6,6. Для стабілізації цього показника до рецептури вводили компоненти фосфатної буферної системи. При статистичному опрацюванні отриманих результатів значущого впливу варіювання концентрацій досліджуваних компонентів на рН не встановлено.

Таким чином, зміна співвідношення Na-КМЦ, D-пантенолу та полісорбату 80 у досліджуваних межах практично не позначалася на кислотно-лужних властивостях модельних композицій.

Реологічні характеристики, на відміну від рН, суттєво відрізнялися залежно від складу зразків; в'язкість одержаних композицій становила у межах 323,3–8475,1 мПа·с. Найнижчі значення в'язкості зафіксовано при вмісті Na-КМЦ 1 %: у цих композиціях в'язкість не перевищувала 390,2 мПа·с. При збільшенні концентрації Na-КМЦ до 3 % показник зростав і становив 3864,3–8475,1 мПа·с.

Результати дали підстави зробити висновок про виражену залежність в'язкості модельних композицій від вмісту Na-КМЦ. Збільшення концентрації цього компонента супроводжувалося формуванням більш в'язкої гелевої системи, що дало змогу визначити Na-КМЦ як один з основних факторів формування реологічних властивостей розроблюваної лікарської форми. Характер цієї залежності наведено на рис. 3.1.



7832873132189752

Повні результати для всіх 15 експериментальних композицій відповідно до матриці плану Бокса–Бенкена наведено в додатку Д (табл. Д.1).

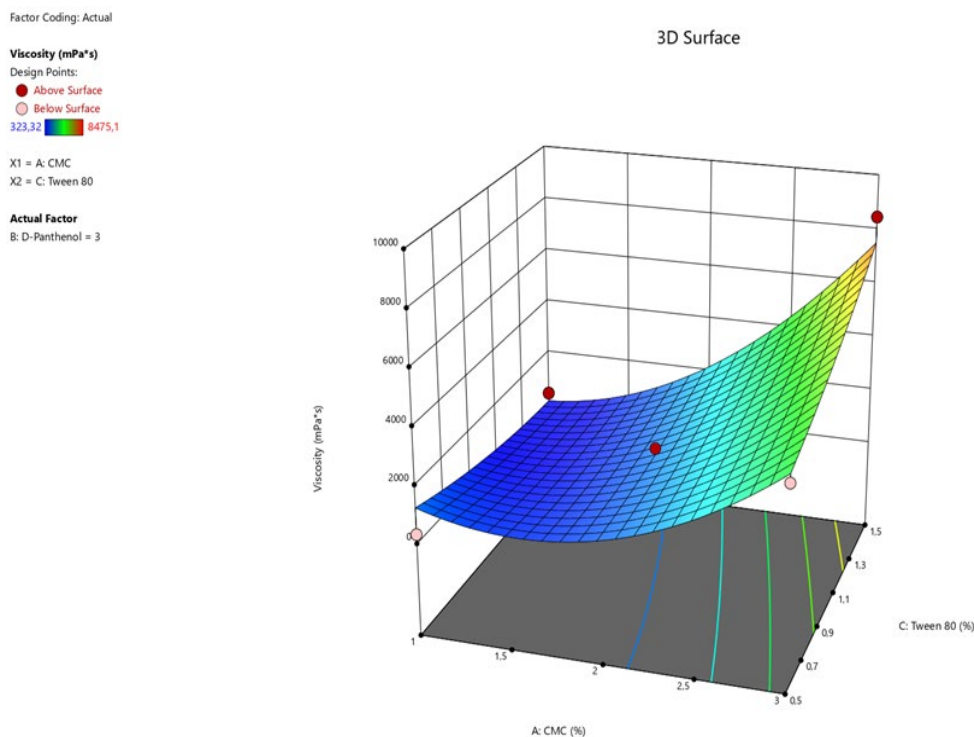


Рисунок 3.1 – Поверхня відгуку впливу Na-КМЦ та Твіну-80 на в'язкість стоматологічного гелю.

Поверхні відгуку, що характеризують вплив досліджуваних компонентів на основні показники модельних композицій, наведено в додатку Д (рис. Д.1–Д.4). Результати дисперсійного аналізу та оцінювання внеску окремих факторів у зміну в'язкості наведено в табл. Д.3, Д.4 додатка Д.

Оскільки для стоматологічної лікарської форми важливим є забезпечення достатнього контакту з поверхнею слизової оболонки порожнини рота, також оцінювали мукоадгезивні властивості модельних композицій. Встановили, що у досліджених зразках значення мукоадгезії становили від 5,4 Н до 11,5 Н, змінювалися залежно від співвідношення компонентів рецептури. Найменші рівні цього показника встановлено для



композицій із вмістом Na-КМЦ 1,0 %. Збільшення концентрації полімеру до 3,0 % супроводжувалося підвищенням мукоадгезії до 9,0–11,5 Н. Найвище значення, що отримане експериментально, – 11,5 Н; його встановлено для композиції, до складу якої входили 3,0 % Na-КМЦ, 3,0 % D-пантенолу та 1,5 % полісорбату 80 (рис. 3.2).

Таким чином, зміна вмісту Na-КМЦ позначалася одночасно на кількох характеристиках модельних композицій: в'язкості, формуванні гелевої структури та мукоадгезії.

Отримані результати враховували на наступному етапі математичної оптимізації складу стоматологічного гелю.

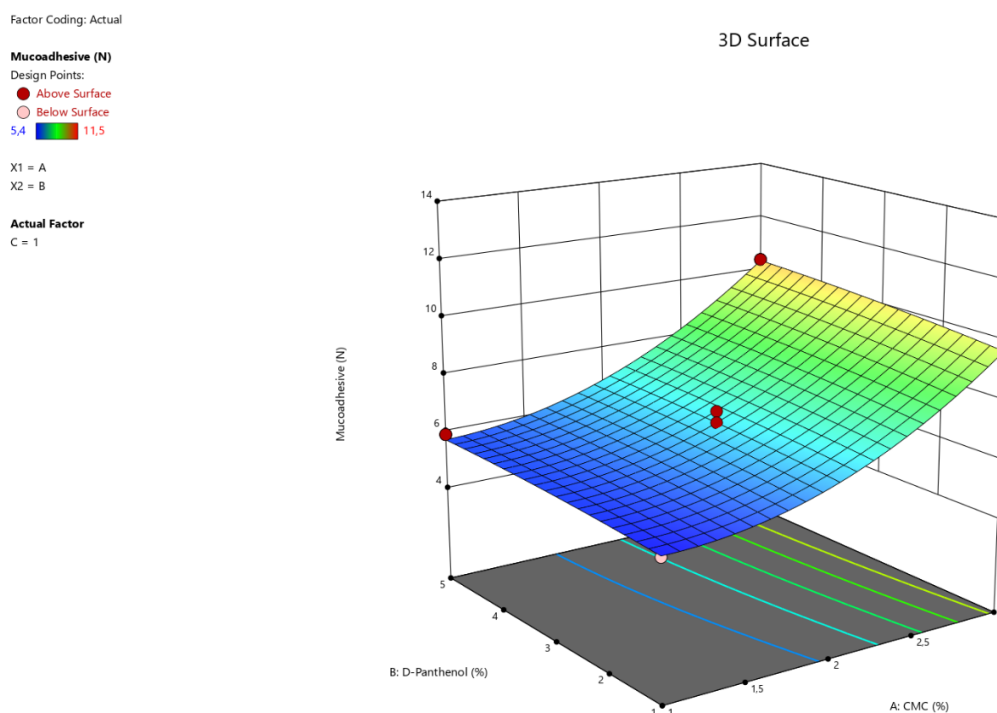


Рисунок 3.2 – Поверхня відгуку впливу Na-КМЦ та D-пантенолу на мукоадгезивні властивості стоматологічного гелю.

Отримані експериментальні дані показали, що зі збільшенням вмісту Na-КМЦ зростали в'язкість модельних композицій. Варіювання концентрацій D-пантенолу та полісорбату 80 також враховували при побудові математичної моделі та визначенні оптимального співвідношення

компонентів. Результати статистичного оцінювання впливу факторів рецептури на мукоадгезію наведено в додатку Д (табл. Д.2).

За результатами математичного моделювання було визначено кілька можливих комбінацій компонентів, які відповідали заданим критеріям оптимізації. Для порівняння отриманих варіантів використовували функцію бажаності. Найвище її значення – 0,987 – було отримано для складу № 1, і тому саме цей варіант обрали для подальшого фармацевтичного дослідження.

Інші обчислені варіанти оптимізованих рецептур наведено в додатку Д (табл. Д.2).

3.2 Фармацевтична характеристика оптимізованого стоматологічного гелю

Після визначення оптимального співвідношення компонентів стоматологічного гелю (анакінра – 1,0 %, Na-КМЦ – 3,0 %, D-пантенол – 5,0 %, полісорбат 80 – 1,5 %, бензалконію хлорид – 0,02 % та фосфатна буферна система – до 100 %) було проведено фармацевтико-технологічне оцінювання одержаної лікарської форми. Обрана композиція мала значення функції бажаності 0,987, а показник мукоадгезії становив 11,34 Н.

Оцінювали зовнішній вигляд, визначали рН, кінетичну стійкість, межу плинності та здатність структури до відновлення після механічного навантаження. Результати дослідження наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Фармацевтичні характеристики оптимізованого складу

Тип показника	Отримана характеристики
Зовнішній вигляд	Однорідний гель густої консистенції, жовтувато-білого кольору, без запаху
рН	$6,5500 \pm 0,0334$
Кінетична стійкість, H_k	0*
Межа плинності, Ра	$353,4000 \pm 4,2107$
Відновлення структури через 180 с, %	$\geq 85 \%$

Таким чином, за сукупністю результатів математичної оптимізації та подальшого фармацевтико-технологічного дослідження було визначено склад стоматологічного гелю, який характеризувався стабільним значенням рН, вираженими мукоадгезивними властивостями та здатністю структури до відновлення після механічного навантаження. Обрану композицію використовували на наступних етапах експериментального дослідження.

Одержана після оптимізації композиція являла собою однорідний гель густої консистенції жовтувато-білого кольору без вираженого запаху. Значення рН становило $6,55 \pm 0,03$, що дало змогу підтримувати необхідні фізико-хімічні характеристики лікарської форми. Межа плинності гелю дорівнювала $353,4 \pm 4,2$ Па; встановлено псевдопластичний характер течії.

Спостерігали поступове відновлення структури гелю після припинення механічного навантаження, що характеризувало його тиксотропні властивості. Через 10 с ступінь відновлення становив 69,5 %, через 30 с – 76,1 %, а через 180 с – 85,4 %. Таким чином, найбільш інтенсивне відновлення структури відбувалося протягом перших хвилин після припинення механічного впливу. Відповідні реологічні криві та графічні результати дослідження наведено в додатку Д (рис. Д.5–Д.10).

Встановлення текучості має значення для місцевої лікарської форми. Зменшення в'язкості під дією механічного навантаження полегшує розподілення гелю по поверхні слизової оболонки, а подальше відновлення його структури після припинення такого впливу сприяє збереженню гелеподібної консистенції в ділянці нанесення. У поєднанні з визначеними мукоадгезивними властивостями це створює передумови для утримання лікарської форми на поверхні слизової оболонки.

Окремо проводили статистичне оцінювання внеску досліджуваних компонентів рецептури у формування властивостей гелю. За результатами дисперсійного аналізу, математична модель для показника мукоадгезії була статистично значущою ($F = 17,10$; $p = 0,0030$). Серед включених до моделі факторів найбільш виражений вплив встановлено для концентрації Na-КМЦ

($F = 130,49$; $p < 0,0001$). Статистичної значущості також досягав квадратичний ефект фактора А ($F = 14,39$; $p = 0,0127$).

При цьому критерій невідповідності моделі (Lack of Fit) не досягав рівня статистичної значущості ($p = 0,2990$), що вказувало на відсутність статистично значущої невідповідності між побудованою моделлю та експериментальними даними. Повні результати математичної оптимізації складу наведено в додатку Д (табл. Д.2), а результати дисперсійного аналізу в'язкості та мукоадгезії – у табл. Д.4 і Д.5.

Отже, за результатами фармацевтико-технологічного дослідження, обрана композиція стоматологічного гелю мала рН $6,55 \pm 0,03$, межа плинності становила $353,4 \pm 4,2$ Па. Визначено псевдопластичний характер течії обраної композиції та її здатність до поступового відновлення структури після механічного навантаження. Математичне моделювання показало провідну роль концентрації Na-КМЦ у формуванні мукоадгезивних властивостей лікарської форми. Сукупність отриманих характеристик стала підставою для використання оптимізованого складу на наступних етапах експериментального дослідження.

3.3 Експериментальні дослідження з вивчення безпечності стоматологічного гелю

Після визначення оптимального складу стоматологічного гелю наступним етапом дослідження була оцінка його безпечності. Вивчали гостру токсичність, місцево-подразнювальну та алергізуючу дію розробленого гелю. Результати дослідження гострої токсичності наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати дослідження гострої токсичності стоматологічного гелю

Об'єм, мл/100 г	Доза анакінри, мг/кг	Кількість тварин	Загинуло	Вижило	Летальність, %
1,0	1	6	0	6	0



За результатами дослідження гострої токсичності, протягом визначеного періоду спостереження випадки загибелі експериментальних тварин не зареєстровані. У щурів також не виявлено значущих змін загального стану, поведінки та зовнішнього вигляду.

За даними, наведеними в таблиці 3.3, летальність становила 0 %. Відсутність загибелі тварин та клінічно помітних проявів токсичної дії враховано при оцінюванні токсикологічних характеристик досліджуваної лікарської форми. Відповідно до використаної в роботі класифікації, стоматологічний гель було віднесено до VI класу токсичності – практично нетоксичних речовин.

Дослідження можливості розвитку місцевої подразнювальної реакції при повторному контакті з препаратом, реалізоване методом багаторазового нанесення стоматологічного гелю, не виявило видимих ознак подразнення в ділянці аплікації. Стан досліджуваних тканин суттєво не відрізнявся від відповідних показників контрольних тварин.

Окрему увагу приділяли оцінюванню алергізуючих властивостей розробленого гелю. Протягом чотирьох тижнів було виконано 20 повторних аплікацій стоматологічного гелю. Упродовж періоду спостереження місцеві шкірні реакції у тварин дослідної групи не зареєстровані. Результат аплікаційної проби як у дослідній, так і в контрольній групі визначено як негативний (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Результати оцінки алергізуючої дії стоматологічного гелю

Групи n = 10	Визначення реакції	Оцінка	Опис реакції
Стоматологічний гель з анакінрою	Негативна	-	Видимі зміни в ділянці аплікації не виявлено
Контроль	Негативна	-	Видимі зміни в ділянці аплікації не виявлено



Крім місцевих проявів, оцінювали можливість розвитку системної реакції. Під час проведення провокаційної проби у тварин не зафіксовано клінічні ознаки анафілактичної реакції. Результати оцінювання за відповідною шкалою наведено в додатку Д (табл. Д.6). Розгорнуті дані спостереження щодо алергізуючої дії після курсу повторних аплікацій наведено в додатку Д (табл. Д.7).

Таким чином, розроблений стоматологічний гель з анакінрою характеризується стабільними фізико-хімічними показниками, високими мукоадгезивними властивостями, псевдопластичним типом течії та тиксотропністю. Проведені токсикологічні дослідження підтвердили відсутність гострої токсичності, місцево-подразнювальної та алергізуючої дії. Отримані результати свідчать про безпечність лікарської форми та дають підстави рекомендувати її для подальших експериментальних і клінічних досліджень.

Резюме

На основі методології поверхні відгуку та математичного планування експерименту Вох–Behnken науково обґрунтовано й оптимізовано склад стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β анакінрою. За результатами оцінювання впливу Na-КМЦ, D-пантенолу та Tween 80 на технологічні характеристики модельних композицій визначено оптимальну рецептуру гелю, що містить 1,0 % анакінри, 3,0 % Na-КМЦ, 5,0 % D-пантенолу, 1,5 % полісорбату-80, 0,02 % бензалконію хлориду та до 100 % фосфатного буферу. Обраний склад характеризувався найвищим показником функції бажаності – 0,987.

Методом дисперсійного аналізу встановлено визначальний вплив концентрації Na-КМЦ на формування гелевої структури, в'язкість і мукоадгезивні властивості лікарської форми. Статистичну значущість розробленої моделі підтверджено при $F = 17,10$ і $p = 0,0030$, а найбільший внесок серед досліджуваних факторів мав вміст Na-КМЦ ($F = 130,49$;



$p < 0,0001$). На підставі фармацевтично-технологічних досліджень встановлено, що оптимізований гель характеризується фізіологічним значенням рН $6,55 \pm 0,03$, мукоадгезією 11,34 Н, межею плинності $353,4 \pm 4,2$ Па, псевдопластичним типом течії та вираженими тиксотропними властивостями. Відновлення структури препарату через 180 секунд після механічного впливу становило 85,4 %, що підтверджує його здатність рівномірно розподілятися та тривало утримуватися на слизовій оболонці.

За результатами комплексу доклінічних фармако-токсикологічних досліджень доведено безпечність розробленої лікарської форми. Встановлено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії, а стоматологічний гель визначено до VI класу токсичності як практично нетоксичний. Отримані результати створюють фармацевтичне та доклінічне підґрунтя для подальшого експериментального і клінічного застосування стоматологічного гелю з анакінрою під час місцевої терапії запальних захворювань пародонта.

Матеріали, наведені у цьому розділі, висвітлено в наукових працях: [147–149].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З РЕЦЕПТОРНИМ АНТАГОНІСТОМ ІЛ-1 β (АНАКІНРОЮ) НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ІНДУКОВАНЕ ЗАПАЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЕ УРАЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ЩУРІВ

4.1 Обґрунтування експериментальної моделі запально-деструктивного ураження тканин пародонта у щурів

Для підтвердження формування експериментальної моделі запально-деструктивного ураження тканин пародонта проведено клінічне оцінювання стану тканин пародонта, а також визначено молекулярно-біохімічні показники системного запалення, оксидативного й нітрозативного стресу.

До завершення восьмого тижня у тварин контрольної групи сформувалася типова картина хронічного запального процесу в тканинах пародонта. Під час клінічного огляду визначено виражену гіперемію та набряк ясен, їх рихлість і кровоточивість, а також патологічну рухомість різців. Усі наведені ознаки зберігалися у тварин контрольної групи протягом наступних 30 діб спостереження без лікування, що свідчило про стабільність сформованого патологічного процесу.

Клінічні прояви супроводжувалися характерними молекулярно-біохімічними змінами. У крові щурів контрольної групи встановлено достовірне підвищення концентрацій основних медіаторів запалення – ІЛ-1 β , TNF- α та MMP-2, що свідчило про активацію прозапальної цитокінової відповіді.

Одночасно виявлено суттєве порушення антиоксидантної системи. Активність ГПх-4 зменшувалася на 65,5 %, Cu/Zn-СОД – на 37,4 %, концентрація відновленого глутатіону – на 52,5 %, тоді як вміст окисненого

глутатіону зростав на 132,0 % ($p < 0,05$), що свідчило про виснаження основних механізмів антиоксидантного захисту.

Розвиток оксидативного ушкодження супроводжувався активацією нітрозативного стресу. У контрольній групі концентрація нітротирозину збільшувалася у 4,3 раза, активність індукцибельної синтази оксиду азоту – у 2,3 раза, а рівень стабільних метаболітів оксиду азоту (ОАх) – на 78,4 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$).

Водночас встановлено компенсаторну активацію системи ендогенної цитопротекції, що проявлялася підвищенням концентрації БТШ70 на 140,0 % та ГІФ-1 α – на 47,3 % порівняно з інтактною групою.

Таким чином, застосована модель забезпечувала відтворення основних патогенетичних механізмів хронічного запально-деструктивного ураження тканин пародонта, які характеризувалися активацією прозапальної цитокінової відповіді, розвитком оксидативного та нітрозативного стресу, пригніченням антиоксидантного захисту та компенсаторною активацією системи ендогенної цитопротекції. Отримані результати підтвердили придатність моделі для подальшої доклінічної оцінки терапевтичної ефективності стоматологічного гелю з анакінрою.

4.2 Вплив стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) на прояви експериментального запально-деструктивного ураження пародонта, маркери запалення та показники ендогенної цитопротекції

Після завершення 30-добового курсу місцевого застосування стоматологічного гелю з анакінрою в дозі 1 мг/кг у тварин основної групи визначено суттєве зменшення клінічних проявів запального процесу. Практично повністю зникали гіперемія, набряк, кровоточивість і рихлість ясен, а також патологічна рухомість різців. Лише в одного щура зберігався незначний ціаноз ясен. У тварин групи порівняння, які отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕГПС) у дозі 250 мг/кг, також



спостерігали позитивну клінічну динаміку, однак менш виражену. Помірний набряк і рихлість ясен, ціаноз слизової оболонки, а також кровоточивість під час зондування зберігалися в окремих тварин.

Після завершення 30-добового курсу лікування та виведення тварин з експерименту проведено забір крові для визначення молекулярних маркерів запалення. За даними, наведеними у таблиці 4.2, місцеве застосування стоматологічного гелю з анакінрою пов'язане з достовірним зниженням концентрації ФНП- α – на 82,1 %, ІЛ-1 β – на 71,4 %, ММП-2 – на 65,0 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У тварин, які отримували ЕГПС, встановлено лише помірне зниження концентрації ФНП- α (на 36,3 %; $p < 0,05$), а рівні ІЛ-1 β та ММП-2 достовірно не змінювалися (табл. 4.1, 4.2). Отримані результати свідчать, що місцеве застосування анакінри забезпечує значно ефективніше пригнічення прозапальної цитокінової відповіді порівняно з ЕГПС.

Таблиця 4.1 – Молекулярні показники у щурів експериментальних груп ($M \pm m$)

Показники	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (МП) (n = 10)	Основна група (МП + анакінра) (n = 10)	Група порівняння (МП + ЕГПС) (n = 10)	p
ФНП- α , нг/мл	0,112 $\pm$ 0,053	0,907 $\pm$ 0,107	0,162 $\pm$ 0,012	0,577 $\pm$ 0,03	p ₁ – контрольна, порівняльна; p ₂ – основна, порівняльна; p ₃ – основна
ІЛ-1 β , нг/мл	0,130 $\pm$ 0,014	0,560 $\pm$ 0,109	0,160 $\pm$ 0,017	0,390 $\pm$ 0,06	p ₁ – контрольна, основна; p ₂ – основна
ММП-2, нг/мл	0,80 $\pm$ 0,078	16,3 $\pm$ 1,12	5,70 $\pm$ 0,52	14,00 $\pm$ 1,52	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна; p ₃ – основна

Примітка. МП – модель пародонтиту; ЕГПС – етилметилгідроксипіридину сукцинат; p₁ – статистична значущість відмінностей щодо інтактної групи; p₂ – щодо групи контролю; p₃ – щодо групи порівняння; відмінності статистично значущі при $p < 0,05$.



783287313218752

Таблиця 4.2 – Показники ендогенної цитопротекції у щурів експериментальних груп ($M \pm m$)

Показник и	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (МП) (n = 10)	Основна група (МП + анакінра) (n = 10)	Група порівняння (МП + ЕГПС) (n = 10)	p
БТШ70, нг/мл	17,4 ± 0,82	24,2 ± 1,32	39,4 ± 3,4	27,0 ± 4,1	p ₁ – контрольна; p ₂ – основна; p ₃ – основна
ГІФ-1α, пг/мл	1874,1 ± 121,1	2761,2 ± 117, 1	3922,3 ± 115, 2	3117,5 ± 112, 3	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна; p ₃ – основна

Примітка. МП – модель пародонтиту; ЕГПС – етилметилгідроксипіридину сукцинат; p₁ – статистична значущість відмінностей порівняно з інтактною групою; p₂ – порівняно з контрольною групою; p₃ – порівняно з групою порівняння; відмінності вважали статистично значущими при p < 0,05.

Поряд із пригніченням прозапальної відповіді місцеве застосування стоматологічного гелю з анакінрою супроводжувалося активацією механізмів ендогенної цитопротекції.

Після завершення лікування концентрація ГІФ-1α у тварин основної групи була на 42,0 % вищою порівняно з контрольною групою (p < 0,05), а концентрація БТШ70 збільшувалася на 62,8 % (p < 0,05). У групі ЕГПС вплив на систему ендогенної цитопротекції був менш вираженим: достовірного підвищення БТШ70 не встановлено, тоді як концентрація ГІФ-1α зростала лише незначно.

Таким чином, фармакологічне блокування рецепторів ІЛ-1β анакінрою не лише призводило до пригнічення системної запальної відповіді, але й активувало механізми ендогенної цитопротекції, що, ймовірно, є одним із ключових механізмів її пародонтопротекторної дії.

4.3 Вплив стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) на показники нітрозативного стресу, системи оксиду азоту та антиоксидантної системи в сироватці крові експериментальних щурів

Встановлено, що моделювання у щурів запально-деструктивних уражень тканин пародонта шляхом введення прооксидату та зв'язування кальцію за допомогою ЕДТА супроводжувалося розвитком характерних клінічних проявів: кровоточивості, гіперемії, ціанозу, набряку та рихлості ясен, рухомості зубів і формування пародонтальних дефектів. Одночасно спостерігали розвиток вираженого оксидативного стресу, що супроводжувався зниженням активності антиоксидантної системи (глутатіопероксидази та супероксиддисмутази) і порушенням функціонального стану системи оксиду азоту, яке проявлялося зниженням експресії eCOA та підвищенням експресії індукцибельної синтази оксиду азоту.

Виражений терапевтичний ефект у щурів запально-деструктивних уражень тканин пародонта, які отримували стоматологічний гель з анакінрою у дозі 1,0 мг/кг, проявлявся зменшенням глибини зондування кісткового дефекту, практично повним усуненням кровоточивості, набряку та рихлості ясен, а також відсутністю патологічної рухомості зубів. Встановлено достовірне зниження показників оксидативного й нітрозативного стресу, підвищення активності антиоксидантних ферментів та концентрації ендогенних водорозчинних антиоксидантів. Отримані результати свідчать про виражену антиоксидантну дію стоматологічного гелю з анакінрою та підтверджують перспективність його застосування для патогенетично обґрунтованої терапії хронічного генералізованого пародонтиту (табл. 4.3).



7832873132189752

Таблиця 4.3 – Показники нітрозативного стресу та антиоксидантної системи крові експериментальних щурів ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (МП) (n = 10)	Основна група (МП + анакінра) (n = 10)	Група порівняння (МП + ЕГПС) (n = 10)	p
Нітротирозин, нг/мл	50,5 ± 3,7	217,7 ± 15,2	97,5 ± 5,77	167,5 ± 9,7	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна, порівняльна; p ₃ – основна
iCOA, нг/мл	32,7 ± 2,55	76,4 ± 5,12 ¹	47,5 ± 4,16*	72,3 ± 5,45	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна; p ₃ – основна
ГП-4, пг/мл	48,7 ± 2,33	17,7 ± 1,28 ¹	28,4 ± 1,82	21,8 ± 2,02	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна; p ₃ – незначущо
Су/Zп-СОД, пг/мл	88,5 ± 7,44	55,4 ± 3,4	72,7 ± 6,44	62,8 ± 4,52	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна; p ₃ – незначущо

Примітка. МП – модель пародонтиту; ЕГПС – етилметилгідроксипіридину сукцинат; p₁ – статистична значущість відмінностей порівняно з інтактною групою; p₂ – порівняно з контрольною групою; p₃ – порівняно з групою порівняння; відмінності визначали як статистично вірогідні при p < 0,05.

Після завершення 30-добового курсу лікування та виведення тварин з експерименту встановлено, що місцеве застосування стоматологічного гелю з анакінрою сприяло нормалізації показників системи оксиду азоту та відновленню антиоксидантного захисту. Концентрація нітротирозину у крові тварин основної групи була нижчою на 55,2 % порівняно з контрольною

групою ($p < 0,05$). Одночасно активність Cu/Zn-СОД підвищувалася на 31,2 % ($p < 0,05$), що свідчило про відновлення ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Поряд із цим встановлено позитивні зміни глутатіонової ланки антиоксидантного захисту. Концентрація ГП-4 у тварин, які отримували стоматологічний гель з анакінрою, була на 60,4 % вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Це супроводжувалося підвищенням концентрації відновленого глутатіону (ВГ) на 63,0 % та зниженням концентрації окисненого глутатіону (ОГ) на 28,2 % ($p < 0,05$), що свідчило про відновлення прооксидантно-антиоксидантного балансу.

Місцеве застосування анакінри також сприяло нормалізації показників системи оксиду азоту. У тварин основної групи концентрація індукцибельної синтази оксиду азоту (іСОА) зменшувалася на 37,8 %, а концентрація стабільних метаболітів оксиду азоту (NOx) – на 30,5 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчило про зменшення вираженості нітрозативного стресу (табл. 4.4). У тварин групи порівняння, які отримували ЕГПС, також визначено позитивні зміни досліджуваних показників. Встановлено зниження концентрації нітротирозину та підвищення концентрації відновленого глутатіону (ВГ) ($p < 0,05$), однак за ступенем впливу на показники нітрозативного стресу та антиоксидантного захисту ЕГПС поступався стоматологічному гелю з анакінрою ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4 – Показники глутатіонової системи та метаболітів оксиду азоту у крові експериментальних щурів ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Інтактна група (n = 10)	Контрольна група (МП) (n = 10)	Основна група (МП + анакінра) (n = 10)	Група порівняння (МП + ЕГПС) (n = 10)	p
1	2	3	4	5	6
ОАх, мкмоль/л	$6,5 \pm 0,47$	$11,2 \pm 1,2$	$7,8 \pm 0,7$	$10,4 \pm 1,7$	p_1 – контрольна, основна; p_2 – основна



783287313218752

Продовження таблиці 4.4					
1	2	3	4	5	6
ВГ, мкмоль/л	678,5 ± 45,0	321,8 ± 21,2	524,5 ± 32,5	419,4 ± 21,4	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна, порівняльна; p ₃ – основна
ВОГ, мкмоль/л	38,1 ± 2,8	88,5 ± 6,28	63,5 ± 4,2	77,1 ± 5,2	p ₁ – контрольна, основна, порівняльна; p ₂ – основна; p ₃ – основна

Примітка. МП – модель пародонтиту; ЕГПС – етилметилгідроксипіридину сукцинат; p₁ – статистична значущість відмінностей порівняно з інтактною групою; p₂ – порівняно з контрольною групою; p₃ – порівняно з групою порівняння; відмінності визначено як статистично вірогідні при p < 0,05.

Отримані результати свідчать, що стоматологічний гель з анакінрою має виражені антиоксидантні властивості, які можуть бути одним із механізмів його пародонтопротекторної дії.

Резюме

На основі комплексного клінічного та молекулярно-біохімічного дослідження обґрунтовано придатність експериментально індукованої моделі запально-деструктивного ураження тканин пародонта для доклінічного оцінювання пародонтопротекторної дії лікарських засобів. Встановлено, що сформований патологічний процес відтворює основні патогенетичні складові генералізованого пародонтиту: прозапальну цитокінову відповідь, оксидативний і нітрозативний стрес, виснаження антиоксидантного захисту та компенсаторну активацію механізмів ендогенної цитопротекції.

Методом експериментального моделювання вперше визначено комплексний вплив місцевого застосування стоматологічного гелю з анакінрою на клінічні прояви та молекулярні механізми запально-деструктивного ураження пародонта. Після 30-добового лікування

встановлено практично повне усунення гіперемії, набряку, кровоточивості й рихлості ясен, а також патологічної рухомості зубів. Протизапальна дія гелю підтверджувалася зниженням концентрації ФНП- α на 82,1%, ІЛ-1 β – на 71,4 % і ММП-2 – на 65,0 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

На основі визначення ГІФ-1 α і БТШ-70 розширено уявлення про механізми пародонтопротекторної дії анакінри. Встановлено, що блокування рецепторів ІЛ-1 β не лише пригнічує прозапальну відповідь, але й активує ендогенні механізми цитопротекції, про що свідчило підвищення концентрації ГІФ-1 α на 42,0 % та БТШ-70 на 62,8 % ($p < 0,05$).

За результатами дослідження показників глутатіонової системи та ферментативної ланки антиоксидантного захисту доведено антиоксидантну дію стоматологічного гелю з анакінрою. Його застосування забезпечувало підвищення активності ГП-4 на 60,4 %, Cu/Zn-СОД – на 31,2 % і концентрації відновленого глутатіону – на 63,0 %, а також зниження вмісту окисненого глутатіону на 28,2 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Методом оцінювання показників системи оксиду азоту встановлено здатність місцевого застосування анакінри зменшувати нітрозативний стрес: концентрація нітротирозину знижувалася на 55,2 %, активність індукцибельної синтази оксиду азоту – на 37,8 %, а сумарний вміст стабільних метаболітів оксиду азоту – на 30,5 % ($p < 0,05$).

Отже, експериментально обґрунтовано новий напрям патогенетичної місцевої терапії запально-деструктивних захворювань пародонта шляхом рецепторного блокування ІЛ-1 β . Встановлено, що дія стоматологічного гелю з анакінрою реалізується через взаємопов'язані протизапальні, антиоксидантні, антинітрозативні та цитопротекторні механізми і є більш вираженою порівняно із застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Матеріали, наведені у цьому розділі, висвітлено в наукових працях: [150–154].

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІЛ-1 β У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

5.1 Клінічна ефективність комплексного лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом

5.1.1 Вихідна характеристика клініко-пародонтологічних показників досліджуваних груп

Дослідження проведено за участю 87 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості. Усі пацієнти відповідали критеріям залучення за віком, ступенем тяжкості, відсутністю системних захворювань. На початку дослідження встановлено вихідні значення основних пародонтальних індексів: глибини пародонтальних кишень (ГПК), індексу кровоточивості ясен (ІК), індексу гігієни (ГІ), індексів ПІР та ІРЗ. Дослідження дало змогу оцінити тяжкість ураження пародонта та ефективність проведеного лікування.

Проведений аналіз глибини пародонтальних кишень показав, що у пацієнтів значення індексу ГПК перебували в інтервалі 3,1–4,9 мм. Мінімальне значення (3,1 мм) та максимальне (4,9 мм) значення індексу були встановлені у 4 (по 2) пацієнтів (4,6 %). Розподіл отриманих даних показав, значення ГПК у 18,4 % ($n = 16$) пацієнтів становило у межах 3,1–3,5 мм, у 56,3 % ($n = 49$) – у межах 3,6–4,0 мм, у 27,0 % ($n = 18$) – 4,1–4,5 мм, тоді як у 4,6 % ($n = 4$) пацієнтів значення перевищували 4,5 мм.

Переважали значення ГПК (3,6–4,0 мм), що відповідає II ступеню тяжкості пародонтиту – у 56,3 % ($n = 49$) випадків (рис. 5.1).

Середні значення індексу ГПК у досліджуваних групах статистично достовірно не відрізнялися та становили: у I групі – $3,76 \pm 0,66$ мм, у II групі – $3,89 \pm 0,11$ мм, у III групі – $3,84 \pm 0,12$ мм ($p > 0,05$), що свідчило про зіставність груп за ступенем ураження тканин пародонта на початку лікування.

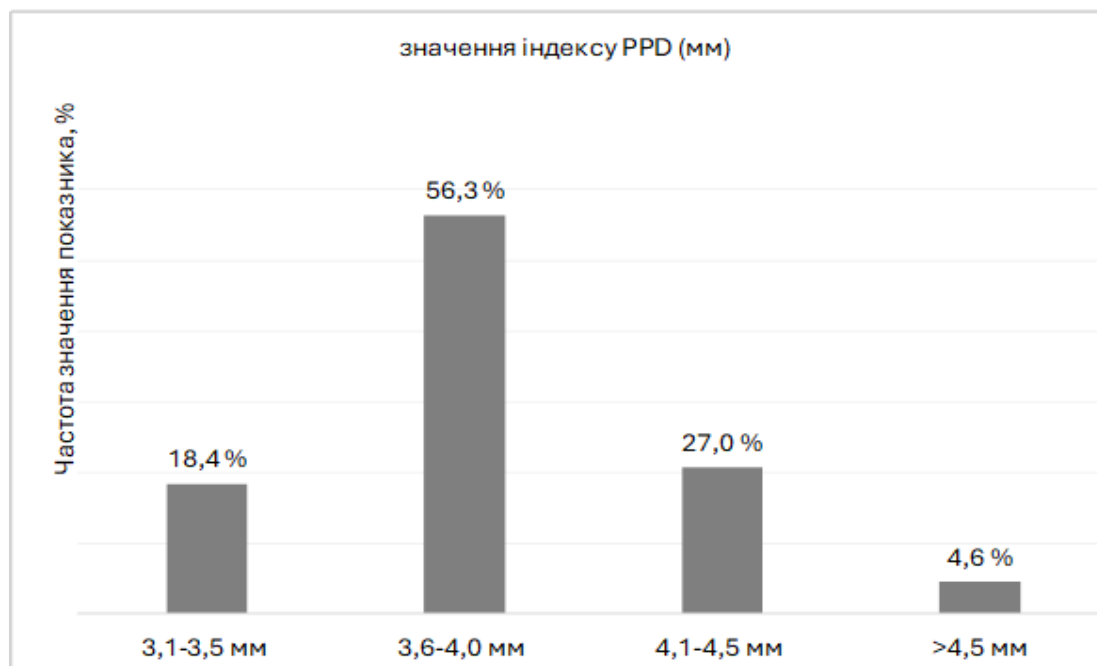


Рисунок 5.1 – Розподіл значень глибини пародонтальних кишень (ГПК) у пацієнтів досліджуваної вибірки до початку лікування.

Середнє значення індексу кровоточивості ясен (ІК) відповідало середньому ступеню хронічного генералізованого пародонтиту та становило $1,66 \pm 0,12$ бала. Мінімальне значення індексу складало 1,32 бала, максимальне – 1,94 бала, що встановлені в поодиноких випадках – по 2,3 % ($n = 2$) пацієнтів. У 58,6 % ($n = 51$) пацієнтів значення ІК перебували в інтервалі 1,50–1,75 бала, тоді як у 34,5 % ($n = 30$) випадків – у межах 1,76–1,90 бала. Значення менше ніж 1,50 бала зафіксовано у 4,6 % ($n = 4$) пацієнтів.

Значення індексу в інтервалі 1,50–1,75 бала одержано у 58,6 % пацієнтів ($n = 51$), що відповідало помірно вираженій кровоточивості ясен і



підтверджувало наявність хронічного запального процесу в тканинах пародонта (рис. 5.2).

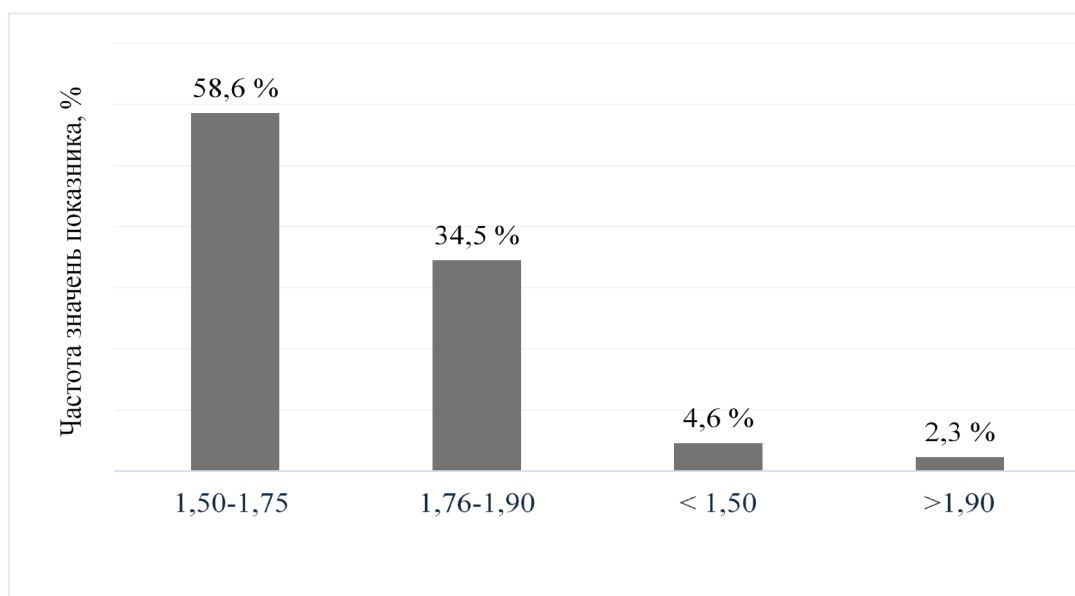


Рисунок 5.2 – Розподіл значень індексу кровоточивості (ІК) у пацієнтів досліджуваної вибірки до початку лікування.

Таким чином, у більшості пацієнтів реєстрували помірно виражену кровоточивість ясен, що відповідало II ступеню тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту.

Індекс гігієни (ГІ) в обстежених пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом мав значення в діапазоні 2,02–3,18 бала, що характеризувало незадовільний стан гігієни порожнини рота та відповідало середньому ступеню тяжкості захворювання. Мінімальне значення 2,02 бала встановлено у 4,6 % ($n = 4$) пацієнтів, максимальне – 3,18 бала – у 5,7 % ($n = 5$). У 57,5 % ($n = 50$) пацієнтів значення індексу перебували в межах 2,41–2,85 бала, тоді як у 32,2 % ($n = 28$) – у межах 2,86–3,05 бала (рис. 5.3)

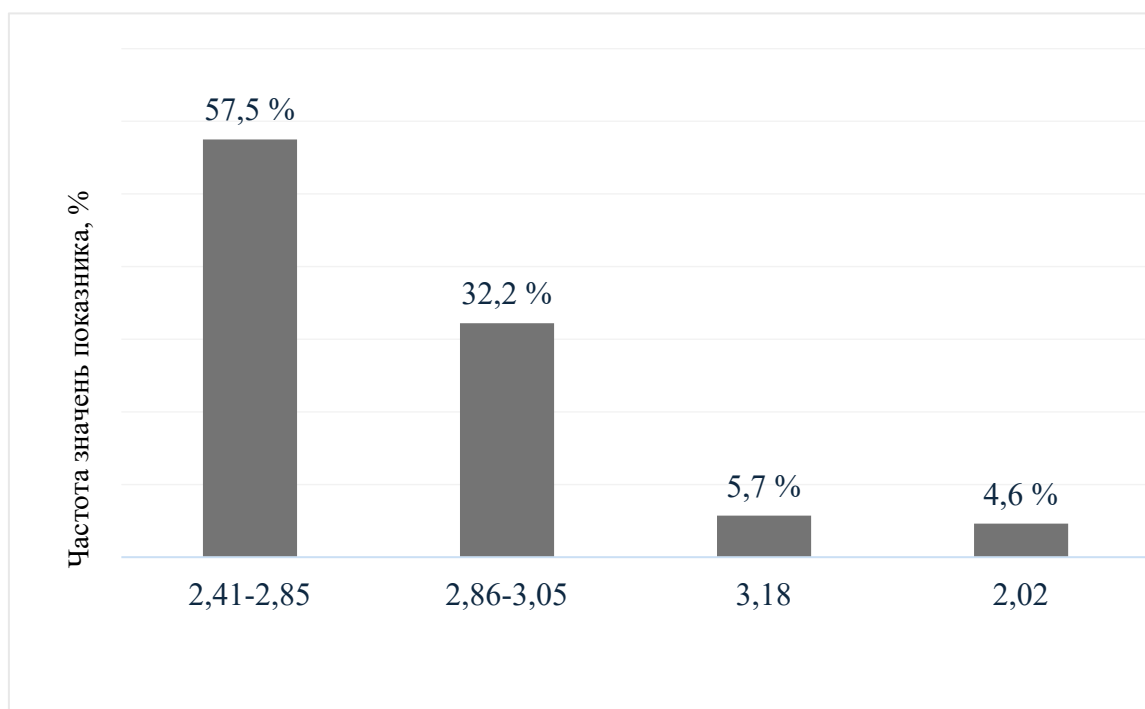


Рисунок 5.3 – Розподіл значень індексу гігієни (ГІ) у пацієнтів досліджуваної вибірки до початку лікування.

У майже половини пацієнтів значення індексу ГІ відповідали інтервалу 2,4–2,9 бала; отримані результати свідчили про незадовільний стан гігієни порожнини рота.

Значення індексу ПІР у 55,2 % ($n = 48$) пацієнтів знаходилося у межах 3,6–4,1 бала, у 29,9 % ($n = 26$) – 4,2–4,5 бала, що відповідало середньому ступеню тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту (рис. 5.4). Мінімальне значення – 2,9 бала – встановлено у 4,6 % ($n = 4$) обстежених; максимальне – 4,9 бала – у 5,7 % випадків ($n = 5$).

За індексом рухомості зубів (ІРЗ) у більшості пацієнтів визначено І ступінь патологічної рухомості. У 58,6 % ($n = 51$) пацієнтів значення індексу перебували у межах 0,7–1,0 бала, тоді як у 27,6 % ($n = 24$) – у межах 1,1–1,3 бала, що відповідало середньому ступеню тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту.

Мінімальне значення індексу (0,4 бала) було встановлено у 6,9 % ($n = 6$) пацієнтів, максимальне – 1,6 бала – у 4,6 % ($n = 4$). Переважали помірно виражені значення індексу: у 58,6 % випадків ($n = 51$) показники

перебували в межах 0,7–1,0 бала, тоді як значення 1,1–1,3 бала встановлено у 27,6 % ($n = 24$) пацієнтів.

Оцінка вираженості запалення ясен у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом показала, що значення індексу ПМА перебували в межах 48,0–72,0 %. Мінімальне значення індексу – 48,0 % – було встановлено у 6,9 % ($n = 6$) пацієнтів, максимальне – 72,0 % – у 4,6 % ($n = 4$).

У 57,5 % ($n = 50$) пацієнтів значення індексу відповідали інтервалу 52,0–64,0 %, а у 31,0 % ($n = 27$) – у межах 65,0–70,0 %. Отримані дані свідчили про виражений характер запального процесу у більшості пацієнтів, що вказувало на активний перебіг захворювання. Високі значення ПМА узгоджувалися з даними інших клініко-пародонтологічних індексів (ГПК, ІК, ГІ), що підтверджувало комплексний характер ураження тканин пародонта в обстежених пацієнтів.

У більшості пацієнтів переважали проміжні та високі значення клініко-пародонтологічних індексів. За показниками глибини пародонтальних кишень (ГПК) ($p_1 = 0,31$; $p_2 = 0,22$; $p_3 = 0,63$), індексу гігієни (ГІ) ($p_1 = 0,54$; $p_2 = 0,76$; $p_3 = 0,60$), індексу ПІР ($p_1 = 0,47$; $p_2 = 0,66$; $p_3 = 0,50$), ІРЗ ($p_1 = 0,28$; $p_2 = 0,51$; $p_3 = 0,13$), індексу ПМА ($p_1 = 0,55$; $p_2 = 0,14$; $p_3 = 0,61$) статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (усі $p > 0,05$). Виняток становив індекс ІК, щодо якого встановлено вірогідні відмінності між II та III групою ($p_2 = 0,03$); однак це не порушувало загальної клінічної зіставності груп.

У таблиці 5.1 наведено середні значення ключових індексів, що використовують для оцінки стану пародонта, у групах дослідження до початку лікування.

Таблиця 5.1 – Середні значення клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів досліджуваної вибірки на початку лікування ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювання	Група дослідження			P
	I група (контроль) БЛ (n = 34)	II група (основна) БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння) БЛ+ХС-ЦС (n = 22)	
ГПК, мм	3,76 $\pm$ 0,66	3,89 $\pm$ 0,28	3,84 $\pm$ 0,3	p ₁ = 0,31 p ₂ = 0,22 p ₃ = 0,63
ІК, бали	1,64 $\pm$ 0,28	1,66 $\pm$ 0,15	1,69 $\pm$ 0,17	p ₁ = 0,71 p ₂ = 0,03 p ₃ = 0,52
ГІ, бали	2,60 $\pm$ 0,45	2,67 $\pm$ 0,22	2,66 $\pm$ 0,21	p ₁ = 0,54 p ₂ = 0,76 p ₃ = 0,60
Індекс ПІР, бали	3,85 $\pm$ 0,68	3,97 $\pm$ 0,24	3,96 $\pm$ 0,25	p ₁ = 0,47 p ₂ = 0,66 p ₃ = 0,50
ІРЗ, ступінь	0,88 $\pm$ 0,21	0,93 $\pm$ 0,20	0,91 $\pm$ 0,18	p ₁ = 0,28 p ₂ = 0,51 p ₃ = 0,13
ПМА, %	34,82 $\pm$ 6,72	33,65 $\pm$ 5,2	35,74 $\pm$ 5,1	p ₁ = 0,55 p ₂ = 0,14 p ₃ = 0,61

Примітка. БЛ – базове лікування; p₁ – відмінності між I та II групами; p₂ – відмінності між II та III групами; p₃ – відмінності між I та III групами. Відмінності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

Згідно з даними таблиці 5.1, за показниками глибини пародонтальних кишень (ГПК) (p₁ = 0,31; p₂ = 0,22; p₃ = 0,63), індексу гігієни (ГІ) (p₁ = 0,54; p₂ = 0,76; p₃ = 0,60) та індексу ПІР (p₁ = 0,47; p₂ = 0,66; p₃ = 0,50) статистично значущих відмінностей між групами не виявлено.

За індексами кровоточивості (ІК) відмінності між II та III групами були статистично значущими (p₂ = 0,03). Однак на фоні відсутності системних відмінностей за більшістю інших параметрів, відносна зіставність загальної вибірки зберігалася.

Таким чином, отримані показники вказують на клінічну однорідність вибірки за основними параметрами та більшістю показників ступеня ураження пародонта. Такі дані дали змогу провести коректне порівняльне оцінювання ефективності методів лікування. Більша вираженість індексу

рухомості зубів і кровоточивості ясен недостатня для впливу на об'єктивність кінцевих результатів дослідження.

5.1.2 Динаміка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів І групи після комплексного лікування

Динаміку змін пародонтальних індексів у пацієнтів І групи, які отримували лише базове комплексне лікування, наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2 – Динаміка змін клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів І групи ($n = 34$) у різні терміни спостереження ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювання	Терміни дослідження			p
	До початку лікування	30 доба	90 доба	
ГПК, мм	$3,76 \pm 0,66$	$3,41 \pm 0,54$	$3,09 \pm 0,58$	$p_1 < 0,0100$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
ІК, бали	$1,64 \pm 0,28$	$1,52 \pm 0,26$	$1,42 \pm 0,24$	$p_1 > 0,053$ $p_2 > 0,017$ $p_3 < 0,0010$
ГІ, бали	$2,60 \pm 0,45$	$2,25 \pm 0,36$	$1,89 \pm 0,31$	$p_1 < 0,0010$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0100$
Індекс ПІР, бали	$3,85 \pm 0,68$	$3,60 \pm 0,52$	$3,20 \pm 0,47$	$p_1 < 0,0100$ $p_2 < 0,0500$ $p_3 < 0,0001$
ІРЗ, бали	$0,88 \pm 0,21$	$0,74 \pm 0,20$	$0,61 \pm 0,18$	$p_1 < 0,0100$ $p_2 < 0,0100$ $p_3 < 0,0001$
ПМА, %	$34,82 \pm 6,72$	$32,45 \pm 5,21$	$26,46 \pm 4,87$	$p_1 > 0,053$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$

Примітка. p_1 – різниця між показниками до лікування та на 30-ту добу; p_2 – між показниками на 30-ту та 90-ту добу; p_3 – до лікування та на 90-ту добу. Відмінності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

За даними, що наведено в таблиці 5.2, що індекс ГПК через 30 діб після комплексного лікування зменшився з $3,76 \pm 0,66$ мм до $3,41 \pm 0,54$ мм. Різниця становила 0,35 мм, або 9,3 %. Індекс ГІ зменшився з $2,60 \pm 0,45$ бала до $2,25 \pm 0,12$ бала, тобто на 0,35 бала, або 13,5 %. Зміни ПМА також мали

позитивну динаміку: з $34,82 \pm 6,72$ % до $32,45 \pm 5,21$ %, тобто на 2,37 відсоткового пункта, або 6,8 % від вихідного рівня. Менш вираженими були зміни ІК: з $1,64 \pm 0,28$ бала до $1,52 \pm 0,26$ бала, тобто на 0,12 бала, або 7,3 %. Індекс ІРЗ зменшився з $0,88 \pm 0,21$ до $0,74 \pm 0,20$ бала – на 0,14 бала, або 15,9 %. Індекс ПІР знизився з $3,85 \pm 0,68$ бала до $3,60 \pm 0,52$ бала, тобто на 0,25 бала, або 6,5 %.

На 90 добу середнє значення ГПК становило $3,09 \pm 0,58$ мм, що відповідало зниженню на 0,67 мм, або 17,8 % від вихідного рівня. Індекс ГІ був в межах $1,89 \pm 0,31$ бала, що відповідало загальному зниженню на 0,71 бала, або 27,3 % від початкового рівня. ПМА знизився до $26,46 \pm 4,87$ %, на 8,36 відсоткового пункта, або 24,0 % від вихідного рівня; ІК – на 0,22 бала, або 13,4 % від вихідного рівня. ІРЗ становив $0,61 \pm 0,18$ бала, що відповідало зниженню на 0,27 бала, або 30,7 % від початкового рівня. Індекс ПІР становив $3,20 \pm 0,47$ бала, що відповідало зниженню на 0,65 бала, або 16,9 % від вихідного рівня (рис. 5.4).

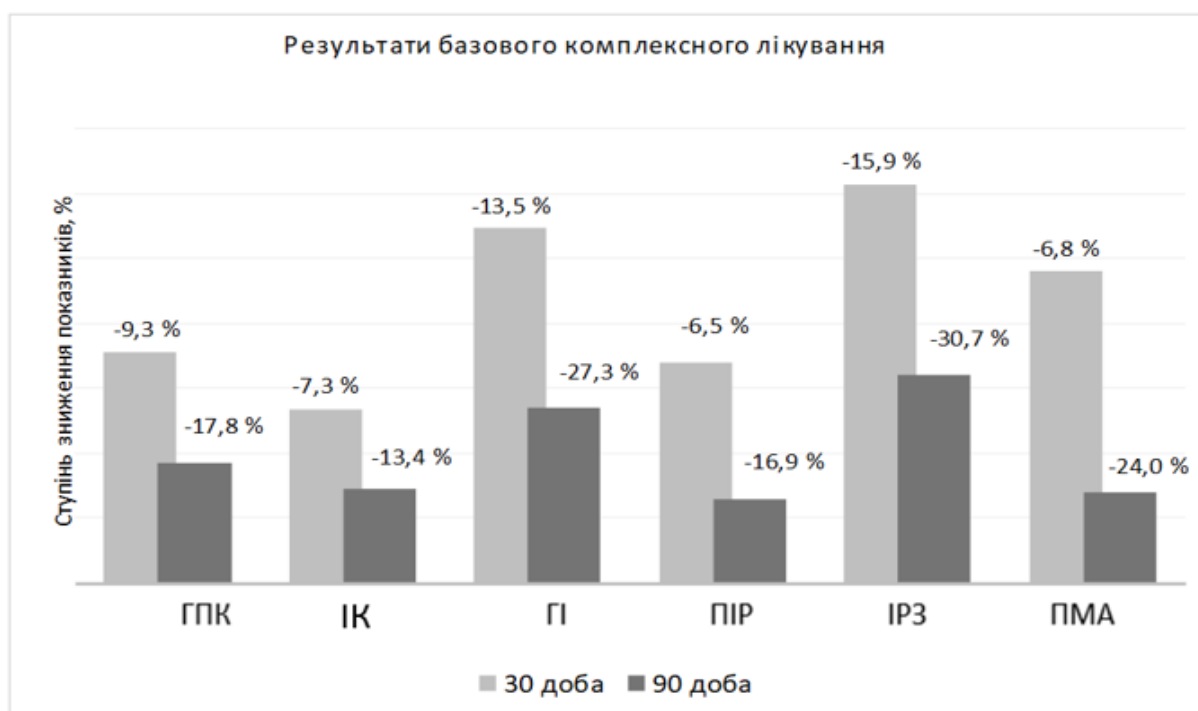


Рисунок 5.4 – Динаміка (%) клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів І групи після комплексного лікування.

За даними, що наведені на рисунку 5.4, упродовж перших 30 діб після завершення лікування відбувалося поступове зниження основних клініко-пародонтологічних показників: ГПК – на 9,3 %, ІК – на 7,3 %, ГІ – на 13,5 %, індексу ППР – на 6,5 %, ІРЗ з на 15,9 %, ПМА – на 6,8 %.

На 90-ту добу після лікування позитивна динаміка показників зберігалася та ставала більш вираженою. Загальне зниження показників щодо вихідного рівня становило: ГПК – 17,8 %, ІК – 13,4 %, ГІ – 27,3 %, індексу ППР – 16,9 %, ІРЗ – 30,7 %, ПМА – 24,0 %.

Достовірні позитивні зміни після лікування спостерігали за більшістю клініко-пародонтологічних показників. Покращення пародонтального статусу за показником ГПК визначено вже на 30-ту добу після лікування ($p < 0,001$) з подальшим достовірним зниженням на 90-ту добу ($p_2, p_3 < 0,05$).

Покращення стану мікроциркуляторної системи ясен клінічно проявлялося зменшенням кровоточивості, що супроводжувалося зниженням індексу ІК і на 30-ту, і на 90-ту добу після завершення терапії.

5.1.3 Динаміка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів II групи після комплексного лікування

Динаміка змін пародонтальних індексів у пацієнтів II групи з додатковим місцевим використанням анакінри наведена у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 – Динаміка змін клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів II групи ($n = 31$) у різні терміни спостереження ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювання	Терміни дослідження			p
	До початку лікування	30 доба	90 доба	
1	2	3	4	5
ГПК, мм	$3,89 \pm 0,28$	$2,80 \pm 0,22$	$1,99 \pm 0,16$	$p_1 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ІК, бали	$1,66 \pm 0,15$	$1,29 \pm 0,13$	$1,16 \pm 0,11$	$p_1 = 0,026$ $p_2 = 0,041$ $p_3 < 0,001$



Продовження таблиці 5.3				
1	2	3	4	5
ГІ, бали	$2,67 \pm 0,22$	$1,45 \pm 0,17$	$1,24 \pm 0,15$	$p_1 < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Індекс ПІР, бали	$3,97 \pm 0,24$	$3,78 \pm 0,21$	$2,99 \pm 0,18$	$p_1 = 0,047$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ІРЗ, бали	$0,93 \pm 0,20$	$0,49 \pm 0,14$	$0,32 \pm 0,11$	$p_1 = 0,008$ $p_2 = 0,004$ $p_3 < 0,001$
ПМА, %	$33,65 \pm 5,2$	$29,84 \pm 4,12$	$14,32 \pm 2,85$	$p_1 = 0,041$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примітка. p_1 – різниця між показниками до лікування та на 30-ту добу; p_2 – між показниками на 30-ту та 90-ту добу; p_3 – до лікування та на 90-ту добу. Відмінності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

Через 30 діб після завершення лікування спостерігали зменшення набряку та інфільтрації тканин ясен. Середнє значення ГПК зменшилося з $3,89 \pm 0,28$ мм до $2,80 \pm 0,22$ мм (редукція показника становила 1,09 мм; 28,0 %). На 90-ту добу після завершення курсу терапії середнє значення ГПК знизилося ще на 0,81 мм (28,9 %) від показника, зафіксованого на 30-ту добу спостереження після лікування, становлячи $1,99 \pm 0,16$ мм.

Стабілізацію капілярної системи пародонта оцінено за індексом кровоточивості (ІК): на 30-ту добу після завершення комплексного лікування встановлено його зниження на 0,37 бала (22,3 %), а на 90-ту добу – на 0,50 бала (30,1 %) від початкового значення та на 0,13 бала (10,1 %) від значення на 30-ту добу спостереження.

Також після лікування покращився стан гігієни порожнини рота; на 30-ту добу після лікування зниження індексу ГІ становило 1,43 бала (45,7 %), на 90-ту добу – 1,22 бала (53,5 %).

Клінічне покращення стану пародонта після лікування призвело до зменшення у пацієнтів II групи індексу ПІР (на 4,8 % через 30 діб та 24,7 % через 90 діб), ІРЗ (на 47,3 % через 30 діб та 65,6 % через 90 діб), індексу ПМА (на 11,3 % через 30 діб та 57,4 % – через 90 діб) (рис. 5.5).

Результати, наведені на рисунку 5.5, демонструють, що після завершення комплексної терапії ключові клінічні показники стану пародонта у пацієнтів II групи зазнавали виражених позитивних змін вже протягом 30 днів після лікування. Найбільш швидка позитивна динаміка була встановлена при дослідженні глибини пародонтальних кишень (ГПК), ступеня індексу кровоточивості (ІК), індексу гігієни (ГІ), що безпосередньо характеризують вираженість запалення в пародонті.

Щодо індексів ІК та ГІ треба зазначити, що основні позитивні зміни цих показників відбувалися саме у перші 30 днів після завершення лікування. Так, індекс ІК знизився на 22,3 % у період до 30 доби, тоді як додаткове зниження між 30-ю та 90-ю добою становило лише 10,1 %. Аналогічно індекс ГІ зменшився на 45,7 % протягом перших 30 днів після лікування, а подальша позитивна динаміка до 90-ї доби становила 7,8 %.



Рисунок 5.5 – Динаміка змін (%) клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів II групи після комплексного лікування.

Індекси комплексної оцінки стану пародонта: індекс ПІР, ІРЗ та індекс ПМА – зазнавали основних позитивних змін після 30-ї доби з часу завершення терапії. Так, зменшення індексу ПІР на 30-ту добу становило 4,8 %, а на 90-ту добу – 24,7 %, що вказувало на поступове відновлення функціонального стану тканин пародонта після завершення активної фази запалення. Індекс рухомості зубів (ІРЗ) на 30-ту добу зменшився на 47,3 %, а на 90-ту добу – на 65,6 %.

Найбільш виражена відстрочена позитивна динаміка була характерна для індексу ПМА: через 30 діб значення індексу зменшилося на 11,3 %, а на 90-ту добу – на 57,4 %, що вказувало на подальше пригнічення запальної реакції та стабілізацію стану тканин пародонта у більш пізні терміни спостереження.

Отримані результати дають підстави припустити, що терапевтичний ефект від місцевого застосування анакінри реалізувався у дві послідовні фази. Перша фаза, яка тривала протягом перших 30 діб після лікування, характеризувалася швидким регресом основних клінічних проявів запалення (ІК, ГІ, ГПК). Друга фаза – у період між 30-ю та 90-ю добою, супроводжувалася поступовою стабілізацією функціонального стану пародонта, зменшенням рухомості зубів і покращенням інтегральних клініко-пародонтологічних показників (ПІР, ІРЗ, ПМА), що свідчило про стійкий і пролонгований терапевтичний ефект.

5.1.4 Динаміка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів ІІІ групи після комплексного лікування

Показники, що характеризують терапевтичний ефект від місцевого застосування гелю на основі холіну саліцилату (87,1 мг/г) та цеталконію хлориду (0,1 мг/г) (гель ХС-ЦХ) у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості, наведено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Динаміка змін клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів III групи ($n = 22$) у різні терміни спостереження ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювання	Терміни дослідження			
	До початку лікування	30 доба	90 доба	
ГПК, мм	$3,84 \pm 0,3$	$3,01 \pm 0,24$	$2,19 \pm 0,18$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,018$ $p_3 < 0,001$
ІК, бали	$1,69 \pm 0,17$	$1,49 \pm 0,20$	$1,36 \pm 0,14$	$p_1 > 0,05$ $p_2 = 0,032$ $p_3 < 0,05$
ГІ, бали	$2,66 \pm 0,21$	$1,85 \pm 0,18$	$1,44 \pm 0,16$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Індекс ПІР, бали	$3,96 \pm 0,25$	$3,80 \pm 0,22$	$3,09 \pm 0,20$	$p_1 > 0,053$ $p_2 = 0,008$ $p_3 < 0,05$
ІРЗ, ступінь	$0,91 \pm 0,18$	$0,61 \pm 0,16$	$0,45 \pm 0,13$	$p_1 = 0,012$ $p_2 = 0,028$ $p_3 < 0,001$
ПМА, %	$35,74 \pm 5,1$	$31,6 \pm 4,25$	$21,21 \pm 3,12$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примітка. p_1 – різниця між показниками до лікування та на 30-ту добу; p_2 – між показниками на 30-ту та 90-ту добу; p_3 – до лікування та на 90-ту добу. Відмінності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

Зміни величин індексів оцінки стану пародонта, що наведені в таблиці 5.4, свідчать про позитивний терапевтичний вплив комплексного лікування генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості із застосуванням гелю ХС-ЦХ.

Індекс ГПК на 30-ту добу після лікування зменшився на 0,83 мм (21,6 %), а на 90-ту добу – на 1,65 мм (42,9 %) від вихідного значення. Найбільш інтенсивну позитивну динаміку показника визначено у перші 30 діб після лікування, однак і в більш віддалені терміни зберігалася тенденція до його зменшення.

Індекс ІК на 30-ту добу знизився на 11,8 %, а на 90-ту добу – на 19,5 %. Подібна динаміка свідчила про зменшення кровоточивості ясен та активності локального запального процесу. Позитивні зміни ІК супроводжувалися

клінічним зменшенням набряку, гіперемії та болючості ясен, що вказувало на пригнічення локальної запальної реакції.

Індекс ГІ зменшився на 30,4 % через 30 діб та на 45,8 % – через 90 діб відповідно. Отримані результати свідчили про покращення гігієнічного стану порожнини рота на фоні проведеного лікування та зменшення кількості зубного нальоту.

Індекси ПІР та ІРЗ через 30 діб після завершення терапії показали зниження на 4,0 % та 20,4 % відповідно, а через 90 діб – на 21,9 % та 43,8 % відповідно. Така динаміка свідчила про поступове відновлення функціонального стану тканин пародонта та зменшення вираженості деструктивних змін у підтримувальних структурах зуба. Особливо важливим було поступове зменшення патологічної рухомості зубів, що свідчило про стабілізацію запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта.

Індекс ПМА знизився на 11,47 % через 30 діб та на 40,65 % – через 90 діб після завершення лікування. Найбільш виражені позитивні зміни індексу ПМА зафіксовано у більш віддалені терміни після лікування, що свідчило про пролонгований протизапальний ефект застосування гелю ХС-ЦХ і поступове пригнічення активності хронічного запального процесу у тканинах ясен.

Отже, результати дослідження дали змогу встановити, що застосування гелю ХС-ЦХ у складі комплексного лікування генералізованого пародонтиту супроводжувалося позитивною клінічною динамікою, зменшенням вираженості запального процесу та покращенням функціонального стану тканин пародонта. Разом із тим, отримані результати поступалися відповідним показникам, що зафіксовані у пацієнтів ІІ групи.

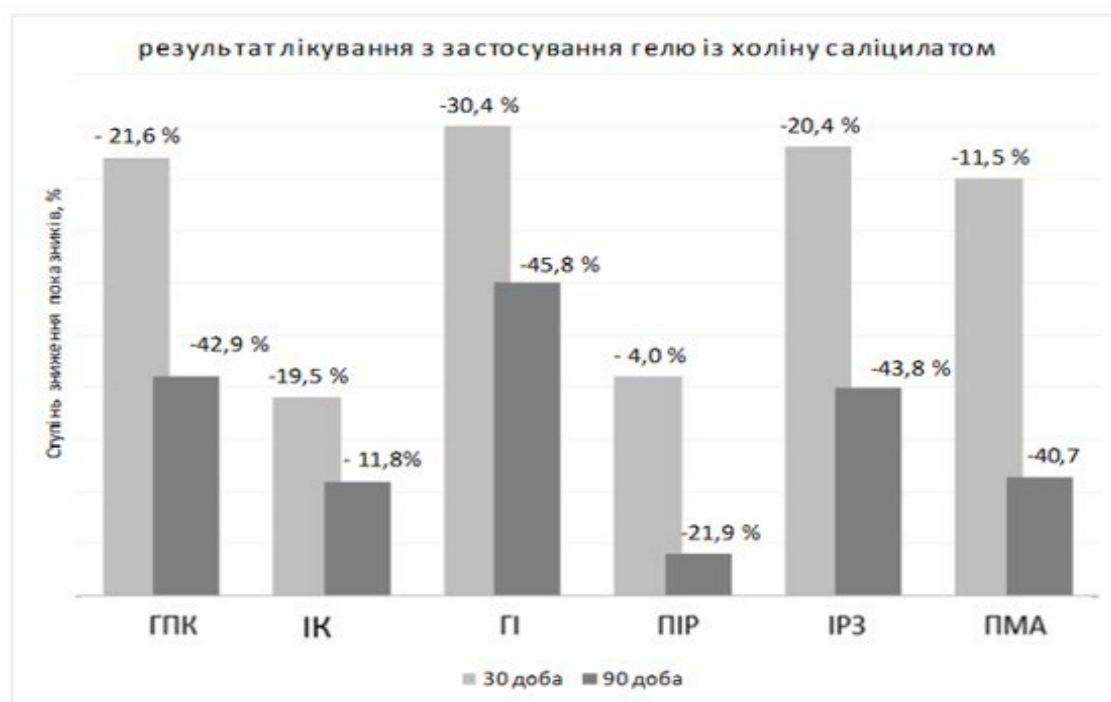


Рисунок 5.6 – Динаміка (%) клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів ІІІ групи після комплексного лікування.

За даними, що наведені на рисунку 5.6, найбільш виражене покращення показників ГПК, ІК та ГІ відбувалося протягом перших 30-ти діб після лікування, тоді як інтегральні індекси ПІР, ПМА та показник ІРЗ характеризувалися більш поступовою позитивною динамікою, що зберігалася до 90-ї доби спостереження.

Таким чином, результати проведеного дослідження дають підстави стверджувати, що застосування ХС-ЦХ у складі комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту супроводжувалося покращенням клініко-пародонтологічних показників у віддалені терміни після лікування.

5.1.5 Порівняльна оцінка клініко-пародонтологічних показників у досліджуваних групах

На 30-ту добу після лікування позитивну динаміку за досліджуваними показниками зафіксовано у пацієнтів усіх груп (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Порівняльна оцінка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів досліджуваних груп на 30-ту добу після комплексного лікування ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювання	Група дослідження			p
	I група (контроль) БЛ (n = 34)	II група (основна) БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння) БЛ+ХС-ЦС (n = 22)	
ГПК, мм	$3,41 \pm 0,54$	$2,80 \pm 0,22$	$3,01 \pm 0,24$	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,018$
ІК, бали	$1,52 \pm 0,26$	$1,29 \pm 0,13$	$1,49 \pm 0,20$	$p_1 > 0,05$ $p_2 = 0,041$ $p_3 > 0,05$
ГІ, бали	$2,25 \pm 0,36$	$1,45 \pm 0,17$	$1,85 \pm 0,18$	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Індекс ПІР, бали	$3,60 \pm 0,52$	$3,78 \pm 0,21$	$3,80 \pm 0,22$	$p_1 = 0,016$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ІРЗ, ступінь	$0,74 \pm 0,20$	$0,49 \pm 0,14$	$0,61 \pm 0,16$	$p_1 = 0,008$ $p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,028$
ПМА (%)	$32,45 \pm 5,21$	$29,84 \pm 4,12$	$31,6 \pm 4,25$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

Примітка. БЛ – базове лікування; p_1 – різниця між I та II групами; p_2 – різниця між II та III групами; p_3 – різниця між I та III групами. Відмінності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

За даними, що наведені в таблиці 5.5, зменшення значення ГПК на 30-ту добу після завершення комплексної терапії визначене в усіх групах, проте найбільш виражене – у пацієнтів II групи, де середній рівень показника становив $2,80 \pm 0,22$ мм, порівняно з $3,41 \pm 0,54$ мм – у I групі та $3,01 \pm 0,24$ мм – у III групі ($p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,001$). Також спостерігали значне покращення стану гігієни порожнини рота у пацієнтів II групи. Індекс ГІ на 30-ту добу після завершення комплексного лікування становив $1,45 \pm 0,17$ бала проти $2,25 \pm 0,36$ бала у I групі та $1,85 \pm 0,18$ бала – у III групі ($p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,001$). Аналогічну тенденцію встановлено і для індексу ІК; так, у пацієнтів II групи через 30 діб після лікування цей показник

становив $1,29 \pm 0,13$ бала, тоді як у I групі – $1,52 \pm 0,26$ бала, а у III – $1,49 \pm 0,20$ бала (рис. 5.7).

Статистичний аналіз дав змогу встановити достовірність відмінностей між II та III групами ($p_2 = 0,041$), а відмінності між I та II групами були менш вираженими ($p_1 > 0,05$).

Згідно з даними, що наведені на рисунку 5.7, до початку лікування значення індексу папілярної кровоточивості були практично однаковими у всіх досліджуваних групах. На підставі цих даних зробили висновок про зіставний вихідний рівень запальних змін тканин пародонта. Уже через 30 діб після лікування в усіх групах встановлено зниження індексу ІК, однак найбільш виражену позитивну динаміку визначено у пацієнтів II групи, які отримували комплексне лікування із застосуванням анакінри. На 90-ту добу після лікування у пацієнтів II групи середнє значення ГПК знизилося до 1,99 мм, що свідчило про виражену стабілізацію запального процесу в тканинах пародонта. На 90-ту добу лікування тенденція до зменшення кровоточивості ясенних сосочків зберігалася. Найнижче значення індексу ІК встановлено у пацієнтів II групи – 1,16 бала, що відповідало його зниженню на 30,1 % від вихідного рівня. У III групі показник становив 1,36 бала (зниження на 19,0 %), а у I групі – 1,42 бала (зниження на 16,0 %).

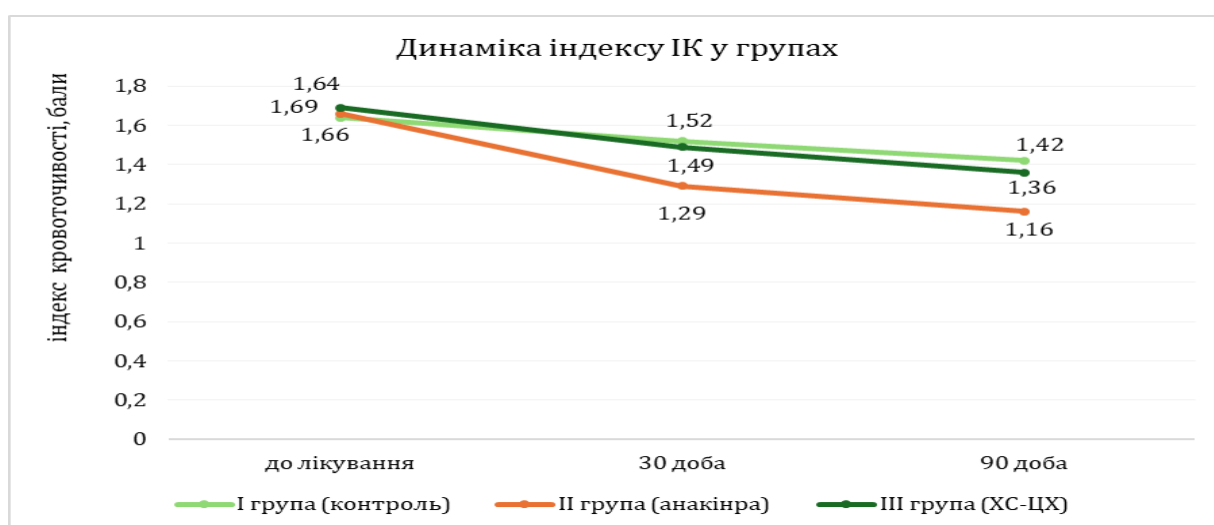


Рисунок 5.7 – Динаміка індексу кровоточивості (бали) у різних групах після комплексного лікування.

Таким чином, графічний аналіз підтвердив результати статистичного дослідження та показав: включення анакінри до складу комплексної терапії забезпечувало найбільш виражене зменшення папілярної кровоточивості, що свідчить про ефективніше пригнічення локального запального процесу в тканинах пародонта. Застосування гелю ХС-ЦХ також супроводжувалося позитивною динамікою, однак її вираженість була меншою порівняно з групою анакінри та перевищувала ефективність базового лікування.

На 90-ту добу середнє значення ІК у пацієнтів II групи знизилося до $1,16 \pm 0,11$ бала. Нижчі значення індексу ІК у пацієнтів II групи свідчили про більш виражене зменшення кровоточивості ясен та активності локального запального процесу (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Порівняльна оцінка клініко-пародонтологічних показників у пацієнтів досліджуваних груп на 90-ту добу після комплексного лікування ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювання	Група дослідження			p
	I група (контроль) БЛ (n = 34)	II група (основна) БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння) БЛ+ХС-ЦХ (n = 22)	
ГПК, мм	$3,09 \pm 0,58$	$1,99 \pm 0,16$	$2,19 \pm 0,18$	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,018$
ІК, бали	$1,42 \pm 0,24$	$1,16 \pm 0,11$	$1,36 \pm 0,14$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ГІ, бали	$1,89 \pm 0,31$	$1,24 \pm 0,15$	$1,44 \pm 0,16$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
Індекс ПІР, бали	$3,20 \pm 0,47$	$2,99 \pm 0,18$	$3,09 \pm 0,20$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ІРЗ, ступінь	$0,61 \pm 0,18$	$0,32 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,13$	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ПМА, %	$26,46 \pm 4,87$	$14,32 \pm 2,85$	$21,21 \pm 3,12$	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примітка. БЛ – базове лікування; p_1 – різниця між I та II групами; p_2 – різниця між II та III групами; p_3 – різниця між I та III групами. Відмінності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

На 90-ту добу після лікування показник ГІ у II групі знизився до $1,24 \pm 0,15$ бала, що свідчило про найбільш виражене покращення гігієнічного стану порожнини рота та зменшення кількості зубного нальоту у пацієнтів основної групи (рис. 5.8).

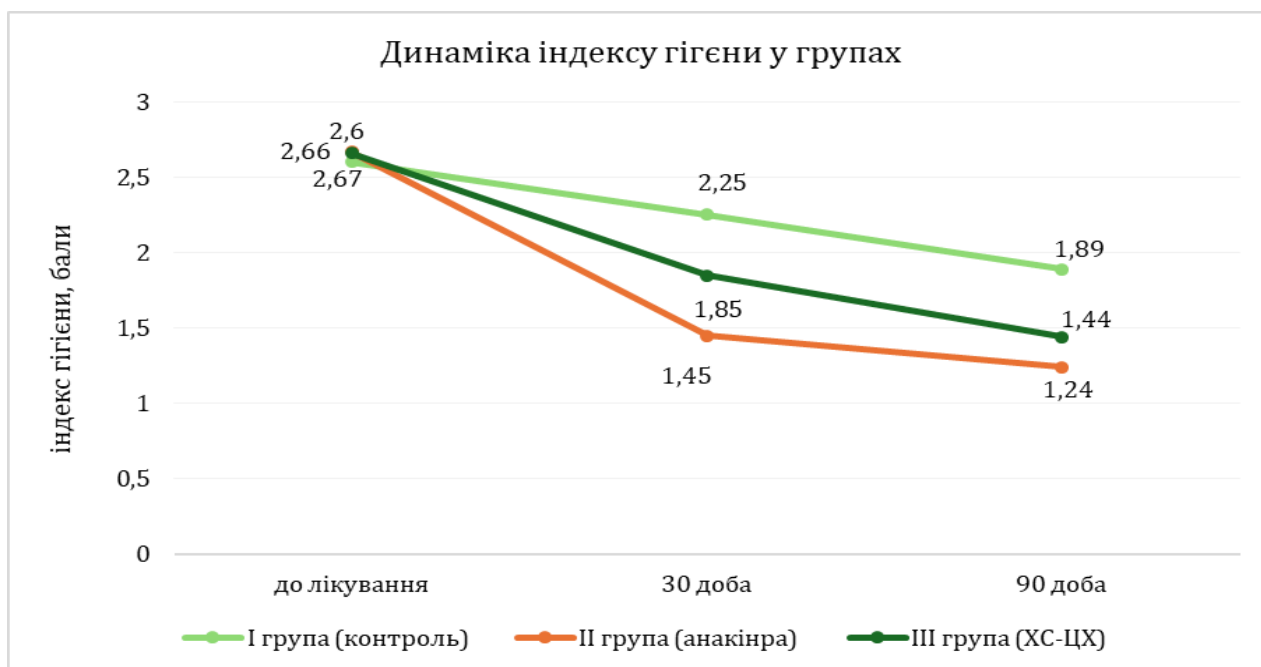


Рисунок 5.8 – Динаміка індексу гігієни (бали) у різних групах після комплексного лікування.

За даними, що наведені на рисунку 5.8, до початку лікування значення індексу гігієни були практично однаковими у всіх досліджуваних групах, що свідчило про зіставний вихідний рівень гігієнічного стану порожнини рота. Уже через 30 діб після лікування в усіх групах спостерігали зниження значень індексу гігієни, однак найбільш виражену позитивну динаміку зафіксовано у пацієнтів II групи, які отримували комплексне лікування із застосуванням анакінри. На 90-ту добу лікування тенденція до покращення гігієнічного стану порожнини рота зберігалася. Найнижче значення індексу гігієни встановлено у пацієнтів II групи – 1,24 бала, що відповідало його зниженню на 53,5 % від вихідного рівня. У III групі показник становив 1,44 бала (зниження на 46,1 %), а в I групі – 1,89 бала (зниження на 29,0 %).

Отже, графічний аналіз підтвердив результати статистичного дослідження та дав змогу підсумувати, що включення анакінри до складу

комплексної терапії забезпечувало найбільш виражене покращення гігієнічного стану порожнини рота протягом усього періоду спостереження. Застосування гелю ХС-ЦХ також супроводжувалося позитивною динамікою, однак її вираженість була меншою порівняно з групою анакінри та перевищувала ефективність базового лікування.

Позитивна динаміка інтегральних клініко-пародонтологічних показників також була найбільш вираженою у пацієнтів II групи. Індекс ПІР через 30 днів після лікування становив 3,78 бала, тоді як у I групі – 3,60 бала, а у III групі – 3,80 бала. На 90-ту добу після завершення лікування у пацієнтів II групи значення індексу ПІР знизилося до 2,99 бала, що було статистично достовірно нижчим порівняно з показниками I та III груп ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$).

Індекс ІРЗ через 30 і 90 днів після лікування також були достовірно нижчими у пацієнтів II групи порівняно з показниками, що зафіксовані у I та III групах. Через 30 днів після лікування значення ІРЗ у II групі становило 0,49 бала, тоді як у I групі – $0,74 \pm 0,18$ бала, а у III групі – 0,61 бала. На 90-ту добу показник у II групі знизився до 0,32 бала, що свідчило про найбільш виражене зменшення патологічної рухомості зубів і стабілізацію функціонального стану тканин пародонта. Аналогічну тенденцію визначено і для індексу ПМА. Через 30 днів після лікування значення цього індексу у пацієнтів II групи становило 29,84 %, тоді як у I групі – 32,45 %, а у III групі – 31,6 %. На 90-ту добу після лікування індекс ПМА у II групі знизився до 14,32 %, що було статистично достовірно нижчим порівняно з показниками, одержаними у I та III групах ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Отримані результати свідчили про більш виражене пригнічення локального запального процесу у тканинах пародонта на фоні застосування анакінри (рис. 5.9).

За даними, що наведено на рисунку 5.9, до початку лікування значення індексу ПМА у всіх трьох групах були практично однаковими, що свідчило про відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей за ступенем запалення тканин пародонта. Уже через 30 днів після лікування в

усіх групах спостерігали зниження індексу ПМА, однак найбільш виражену позитивну динаміку встановлено у пацієнтів II групи, які отримували комплексне лікування із застосуванням анакінри. На 90-ту добу тенденція до зменшення інтенсивності запального процесу зберігалася.

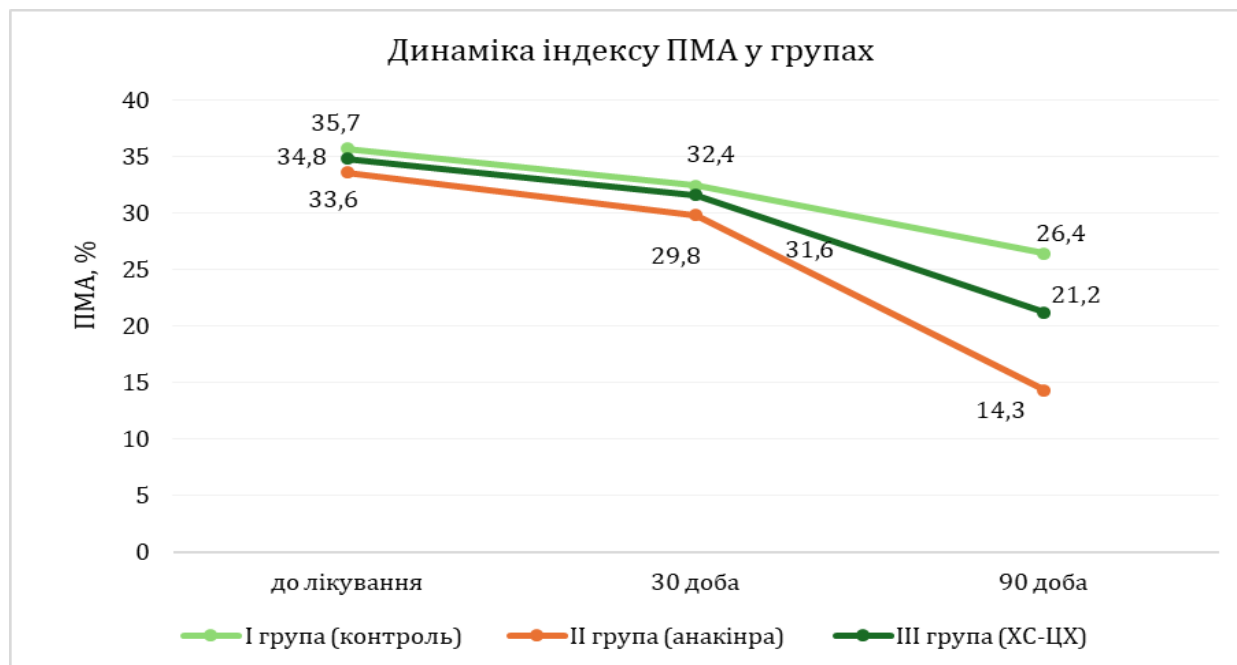


Рисунок 5.9 – Динаміка індексу ПМА (%) у різних групах після комплексного лікування.

Найнижче значення індексу ПМА встановлено у II групі – 14,3 %, що відповідало зменшенню показника на 57,4 % від вихідного рівня. У III групі індекс ПМА становив 21,2 % (зниження на 39,1 %), тоді як у пацієнтів I групи – 26,4 % (зниження на 26,1 %).

Таким чином, позитивна динаміка клініко-пародонтологічних показників у всі терміни спостереження свідчила про ефективність комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту в усіх досліджуваних групах. Водночас результати порівняльного аналізу середніх значень клінічних індексів і статистично достовірні міжгрупові відмінності обґрунтували висновок про найбільш виражений терапевтичний ефект саме у пацієнтів II групи. Застосування електрофорезу з анакінрою – рецепторним антагоністом ІЛ-1 β – супроводжувалося швидшим регресом основних клінічних проявів запалення, вираженим зменшенням кровоточивості ясен,

глибини пародонтальних кишень і патологічної рухомості зубів. У більш віддалені терміни спостереження позитивний терапевтичний ефект проявлявся подальшим покращенням клініко-пародонтологічних показників і стабілізацією функціонального стану тканин пародонта.

5.2 Рентгенологічна оцінка стану кісткової тканини пародонта за даними КПКТ

Для вибору оптимального методу рентгенологічної оцінки стану кісткової тканини пародонта проведено порівняльний аналіз інтраоральної рентгенографії (ІОР) та конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ). Інтраоральну рентгенографію виконано у 28 (37,3 %) пацієнтів, КПКТ – у 47 (62,7 %) випадках.

Інтраоральна рентгенографія забезпечувала достатню візуалізацію загальних ознак резорбції альвеолярної кістки, проте можливості методу обмежені двовимірним характером зображення. Це ускладнювало визначення просторової конфігурації внутрішньокісткових дефектів, їх глибини, об'єму та поширеності.

На відміну від інтраоральної рентгенографії, КПКТ дала змогу отримати тривимірне зображення альвеолярного відростка без накладання анатомічних структур, що забезпечувало точніше визначення локалізації та морфометричних характеристик кісткових дефектів. Крім того, з використанням цього методу можливим є кількісне оцінювання глибини вертикальних кісткових дефектів, висоти альвеолярного відростка, об'єму дефектів та структурної щільності кісткової тканини в одиницях Хаунсфілда.

Отже, порівняльний аналіз показав, що КПКТ має істотні переваги перед інтраоральною рентгенографією при кількісній оцінці структурних змін кісткової тканини пародонта. Саме тому цей метод було використано для подальшого оцінювання ефективності лікування та аналізу динаміки рентгенологічних показників через 90 діб після проведеної терапії.

5.2.1 Динаміка рентгенологічних показників у досліджуваних групах після лікування

У пацієнтів II групи, які отримували комплексне лікування із застосуванням анакінри методом трансгінгівального електрофорезу, визначено найбільш виражену стабілізацію рентгенологічних показників стану кісткової тканини альвеолярного відростка. Глибина й об'єм кісткових дефектів майже не змінилися, а щільність кісткової тканини мала тенденцію до збільшення. Ці результати свідчили про уповільнення прогресування деструктивних змін кісткової тканини на фоні комплексного лікування.

Середнє значення глибини вертикальних кісткових дефектів у пацієнтів I групи до лікування становило $3,80 \pm 0,62$ мм, висота альвеолярного відростка – $5,20 \pm 0,70$ мм, об'єм кісткових дефектів – $45,6 \pm 8,3$ мм³, щільність кісткової тканини – 650 ± 45 HU. Через 90 діб після лікування глибина кісткових дефектів становила $3,88 \pm 0,60$ мм (+2,1 %), об'єм дефектів – $46,4 \pm 8,4$ мм³ (+1,7 %), висота альвеолярного відростка – $5,10 \pm 0,60$ мм (-2,0 %), щільність кісткової тканини – 647 ± 43 HU (-0,5 %). Статистично значущих змін порівняно з вихідними показниками не встановлено ($p > 0,05$), однак зафіксовано тенденцію до подальшого прогресування деструктивних змін кісткової тканини.

У пацієнтів II групи середня глибина вертикальних кісткових дефектів до лікування становила $3,90 \pm 0,11$ мм, висота альвеолярного відростка – $5,40 \pm 0,60$ мм, об'єм дефектів – $47,2 \pm 7,5$ мм³, щільність кісткової тканини – 655 ± 38 HU. Через 90 діб глибина кісткових дефектів становила $3,92 \pm 0,12$ мм (+0,5 %), об'єм дефектів – $47,0 \pm 7,3$ мм³ (-0,4 %), висота альвеолярного відростка – $5,36 \pm 0,60$ мм (-0,7 %), а щільність кісткової тканини збільшилася до 658 ± 36 HU (+0,5 %). Отримані результати свідчили про стабілізацію рентгенологічних показників і відсутність прогресування резорбції альвеолярного відростка.

У пацієнтів III групи середня глибина вертикальних кісткових дефектів до лікування становила $3,84 \pm 0,12$ мм, висота альвеолярного відростка –

$5,30 \pm 0,60$ мм, об'єм дефектів – $46,8 \pm 7,0$ мм³, щільність кісткової тканини – 652 ± 36 HU. Через 90 діб глибина кісткових дефектів збільшилася до $3,90 \pm 0,13$ мм (+1,6 %), об'єм дефектів – до $47,3 \pm 6,8$ мм³ (+1,0 %), висота альвеолярного відростка зменшилася до $5,25 \pm 0,50$ мм (-0,9 %), а щільність кісткової тканини практично не змінилася і становила 653 ± 36 HU (+0,2 %). Одержані результати свідчили про тенденцію до стабілізації структурного стану кісткової тканини, яка була більш вираженою порівняно з I групою, однак поступалася результатам, отриманим у пацієнтів II групи.

Таким чином, результати рентгенологічного дослідження показали, що застосування анакінри у складі комплексної терапії забезпечувало найбільш виражену стабілізацію структурного стану кісткової тканини альвеолярного відростка. Незважаючи на відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей за кількісними рентгенологічними показниками через 90 діб ($p > 0,05$), саме у пацієнтів II групи спостерігали найменшу динаміку глибини та об'єму кісткових дефектів і тенденцію до збільшення щільності кісткової тканини, що може свідчити про сповільнення резорбтивних процесів.

5.2.2 Порівняльний аналіз динаміки рентгенологічних показників у досліджуваних групах

Для оцінки терапевтичної ефективності різних тактик комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту проведено порівняльний аналіз кількісних рентгенологічних показників стану кісткової тканини альвеолярного відростку. Результати аналізу наведено в таблиці 5.7.

Аналіз динаміки рентгенологічних показників показав, що через 90 діб після лікування у пацієнтів I групи встановлено тенденцію до збільшення глибини кісткових дефектів (на 2,1 %), їх об'єму (на 1,7 %), до зменшення висоти альвеолярного відростка (на 2,0 %) та незначного зниження щільності кісткової тканини (-0,5 %).



Таблиця 5.7 – Вираженість змін (%) рентгенологічних показників кісткової тканини альвеолярного відростку до лікування та на 90-ту добу після терапії

Показник, одиниці вимірювання	Період	Група дослідження			Міжгрупове порівняння
		I група (контроль), БЛ (n = 34)	II група (основана), БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння), БЛ+ХС-ЦС, (n = 22)	
Глибина кісткових дефектів, мм	До лікування	3,80 ± 0,62	3,90 ± 0,11	3,84 ± 0,12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	90 доба	3,88 ± 0,60	3,92 ± 0,12	3,90 ± 0,13	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	До-після	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	-
Об'єм кісткового дефекту, мм ³	До лікування	45,6 ± 8,3	47,2 ± 7,5	46,8 ± 7,0	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	90 доба	46,4±8,4	47,0±7,3	47,3±6,9	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	До-після	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	-
Висота альвеолярного відростка, мм	До лікування	5,2 ± 0,7	5,4 ± 0,6	5,3 ± 0,6	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	90 доба	5,10 ± 0,6	5,36 ± 0,6	5,25 ± 0,5	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	До-після	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	-
Щільність кістки, НУ	До лікування	650 ± 45	655 ± 38	652 ± 36	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	90 доба	647 ± 43	658 ± 36	653 ± 36	p ₁ >0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
	До-після	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	-

Примітка. Дані наведено як M ± SD. БЛ – базове лікування. p₁ – I група порівняно з II; p₂ – I група порівняно з III; p₃ – II група порівняно з III. Для всіх рентгенологічних показників міжгрупові відмінності через 90 діб статистично значущими не були (p > 0,05). Внутрішньогрупові зміни також не досягали статистичної значущості (p > 0,05).

У пацієнтів II групи зміни рентгенологічних показників мінімальні. Глибина та об'єм кісткових дефектів практично не змінилися, висота альвеолярного відростка залишалася стабільною, тоді як щільність кісткової тканини мала тенденцію до незначного підвищення (+0,5 %). У пацієнтів III групи також встановлено тенденцію до стабілізації структурного стану

кісткової тканини. Глибина кісткових дефектів збільшилася на 1,6 %, їх об'єм – на 1,0 %, висота альвеолярного відростка зменшилася на 0,9 %, а щільність кісткової тканини підвищилася на 0,2 %.

При міжгруповому порівнянні рентгенологічних показників через 90 діб статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами не встановлено ($p > 0,05$). Разом з тим, у пацієнтів II групи визначено найбільш виражену тенденцію до стабілізації кількісних показників кісткової тканини альвеолярного відростка.

Резюме

За даними проспективного клінічного дослідження обґрунтовано доцільність місцевого застосування анакінри методом трансгінгівального електрофорезу у складі комплексного лікування генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості. Встановлено, що цілеспрямоване блокування ІЛ-1 β забезпечує більш виражене та тривале зменшення клінічних проявів захворювання порівняно з базовим лікуванням і застосуванням гелю холіну саліцилату та цеталконію хлориду.

За результатами клініко-пародонтологічного обстеження встановлено, що терапевтичний ефект анакінри формується вже протягом перших 30 діб і зберігається до 90-ї доби спостереження. На 90-ту добу в пацієнтів, які отримували анакінру, глибина пародонтальних кишень зменшилася на 48,8 %, індекс папілярної кровоточивості – на 30,1 %, індекс гігієни – на 53,5 %, а індекс ПМА – на 57,4 % щодо вихідних значень. Отримані результати свідчать про стійке пригнічення місцевої запальної реакції та стабілізацію клінічного стану тканин пародонта.

Методом порівняльного аналізу трьох лікувальних підходів встановлено, що включення анакінри до комплексної терапії забезпечує найбільш виражене зменшення глибини пародонтальних кишень, кровоточивості ясен, запалення, патологічної рухомості зубів і покращення гігієнічного стану порожнини рота. Застосування гелю холіну саліцилату та

цеталконію хлориду також супроводжувалося позитивною клінічною динамікою, однак отриманий ефект був менш вираженим порівняно з анакінрою.

На підставі кількісного аналізу даних конусно-променевої комп'ютерної томографії уточнено особливості короткострокової динаміки структурного стану альвеолярної кістки після лікування. Через 90 діб у групі анакінри глибина кісткових дефектів збільшилася лише на 0,5 %, їх об'єм зменшився на 0,4 %, а щільність кісткової тканини підвищилася на 0,5 %. У групі базового лікування глибина й об'єм дефектів збільшилися відповідно на 2,1 %; та 1,7 %, а щільність кісткової тканини знизилася на 0,5 %.

Водночас рентгенологічні результати необхідно трактувати як тенденцію до стабілізації кісткової тканини, оскільки статистично значущих міжгрупових відмінностей через 90 діб не встановлено. Тому наукова новизна цього фрагмента полягає не в доведеному пригніченні кісткової резорбції, а у виявленні потенційного стабілізувального впливу анакінри, який потребує підтвердження за більшої тривалості спостереження.

Таким чином, уперше отримано клінічне обґрунтування місцевої рецепторної блокади IL-1 β як патогенетично спрямованого компонента комплексного лікування генералізованого пародонтиту. Встановлено, що застосування анакінри методом трансінгівального електрофорезу забезпечує стійке покращення клініко-пародонтологічних показників і може сприяти стабілізації структурного стану альвеолярної кістки.

Матеріали, наведені у цьому розділі, висвітлено в наукових працях: [155, 156].

РОЗДІЛ 6

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІЛ-1 β

6.1 Динаміка цитокінового профілю ясенної рідини у пацієнтів із генералізованим пародонтитом

6.1.1 Вихідні значення концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині до початку лікування

На початку лікування у пацієнтів усіх досліджуваних груп визначено підвищення концентрації прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) та зниження рівня протизапального інтерлейкіну ІЛ-10, що свідчило про високу активність локального запального процесу в тканинах пародонта.

Середнє значення ІЛ-1 β у I групі становило $142,6 \pm 12,4$ пг/мл, у II групі – $145,1 \pm 11,8$ пг/мл, у III групі – $143,3 \pm 12,1$ пг/мл. Середнє значення ІЛ-6 у I групі становило $118,4 \pm 10,2$ пг/мл, у II групі – $120,7 \pm 9,6$ пг/мл, у III групі – $119,5 \pm 9,9$ пг/мл. Статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за показниками ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 до початку лікування не виявлено (усі $p > 0,05$), що свідчило про зіставність груп за активністю локальної цитокінової відповіді (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Концентрація про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині пацієнтів до початку лікування ($M \pm SD$)

Показник	Групи дослідження			p
	I група (контроль), БЛ (n = 34)	II група (основана), БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння), БЛ+ХС-ЦС, (n = 22)	
ІЛ-1 β (пг/мл)	$142,6 \pm 12,4$	$145,1 \pm 11,8$	$143,3 \pm 12,1$	$> 0,05$
ІЛ-6 (пг/мл)	$118,4 \pm 10,2$	$120,7 \pm 9,6$	$119,5 \pm 9,9$	$> 0,05$
ІЛ-10 (пг/мл)	$12,8 \pm 1,6$	$12,4 \pm 1,5$	$12,6 \pm 1,7$	$> 0,05$

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами (One-way ANOVA або Kruskal–Wallis).

Дані, наведені в таблиці 6.3, підтверджують зіставність досліджуваних груп за рівнем ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 до початку лікування (усі $p > 0,05$), що свідчить про їх клінічну однорідність та дає змогу коректно оцінювати ефективність різних схем лікування.

Частка пацієнтів із мінімальними значеннями прозапальних інтерлейкінів була незначною. У більшості обстежених встановлено підвищені концентрації ІЛ-1 β та ІЛ-6, що свідчило про активність локальної запальної реакції.

Аналіз розподілу концентрації інтерлейкінів із визначенням медіани, міжквартильного розмаху та частки пацієнтів у різних діапазонах значень свідчить, що у всіх групах дослідження переважна частка пацієнтів мала середні значення прозапальних інтерлейкінів. Такі дані підтверджують однорідність вибірок.

Про виражене зниження протизапального потенціалу свідчать менші значення розподілу ІЛ-10 з переважанням низьких і середніх рівнів показника (табл. 6.4).

Частка пацієнтів із високими значеннями ІЛ-1 β та ІЛ-6 становила лише 16,1–18,2 %, що є проявом індивідуальних особливостей вираженості запальної реакції. Для ІЛ-10 було характерне переважання низьких і середніх значень у всіх групах, що свідчить про недостатність протизапальної регуляції.

Отримані результати свідчили про дисбаланс локальної цитокінової відповіді, який характеризувався підвищенням концентрації ІЛ-1 β та ІЛ-6 і зниженням ІЛ-10 у ясенній рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом.

6.1.2 Динаміка концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині через 30 діб після лікування

Через 30 діб після проведеного лікування у пацієнтів усіх досліджуваних груп визначено зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6, а також підвищення концентрації інтерлейкіну ІЛ-10 у ясенній рідині (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Концентрація про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині через 30 діб після лікування

Інтерлейкіни		Група дослідження			p
		I група (контроль), БЛ (n = 34)	II група (основана), БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння), БЛ+ХС-ЦС, (n = 22)	
ІЛ-1 β (пг/мл)	M $\pm$ SD	121,3 $\pm$ 10,8	82,4 $\pm$ 7,6	102,6 $\pm$ 9,4	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05
ІЛ-6 (пг/мл)	M $\pm$ SD	101,2 $\pm$ 8,9	68,3 $\pm$ 6,2	88,7 $\pm$ 7,5	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05
ІЛ-10 (пг/мл)	M $\pm$ SD	14,2 $\pm$ 1,8	18,9 $\pm$ 2,1	15,6 $\pm$ 1,9	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05

Примітка. БЛ – базове лікування; p₁ – різниця між I та II групами; p₂ – між II та III групами; p₃ – між I та III групами. Відмінності визначали як статистично достовірні при p < 0,05.

Аналіз концентрації інтерлейкінів через 30 діб після лікування показав позитивну динаміку у всіх досліджуваних групах. Зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів та підвищення концентрації прозапального ІЛ-10 свідчили про послаблення активності локального запального процесу в тканинах пародонта.

Водночас ступінь цитокінових змін суттєво відрізнявся залежно від застосованої терапії. Найбільш виражені зміни зафіксовано у II групі:

концентрація ІЛ-1 β знизився на 43,2 % ($p < 0,001$), ІЛ-6 – на 43,4 % ($p < 0,001$); рівень ІЛ-10 підвищився на 52,4 % ($p < 0,001$).

Вже на 30-ту добу рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 у II групі були достовірно нижчими порівняно з I та III групами ($p < 0,001$). У пацієнтів I групи концентрація ІЛ-1 β знизилася на 15,0 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 – на 14,5 % ($p < 0,05$), а рівень ІЛ-10 збільшився на 10,9 % ($p < 0,05$). У пацієнтів III групи зміни були більш вираженими, ніж у I групі: ІЛ-1 β знизився на 28,4 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 – на 25,8 % ($p < 0,05$), концентрація ІЛ-10 збільшилася на 23,8 % ($p < 0,05$).

Таким чином, у I групі цитокінові зміни мали менш виражений характер, тоді як у III групі досліджувані параметри мали проміжні значення. При цьому розподіл показників залишався відносно однорідним, без значних крайніх відхилень. Рівень ІЛ-10 у II групі був достовірно вищим ($p < 0,001$), що свідчило про більш виражену активацію протизапальних механізмів. Відмінності між I та III групами також були статистично значущими, але менш вираженими ($p < 0,01$).

Виражене зниження концентрації ІЛ-1 β та ІЛ-6 у поєднанні зі зростанням рівня ІЛ-10 у пацієнтів II групи вказує на більш виражене пригнічення локальної запальної відповіді та відновлення протизапального цитокінового балансу.

6.1.3 Динаміка концентрації про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині через 90 діб після лікування

Через 90 діб після проведеного лікування у всіх досліджуваних групах спостерігали подальше зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 та підвищення рівня протизапального ІЛ-10. У пацієнтів I групи зміни мали поступовий характер: концентрації ІЛ-1 β та ІЛ-6 залишалися вищими за фізіологічні значення, що свідчило про збереження залишкової

активності локального запального процесу. Підвищення ІЛ-10 було помірним і не забезпечувало повної нормалізації цитокінового балансу (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Концентрація про- та протизапальних інтерлейкінів у ясенній рідині пацієнтів через 90 діб після лікування

Інтерлейкіни		Група			Р
		I група (контроль), БЛ (n = 34)	II група (основана), БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння), БЛ+ХС-ЦС, (n = 22)	
ІЛ-1 β (пг/мл)	M $\pm$ SD	98,7 $\pm$ 8,2	48,6 $\pm$ 4,3	72,4 $\pm$ 6,1	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05
ІЛ-6 (пг/мл)	M $\pm$ SD	82,5 $\pm$ 7,1	39,2 $\pm$ 3,8	60,1 $\pm$ 5,4	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05
ІЛ-10 (пг/мл)	M $\pm$ SD	16,1 $\pm$ 1,9	24,7 $\pm$ 2,3	18,9 $\pm$ 2,0	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,05

Примітка. БЛ – базове лікування; p₁ – різниця між I та II групами; p₂ – між II та III групами; p₃ – між I та III групами. Відмінності визначали як статистично достовірні при p < 0,05.

У пацієнтів III групи спостерігали більш виражене покращення цитокінового профілю порівняно з I групою, однак отримані значення залишалися статистично значущо гіршими, ніж у пацієнтів II групи.

Найбільш виражені зміни встановлено в обстежених II групи. Порівняно з вихідними значеннями концентрація ІЛ-1 β зменшилася на 66,5 % (p < 0,001), ІЛ-6 – на 67,5 % (p < 0,001), а концентрація протизапального ІЛ-10 збільшилася на 99,2 % (p < 0,001). Рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 у II групі були достовірно нижчими порівняно з I та III групами (p₁ < 0,001; p₂ < 0,001), а концентрація ІЛ-10 була достовірно вищою.

Отримані результати свідчили про найбільш виражену нормалізацію локального цитокінового профілю у пацієнтів, які отримували анакінру (рис. 6.1).

У всіх досліджуваних групах встановлено поступове зниження рівня ІЛ-1 β , однак найбільш виражена позитивна динаміка характерна саме для

II групи, що підтверджувало високу ефективність фармакологічної модуляції ІЛ-1 β у пригніченні локальної запальної реакції в тканинах пародонта.

Порівняння показників, встановлених у I та III групах, також показало статистично значущі відмінності ($p_3 < 0,05$), що підтверджувало помірно виражений протизапальний ефект застосування гелю ХС-ЦХ.

У пацієнтів I групи концентрація ІЛ-1 β знизилася на 36,5 % ($p < 0,001$), ІЛ-6 – на 37,5 % ($p < 0,001$), а рівень ІЛ-10 підвищився на 29,2 % ($p < 0,001$). У пацієнтів III групи спостерігали більш виражену позитивну динаміку: концентрація ІЛ-1 β знизилася на 49,5 % ($p < 0,01$), ІЛ-6 – на 49,7 % ($p < 0,01$), а рівень ІЛ-10 підвищився на 50,0 % ($p < 0,01$).

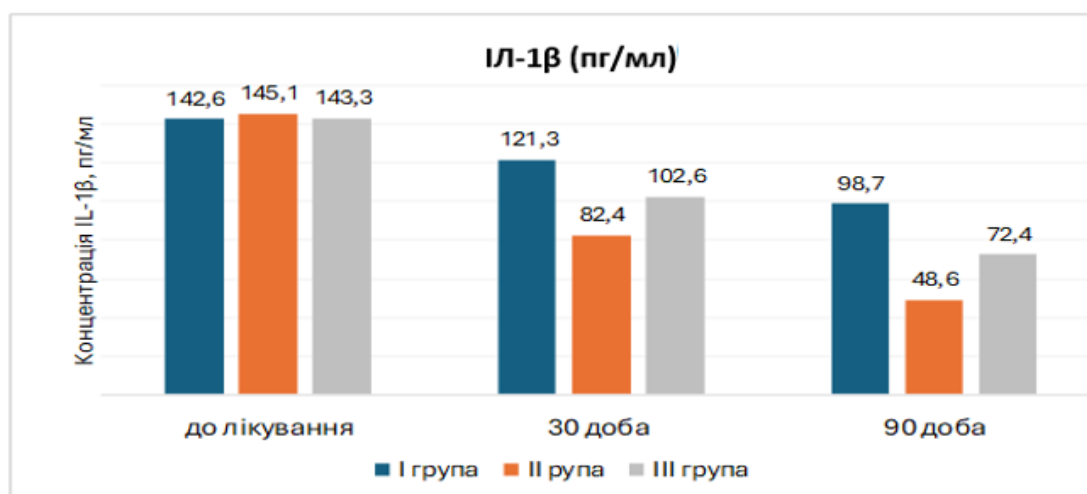


Рисунок 6.1 – Динаміка концентрації ІЛ-1 β у ясенній рідині пацієнтів досліджуваних груп.

Отримані результати свідчать, що застосування гелю ХС-ЦХ забезпечувало більш виражене пригнічення локальної запальної реакції порівняно з базовою терапією, однак поступалося за ефективністю використання анакінри.

Зміни концентрації ІЛ-6 мали аналогічний характер до динаміки ІЛ-1 β (рис. 6.2).

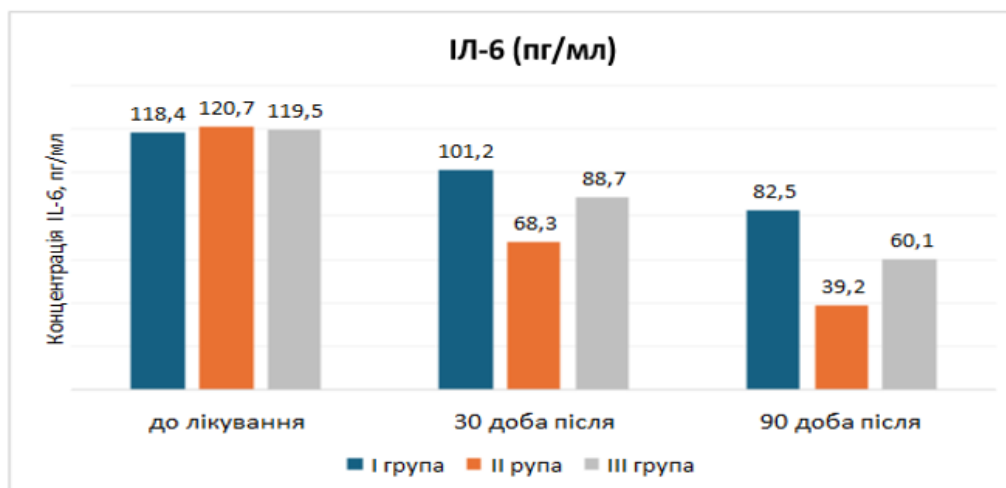


Рисунок 6.2 – Динаміка концентрації у ясенній рідині пацієнтів досліджуваних груп.

Проведений аналіз концентрації інтерлейкінів на 90-ту добу після завершення терапії показав, що рівні ІЛ-1 β і ІЛ-6 у II групі достовірно нижчі порівняно з I та III групами ($p < 0,001$), тоді як концентрація протизапального інтерлейкіну ІЛ-10 у пацієнтів II групі максимальна ($p < 0,001$).

У пацієнтів II групи в період між 30-ю та 90-ю добою після завершення лікування спостерігали подальшу позитивну динаміку показників цитокінового профілю. Зокрема, рівень ІЛ-1 β додатково знизився на 41,0 %, а концентрація ІЛ-6 – на 42,6 %, що свідчило про подальше пригнічення активності локального запального процесу.

Водночас рівень протизапального інтерлейкіну ІЛ-10 підвищився на 30,7 %, що свідчило про активацію компенсаторних механізмів протизапальних регуляції (рис. 6.3). Отримані дані дали підстави зробити висновок про пролонгований ефект проведеної терапії та підтверджували її здатність забезпечувати стабілізацію запального процесу в тканинах пародонта.

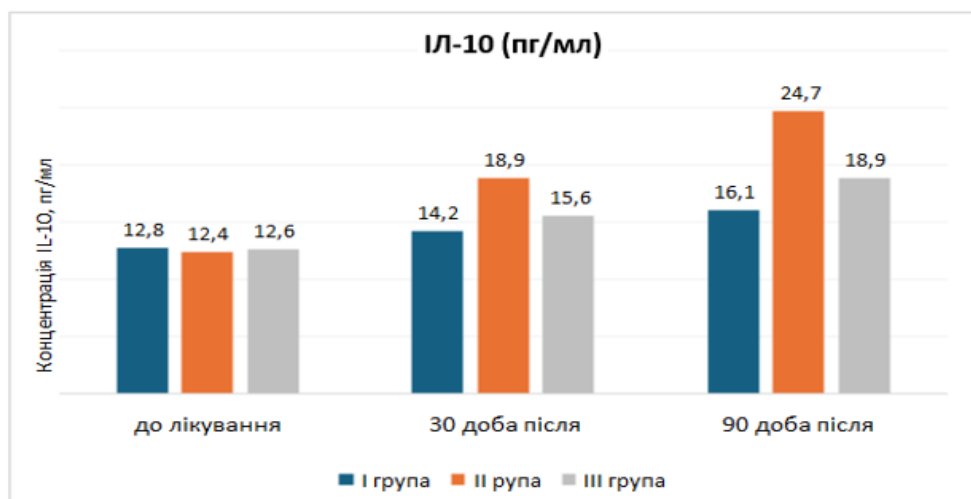


Рисунок 6.3 – Динаміка концентрації ІЛ-10 у ясенній рідині пацієнтів досліджуваних груп.

Таким чином, у всіх досліджуваних групах встановлено зниження концентрації прозапальних інтерлейкінів, однак найбільш виражений ефект був характерний для пацієнтів II групи. Фармакологічна блокада ІЛ-1 β забезпечувала більш інтенсивне пригнічення локальної запальної реакції, відновлення протизапального цитокінового балансу та стабілізацію перебігу патологічного процесу у тканинах пародонта. У всіх групах встановлено підвищення рівня протизапального інтерлейкіну ІЛ-10, найбільш виражене зростання показника зафіксовано у пацієнтів II групи.

Аналіз динаміки ІЛ-1 β показав, що в усіх групах відбувалося поступове зниження концентрації цитокіну, проте найбільш швидке та виражене пригнічення ІЛ-1 β спостерігали у пацієнтів II групи. Уже на 30-ту добу після лікування концентрація ІЛ-1 β у II групі знижувалася майже вдвічі, тоді як у I та III групах позитивна динаміка була менш вираженою.

До 90-ї доби після лікування міжгрупові відмінності ставали максимально вираженими, що підтверджувало пролонгований протизапальний ефект застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β . У період між 30-ю та 90-ю добою у пацієнтів II групи концентрація ІЛ-1 β додатково знизилася на 30,8 %, ІЛ-6 – на 30,3 %, а рівень ІЛ-10 підвищився на 25,8 %, що свідчило про збереження та пролонгацію протизапального ефекту терапії.

6.1.4 Кореляція між клінічними та молекулярними показниками

Проведений кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена дав змогу встановити достовірні взаємозв'язки між параметрами цитокінового профілю ясенної рідини та основними клініко-пародонтологічними показниками стану тканин пародонта. Аналіз виконано для всієї вибірки обстежених пацієнтів всіх груп до початку лікування (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Кореляційні зв'язки між клінічними та молекулярними показниками (r Спірмена)

Показники	r	p
ГПК ↔ ІЛ-1β	+0,72	<0,001
ГПК ↔ ІЛ-6	+0,68	<0,001
ГПК ↔ ІЛ-10	-0,61	<0,001
ІК ↔ ІЛ-1β	+0,75	<0,001
ГІ ↔ ІЛ-6	+0,64	<0,001
ПМА ↔ ІЛ-1β	+0,78	<0,001

У результаті аналізу встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1β та ІЛ-6 та клінічними показниками тяжкості ураження тканин пародонта. Підвищення концентрації прозапальних цитокінів супроводжувалося збільшенням глибини пародонтальних кишень, вираженості кровоточивості ясен, інтенсивності запального процесу та погіршенням гігієнічного стану порожнини рота.

Особливо сильний взаємозв'язок встановлено між рівнем ІЛ-1β та індексом ПМА ($r = +0,78$; $p < 0,001$), що підтвердило провідну роль цього цитокіну у підтриманні хронічного запального процесу в тканинах пародонта. Високі значення коефіцієнта кореляції між ІЛ-1β та ІК ($r = +0,75$; $p < 0,001$) також свідчили про безпосередній значний вплив прозапальної цитокінової відповіді на стан мікроциркуляторного русла ясен та інтенсивність кровоточивості.

Було характерним достовірне позитивне корелювання з основними клінічними показниками пародонтиту, як-от індексом гігієни – ГІ ($r = +0,64$; $p < 0,001$). Такий взаємозв'язок підтверджував участь інтерлейкіну ІЛ-6 у підтриманні локального хронічного запалення та змінах імунозапальної відповіді тканин пародонта на мікробний біофільм.

Негативна кореляція між ІЛ-10 та показниками тяжкості пародонтиту відповідає захисній ролі цього інтерлейкіну. Зокрема, встановлено достовірний негативний зв'язок між рівнем ІЛ-10 та глибиною пародонтальних кишень ($r = -0,61$; $p < 0,001$), що вказувало на участь протизапальних механізмів у стримуванні прогресування деструктивних процесів у тканинах пародонта. Отримані результати дали підстави зробити висновок, що цитокіновий профіль ясенної рідини безпосередньо характеризує клінічний стан тканин пародонта. Встановлені кореляційні взаємозв'язки підтверджували ключову роль ІЛ-1 β та ІЛ-6 у розвитку та підтриманні локальної запальної реакції, тоді як ІЛ-10 виконував компенсаторну протизапальну функцію.

Отже, фармакологічна модифікація ІЛ-1 β як одного з провідних медіаторів запалення та тканинної деструкції супроводжувалася системним покращенням клініко-пародонтологічних показників і нормалізацією цитокінового балансу.

6.1.5 ROC-аналіз прогностичної цінності інтерлейкінів у ясенній рідині

Для оцінки здатності показників цитокінового профілю ясенної рідини розрізняти пацієнтів залежно від досягнення клінічного ефекту лікування проведено ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою, чутливості та специфічності для ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10. До аналізу включено всіх обстежених пацієнтів I, II та III груп ($n = 87$). Як кінцеву точку обрано досягнення вираженого клінічного ефекту на 90-ту добу після лікування. Пацієнтів

розподіляли на дві когорти залежно від наявності або відсутності визначеного клінічного ефекту відповідно до заздалегідь установлених критеріїв, що враховували зменшення глибини пародонтальних кишень, зниження індексів запалення та стабілізацію стану тканин пародонта.

Результати ROC-аналізу показали, що найвищу дискримінаційну здатність мав рівень ІЛ-1 β у ясенній рідині. Площа під ROC-кривою становила 0,91, що свідчило про високу здатність цього показника розрізняти пацієнтів із вираженим клінічним ефектом лікування та без нього. Рівень ІЛ-6 також характеризувався високою дискримінаційною здатністю, однак значення площі під ROC-кривою (ППРК, *AUC*, *Area Under the Curve*). ППРК була дещо нижчою порівняно з ІЛ-1 β . Найменше значення ППРК серед досліджуваних показників встановлено для ІЛ-10, хоча воно також свідчило про достатню інформативність цього показника.

Найменшу прогностичну значущість серед досліджуваних показників мав ІЛ-10. Разом із тим, його значення залишалися статистично значущими, що підтверджує участь цього інтерлейкіну у процесах регуляції запалення. Нижча інформативність ІЛ-10 може бути пов'язана з тим, що його підвищення має компенсаторний характер і є проявом реакції організму на вже наявне запалення, а не його первинну активність.

Отже, результати ROC-аналізу підтвердили, що рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у ясенній рідині асоціювалися з вираженістю клінічного ефекту лікування. Найбільш інформативним показником був ІЛ-1 β , який показав найкращу здатність розрізняти пацієнтів залежно від результату терапії.

ROC-аналіз проведено для оцінювання прогностичної цінності концентрацій ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у ясенній рідині щодо прогнозування досягнення вираженого клінічного ефекту лікування на 90-ту добу. Для кожного показника визначали площу під ROC-кривою (ППРК), оптимальне порогове значення (cut-off), чутливість і специфічність. Результати ROC-аналізу наведено у таблиці 6.5.



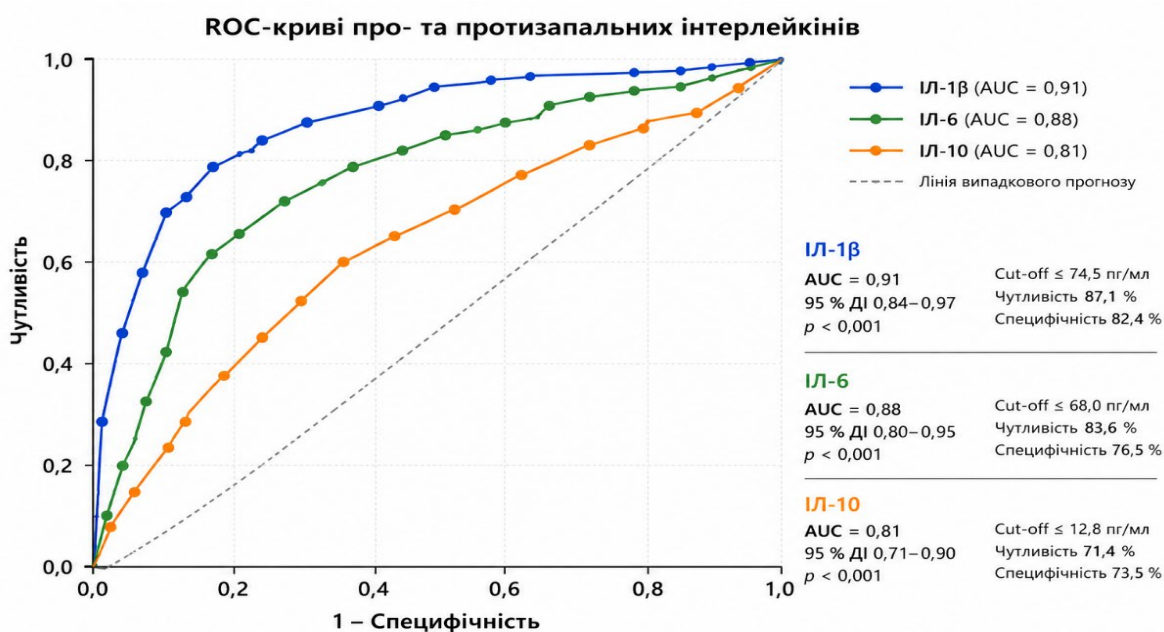
783287313219752

Таблиця 6.5 – Дані ROC-аналізу інтерлейкінів ясенної рідини щодо прогнозу клінічного ефекту лікування на 90-ту добу

Показник	ППРК (95 % ДІ)	Порогове значення. пг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	p
ІЛ-1β	0,91 (0,84–0,97)	≤ 74,5 пг/мл	87,1	82,4	<0,001
ІЛ-6	0,88 (0,80–0,95)	≤ 63,0 пг/мл	83,9	79,1	<0,001
ІЛ-10	0,81 (0,72–0,90)	≥ 17,8 пг/мл	77,4	75,6	<0,001

Примітка. ДІ — довірчий інтервал.

Згідно з результатами ROC-аналізу, найвищу здатність розрізняти пацієнтів із вираженим клінічним ефектом лікування та без нього мав рівень ІЛ-1β у ясенній рідині. Площа під ROC-кривою становила 0,91, що свідчило про високу дискримінаційну здатність цього показника. Рівень ІЛ-1β ≤74,5 пг/мл на 90-ту добу відповідав досягненню вираженого клінічного ефекту з чутливістю 87,1 % та специфічністю 82,4 % (рис. 6.4).



Примітка. AUC – площа під ROC-кривою; ДІ – довірчий інтервал.

Рисунок 6.4 – ROC-криві концентрацій ІЛ-1β, ІЛ-6 та ІЛ-10 у ясенній рідині щодо прогнозування досягнення вираженого клінічного ефекту лікування через 90 діб.

Результати ROC-аналізу показали, що найбільшу прогностичну цінність щодо досягнення вираженого клінічного ефекту лікування мав ІЛ-1 β , для якого площа під ROC-кривою становила 0,91. ІЛ-6 також характеризувався високою дискримінаційною здатністю (ППРК = 0,88), а ІЛ-10 мав дещо нижчу прогностичну інформативність (ППРК = 0,81), хоча його показники залишалися статистично значущими ($p < 0,001$). Нижча дискримінаційна здатність ІЛ-10, імовірно, пов'язана з тим, що підвищення його концентрації свідчить про активацію протизапальних і компенсаторних механізмів.

Отже, ROC-аналіз підтвердив, що концентрація ІЛ-1 β у ясенній рідині є найбільш інформативним лабораторним маркером прогнозування досягнення клінічного ефекту лікування у пацієнтів із генералізованим пародонтитом.

6.2 Динаміка змін молекулярних і біохімічних показників крові

Результати дослідження показали, що концентрація молекулярних показників крові у здорових осіб становила: ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eCOA) – $61,8 \pm 14,7$ пг/мл, індукцйбельна синтаза оксиду азоту (iCOA) – $12,8 \pm 2,4$ пг/мл, нітротирозин – $2,80 \pm 0,45$ нг/мл та ММП-2 – $0,80 \pm 0,15$ нг/мл. За даними аналізу біохімічних показників крові, отримано такі значення: ГР – $4,8 \pm 1,0$ мкМ/л, ГПх – $7,8 \pm 1,2$ пг/мл, СДГ – $26,8 \pm 4,5$ нМ/мл/хв, ЛДГ – $342,8 \pm 55,0$ МО/л (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Молекулярні та біохімічні показники крові у здорових осіб, $M \pm SD$

Молекулярні показники	еCOA, пг/мл	iCOA, пг/мл	ММП-2, нг/мл	Нітротирозин, нг, мл
	$61,8 \pm 14,7$	$12,8 \pm 2,4$	$0,80 \pm 0,15$	$2,8 \pm 0,45$
Біохімічні показники	ГР, мкМ/л	ГПх, пг/мл	СДГ, нМ/мл/хв	ЛДГ, МО/л
	$4,8 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,2$	$26,8 \pm 4,5$	$342,8 \pm 55,0$

Значення молекулярних маркерів у крові пацієнтів через 30 діб після завершення лікування наведено у таблиці 6.7.



Таблиця 6.7 – Концентрація молекулярних маркерів у крові пацієнтів через 30 діб після лікування ($M \pm SD$)

Показники	Період дослідження	Група дослідження			р між групами
		I група (контроль), БЛ (n = 34)	II група (основана), БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння), БЛ+ХС-ЦС, (n = 22)	
еСОА, пг/мл	До лікування	18,3 ± 4,5	17,9 ± 2,1	18,1 ± 2,4	p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05; p ₃ > 0,05
	Після лікування	22,4 ± 3,5	55,6 ± 5,2	39,8 ± 4,8	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,001
	До-після	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-
іСОА, пг/мл	До лікування	34,3 ± 2,7	36,3 ± 2,7	35,5 ± 2,9	p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05; p ₃ > 0,05
	Після лікування	32,4 ± 5,2	15,2 ± 2,1	21,8 ± 2,3	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,01
	До-після	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-
ММП-2, нг/мл	До лікування	14,8 ± 1,5	15,9 ± 1,7	15,4 ± 1,6	p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05; p ₃ > 0,05
	Після лікування	8,2 ± 0,7	3,2 ± 0,8	5,6 ± 0,4	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,01
	До-після	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-
Нітротирозин, нг/мл	До лікування	23,4 ± 2,1	24,7 ± 2,1	24,1 ± 2,2	p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05; p ₃ > 0,05
	Після лікування	18,3 ± 1,9	6,8 ± 1,1	11,2 ± 0,9	p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,01
	До-після	p > 0,05	p < 0,05	p < 0,05	-

Примітка. БЛ – базове лікування. р₁ – I група порівняно з II групою; р₂ – I група порівняно з III групою; р₃ – II група порівняно з III групою.

Аналіз молекулярних показників крові показав, що до лікування концентрація ММП-2 у пацієнтів I групи (контроль) становила $14,8 \pm 1,5$ нг/мл, а у пацієнтів II групи – $15,9 \pm 1,7$ нг/мл, що майже у 19 разів перевищувало відповідний показник у здорових осіб ($p < 0,05$) та свідчило про виражену активацію процесів деградації позаклітинного матриксу.

Водночас встановлено, що концентрація іСОА була підвищена у 2,8 раза, рівень еСОА знижений до 29,6 % від значень групи здорових осіб, а концентрація нітротирозину перевищувала показники здорових осіб у 8,8

раза ($p < 0,05$). На підставі цих даних зробили висновок про порушення функціонального стану нітроксидергічної системи та розвиток нітрозативного стресу.

Зафіксовано зниження активності глутатіонредуктази до 56,2 % та глутатіонпероксидази в середньому до 57,7 % ($p < 0,05$), а також зменшення активності сукцинатдегідрогенази на 35,8 % і підвищення активності лактатдегідрогенази до 59,3 % порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). Виявлені зміни свідчили про пригнічення антиоксидантного захисту, енергетичний дефіцит та ішемічно-гіпоксичні процеси в тканинах пародонта.

Після лікування у пацієнтів II групи встановлено достовірне зниження концентрації іСОА на 58,1 %, ММП-2 – на 79,9 % та нітротирозину – на 72,5 %, а рівень еСОА підвищився у 3,1 раза порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$). Усі наведені показники також достовірно відрізнялися від відповідних значень у пацієнтів I групи після лікування ($p < 0,05$). У результаті аналізу цих даних зробили висновок про ефективніше пригнічення процесів тканинної деструкції, зменшення вираженості нітрозативного стресу та відновлення функціонального стану нітроксидергічної системи.

У пацієнтів III групи після лікування рівень еСОА підвищився у 2,2 раза, тоді як концентрації іСОА, ММП-2 та нітротирозину знизилися на 38,6 %, 63,6 % та 53,5 % відповідно ($p < 0,05$). Незважаючи на достовірне покращення молекулярних показників, вираженість змін була меншою, ніж у пацієнтів II групи, що свідчило про нижчу ефективність препарату порівняння щодо корекції порушень нітроксидергічної системи та пригнічення запально-деструктивних процесів.

У пацієнтів I групи після лікування статистично значущі зміни встановлено лише щодо концентрацій ММП-2 та нітротирозину, а рівні еСОА та іСОА достовірно не змінилися порівняно з вихідними показниками ($p > 0,05$), що свідчило про збереження порушень нітроксидергічної системи.

Отже, включення рецепторного антагоніста ІЛ-1 β до складу комплексної терапії генералізованого пародонтиту забезпечувало найбільш виражену



нормалізацію молекулярних маркерів запалення, пригнічення деградації позаклітинного матриксу та відновлення функціонального стану нітроксидергічної системи.

Для комплексного оцінювання впливу використаних методів лікування на метаболічні процеси додатково проаналізовано біохімічні показники крові, що характеризують стан антиоксидантної системи та енергетичного обміну. Результати дослідження наведено у таблиці 6.8.

Таблиця 6.8 – Біохімічні показники крові пацієнтів до лікування та на 30-ту добу після проведеного лікування ($M \pm SD$)

Показник	Період дослідження	Група дослідження			Міжгрупове порівняння
		I група (контроль), БЛ (n = 34)	II група (основана), БЛ+анакінра (n = 31)	III група (порівняння), БЛ+ХС-ЦС, (n = 22)	
ГР, мкМ/л	До лікування	$2,3 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,8$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$
	Після лікування	$2,5 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,8$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
	До-після	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-
ГПх, пг/мл	До лікування	$3,3 \pm 1,0$	$3,3 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,9$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$
	Після лікування	$3,7 \pm 1,0$	$4,2 \pm 0,8$	$17,4 \pm 3,1$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
	До-після	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-
СДГ, нМ/мл/хв	До лікування	$17,2 \pm 3,5$	$17,2 \pm 3,2$	$18,9 \pm 2,9$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$
	Після лікування	$19,8 \pm 3,8$	$19,2 \pm 3,0$	$5,6 \pm 0,4$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
	До-після	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-
ЛДГ, МО/л	До лікування	$545,4 \pm 68,0$	$553,3 \pm 63,7$	$548,6 \pm 61,0$	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$
	Після лікування	$427,3 \pm 57,29$	$355,8 \pm 49,5$	$388,5 \pm 46,0$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
	До-після	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-

Примітка. БЛ – базове лікування; p_1 – I група порівняно з II групою; p_2 – I група порівняно з III групою; p_3 – II група порівняно з III групою ($p < 0,05$). Значення у рядку «До-після» відображають статистичну значущість змін у межах відповідної групи.



За даними, що наведено в таблиці 6.9, через 30 діб після лікування у пацієнтів II групи встановлено найбільш виражену позитивну динаміку досліджуваних показників. Концентрація ММП-2 знизилася на 79,9 %, іСОА – на 58,1 %, нітротирозину – на 72,5 %, а рівень еСОА підвищився у 3,1 раза порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,05$). Одночасно активність глутатіонредуктази збільшилася у 1,9 раза, глутатіонпероксидази – в 1,27 раза, а активність лактатдегідрогенази зменшилася на 35,7 % ($p < 0,05$). Після лікування більшість зазначених показників достовірно відрізнялися від відповідних значень у контрольній групі, $p < 0,05$.

У пацієнтів III групи також визначено позитивну динаміку молекулярних і біохімічних показників. Зокрема, рівень еСОА підвищився у 2,2 раза, тоді як концентрації іСОА, ММП-2 та нітротирозину знизилися на 38,6 %, 63,6 % та 53,5 % відповідно ($p < 0,05$). Водночас зафіксовано підвищення активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази, а також зниження активності лактатдегідрогенази, проте вираженість цих змін була меншою, ніж у пацієнтів II групи.

У пацієнтів I групи після лікування статистично значущі зміни встановлено лише щодо концентрацій ММП-2, нітротирозину та активності лактатдегідрогенази, а рівні еСОА, іСОА, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази достовірно не змінилися порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$). Отримані результати свідчать, що включення рецепторного антагоніста ІЛ-1 β до складу комплексної терапії забезпечувало найбільш ефективне пригнічення оксидативного та нітрозативного стресу, відновлення антиоксидантного захисту, нормалізацію нітроксидергічної системи та зменшення інтенсивності тканинної деструкції порівняно з традиційним лікуванням і терапією препаратом порівняння.

Резюме

На основі комплексного дослідження локальних і системних молекулярно-біохімічних показників розширено уявлення про механізми



терапевтичної дії рецепторного антагоніста ІЛ-1 β у пацієнтів із генералізованим пародонтитом. Встановлено, що місцеве застосування анакінри методом трансгінгівального електрофорезу впливає не лише на клінічні прояви захворювання, але й на цитокінову регуляцію, нітроксидергічну систему, антиоксидантний захист, енергетичний обмін і процеси деградації позаклітинного матриксу.

За результатами дослідження ясенної рідини встановлено, що фармакологічна блокада ІЛ-1 β забезпечує стійку нормалізацію локального цитокінового профілю. На 90-ту добу порівняно з вихідними значеннями концентрація ІЛ-1 β зменшилася на 66,5 %, ІЛ-6 – на 67,5 %, тоді як концентрація протизапального ІЛ-10 збільшилася на 99,2 % ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать, що терапевтична дія анакінри реалізується через пригнічення прозапальної та одночасне посилення протизапальної ланки локальної імунної відповіді.

Методом кореляційного аналізу встановлено взаємозв'язок між цитокіновим профілем ясенної рідини та клінічною тяжкістю ураження пародонта. Найсильніші позитивні зв'язки виявлено між концентрацією ІЛ-1 β та індексом ПМА ($r = +0,78$; $p < 0,001$), а також індексом кровоточивості ($r = +0,75$; $p < 0,001$). Концентрація ІЛ-10 негативно корелювала з глибиною пародонтальних кишень ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Це підтверджує провідну роль ІЛ-1 β у підтриманні локального запалення та захисне значення ІЛ-10 у стримуванні прогресування патологічного процесу.

За допомогою ROC-аналізу визначено лабораторні критерії, асоційовані з досягненням вираженого клінічного ефекту на 90-ту добу лікування. Найвищу дискримінаційну здатність продемонструвала концентрація ІЛ-1 β у ясенній рідині: AUC становила 0,91 (95 % ДІ 0,84–0,97), а порогове значення $\leq 74,5$ пг/мл характеризувалося чутливістю 87,1 % і специфічністю 82,4 %. Для ІЛ-6 AUC становила 0,88, для ІЛ-10 – 0,81. Отже, ІЛ-1 β можна визначити як найбільш інформативний маркер досягнення клінічного ефекту лікування.



Водночас називати його прогностичним маркером доцільно лише за умови, що концентрацію визначали до настання оцінюваного клінічного результату.

У результаті аналізу молекулярних показників крові встановлено, що генералізований пародонтит супроводжується вираженою деградацією позаклітинного матриксу та порушенням функціонального стану системи оксиду азоту. До лікування концентрація ММП-2 майже у 19 разів, іСОА – у 2,8 раза, а нітротирозину – у 8,8 раза перевищувала показники здорових осіб, тоді як рівень еСОА знижувався до 29,6 % від референтного значення.

Після застосування анакінри концентрація ММП-2 зменшилася на 79,9 %, іСОА – на 58,1 %, нітротирозину – на 72,5 %, а рівень еСОА підвищився у 3,1 раза порівняно з вихідними показниками ($p < 0,05$). Отримані результати розкривають нові механізми дії рецепторного антагоніста ІЛ-1 β , пов'язані з нормалізацією нітроксидергічної системи, зменшенням нітрозативного стресу та обмеженням деградації позаклітинного матриксу.

За результатами біохімічного дослідження встановлено відновлення антиоксидантного захисту та покращення енергетичного обміну: показник глутатіонредуктази підвищився у 1,9 раза, глутатіонпероксидази – в 1,27 раза, а лактатдегідрогенази знизився на 35,7 % ($p < 0,05$). Вираженість цих змін перевищувала результати базового лікування та застосування препарату порівняння.

Таким чином, науково обґрунтовано комплексний механізм терапевтичної дії анакінри при генералізованому пародонтиті, який включає корекцію локального цитокінового дисбалансу, нормалізацію системи оксиду азоту, зменшення оксидативного й нітрозативного стресу, відновлення антиоксидантного захисту та пригнічення деградації позаклітинного матриксу.

Матеріали, наведені у цьому розділі, висвітлено в наукових працях:

[157–159].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для дослідження молекулярно-біохімічних механізмів формування пародонтиту, а також для оцінювання ефективності нових методів лікування захворювань пародонта використовують моделі на лабораторних тваринах, зокрема мишах, собаках, кролях і щурах. Найчастіше для моделювання хронічного пародонтиту застосовують білих щурів, що зумовлено їх перевагами перед іншими лабораторними тваринами, а саме невеликими розмірами, доступністю і відносно невисокою вартістю утримання. Крім того, у щурів доволі вичерпно вивчено перебіг метаболічних процесів, генетичний фон та визначено особливості пародонтальної флори. Ці фактори підтверджують придатність білих лабораторних щурів для експериментального моделювання захворювань пародонта.

Особливостями структури ясенних тканин у щурів є орогенний епітелій ясенних борозн. Відомі також фізіологічні особливості зубно-альвеолярної системи щурів, у яких зуби ростуть постійно, а інтенсивність кровопостачання вища, ніж у людини. Моделювання пародонтиту на щурах дає змогу відтворювати стабільний і добре відтворюваний запальний процес у тканинах пародонта.

В огляді відомих моделей експериментального пародонтиту лабораторних тварин, як правило, використовують оральний шлунковий зонд, періодонтальну інокуляцію та лігатуру. Крім того, відомі моделі з застосуванням гострої механічної травми, а також нутриціологічно-хімічні моделі з використанням прооксидатів, інгібіторів засвоєння вітамінів і мікроелементів.

Зокрема, відомий спосіб моделювання хронічного пародонтиту у щурів, який передбачає нанесення гострої механічної травми ясенних тканин під наркозом. Для цього під загальним наркозом на фоні тіопенталової

анестезії суцільнометалеву голку завдовжки 12 мм вводять у край ясен з вестибулярної поверхні правого нижнього зуба з медіального краю впритул до зуба з невеликим зусиллям для розриву тканини і введення в кісткову тканину щелепи. Недоліком методу є значна травматизація тканин і стрес для тварини, що може бути причиною окиснювального стресу та гіпоксії тканин. Ці чинники негативно впливають на результат експерименту, призводячи до нестабільності експериментальної моделі та низького рівня її відтворюваності. Крім того, введення голки проводять під загальною анестезією на фоні тіопенталової анестезії, що складно відтворити, зважаючи на те, що тіопентал натрію входить до списку сильнодіючих речовин, і його використання є обмеженим.

Модель з використанням орального зонда передбачає введення штамів людських бактерій через оро-езофагеальний зонд або мікропіпетку. Цей експеримент триває від 4 до 8 тижнів і характеризується низькою відтворюваністю: величина втрати кісткової маси не завжди відтворюється, а системний характер інфекції призводить до непослідовних результатів. Модель періодонтальної імплантації передбачає локальну мікроін'єкцію бактерій або ліпополісахариду бактеріального походження безпосередньо в ясенні сосочки між першим, другим і третім молярами верхньої щелепи. Часові рамки для відтворення моделі становлять від 20 до 30 днів і враховують лише інфекційний характер пародонтиту.

Враховуючи добре відому роль запальної реакції організму в патогенезі пародонтиту, розроблено експериментальні моделі, які передбачають індукцію запального захворювання шляхом розвитку спонтанного пародонтиту через зміну дієти протягом 16–24 тижнів, що призводить до утворення мікробної біоплівки в ротовій порожнині.

Перспективним напрямом, завдяки потенційному трансляційному застосуванню, є створення гуманізованих моделей на дрібних тваринах (щури, миші та хом'яки). Перша запропонована модель продемонструвала, що трансплантація лімфоцитів периферичної крові людини імунодефіцитним



мишам дала змогу відтворити тваринну модель для вивчення імунних реакцій людини на пародонтопатогени.

Найбільш поширені методи моделювання пародонтиту в лабораторних тварин включають накладення лігатури. Гострий пародонтит моделювали шляхом накладання під тіопенталовою анестезією в дозі 10 мг/кг металеві лігатури на ясенний край нижніх різців у формі вісімки, яку фіксували до гребеня альвеолярного відростка шовковою ниткою. З другого по сьомий день щурів щодня поміщали в клітки площею 0,008 м² на 6 годин, а з першого по сьомий день щури перебували на високовуглеводній дієті без обмеження води. Розвиток пародонтиту визначали на сьомий день. Недоліком методу є те, що місцевий ефект обмежений використанням лише металеві лігатури та не враховує інфекційну природу пародонтиту. Крім того, ця модель не враховує патогенетичні механізми розвитку пародонтиту: порушення мікроциркуляції (ішемія, застій, підвищена судинна проникність), порушення антиоксидантного захисту, оксидативний стрес тощо. Треба зазначити, що ця модель передбачає явно стресові умови (утримування) для тварин.

Нині визначено суттєві обмеження, які застосовують до методів моделювання, що передбачають використання лігатури: цю модель складно відтворити на мишах і щурах через менший розіір ротової порожнини. Крім того, традиційні моделі, як правило, відтворюються через 21 день і не можуть відображати специфічну фазу пародонтиту.

Обмеженнями описаних методів моделювання є те, що з їх допомогою не оцінюють, чи відповідають бактерії, індуковані лігатурою, бактеріям людини. Автори стверджують, що подальше вивчення складу мікробіоти та механізмів патогенезу зробить цю модифіковану модель переконливішою.

Використана нами прооксидатно-кальцієва модель ХГП порівняно з існуючими методами полягає в комбінованому використанні різних локальних факторів, спрямованих на порушення функціональної цілісності пародонтальних тканин, посилення активності патогенної мікробіоти

пародонта, порушення мікроциркуляції в яснах. Це узгоджується із сучасною теорією виникнення та патогенезу пародонтиту як багатофакторного захворювання. Зокрема, з використанням цього методу моделювання пародонтит розвивається в терміни, аналогічні для людини.

З кожним роком з'являється все більше даних про зв'язок між пародонтальними захворюваннями та системними захворюваннями. Однак основний механізм кожного захворювання різний, що ускладнює його відтворення на лабораторних тваринах через різний гомеостаз у людей і тварин. У цьому випадку модель пародонтиту може бути основою для вивчення зв'язку між пародонтитом і системними захворюваннями.

Використана нами модель ХГП дає змогу аналізувати більшість аспектів пародонтальних захворювань, включаючи бактеріальні взаємодії та дисбіоз, запальні реакції пародонта та біологію кісткової тканини.

Експериментальні моделі пародонтиту на лабораторних тваринах є перспективними, оскільки принаймні почасти можуть адекватно відтворювати клінічні, молекулярні та гістологічні особливості людського пародонтиту. Крім того, використання цієї моделі ХГП має низку безперечних переваг, і одна з основних – утворення клінічно значущої пародонтальної кишені в місці індукованого запалення.

Патогенетичне обґрунтування застосування антагоніста рецепторів ІЛ -1 β при генералізованому пародонтиті. Генералізований пародонтит є одним із найбільш поширених запальних захворювань людини та залишається важливою медико-соціальною проблемою сучасної стоматології. Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів розвитку захворювання, традиційне лікування не завжди дає змогу досягти тривалої стабілізації патологічного процесу. Це пов'язано з тим, що пародонтит розвивається не лише внаслідок накопичення мікробної біоплівки, але й через складну взаємодію між мікроорганізмами та імунною відповіддю організму хазяїна [160].

Сучасна концепція патогенезу пародонтиту розглядає захворювання як хронічний імунзапальний процес, у якому ключове значення має дисрегуляція цитокинової мережі. Особливу роль серед медіаторів запалення відіграє інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), який визначають як один із головних регуляторів локальної та системної запальної відповіді [161].

Під впливом компонентів бактеріальної біоплівки відбувається активація клітин вродженого імунітету, макрофагів, нейтрофілів і дендритних клітин, які продукують значну кількість ІЛ-1 β . Цей цитокін стимулює експресію ФНП- α , ІЛ-6, простагландину E2, посилює хемотаксис лейкоцитів і підтримує хронічне запалення у тканинах пародонта. Одночасно ІЛ-1 β активує систему рецептор – активатор ядерного фактора κ B / його ліганд / остеопротегерин (РАНК/РАНКЛ/ОПГ), стимулюючи диференціювання остеокластів і резорбцію альвеолярної кістки, що є одним із провідних механізмів втрати зубів при пародонтиті [162].

Крім безпосереднього впливу на запальну реакцію, ІЛ-1 β бере участь у формуванні оксидативного та нітрозативного стресу. Встановлено, що цей цитокін може стимулювати експресію індукцибельної ОА-синтази (іСОА), що супроводжується надлишковим утворенням оксиду азоту. За умов активації вільнорадикальних процесів оксид азоту взаємодіє із супероксид-аніоном з утворенням пероксинітриду – одного з найбільш агресивних оксидантів у біологічних системах [163]. Наслідком цього є нітрування білків, ушкодження клітинних мембран, порушення функції мітохондрій та активація апоптозу. Як один із найбільш стабільних маркерів цих процесів визначено нітротирозин, підвищення якого характеризує ступінь нітрозативного ушкодження тканин пародонта [164].

Важливим наслідком гіперпродукції ІЛ-1 β є також активація матриксних металопротеїназ. Особливий інтерес становить ММП-2, яка бере участь у деградації колагену, базальних мембран та інших компонентів позаклітинного матриксу. Надмірна активність ММП-2 призводить до

руйнування періодонтальної зв'язки, втрати прикріплення та прогресування деструктивних змін альвеолярної кістки [165].

Поряд із розвитком нітрозативного стресу при пародонтиті відбувається виснаження антиоксидантної системи організму. Насамперед це стосується глутатіонової ланки антиоксидантного захисту, представленої глутатіонредуктазою та глутатіонпероксидазою. Зниження активності цих ферментів супроводжується накопиченням активних форм кисню, поглибленням тканинної гіпоксії та посиленням запально-деструктивних процесів [166, 167, 168].

Таким чином, ІЛ-1 β займає центральне місце у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту, поєднуючи механізми запалення, оксидативного та нітрозативного стресу, деградації позаклітинного матриксу та резорбції альвеолярної кістки. Саме тому селективну блокаду рецепторів ІЛ-1 β визначають сьогодні як перспективний напрям патогенетично орієнтованої терапії пародонтиту.

У проведеному дослідженні у пацієнтів із генералізованим пародонтитом до лікування визначено підвищення експресії іСОА у 2,7–2,8 раза, зниження рівня еСОА приблизно на 70 % та збільшення концентрації нітротирозину у 8,3–8,8 раза порівняно з обстеженими з інтактним пародонтом. Після застосування антагоніста рецепторів ІЛ-1 β експресія іСОА знизилася на 58,1 %, концентрація нітротирозину – на 72,5 %, а рівень еСОА підвищився у 3,1 раза. Для клінічної практики це означає покращення кровопостачання тканин пародонта, зменшення вираженості запалення, пригнічення прогресування деструкції альвеолярної кістки, створення умов для ефективнішого загоєння тканин та більш тривалої стабілізації клінічної ремісії захворювання.

Отримані нами результати щодо порушення нітроксидергічної системи у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом підтверджено даними інших досліджень. Зокрема, показано, що ІЛ-1 β призводить до підвищеної експресії іСОА у клітинах тканин пародонта під час запалення та підвищення



продукції оксиду азоту (ОА) та його цитотоксичних продуктів. Встановлено, що збільшення індексу кровоточивості ясен, інгібування агрегації та адгезії тромбоцитів, зменшення висоти альвеолярного відростка та збільшення абсорбції опосередковані збільшеним продукуванням цитотоксичних продуктів ОА [166].

Підвищена продукція цитотоксичних форм на фоні антиоксидатної недостатності призводить до ініціювання нітрозативного стресу, специфічним маркером якого є нітротрозин. За нашими результатами та даними інших досліджень, виявлено значне підвищення нітротирозину в крові та слині пацієнтів із ХГП. Нітрозативний стрес відіграє важливу роль у прогресуванні пародонтиту і безпосередньо внаслідок реакцій окисної модифікації та нітрозилування активних ділянок білків і нуклеїнових кислот призводить до пошкодження тканин, порушення регенерації та посилення запалення в пародонті [164], а також до зниження активності глутатіонредактази та глутатіонпероксидази що виявлені нами у клінічному дослідженні та в експерименті. Зниження експресії глутатіонпероксидази призводить до посилення шляху ядерного фактора-kB, активації запалення та окисдатовного стресу при пародонтиті [169].

Відновлений глутатіон регулює індуковану ІЛ-1 β продукцію ОА шляхом модуляції експресії мРНК іСОА, а також регулює експресію простагландинів, прозапальних цитокінів і може не лише обмежити негативну дію нітрозативного стресу, але і зменшити запалення [170].

При пародонтиті ІЛ-1 β -опосередкована гіпоксія супроводжується пригніченням активності сукцинатдегідрогенази, що призводить до накопичення сукцинату в тканинах пародонта. Сукцинат є не лише проміжним метаболітом циклу трикарбонових кислот, але й сигнальною молекулою, що підтримує запальну відповідь шляхом стабілізації ГІФ-1 α та активації рецептора SUCNR1 на імунних клітинах. У результаті посилюється продукція прозапальних медіаторів, порушуються процеси окисного фосфорилування та синтезу АТФ, збільшується утворення активних форм

кисню, що призводить до прогресування запально-деструктивних змін у тканинах пародонта.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що блокада ІЛ-1 β -залежних сигнальних шляхів дає змогу одночасно впливати на запальну, оксидативно-нітрозативну та деструктивну складові патологічного процесу. Це підтверджується як позитивною динамікою клінічних показників, так і локалізацією лабораторних маркерів запалення, ремоделювання сполучної тканини та антиоксидантного захисту. Отримані дані розширюють сучасні уявлення про механізми терапевтичної дії антагоністів ІЛ-1 β та обґрунтовують перспективність їх застосування в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту.

Найбільш виражені та статистично значущі зміни клінічних показників ($p < 0,05$) встановлено у групі застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β . До 90-ї доби лікування глибина пародонтальних кишень зменшилася на 48,8 % (з $3,89 \pm 0,11$ мм до $1,99 \pm 0,03$ мм), що супроводжувалося достовірним покращенням індексу ІК, гігієнічного індексу, індексу рухомості зубів, індексу ПМА порівняно з вихідними значеннями і показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Така динаміка вказує не лише на усунення набряку, але й на більш глибоку стабілізацію патологічного процесу. Ці результати добре співвідносяться з сучасними даними про те, що нехірургічне пародонтологічне лікування ефективно зменшує ГПК, але при вихідних глибоких кишнях і складній морфології часто не забезпечує повного закриття дефекту без додаткових втручань [171]. Отже, перевага ІІ групи в нашому дослідженні має не випадковий, а патогенетично обґрунтований характер.

За результатами молекулярно-біохімічних досліджень підтверджено, що у пацієнтів з пародонтитом до лікування наявний виражений дисбаланс нітроксидергічної системи та оксидативний стрес. Зокрема, рівень ММП-2 перевищував показники інтактної групи майже у 19 разів, експресія іСОА

зростала у 2,7–2,8 раз, експресія eCOA знижувалася приблизно на 70 %, а концентрація нітротирозину збільшувалася у 8,3–8,8 раз. Одночасно встановлено зниження ГР, ГПх і СДГ та підвищення ЛДГ, що відображає поєднання оксидативного стресу, ішемічних порушень і тканинної деструкції. Після лікування у пацієнтів основної групи ММП-2 знизився на 80,0 %, нітротирозин – на 72,5 %, експресія iCOA зменшилася на 58,1 %, а eCOA зросла у 3,1 раз; активність ГР збільшилася у 1,9 раз, ГПх – у 1,27 раз, а ЛДГ знизилася на 33,4 %. У контрольній групі зміни були достовірно менш вираженими.

Такі результати відповідають сучасним уявленням про роль цитокінів у патогенезі пародонтиту: ІЛ-1 β та ІЛ-6 підтримують запалення, тканинну деструкцію і кісткову резорбцію, а ІЛ-10 виконує компенсаторну протизапальну функцію. Пригнічення цих прозапальних шляхів визначають нині як перспективний терапевтичний напрям [115, 177].

Таким чином, наші дані підтвердили, що дія антагоніста ІЛ-1 β не обмежується локальним клінічним ефектом, а реалізується через вплив на ключові механізми запалення, оксидативного ушкодження та тканинного ремоделювання.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що отримані результати формують послідовну патогенетичну модель: накопичення біоплівки спричиняє тривале низькоінтенсивне запалення, підсилює продукцію ІЛ-1 β та ІЛ-6, підтримує дисбіоз, призводить до збільшення ГПК і клінічний рівень прикріплення (КРП), формування горизонтальної та вертикальної резорбції, а без достатнього лікування – переходу до генералізованих і тяжчих форм. У цьому ланцюгу блокада ІЛ-1 β виявилася найбільш ефективною, оскільки одночасно впливала на клінічні, мікробіологічні, рентгенологічні та молекулярно-біохімічні показники. Саме тому результати дослідження можна розглядати як клініко-патогенетичне обґрунтування доцільності патогенетично орієнтованої терапії хронічного генералізованого пародонтиту.

Отримані результати показали чіткий взаємозв'язок між змінами цитокінового профілю ясенній рідини та клінічними показниками стану тканин пародонта. Зниження рівнів прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β і ІЛ-6 супроводжувалося регресом основних клінічних ознак запалення, тоді як підвищення концентрації ІЛ-10 відображало активацію протизапальних механізмів та стабілізацію місцевої імунної відповіді.

На початку лікування у всіх групах визначено типовий для хронічного генералізованого пародонтиту цитокіновий дисбаланс: підвищені рівні ІЛ-1 β (142–145 пг/мл) та ІЛ-6 (118–121 пг/мл) поєднувалися зі зниженим рівнем ІЛ-10 (12,4–12,8 пг/мл). Такий профіль відповідає сучасним уявленням про патогенез пародонтиту як хронічного запалення, що підтримується надмірною продукцією прозапальних цитокінів [115, 172].

Через 30 діб після лікування у всіх групах визначено позитивну динаміку, однак її вираженість суттєво відрізнялася. У контрольній групі зниження ІЛ-1 β та ІЛ-6 було помірним, що супроводжувалося відповідно менш вираженим зменшенням клінічних показників: ГПК зменшилася незначно, індекси ПКІ та ГІ залишалися на відносно високому рівні. Це узгоджується з даними сучасних досліджень, які показали, що стандартна нехірургічна терапія ефективно зменшує бактеріальне навантаження, але не завжди забезпечує повну запальної відповіді [171].

У III групі (застосування протизапального гелю) зниження ІЛ-1 β та ІЛ-6 було більш вираженим, ніж у контрольній, що супроводжувалося достовірним покращенням клінічних показників. Проте рівні прозапальних інтерлейкінів залишалися підвищеними, а ІЛ-10 зростав помірно. Це свідчить, що протизапальна терапія без прямого впливу на ключові цитокінові ланки має обмежену ефективність. Подібні результати описані у сучасних роботах, де зазначено, що місцеві протизапальні засоби зменшують інтенсивність симптомів, але не завжди впливають на центральні механізми імунної регуляції [173].

Виражені зміни встановлено у II групі. Уже через 30 діб рівень ІЛ-1 β знизився до 82 пг/мл, ІЛ-6 – до 68 пг/мл, тоді як ІЛ-10 зріс до 18,9 пг/мл. Це супроводжувалося суттєвим зменшенням ГПК (з 3,89 до 2,80 мм), ІК, ГІ та рухомості зубів. Така узгодженість змін підтверджує, що блокада ІЛ-1 β впливає на ключові механізми підтримання запального процесу. Сучасні дослідження підтверджують, що ІЛ-1 β є центральним медіатором активації остеокластів, деградації міжклітинного матриксу та прогресування пародонтиту [115]. На 90-ту добу динаміка зберігалася і посилювалася. У II групі рівень ІЛ-1 β знизився до 48 пг/мл, ІЛ-6 – до 39 пг/мл, а ІЛ-10 зріс до 25 пг/мл. Це відповідало найбільш вираженому клінічному ефекту: ГПК – $1,99 \pm 0,03$ мм, ПКІ – $1,16 \pm 0,02$ бала, ГІ – $1,24 \pm 0,06$ бала. У контрольній та III групах зміни були менш вираженими, що підтверджує залежність клінічного результату від ступеня нормалізації цитокінового балансу.

Важливим є той факт, що зміни рівнів інтерлейкінів випереджали або супроводжували зміни чутливих клінічних індексів (ПКІ, ГІ, ПМА), що дає підстави визначити їх як ранні маркери ефективності терапії. За даними сучасних оглядів, компоненти ясенної рідини можуть бути використані як біомаркери активності пародонтиту та відповіді на лікування [174].

Отримані результати також узгоджуються із сучасною концепцією патогенетично орієнтованої терапії пародонтиту, відповідно до якої одним із ключових напрямків лікування є модифікація патологічної імунозапальної відповіді організму. Зниження ІЛ-1 β та ІЛ-6 разом із підвищенням ІЛ-10 у II групі відображає перехід від прозапального до регуляторного профілю імунної відповіді, що забезпечує стабілізацію процесу та зменшення тканинної деструкції [172].

Таким чином, отримані дані свідчать, що ефективність лікування хронічного генералізованого пародонтиту безпосередньо пов'язана зі ступенем нормалізації цитокінового профілю. Найбільш вираженого клінічного ефекту досягнуто при спрямованому впливі на ІЛ-1 β -залежні механізми, що підтверджує провідну роль цього цитокіну у патогенезі

захворювання та обґрунтовує доцільність його використання як терапевтичної мішені.

Аналіз лабораторних показників і патогенетичних механізмів лікування. Виявлені зміни лабораторних показників свідчать про залучення до патологічного процесу системних механізмів запалення, оксидативного та нітрозативного стресу. Ці дані дають підстави визначити хронічний генералізований пародонтит не лише як локальне захворювання тканин пародонта, а як патологію із системними проявами. Біохімічні зміни організму позначалися на активації прозапальних цитокінових механізмів, порушенні регуляції оксиду азоту, розвитку нітрозативного й оксидативного стресу, активації матриксних металопротеїназ та зміні ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

Визначення хронічного пародонтиту як патології, що впливає на загальний стан організму, повністю узгоджується з сучасними концепціями. Сьогодні пародонтит розглядають як мультифакторне хронічне імунзапальне захворювання. Тяжкість ураження при пародонтиті ініціює дисбіотична біоплівка, але ключову роль відіграє відповідь організму хазяїна [157, 175].

Роль ІЛ-1 β у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту. Сучасна концепція патогенезу пародонтиту визначає інтерлейкін-1 β як один із центральних регуляторів запальної відповіді [160]. За даними останніх досліджень, саме ІЛ-1 β є одним із ключових цитокінів, що визначає інтенсивність тканинної деструкції у відповідь на мікробний біоплівковий комплекс. Його продукція активується після взаємодії патоген-асоційованих молекулярних структур (ПАМс) пародонтопатогенів із Toll-подібними рецепторами клітин вродженого імунітету, що призводить до запуску каскаду НП-кВ-залежної транскрипції прозапальних генів [176, 42.].

Встановлено, що ІЛ-1 β стимулює синтез простагландину E2, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 та низки хемокінів, які залучають нейтрофіли та моноцити до місця запалення. Водночас цитокін

посилює диференціацію остеокластів через систему RANK/RANKL/OPG, спричиняючи резорбцію альвеолярної кістки [162].

Саме тому використання антагоніста рецепторів ІЛ-1 β у нашому дослідженні має чітке патогенетичне обґрунтування. Отримані результати свідчать, що локальна блокада ІЛ-1 β може впливати не лише на клінічні прояви захворювання, але й на системні біохімічні механізми запалення.

Порушення системи оксиду азоту при пародонтиті. Проведене дослідження за участю пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом до лікування дало змогу встановити виражене порушення оксид азоту (ОА)-залежної (іСОА) регуляції: підвищення рівня індукцйбельної оксид азоту-синтази (СОА), зниження ендотеліальної ОА-синтази (еСОА) та підвищення концентрації нітротирозину. Така комбінація змін є патогенетично закономірною [177–179].

У фізіологічних умовах еСОА забезпечує низькорівневу продукцію оксиду азоту, необхідну для підтримання мікроциркуляції, вазодилатації, ендотеліальної функції та трофіки тканин. При активації іСОА продукує значно більші кількості ОА; цій процес може реалізуватися під впливом прозапальних стимулів зокрема ІЛ-1 β , ФНП- α , бактеріальних ліпополісахаридів та інших медіаторів запалення [180, 181].

Надмірна продукція ОА за умов підвищеного утворення активних форм кисню сприяє швидкій реакції ОА із супероксид-аніоном з утворенням пероксинітриту, що є одним із ключових механізмів нітрозативного стресу [163, 182]. Підвищення рівня нітротирозину визначено як маркер нітрування білків та активації пероксинітрит-залежних / нітративних процесів [164].

У науковій літературі описано також локальне підвищення іСОА, зростання продукції NO, зниження еСОА та накопичення нітротирозину, що підтверджує перехід ОА-системи від фізіологічної регуляції до прозапального нітрозативного профілю при хронічному запаленні тканин пародонта [179, 183].

Встановлене нами зниження іСОА після застосування електрофорезу засобу з антагоністом рецепторів ІЛ-1 β має ключове значення у патогенетичному лікуванні хронічного пародонтиту. ІЛ-1 β є одним із провідних цитокінів, який підтримує хронічне запалення в тканинах пародонта, стимулює продукцію простагландинів, активує остеокластогенез, посилює експресію металопротеїназ і підтримує рекрутування нейтрофілів та макрофагів. Тому блокада рецепторів ІЛ-1 β могла зменшувати індукцію іСОА і, відповідно, знизити надмірне утворення ОА у запальному мікрооточенні. Зменшення активності іСОА приблизно на 58,1 % у пацієнтів основної групи свідчить не лише про зниження інтенсивності запалення, але й про пригнічення одного з центральних механізмів нітрозативного ушкодження. Після комплексного лікування з застосуванням антагоніста інтерлейкіну підвищення еСОА в основній групі становило 3,1 раза. Це має суттєве клінічне значення, оскільки тканини пародонта характеризуються високою залежністю від стану мікросудинного русла [184]. Якщо зниження іСОА характеризує пригнічення прозапальної ланки ОА-системи, то зростання еСОА свідчить про часткове відновлення ендотеліальної регуляції та мікроциркуляторного забезпечення тканин пародонта [185]. Порушення ендотеліальної функції поглиблює тканинну гіпоксію, призводить до персистенції запалення, уповільнює репаративні процеси, підтримує набряк і кровоточивість ясен.

Отже, нормалізація еСОА може пояснювати більш виражене зниження ІК, глибини пародонтальних кишень і клінічних ознак запалення у пацієнтів, які отримували ІЛ-1 β -рецепторний антагоніст.

Нітротирозин як маркер нітрозативного стресу. Один із найбільш переконливих лабораторних доказів зменшення нітрозативного стресу – це зниження нітротирозину після лікування на 72,5 %. Нітротирозин утворюється внаслідок нітрування тирозинових залишків білків, переважно під впливом пероксинітриту; його визначено як стабільний маркер нітрозативного ушкодження [186]. Підвищення рівня нітротирозину при

пародонтиті відображає пошкоджувальний характер активації ОА-системи. Згідно з результатами найновіших досліджень, надлишкова продукція ОА при запальних захворюваннях пародонта зумовлює формуванню нітрозативного стресу, а підвищений нітротирозин може брати участь у прогресуванні тканинного ушкодження [164].

Таким чином, динаміка іСОА, еСОА та нітротирозину дає підстави зробити висновок, що трансгінгівальне місцеве застосування антагоніста рецепторів ІЛ-1 β не лише зменшує клінічні прояви запалення, але й модифікує біохімічний профіль запальної відповіді. Найбільш принциповим є те, що лікування не просто знижувало рівень одного окремого маркера, а змінювало співвідношення між прозапальною та регуляторною ланками ОА-системи: іСОА і нітротирозин знижувалися, а еСОА підвищувалася. Саме така спрямованість змін має патогенетичну цінність, оскільки свідчить про перехід від деструктивного запалення до більш контрольованого репаративного стану.

ММП-2 та деградація позаклітинного матриксу. ММП-2, або желатиназа А, бере участь у деградації компонентів базальних мембран, колагену та інших білків сполучнотканинного матриксу [187]. При пародонтиті надмірна активність металопротеїназ є одним із ключових механізмів втрати прикріплення, руйнування періодонтальної зв'язки та ремоделювання альвеолярної кістки. За результатами сучасних оглядів літератури, металопротеїнази є не лише маркерами, але й активними учасниками прогресування пародонтальної деструкції [165].

Важливою складовою лабораторного блоку нашого дослідження було визначення ММП-2. До лікування рівень ММП-2 у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом суттєво перевищував показники інтактного пародонта: $14,8 \pm 1,5$ нг/мл у контрольній групі та $15,9 \pm 1,7$ нг/мл в основній групі проти $0,8 \pm 0,03$ нг/мл в осіб з інтактним пародонтом. Така різниця, майже у 19 разів, свідчить про виражену активацію ферментативної деструкції позаклітинного матриксу.

Для інтерпретації наших результатів особливе значення має патогенетичний зв'язок між ІЛ-1 β та ММП-2. ІЛ-1 β , включно з фібробластами, епітеліальними клітинами, макрофагами та остеобластами, може посилювати експресію матриксних металопротеїназ у клітинах пародонтальних тканин. Це означає, що блокада ІЛ-1 β -рецепторного сигналювання може не лише зменшувати запальну інфільтрацію, але й безпосередньо обмежувати ферментативну деградацію матриксу [188]. Саме тому зниження ММП-2 після лікування в основній групі можна визначити як один із механізмів клінічного покращення: зменшення глибини пародонтальних кишень, зниження рухомості зубів і стабілізація індексу Рамфйорда не можуть бути пояснені тільки антисептичною або гігієнічною дією терапії.

Отримані нами дані також узгоджуються з сучасними уявленнями про взаємозв'язок між оксидативним стресом і металопротеїназною активністю. Активні форми кисню можуть посилювати активацію ММП, а металопротеїназна деградація матриксу, у свою чергу, підтримує запальне мікрооточення [189]. Таким чином формується патологічне коло: бактеріальна біоплівка й цитокіни активують нейтрофіли та макрофаги; ті продукують активні форми кисню і ОА; формується оксидативно-нітрозативний стрес; активуються ММП; посилюється руйнування сполучної тканини; продукти тканинної деструкції додатково підтримують запалення. Розірвання цього кола завдяки ІЛ-1 β -рецепторній блокаді може бути одним із ключових пояснень переваги основної групи.

Антиоксидантна система глутатіону. Не менш важливим є блок антиоксидантного захисту. У пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом до лікування було виявлено порушення ферментативної антиоксидантної системи, зокрема зміни активності глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонпероксидази (ГПх).

Глутатіонова система є однією з центральних ланок клітинного захисту від активних форм кисню ГПх каталізує відновлення пероксидів за участю



відновленого глутатіону, а ГР забезпечує регенерацію відновленої форми глутатіону з окисненої [190, 191]. Тому зниження або функціональне виснаження цієї системи при пародонтиті є закономірним наслідком тривалого оксидативного навантаження. У систематичному огляді 2024 року показано зниження антиоксидантних ферментів у різних біологічних середовищах у пацієнтів із пародонтитом, що підтверджує значення глутатіонової системи як маркера оксидативного дисбалансу [166].

У нашому дослідженні після лікування в основній групі спостерігали підвищення активності ГР у 1,9 раза та ГПх у 1,27 раза. Така динаміка свідчить про відновлення антиоксидантного потенціалу організму. Коректно ці зміни розглядати не як механічне підвищення концентрації ферментів, а як нормалізацію глутатіонової системи, відновлення її функціональної здатності відповідати на оксидативне навантаження. При активному запаленні антиоксидантна система може бути виснаженою або дискоординованою; після пригнічення ІЛ-1 β -залежного запалення зменшується потреба у постійному компенсаторному захисті, а ферментативна ланка набуває більш ефективного функціонального профілю.

З клінічної точки зору відновлення ГР і ГПх має важливе значення, оскільки оксидативний стрес при пародонтиті не лише пошкоджує клітинні мембрани, білки й ДНК, але й посилює резорбцію кісткової тканини, порушує функцію фібробластів, змінює активність остеокластів і підтримує хронічну запальну інфільтрацію. У найновіших оглядах літератури оксидативний стрес визначено як один із провідних патофізіологічних механізмів пародонтиту, що поєднує локальне тканинне ушкодження із системними наслідками хронічного запалення [192].

Енергетичний метаболізм тканин пародонта. Окремого обговорення потребують показники ЛДГ і СДГ. Лактатдегідрогеназа є ферментом анаеробного гліколізу, її часто визначають як маркер клітинного ушкодження, тканинної гіпоксії та підвищеної мембранної проникності [193]. Підвищення рівня ЛДГ при пародонтиті може бути проявом ушкодження

клітин пародонтальних тканин, активації нейтрофілів, локальної гіпоксії та переорієнтації енергетичного метаболізму в бік анаеробного шляху.

Сукцинатдегідрогеназа, навпаки, є мітохондріальним ферментом циклу трикарбонових кислот і дихального ланцюга, тому її активність характеризує стан аеробного енергетичного метаболізму [194].

Дисбаланс ЛДГ і СДГ при хронічному запаленні може свідчити про порушення клітинної енергетики, мітохондріальну дисфункцію та тканинну гіпоксію.

Нормалізація ЛДГ і СДГ після лікування в основній групі має патогенетичне значення. Вона може свідчити про зменшення клітинного ушкодження, зниження гіпоксичного компонента запалення та часткове відновлення мітохондріальної активності через відновлення капілярної системи. Це узгоджується з клінічним зменшенням набряку, кровоточивості та глибини пародонтальних кишень.

У сучасних дослідженнях ЛДГ визначено як перспективний біохімічний маркер активності пародонтального процесу та прогнозування прогресування захворювання, оскільки його рівень пов'язаний із тканинним ушкодженням і запальною активністю [195].

Узагальнювальна патогенетична модель. Сукупність отриманих лабораторних результатів дає змогу сформувати цілісну патогенетичну модель дії запропонованого лікування. У пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом до лікування виявляли активацію ІЛ-1 β -залежного запалення, що супроводжувалася підвищенням іСОА, накопиченням нітротирозину, зниженням еСОА, активацією ММП-2, порушенням глутатіонової антиоксидантної системи та зміною ферментів енергетичного метаболізму.

Після застосування електрофорезу анакінри із антагоністом рецепторів ІЛ-1 α у складі комплексної терапії спостерігали зменшення прозапальної NO-відповіді, зниження нітрозативного стресу, пригнічення матриксної

деструкції, посилення антиоксидантного захисту та покращення метаболічного стану тканин.

Саме комплексність цих змін є принципово важливою. Якби терапія впливала лише на гігієнічний компонент або бактеріальне навантаження, можна було б очікувати переважно зменшення клінічних ознак запалення. Однак отримані нами лабораторні дані демонструють більш глибоку дію – на рівні цитокін-індукованих ферментативних, оксидативних і метаболічних механізмів. Це дає підстави визначити ІЛ-1 β -рецепторний антагоніст не просто як допоміжний протизапальний засіб, а як патогенетично спрямований компонент комплексної терапії генералізованого пародонтиту.

Водночас важливо підкреслити, що лабораторна динаміка не суперечить клінічним результатам, а пояснює їх. Зменшення ІК пов'язане зі зниженням судинно-ексудативної фази запалення, нормалізацією NO-залежної ендотеліальної регуляції та зменшенням нітрозативного стресу. Зменшення глибини пародонтальних кишень і покращення індексу ПІР можуть бути пов'язані з пригніченням ММП-2-залежної деградації матриксу та зменшенням тканинного набряку. Зниження рухомості зубів, імовірно, є проявом стабілізації пародонтального комплексу внаслідок зменшення запалення, покращення мікроциркуляції, відновлення зв'язкового апарату та обмеження ферментативної деструкції сполучної тканини. Відсутність істотної динаміки індексу є закономірною, оскільки рентгенологічні ознаки кісткової регенерації формуються повільніше, ніж біохімічні та клінічні маркери запальної активності.

Отже, лабораторна частина дослідження підтверджує, що ефективність запропонованого методу лікування реалізується через декілька взаємопов'язаних механізмів: пригнічення ІЛ-1 β -залежної прозапальної активації, зменшення іСОА-опосередкованого утворення оксиду азоту, зниження нітрозативного стресу, відновлення еСОА-залежної ендотеліальної функції, обмеження ММП-2-залежної матриксної деструкції, активацію глутатіонової антиоксидантної системи та нормалізацію енергетичного

метаболізму. Саме така багаторівнева дія пояснює більш виражену клініко-лабораторну ефективність електрофорезу гелю з антагоністом рецепторів ІЛ-1 β порівняно зі стандартною терапією.

Встановлені зміни молекулярних і біохімічних показників крові після місцевого застосування анакінри можуть мати вторинний характер і пов'язані зі зменшенням інтенсивності локального запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта. Пригнічення місцевої продукції прозапальних медіаторів, зменшення оксидативного та нітрозативного стресу, а також обмеження надходження бактеріальних компонентів і продуктів тканинної деструкції у системний кровотік могли сприяти нормалізації досліджуваних показників крові.

Отже, отримані результати відображають взаємозв'язок між локальним запаленням у тканинах пародонта та системними метаболічними змінами, однак не дають підстав стверджувати про можливість заміни традиційних шляхів системного введення анакінри її місцевим застосуванням.

Порівняння отриманих результатів із сучасними даними літератури.

Отримані результати загалом узгоджуються із сучасними уявленнями про патогенез хронічного генералізованого пародонтиту, відповідно до яких провідну роль у прогресуванні захворювання відіграє не лише мікробний фактор, але й особливості імунзапальної відповіді організму хазяїна.

За сучасною концепцією *dysbiotic host response*, саме дисрегуляція локальної імунної відповіді визначає інтенсивність руйнування тканин пародонта та швидкість прогресування захворювання [176, 197].

За останні роки накопичено значну кількість доказів того, що ключовими медіаторами пародонтальної деструкції є прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6. Серед них ІЛ-1 β посідає особливе місце через здатність одночасно активувати нейтрофіли, макрофаги, остеокласти та клітини сполучної тканини пародонта. Встановлено, що концентрація ІЛ-1 β у ясенній рідині та тканинах пародонта прямо корелює з глибиною

пародонтальних кишень, втратою клінічного прикріплення та ступенем резорбції альвеолярного відростка [202].

Отримані нами результати опосередковано підтверджують наведену концепцію. Застосування анакінри – антагоніста рецепторів ІЛ-1 β – супроводжувалося не лише покращенням клінічного стану пародонта, але й нормалізацією низки лабораторних показників, що беруть участь у формуванні запальної відповіді. Це свідчить про те, що ІЛ-1 β є не просто маркером активності процесу, а одним із центральних регуляторів патогенетичного каскаду.

Особливий інтерес становить встановлене нами зниження активності іСОА. За результатами сучасних експериментальних досліджень, ІЛ-1 β може безпосередньо стимулювати експресію іСОА через ЯФ-кВ-залежні сигнальні шляхи. У результаті відбувається тривала продукція великих концентрацій оксиду азоту, яка виходить за межі фізіологічної регуляції та набуває цитотоксичного характеру [197].

Подібні результати отримано у дослідженнях L. Lima та співавторів, які показали значне підвищення експресії іСОА у тканинах ясен пацієнтів із пародонтитом порівняно зі здоровими особами. Автори встановили позитивний кореляційний зв'язок між рівнем іСОА та тяжкістю запального процесу [198].

Наші дані узгоджуються з цими спостереженнями та додатково демонструють можливість фармакологічної корекції зазначених порушень. Водночас отримані результати щодо еСОА підтверджують дані фахової літератури про наявність ендотеліальної дисфункції при пародонтиті. За даними сучасних досліджень, тривале хронічне запалення супроводжується зниженням активності еСОА та порушенням фізіологічної продукції оксиду азоту ендотелієм мікросудин. Це призводить до погіршення мікроциркуляції, тканинної гіпоксії та зниження репаративного потенціалу тканин [184, 298].

Встановлене збільшення еСОА після лікування свідчить про часткове відновлення функціонального стану ендотелію. Зіставні результати описано у

працях, присвячених застосуванню протизапальної та антиоксидантної терапії при пародонтиті. Зокрема, було встановлено, що покращення клінічного стану супроводжувалося нормалізацією показників ендотеліальної функції [199, 200].

Особливе значення має те, що нітротирозин характеризує не просто активацію системи оксиду азоту, а формування пероксинітриту – одного з найагресивніших реактивних азотних метаболітів. Саме пероксинітрит може пошкоджувати клітинні мембрани, мітохондрії та білкові структури сполучної тканини. Тому виявлене нами зменшення нітротирозину на 72,5 % можна визначити як прояв суттєвого послаблення механізмів тканинного ушкодження.

Окремого обговорення потребують результати дослідження ММП-2. На сьогодні роль матриксних металопротеїназ у патогенезі пародонтиту не викликає сумнівів. Згідно із сучасними даними, ММП-2 та ММП-9 належать до групи желатиназ і беруть участь у деградації компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену та базальних мембран. Підвищена експресія цих ферментів асоційована з прогресуванням запалення, руйнуванням сполучнотканинного каркасу пародонта, деструкцією періодонтальної зв'язки та ремоделюванням альвеолярної кістки [169, 206]. Сучасні дослідження також демонструють, що активація ММП-2 і ММП-9 є важливою ланкою деградації колагену IV типу базальних мембран, що призводить до пошкодження тканин пародонта та підтримання хронічного запалення [201, 202].

Згідно з даними проведеного дослідження, рівень ММП-2 перевищував показники інтактного пародонта майже у 19 разів. Ці результати узгоджуються з даними інших авторів, які також повідомляли про значне підвищення концентрації ММП-2 у ясенній рідині, слині та тканинах пародонта при генералізованому пародонтиті [165, 203, 204, 205].

Особливістю наших результатів є демонстрація одночасного зниження ММП-2 і покращення клінічних показників. Це підтверджує концепцію про



безпосередній зв'язок між активністю металопротеїназ і ступенем тканинної деструкції. Аналогічні закономірності описані в роботах Т. Sorsa та співавторів, які визначили матриксні металопротеїнази, зокрема ММП-2, ММП-8 та ММП-9, як важливі біомаркери активності пародонтального процесу, що характеризують ступінь тканинної деструкції та прогресування захворювання [206, 207].

Значний науковий інтерес викликають результати дослідження антиоксидантної системи. За найновішими даними, оксидативний стрес є одним із провідних механізмів розвитку пародонтиту. Внаслідок активації поліморфноядерних нейтрофілів відбувається надмірна генерація реактивних форм кисню (РФК), які беруть участь у пошкодженні клітинних мембран, білків, ліпідів і ДНК, зумовлюючи деструкцію тканин пародонта. Надлишкове накопичення РФК підтримує хронічне запалення, посилює деградацію позаклітинного матриксу та резорбцію альвеолярної кістки [208, 209].

За даними J. Shang та співавторів, у пацієнтів із пародонтитом визначають зниження антиоксидантного потенціалу як локально, так і системно. Найбільш характерними є зміни глутатіонової системи, що проявляються порушенням активності ГПх та ГР [208, 210]. Отримані нами результати повністю відповідають цим даним.

Підвищення активності ГР в 1,9 раза та ГПх у 1,27 раза після лікування свідчить про відновлення функціонального стану антиоксидантної системи. Особливо важливо, що ці зміни відбувалися одночасно зі зниженням нітротирозину та iNOS, що підтверджує існування тісного взаємозв'язку між оксидативним і нітрозативним стресом [209].

Останніми роками дедалі більше уваги приділяють мітохондріальній дисфункції при пародонтиті. Встановлено, що тривале запалення супроводжується порушенням енергетичного метаболізму клітин пародонта та розвитком локальної гіпоксії [211].

У цьому контексті особливого значення набувають результати визначення ЛДГ та СДГ. Зміни активності цих ферментів свідчать про перебудову енергетичного обміну клітин в умовах хронічного запалення. Підвищення ЛДГ визначають як маркер переходу до анаеробного метаболізму та тканинної гіпоксії, а зниження активності СДГ може бути проявом пригнічення мітохондріальної функції.

Нормалізація зазначених показників після лікування свідчить про відновлення аеробного енергетичного метаболізму та покращення функціонального стану клітин пародонта. Отримані результати узгоджуються із сучасними уявленнями про роль мітохондріальної дисфункції в патогенезі пародонтиту.

За даними Р. Bullón та співавторів, хронічне запалення тканин пародонта супроводжується порушенням функції мітохондрій, надмірною генерацією активних форм кисню та змінами клітинного енергетичного обміну. Зменшення інтенсивності запального процесу сприяє відновленню мітохондріальної функції та нормалізації метаболічних процесів у тканинах пародонта [212].

Таким чином, результати проведеного дослідження не лише узгоджуються із сучасними уявленнями про патогенез пародонтиту, але й доповнюють їх. Вперше показано комплексний вплив електрофорезу гелю з антагоністом рецепторів ІЛ-1 β на ключові патогенетичні ланки захворювання: цитокінову регуляцію, систему оксиду азоту, нітрозативний стрес, металопротеїназну активність, антиоксидантний захист та енергетичний метаболізм тканин.

Отримані результати дають підстави розглядати запропонований метод лікування як патогенетично обґрунтований підхід до корекції хронічного генералізованого пародонтиту, спрямований не лише на усунення клінічних проявів захворювання, але й на модифікацію основних механізмів його прогресування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі експериментальних та клінічних досліджень теоретично обґрунтовано та практично вирішено актуальне наукове завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом шляхом патогенетично обґрунтованого місцевого застосування анакінри – антагоніста інтерлейкіну-1 β .

1. Розроблено і запатентовано склад стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіну ІЛ-1 β (анакінра) для місцевого комплексного лікування запально-деструктивного ураження пародонта, який містить 1,0 % анакінри, 3,0 % Na-КМЦ, 5,0 % D-пантенолу, 1,5 % полісорбат-80, 0,02 % бензалконію хлориду і фосфатний буфер до 100 %. Встановлено, що розроблена лікарська форма характеризується оптимальними фармацевтико-технологічними властивостями, стабільними показниками рН, задовільними реологічними характеристиками, високою мукоадгезивною здатністю та фізичною стабільністю. Гель не чинить місцевоподразнювальної, токсичної і алергізувальної дії, та відповідає вимогам Державної фармакопеї України з нешкідливості та безпечності лікарських форм цієї групи.

2. Місцеве аплікаційне застосування 1,0 % стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) у дозі 1 мкг/кг протягом 30 діб у білих щурів з експериментальним запально-деструктивним ураженням пародонта чинить виразний протизапальний ефект зі зниженням в сироватці крові рівнів фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) на 82,1 %, ІЛ-1 β – на 71,4 %, ММП-2 – на 65,0 % ($p < 0,05$); а також активує механізми цитопротекції (збільшення рівня гіпоксія-індукований фактор-1 α (ГІФ-1 α) на 42,0 %, рівня білка теплового шоку70 (БТШ70) – на 62,8 %) та відновлює показники антиоксидантної системи (збільшення рівня

глутатіонпероксидази (ГП) на 60,4 %, мідь-цинк-залежної супероксиддисмутази (Cu/Zn СОД) – на 31,2 %, відновленого глутатіону (ВГ) – на 63,0 %, $p < 0,05$). За позитивним впливом на досліджувані показники перебігу експериментального хронічного пародонтиту 1,0 % стоматологічний гель з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (1 мкг/кг) достовірно перевищував референс-препарат етилметилгідроксипіридину сукцинат (250 мг/кг).

3. Включення до комплексного лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом інтраорального двощелепного трансгінгівального електрофорезу з анакінрою в дозі 1 мг/добу забезпечує більш виражене зменшення клінічних проявів захворювання порівняно з базовою терапією та місцевим застосуванням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид. На 90-ту добу глибина пародонтальних кишень (ГПК) зменшилася на 48,8 % проти 17,8 і 42,9 %, індекс кровоточивості (ІК) – на 30,1 % проти 16,0 % і 19,0 %, гігієнічний індекс (ГІ) – на 53,5 % проти 29,0 % і 46,1 %, папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (ПМА) – на 57,4 % проти 26,1 % і 39,1 % відповідно. За даними конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ), у групі застосування анакінри визначено тенденцію до сповільнення резорбції альвеолярної кістки, про що свідчили найменше збільшення глибини кісткових дефектів на 0,5 %, зменшення їх об'єму на 0,4 % та підвищення щільності кісткової тканини на 0,5 %.

4. Включення до комплексного лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом інтраорального двощелепного трансгінгівального електрофорезу з анакінрою (1 мг/добу) пов'язане з пригніченням локальної прозапальної відповіді, обмеженням деградації позаклітинного матриксу та нітрозативного стресу, нормалізацією системи оксиду азоту й покращенням антиоксидантного захисту. На 90-ту добу в ясенній рідині концентрація ІЛ-1 β знизилася на 66,5 %, ІЛ-6 – на 67,5 %, а ІЛ-10 підвищилася на 99,2 % ($p < 0,001$). На 30-ту добу в крові концентрація ММП-2 знизилася на 79,9 %, іСОА – на 58,1 %, нітротирозину – на 72,5 %, а рівень еСОА підвищився в 3,1

раза, активність глутатіонредуктази – в 1,9 раза, а глутатіонпероксидази – в 1,27 раза ($p < 0,05$). Встановлені зміни розкривають молекулярно-біохімічні механізми терапевтичної дії анакінри при генералізованому пародонтиті.

5. Зміни рівнів цитокінів пов'язані з покращенням клінічного стану тканин пародонта: концентрація ІЛ-1 β позитивно корелювала з індексами ПМА ($r = +0,78$) і кровоточивості ($r = +0,75$), а концентрація ІЛ-10 негативно корелювала з глибиною пародонтальних кишень ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Високу прогностичну інформативність показав ІЛ-1 β : його концентрація в ясенній рідині $\leq 74,5$ пг/мл характеризувала досягнення клінічного ефекту із чутливістю 87,1 %, специфічністю 82,4 % та ППРК 0,91.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Як додатковий патогенетично спрямований компонент комплексного лікування генералізованого пародонтиту може бути застосоване локальне введення рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 анакінри методом двощелепного трансгінгівального електрофорезу. Анакінру застосовують після професійної гігієни порожнини рота, механічної обробки поверхонь коренів зубів та усунення місцевих етіологічних чинників. Анакінру розводять у 0,9 % розчині NaCl з додаванням 0,5 М фосфатного буфера до рН 6,8. Електрофорез проводять при силі постійного струму 5 мА протягом 15 хвилин. Курс лікування передбачає 5 процедур протягом 10 діб.
2. Для об'єктивізації відповіді на патогенетично спрямоване лікування доцільно, поряд із клінічними показниками, визначати концентрацію інтерлейкіну-1 β у ясенній рідині. Дослідження проводять до початку лікування та в динаміці після його завершення. Встановлене в роботі порогове значення ІЛ-1 β $\leq 74,5$ пг/мл може бути використане як додатковий критерій сприятливої відповіді на проведене лікування з урахуванням отриманих характеристик ROC-аналізу: ППРК – 0,91, чутливість – 87,1 % та специфічність – 82,4 %. До зовнішньої клінічної валідації цей показник не слід розглядати як самостійний діагностичний критерій.
3. Визначення ММП-2, ендотеліальної та індукцйбельної синтази оксиду азоту, нітротирозину, показників глутатіонової системи та енергетичного метаболізму доцільно використовувати переважно для комплексної оцінки молекулярно-біохімічної відповіді на лікування та під час наукових досліджень. Їх рутинне визначення у всіх пацієнтів із генералізованим пародонтитом, на підставі отриманих результатів, не є необхідним.
4. Розроблено 1,0 % стоматологічний гель з анакінрою, який показав належні фармацевтико-технологічні характеристики, безпечність і терапевтичні ефекти в експериментальних умовах; його рекомендовано для подальшого клінічного дослідження.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The Global Burden of Periodontal Disease: A Narrative Review on Unveiling Socioeconomic and Health Challenges / Hashim N. T. et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2025. Vol. 22 (4). Art. 624. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph22040624>
2. Mammadov F., Bayramova V., Ahmedbeyli R. Increasing the efficiency of the treatment of endoparodontal lesions. *Укр. стомат. альманах*. 2022. № 4. С. 5-10. doi: 10.31718/2409-0255.4.2022.01.
3. Mehrotra N., Singh S. Periodontitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541126/4>
4. Microbiological and molecular aspects of periodontitis pathogenesis: an infection-induced inflammatory condition / Yekani M. et al. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2025. Vol. 15. Art. 1533658. doi: 10.3389/fcimb.2025.1533658.
5. Сучасні підходи до лікування захворювань пародонту з використанням місцевого препарату з протизапальними та антибактеріальними властивостями / Мазур І. П., Левченко А.-О. Ю., Слободяник М. В., Мазур П. В. *Oral and General Health*. 2022. Т. 3, № 3. С. 47–51. URL: <https://oralhealth-journal.com/index.php/journal/article/view/124>
6. Соколова І. І. Медичне забезпечення в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (огляд літератури). *Укр. стомат. альманах*. 2025. № 2. С. 5–11. URL: <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/722>
7. Мазур І. П., Добровинська О. В., Венцурик Ю. О. Взаємозв'язок генералізованого пародонтиту та підвищеного рівня продукції паратиреоїдного гормону. *Oral and General Health*. 2024. Т. 5, № 1. С. 10–13. DOI: 10.22141/ogh.5.1.2024.181/.



7832873132119752

8. Сучасні погляди на лікування захворювань пародонта засобами пролонгованої дії / Фурдичко А. І. та ін. *Інновації в стоматології*. 2025. № 1. С. 154–165. doi:10.35220/2523-420X/2025.1.27.
9. Обґрунтування використання нанопрепарату в комплексному лікуванні хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступеню / В. О. Дубина, П. М. Скрипников, Л. М. Хавалкіна, Ю. В. Коробейнікова. *Світ медицини та біології*. 2019. № 3 (69). С. 63–67. doi: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-63-66.
10. Батіг І. В., Борисенко А. В. Вплив ортопедичного лікування генералізованого пародонтиту на гігієнічний стан порожнини рота. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2023. Т. 23, Вип. 2 (82). С. 92–95. doi:10.31718/2077-1096.23.2.1.92.
11. Loos B. G., Van Dyke T. E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020. Vol. 83 (1). P. 26–39. doi: 10.1111/prd.12297.
12. Harris A., Patel P. Interleukin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>
13. The role of the interleukin-1 family in complications of prematurity / Green E. A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (3). Art. 2795. doi: 10.3390/ijms24032795.
14. Role of salivary biomarkers Інтерлейкін-1 β and MMP-8 in early detection and staging of periodontal disease / Sachelarie L. et al. *Medicina*. 2025. Vol. 61 (4). Art. 760. doi: 10.3390/medicina61040760.
15. Protection Against Periodontitis by Improving Mitochondrial Function in Diabetes / S. Onizuka et al. *Diabetes*. 2026. P. 1243–1255. doi: 10.2337/db25-0849.
16. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review / Cheng R. et al. *Int. J. Oral Sci.* 2020. Vol. 12 (1). Art. 2. doi: 10.1038/s41368-019-0068-8.

17. Host modulation therapy in periodontitis, diagnosis and treatment -status update / Golub L. M., Lee H-M., Bacigalupo J., Gu Y. *Front. Dent. Med.* 2024. Vol. 5. Art.1423401. doi: 10.3389/fdmed.2024.1423401.

18. Германчук С. М., Біда В. І. Результати клінічного дослідження осіб з частковою втратою зубів при захворюваннях тканин пародонта. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, т. 2 (149). С. 346–350. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-346-350.

19. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance / Nazir M. et al. *Sci. World J.* 2020. Vol. 2020. Art. 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160.

20. Clinical periodontology and implant dentistry / eds: N. P. Lang, T. Berglundh, V. W. Giannobile, M. Sanz. 2 vol. set. Wiley-Blackwell, 2021. 1376 p.

21. Patient-reported understanding and dentist-reported management of periodontal diseases - a survey: do you know what gum disease is? / Rana H. et al. *Br. Dent. J.* 2023. Vol. 235. P. 127–131. doi: 10.1038/s41415-023-6055-7.

22. Помпій О. О., Помпій Е. С. Аналіз поширеності та структури захворювань тканин пародонта серед осіб похилого віку в Рівненській області. *Укр. стомат. альманах*. 2024. Вип. 4. С. 28–32. doi: 10.31718/2409-0255.4.2024.05.

23. Le Noir J., Lenoir L., Khocht A. A comparison of periodontal health in elderly individuals with and without metabolic syndrome: a retrospective study. *Medicina*. 2025. Vol. 61 (12). Art. 2200. doi: 10.3390/medicina61122200.

24. Авдєєв О. В., Змарко Ю. К. Зміни показників ротової рідини дітей дошкільного віку з гінгівітом під впливом лікувально-профілактичних заходів. *Клін. стоматологія*. 2018. № 2. С. 64–69. doi: 10.11603/2311-9624.2018.2.8808.

25. Ageing and Inflammation: What Happens in Periodontium? / Zhu L. et al. *Bioengineering (Basel)*. 2023. Vol. 1011. Art. 1274. doi: 10.3390/bioengineering10111274.

26. Круть А. Г. Медико-соціальне обґрунтування концептуальної моделі системи управління якістю стоматологічної допомоги : дис. д-ра мед. наук :



14.02.03 / Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Київ, 2022. 410 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0523U100064/>

27. Круть А. Г., Горачук В. В. Стан здоров'я порожнини рота населення окремих регіонів України. *Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту*. 2022. Т. 26, № 2. С. 302–306. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-22.

28. Nascimento G. G., Alves-Costa S., Romandin M. Burden of severe periodontitis and edentulism in 2021, with projections up to 2050: the Global Burden of Disease 2021 study. *J. Periodontol. Res.* 2024. Vol. 59.(5). P. 823–867. doi: 10.1111/jre.13337.

29. Борисенко А. В. Нова класифікація захворювань пародонта і періімплантних станів (2017). *Сучасна стоматологія*. 2019. № 3. С. 24–27. doi:10.33295/1992-576X-2019-3-24.

30. Gasner N. S., Schure R. S. Periodontal Disease. *StatPearls*. Treasure Island FL: StatPearls Publishing, 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590>

31. Association between periodontitis stages and self-reported diseases in a Norwegian population: the HUNT study / Stødle I. H. et al. *BMC Oral Health*. 2023. Vol. 23. Art. 999. doi: 10.1186/s12903-023-03743-z.

32. The impact of health and education on labor force participation in aging societies: projections for the United States and Germany from dynamic microsimulations / Böheim R., Horvath T., Leoni T., Spielauer M. *Popul. Res. Policy Rev.* 2023. Vol. 42. Art. 39. doi: 10.1007/s11113-023-09781-3.

33. Effect of periodontal treatment on oral health-related quality of life - a randomised controlled trial / Vivek B. et al. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* 2021. Vol. 16 (6). P. 856–863. doi:10.1016/j.jtumed.2021.08.012.

34. Oral health. The Seventy-fourth World Health Assembly. WHA74.5. 31 May 2021. Geneva : WHO, 2021. 5 p. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_R5-en.pdf



35. Draft global strategy on oral health: discussion paper. 9 August 2021. Geneva : WHO, 2021. 9 p. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/who-discussion-paper-draft-global-strategy-on-oral-health>

36. Economic burden of periodontitis in the United States and Europe: an updated estimation / Botelho J. et al. *J. Periodontol.* 2022. Vol. 93 (3). P. 373–379. doi: 10.1002/JPER.21-0111.

37. Проць А. В., Рожко М. М. Аналіз стану зубощелепного апарату хворих з генералізованим пародонтитом та дефектами зубних рядів. *Art of Medicine*. 2019. № 1. С. 116–121. doi: 10.21802/artm.2019.1.9.116.

38. Місце фітотерапії в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта / Богату С. І., Рожковський Я. В., Приступа Б. В., Шнайдер С. А. *Вісник стоматології*. 2022. № 3. С. 9–19. doi: 10.35220/2078-8916-2022-45-3.3.

39. Prevalence of generalized periodontitis in patients with different blood groups depending on age and periodontal biotype / Bandrivsky Yu. L., Bandrivska O. O., Shkrebnjuk R. Yu., Dyryk V. T. *Wiad. Lek.* 2020. Vol. 73 (1). P. 119–122. doi: 10.36740/WLek2020011238.

40. Rathee M., Jain P. Gingivitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557422/>

41. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms / Bhuyan R. et al. *Biomedicines*. 2022. Vol. 1010. Art. 2659. doi: 10.3390/biomedicines10102659.

42. Bartold P. M., Van Dyke T. E. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2019. Vol. 46. P. 6–11. doi: 10.1111/jcpe.13046.

43. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide affects oral epithelial connections via pyroptosis / Li Y. et al. *J. Dent. Sci.* 2021. Vol. 16. P. 1255–1263. doi: 10.1016/j.jds.2021.03.015.

44. In vitro infection of human macrophages with *Porphyromonas gingivalis* W83 / La Rosa M. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26 (3). Art. 1054. doi: 10.3390/ijms26031054.

45. Composition of subgingival microbiota associated with periodontitis and diagnosis of malignancy - a cross-sectional study / Narayanan A. et al. *Front. Microbiol.* 2023. Vol. 14. Art. 1172340. doi: 10.3389/fmicb.2023.117234045.

46. Oral microbiome: a review of its impact on oral and systemic health / Rajasekaran J. J. et al. *Microorganisms.* 2024. Vol. 12 (9). Art. 1797. doi: 10.3390/microorganisms12091797.

47. In brief: The innate and adaptive immune systems / InformedHealth.org. Cologne : Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2006. [Updated 2023 Aug 14]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>

48. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis / Dessaune N. et al. *J. Appl. Oral Sci.* 2018. Vol. 26. P. e20170455. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0455.

49. Host cell death and modulation of immune response against *Mycobacterium tuberculosis* infection / Vu A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25 (11). Art. 6255. doi: 10.3390/ijms25116255.

50. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network / Hodo T. W, de Aquino M. T. P., Shimamoto A., Shanker A. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. Art. 1869. doi: 10.3389/fimmu.2020.01869.

51. Involvement of inflammation and its resolution in disease and therapeutics / Alfaro S. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23 (18): Art. 10719. doi: 10.3390/ijms231810719.

52. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders / Megha K. B., Joseph X., Akhil V., Mohanan P. V. *Phytomedicine.* 2021. Vol. 91. Art. 153712. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153712.

53. Mehta P. Inflammation and the immune system: a delicate balance. *Cell Death Regulation in Pathology. Biochemistry.* IntechOpen, 2025. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1008779>



54. Mehrotra P., Ravichandran K. S. Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022. Vol. 21. P. 601–620. doi: 10.1038/s41573-022-00453-5.
55. Miralda I., Uriarte S. M. Periodontal pathogens' strategies disarm neutrophils to promote dysregulated inflammation. *Mol. Oral Microbiol.* 2021. Vol. 36. P. 103–120. doi: 10.1111/omi.12340.
56. SIRT6-regulated macrophage efferocytosis epigenetically controls inflammation resolution of diabetic periodontitis / Li B. et al. *Theranostics.* 2023. Vol. 13. P. 231–249. doi: 10.7150/thno.88811.
57. Ge Y., Huang M., Yao Y. M. Efferocytosis and its role in inflammatory disorders. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. Art. 839248. doi: 10.3389/fcell.2022.839248.
58. Loh W., Vermeren S. Anti-inflammatory neutrophil functions in the resolution of inflammation and tissue repair. *Cells.* 2022. Vol. 11. Art. 4076. doi: 10.3390/cells11144076.
59. Periodontitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: impact on gut microbiota and systemic inflammation / Li J. et al. *Aging (Albany NY).* 2020. Vol. 12 (24). P. 25956–25980. doi: 10.18632/aging.202698.
60. Alterations in the gut microbiota in pregnant women with pregestational type 2 diabetes mellitus / Ren Y. et al. *mSystems.* 2023. Vol. 8 (2). P. e0114622. doi: 10.1128/msystems.01146-22.
61. Darby I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2022. Vol. 90 (1). P. 9–12. doi: 10.1111/prd.12352.
62. Insight of the interrelationship and association mechanism between periodontitis and diabetes mellitus / Yang Y., Sun X., Yang Y., Qie Y. *Regen. Ther.* 2024. Vol. 26. P. 1159–1167. doi: 10.1016/j.reth.2024.11.001.
63. A cross-talk between diet and the oral microbiome: balance of nutrition on inflammation and immune system's response during periodontitis / Santonocito S. et al. *Nutrients.* 2022. Vol. 14. Art. 2426. doi: 10.3390/nu14122426.

64. A meta-analysis of the effect of binge drinking on the oral microbiome and its relation to Alzheimer's disease / Yussof A. et al. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. Art. 19872. doi: 10.1038/s41598-020-76784-x.
65. Oral and periodontal manifestation related during human papilloma virus infections: update on early prognostic factors / Amato M. et al. *Heliyon*. 2024; Vol. 10 (10). P. e31061. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31061.
66. Metagenome-genome-wide association studies reveal human genetic impact on the oral microbiome / Liu X. et al. *Cell Discov.* 2021. Vol. 7. Art. 117. doi: 10.1038/s41421-021-00318-5.
67. Oral microbiota in human health and disease: a perspective / Santacroce L. et al. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2023. Vol. 248 (15). P. 1288–1301. doi: 10.1177/15353702231187645.
68. Exploring the role of oral bacteria in oral cancer: a narrative review / Mivehchi H. et al. *Discov. Oncol.* 2025. Vol. 16 (1). Art. 242. doi: 10.1007/s12672-025-01998-268.
69. Role of viruses in periodontitis: an extensive review of herpesviruses, human immunodeficiency virus, coronavirus-19, papillomavirus and hepatitis viruses / Mahmood M. K. et al. *World J. Virol.* 2024. Vol. 13. Art. 99070. doi: 10.5501/wjv.v13.i4.99070.
70. Wagenknecht D., Balhaddad A., Gregory R. Effects of nicotine on oral microorganisms, human tissues, and the interactions between them. *Curr. Oral Health Rep.* 2018. Vol. 5. P. 78–87. doi: 10.1007/s40496-018-0173-3.
71. Abebe G. M. Oral biofilm and its impact on oral health, psychological and social interaction. *Int. J. Oral Dent. Health.* 2021. Vol. 7. Art. 127. doi: 10.23937/2469-5734/1510127.
72. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health / Patangia D. V. et al. *MicrobiologyOpen.* 2022. Vol. 11. P. e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260.

73. Trastornos psiquiátricos en los niños y adolescentes en tiempo de la pandemia por COVID-19 / Palacio-Ortiz J. D. et al. *Rev. Colomb. Psiquiatr.* 2020. Vol. 49. P. 279–288. doi: 10.1016/j.rcp.2020.05.004.

74. Insights on dental care management and prevention in children with autism spectrum disorder (ASD): what is new? / Zerman N. et al. *Front. Oral Health.* 2022. Vol. 3. Art. 998831. doi: 10.3389/froh.2022.998831.

75. Хрус О. В. Особливості ультраструктури тканини пародонту при хронічному психоемоційному стресі. *Лікарська справа.* 2019. № 5-6. С. 94–100. doi: 10.31640/JVD.5-6.2019(12).

76. Periodontal diseases and atherosclerosis (literature review) / Dankevych-Kharchyshyn I. S. et al. *Wiad Lek.* 2019. Vol. 72 (3). P. 462–465. doi: 10.36740/WLek201903127.

77. Management of dental patients with special health care needs / American Academy of Pediatric Dentistry. *The reference manual of pediatric dentistry.* Chicago : American Academy of Pediatric Dentistry, 2021. P. 287–294. URL: <https://www.aapd.org/research/oral-health-policies--recommendations/management-of-dental-patients-with-special-health-care-needs/>

78. Аналіз надання стоматологічної допомоги дитячому населенню в умовах військового стану / Рейзвіх О. Е. та ін. *Вісник стоматології.* 2023. № 1 (122). С. 31–37. doi: 10.35220/2078-8916-2023-47-1.6.

79. Аналіз надання стоматологічної допомоги дітям у лікувальному закладі державної форми власності в умовах воєнного часу / Каськова Л. Ф. та ін. *Медичні перспективи.* 2025. Т. 30, № 3. С. 252–259. doi: 10.26641/2307-0404.2025.3.340814.

80. A review on post-traumatic stress disorder (PTSD): symptoms, therapies and recent case studies / Kanyura O. et al. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2022. Vol. 15 (3). P. 502–516. doi: 10.2174/18744672146662105251609445.

81. Oral hygiene and periodontal condition of 12- and 15-year-old Greek adolescents: socio-behavioural risk indicators, self-rated oral health and changes in

10 years / Diamanti I. et al. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2021. Vol. 22 (2). P. 98–106. doi: 10.23804/ejpd.2021.22.02.3.

82. PTSD, immune system, and inflammation / Pivac N. et al. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2023. 1411. P. 225–262. doi: 10.1007/978-981-19-7376-5_11.

83. Schneider M., Schwerdtfeger A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 2020. Vol. 50. P. 1937–1948. doi: 10.1017/S003329172000207X.

84. Lauten T. H., Natour T., Case AJ. Innate and adaptive immune system consequences of post-traumatic stress disorder. *Auton. Neurosci.* 2024. Vol. 252. Art. 103159. doi: 10.1016/j.autneu.2024.103159.

85. Impact of war on oral health: a systematic review / Barma M. D. et al. *Evid. Based Dent.* 2024. Vol. 25 (3). P. 167–168. doi: 10.1038/s41432-024-01006-6.

86. Psychological stress reduces the effectiveness of periodontal treatment: a systematic review / Villafuerte K. R. V. et al. *J. Clin. Med.* 2025. Vol. 14 (5). Art. 1680. doi: 10.3390/jcm14051680.

87. Alotiby A. Immunology of stress: a review article. *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13 (21). Art. 6394. doi: 10.3390/jcm13216394.

88. Chung H. S. Recent advances in pulmonary tuberculosis, the application of deep learning to medical topics, and highlights from this issue of Ewha Medical Journal. *Ewha Med. J.* 2025. Vol. 48 (2). P. e16. doi: 10.12771/emj.2025.00395.

89. Relationship between periodontal disease and systemic diseases in non-human primates / Miranda B. P. et al. *Vet. Sci.* 2025. Vol. 12 (8). Art. 784. doi: 10.3390/vetsci12080784.

90. The root of the matter: linking oral health to chronic diseases prevention / D’Aiuto F. et al. *Int. J. Cardiol. Congenit. Heart Dis.* 2025. Vol. 19. Art. 100574. doi: 10.1016/j.ijcchd.2025.100574.

91. Hajishengallis G., Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 21. P. 426–440. doi: 10.1038/s41577-021-00536-4.

92. Periodontitis, low-grade inflammation, and systemic health: a scoping review / Cecoro G. et al. *Medicina*. 2020. Vol. 56 (6). Art. 272. doi: 10.3390/medicina56060272.

93. Highlighting the Effect of Pro-inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease / Hashim N. et al. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2024. Vol. 16 (suppl. 2). P. S1120–S1128. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1120_23.

94. Prevalence of periodontitis in chronic heart failure patients and its relationship with NT-ProBNP: a cross-sectional study / Sharma S. et al. *Indian Heart J.* 2025. Vol. 77 (2). P. 110–113. doi: 10.1016/j.ihj.2025.03.004.

95. Correlation between periodontal disease and oral, oropharyngeal, and parapharyngeal cancers / Daily Z. A., Mohammed N. B., Mohammed S. M., Hussein H. M. *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* 2025. Vol. 17. P. 147–158. doi: 10.2147/CCIDE.S512557.

96. Oral microbiota, its equilibrium and implications in the pathophysiology of human diseases: a systematic review / Giordano-Kelhoffer B. et al. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10 (8): Art. 1803. doi: 10.3390/biomedicines10081803.

97. The oral microbiome: role of key organisms and complex networks in oral health and disease / Sedghi L. et al. *Periodontol. 2000*. 2021. Vol. 87 (1). P. 107–131. doi: 10.1111/prd.12393.

98. Correlation of the Pro-Inflammatory Cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α , Inflammatory Markers, and Tumor Markers with the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer / Florescu D. N. et al. *Life (Basel)*. 2023. Vol. 13 (12). Art. 2261. doi: 10.3390/life13122261.

99. The roles of periodontal bacteria in atherosclerosis / Huang X. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (16). Art. 12861. doi: 10.3390/ijms241612861.

100. The periodontal-cardiovascular disease association: molecular mechanisms and clinical implications / Ferrara E. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26 (16). Art. 7710. doi: 10.3390/ijms26167710.

101. Periodontitis: etiology, conventional treatments, and emerging bacteriophage and predatory bacteria therapies / Łasica A. et al. *Front. Microbiol.* 2024. Vol. 15. Art. 1469414. doi: 10.3389/fmicb.2024.1469414.
102. Treatment of gingivitis is associated with reduction of systemic inflammation and improvement of oral health-related quality of life: a randomized clinical trial / Perić M. et al. *J. Clin. Periodontol.* 2022. Vol. 49 (9). P. 899–910. doi: 10.1111/jcpe.13634.
103. Pattamatta M., Chapple I., Listl S. The value-for-money of preventing and managing periodontitis: opportunities and challenges. *Periodontol.* 2000. 2024. Vol. 98 (1). P. 56–64 doi: 10.1111/prd.12569.
104. Comparison of the efficacy of periodontal prognostic systems in predicting tooth loss / Saydzai S. et al. *J. Clin. Periodontol.* 2022. Vol. 49 (8). P. 740–748. doi: 10.1111/jcpe.13624.
105. Boehm T. K, Kim C. S. Overview of periodontal surgical procedures. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599507/>
106. Incidence and severity of postoperative complications following oral, periodontal, and implant surgeries: a retrospective study / Askar H. et al. *J. Periodontol.* 2019. Vol. 90 (11). P. 1270–1278. doi: 10.1002/JPER.18-0612.
107. Awareness of periodontitis and its relationship with systemic health among undergraduate medical students at a teaching hospital in Nepal: a cross-sectional study / Kattel B. et al. *PLoS One*. 2025. Vol. 20 (4). P. e0321315. doi: 10.1371/journal.pone.0321315.
108. Пупін Т. І. Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту в осіб із соматичною патологією. *Запорізький мед. журн.* 2020. № 1. С. 122–128. doi 10.14739/2310-1210.2020.1.194649.
109. Rath S., Bal S. C. B., Dubey D. Oral biofilm: development mechanism, multidrug resistance, and their effective management with novel techniques. *Rambam Maimonides Med. J.* 2021. Vol. 12 (1). P. e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10428.

110. AI-2/LuxS quorum sensing system promotes biofilm formation of *Lactobacillus rhamnosus* GG and enhances the resistance to enterotoxigenic *Escherichia coli* in germ-free zebrafish / Deng Z. et al. *Microbiol. Spectr.* 2022; Vol. 10 (4). P. e0061022. doi: 10.1128/spectrum.00610-22.
111. Berberine disrupts staphylococcal proton motive force to cause potent anti-staphylococcal effects in vitro / Zhao N. et al. *Biofilm.* 2023. Vol. 5. Art. 100117. doi: 10.1016/j.biofilm.2023.100117.
112. Role of interleukin-17A in the pathomechanisms of periodontitis and related systemic chronic inflammatory diseases / Feng Y. et al. *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. Art. 862415. doi: 10.3389/fimmu.2022.862415.
113. Advances in understanding vitamin D deficiency as a risk factor in periodontal disease management / Giurgiu M. C. et al. *J. Mind. Med. Sci.* 2024. Vol. 11 (2). P. 559–566. doi: 10.22543/2392-7674.1539.
114. Соколова І. І. Медикаментозний супровід у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (огляд літератури). *Укр. стомат. альманах.* 2025. № 2. С. 5–11. doi: 10.31718/2409-0255.2.2025.01.
115. Neurath N., Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Front. Immunol.* 2024. Vol. 15. Art. 1435054. doi: 10.3389/fimmu.2024.1435054.
116. Specific inhibition of IL-6 receptor attenuates inflammatory bone loss in experimental periodontitis / Apolinário Vieira G. H. et al. *J. Periodontol.* 2021. Vol. 92 (10). P. 1460–1469. doi: 10.1002/JPER.20-0455.
117. Naruishi K. Biological roles of fibroblasts in periodontal diseases. *Cells.* 2022. Vol. 11 (21). Art. 3345. doi: 10.3390/cells11213345.
118. Rajeshwari H. R. S., Kishen A. Periodontal fibroblasts-macrophage crosstalk in external inflammatory root resorption. *J. Endod.* 2023. Vol. 49. P. 1145–1153.e3. doi: 10.1016/j.joen.2023.04.008.
119. Effectiveness of conventional periodontal treatment with tetracycline fiber versus minocycline gel application subgingivally in periodontitis patients /



Zainuddin S. L. A. et al. *Cureus*. 2024. Vol. 16 (2). P. e55167. doi: 10.7759/cureus.55167.

120. Exploring the efficacy of novel therapeutic strategies for periodontitis: a literature review / Radu C-M. et al. *Life*. 2024. Vol. 14 (4). Art. 468. doi: 10.3390/life14040468.

121. The seminal role of the proinflammatory cytokine Інтерлейкін-1 β and its signaling cascade in glioblastoma pathogenesis and the therapeutic effect of interleukin-1 β receptor antagonist (IL-1RA) and tolcapone / Narasimhappagari J. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26 (14). Art. 6893. doi: 10.3390/ijms26146893.

122. IL-1 receptor antagonist anakinra inhibits the effect of Інтерлейкін-1 β -mediated osteoclast formation by periodontal ligament fibroblasts / Steemers E. et al. *Biology*. 2025. Vol. 14 (3). Art. 250. doi: 10.3390/biology14030250.

123. Increase in the number of bone marrow osteoclast precursors at different skeletal sites, particularly in long bone and jaw marrow in mice lacking IL-1RA / Ascone G. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21 (11). Art. 3774. doi: 10.3390/ijms21113774.

124. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design / Wang Y. et al. *Immunity*. 2023. Vol. 56 (7). P. 1485–1501.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2023.05.014.

125. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Off. J. Eur. Union*. 1986. L358. P. 1–28. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1986/609/oj>

126. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Off. J. Eur. Union*. 2010. L276. P. 33–79. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>

127. Characteristics of HIF-1 α and HSP70 mRNA expression, level, and interleukins in experimental chronic generalized periodontitis / Parkhomenko D., Belenichev I., Kuchkovskyi O., Ryzhenko V. *MicroRNA*. 2024. Vol. 13 (2). P. 132–139. doi: 10.2174/0122115366264794240327073739.
128. McPherson R. A., Pincus M. R. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 24th ed. Elsevier, 2021. 1960 p. URL: <https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/books/268>
129. A sustained H2/fluorouracil-releasing suppository for high-efficacy and low-toxicity hydrogenochemotherapy of colon cancer / Chen D. et al. *Adv. Healthc. Mater.* 2025. Vol. 14 (7). P. e2404054. doi: 10.1002/adhm.202404054.
130. Nisbet S. J. Absence of human skin irritation and allergenic potential after repeated patch applications of a lamellar moisturizer. *J. Cosmet. Dermatol.* 2019. Vol. 18 (1). P. 377–382. doi: 10.1111/jocd.12535.
131. Blockade of IL-1 family cytokines in the treatment of rheumatoid arthritis / Wang K. et al. *Front. Pharmacol.* 2025. Vol. 16. Art. 1577628. doi: 10.3389/fphar.2025.1577628.
132. Application of Box-Behnken design combined response surface methodology to optimize HPLC and spectrophotometric techniques for quantifying febuxostat in pharmaceutical formulations and spiked wastewater samples / Haque S. K. M. et al. *Microchem. J.* 2023. Vol. 184. Art. 108191. doi: 10.1016/j.microc.2022.108191.
133. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.
134. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals / National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 8th ed. Washington : National Academies Press, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/> doi: 10.17226/12910
135. Dhingra K., Vandana K. L. Indices for measuring periodontitis: a literature review. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2020. Vol. 24 (6). P. 507–513. doi: 10.4103/jisp.jisp_332_19.



136. Oral hygiene practices and periodontal status among children / Al-Hassan S. et al. *Children (Basel)*. 2025. Vol. 12 (10). Art. 1302. doi: 10.3390/children12101302.
137. Relationship between periodontal disease and low birth weight: a prospective cohort study / Kheirkhahi M. et al. *J. Oral Res.* 2024. Vol. 13 (1). P. 311–320. doi: 10.17126/joralres.2024.02.
138. Advancements in Methods of Classification and Measurement Used to Assess Tooth Mobility: A Narrative Review / Kim G. Y., Kim S., Chang J-S., Pyo S-W. *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13 (1). Art. 142. doi: 10.3390/jcm13010142.
139. Shaker Z. M. H., Parsa A., Moharamzadeh K. Development of a radiographic index for periodontitis. *Dent. J. (Basel)*. 2021. Vol. 9 (2). Art. 19. doi: 10.3390/dj9020019.
140. Methodological Approaches to Experimental Evaluation of Neuroprotective Action of Potential Drugs / Belenichev I. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25 (19). Art. 10475. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms251910475>.
141. Treatment of stage I-III periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline / Sanz M. et al. *J. Clin. Periodontol.* 2020. Vol. 47 (suppl. 22). P. 4-60. doi:10.1111/jcpe.13290.
142. Kineret (anakinra): BLA 103950 / U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov>
143. Kineret (anakinra) / European Medicines Agency (EMA). 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>
144. Anakinra for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / Dahms K. et al. *Eur. J. Med. Res.* 2023. Vol. 28 (1). Art. 100. doi: 10.1186/s40001-023-01072-z.
145. Терапевтична ефективність топічного препарату у фармакотерапії герпетичного стоматиту / Островська Г. Ю. та ін. *Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину* : матеріали XI Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з



клінічної фармакології; 12-13 листоп. 2021 р. м Вінниця. Вінниця, 2021. С. 188–190.

146. World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Adopted by the 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

147. Dmytriieva O. O., Belenichev I. F., Burlaka B. S. Optimisation of the composition of safe dental gel with Інтерлейкін-1 β antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2. С. 134–143. doi: 10.14739/2310-1210.2024.2.292521

148. Пат. на винахід 129420 Україна, МПК (2025.01) А61К6/00, А61К9/00, А61Р1/02. Стоматологічний гель / Б. С. Бурлака, О. О. Дмитрієва, І. Ф. Бєленічев. № а202400514 ; заявл. 31.01.2024; опубл. 16.04.2025, бюл. № 16/2025. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1851671/>

149. Дмитрієва О. О., Бурлака Б. С., Беленичев І. Ф. Вивчення реологічних властивостей стоматологічного гелю протизапальної дії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2023* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю 23-24 листоп. 2023 р. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 50.

150. Дмитрієва О. О. Антиоксидантний механізм терапевтичної дії стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом Інтерлейкін-1 β в умовах моделювання хронічного генералізованого пародонтиту / наук. кер. І.Ф. Бєленічев, С.О. Чертов. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2025* : зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 15-16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. С. 328.

151. Дмитрієва О. О. Ефективність геля стоматологічного з рецепторним антагоністом ІІ-1b при експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті / наук. кер. І.Ф. Бєленічев, С.О. Чертов. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024* : зб. тез доп. 84



783287313219752

Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 23-24 трав. 2024 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 198.

152. The effect of dental gel with Інтерлейкін-1 β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis / O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov, D. V. Robota. *Сучасні медичні технології*. 2024. Т. 16, № 3 (62). С. 214–219. doi: 10.14739/mmt.2024.3.303351.

153. Some aspects of the therapeutic effect of dental gel with Інтерлейкін-1 β antagonist in experimental chronic generalized periodontitis / O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov. *Сучасні медичні технології*. 2025. Т. 17, № 2 (65). С. 124–131. doi: 10.14739/mmt.2025.2.322333.

154. Molecular cytokine-dependent mechanisms of periodontitis pathogenesis and the potential for pharmacological IL-1 modulation in disease treatment / Belenichev I. et al. *Frontiers in Dental Medicine*. 2026. Vol. 7. Art. 1849807. doi: 10.3389/fdmed.2026.1849807.

155. Дмитрієва О. О., Чертов С. О., Варжапетян С. Д. Ефективність терапії хронічного генералізованого пародонтиту з місцевим застосуванням антагоніста рецептора IL-1 (IL-1ra). *Запорізький медичний журнал*. 2026. Т. 28, № 2 (155). С. 139–144. doi: 10.14739/2310-1210.2026.2.354379.

156. Дмитрієва О. О. Вираженість індекса зубного нальоту (PI) при пародонтиті у мешканців прифронтового міста / наук. кер. С.О. Чертов. *Scientific review of the actual events, achievements and problems* : coll. of sci. papers “SCIENTIA” with Proc. of the VI Intern. Sci. and Theoretical Conf., Mar. 27, 2026, Berlin. Berlin : International Center of Scientific Research, 2026. P. 239–240. doi: 10.36074/scientia-27.03.2026.

157. Дмитрієва О. О., Чертов С. О., Варжапетян С. Д. Вплив рецепторного антагоніста ІНТЕРЛЕЙКІН-1В на біохімічні та оксидативні показники у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. *Інновації в стоматології*. 2026. № 1. С. 54–60. doi: 10.35220/2523-420X/2026.1.9.

158. Дмитрієва О. О. Вплив комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтита на концентрацію інтерлейкинів у ясенній рідині / наук. кер. С.О. Чертов. *The driving force of science and trends in its development* : coll. of sci. papers “Scientia” with proc. of the X intern. sci. and theoretical conf., Apr. 10, 2026. London, England, United Kingdom. London : International Center of Scientific Research, 2026. P. 168–170. URL: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/issue/view/10.04.2026>
159. Дмитрієва О. О. Концентрація про- та протизапальних інтерлейкінів у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом у населення прифронтового міста. *Global trends and directions of scientific research development* : proc. of the XIII intern. sci. and practical conf. Bilbao, Spain mar. 31 - april 3, 2026. Bilbao : International Science Group, 2026. P. 58–60. URL
160. Martínez-García M., Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front. Physiol.* 2021. Vol. 12. Art. 709438. doi: 10.3389/fphys.2021.709438.
161. Martínez-García M., Hernández-Lemus E. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Periodontitis: Molecular Roles, Immune Crosstalk, and Therapeutic Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26 (20). Art. 10094. doi: 10.3390/ijms262010094.
162. New insights into inflammatory osteoclast precursors as therapeutic targets for rheumatoid arthritis and periodontitis / Hascoët E. et al. *Bone Res.* 2023. Vol. 11 (1). Art. 26. doi: 10.1038/s41413-023-00257-w.
163. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite / Piacenza L., Zeida A., Trujillo M., Radi R. *Physiol. Rev.* 2022. Vol. 102 (4). P. 1881–1906. doi: 10.1152/physrev.00005.2022.
164. High Salivary 3-Nitrotyrosine Levels in Periodontitis / Lorente L. et al. *J. Clin. Med.* 2025. Vol. 14 (19). Art. 6785. doi: 10.3390/jcm14196785.
165. Matrix Metalloproteinases in the Periodontium-Vital in Tissue Turnover and Unfortunate in Periodontitis / Radzki D., Negri A., Kusiak A.,

Obuchowski M. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25 (5). Art. 2763. doi: 10.3390/ijms25052763.

166. The assessment of glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, and oxidized glutathione in patients with periodontitis-A systematic review and meta-analysis / Mohideen K. et al. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2024. Vol. 10 (3). doi: 10.1002/cre2.907.

167. Cellular succinate metabolism and signaling in inflammation: implications for therapeutic intervention / Huang H. et al. *Front. Immunol.* 2024. Vol. 15. Art.1404441. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404441.

168. Sun L., Zhang H., Gao P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein Cell.* 2022. Vol. 13. P. 877–919. doi: 10.1007/s13238-021-00846-7.

169. Wang Y., Liu H., Zhang Z. Recent Advance in Regulatory Effect of GRP120 on Bone Metabolism. *Aging Dis.* 2023. Vol. 14 (5). P. 1714–1727. doi: 10.14336/AD.2023.0216.

170. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease / Sahoo D. K. et al. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Vol. 14: Art. 1217165. doi: 10.3389/fendo.2023.1217165.

171. Probing pocket depth reduction after non-surgical periodontal therapy: Tooth-related factors / Werner N. et al. *J. Periodontol.* 2024. Vol. 95 (1). P. 29–39. doi: 10.1002/JPER.23-0285.

172. The Role of Interleukin 6 in Periodontitis and Its Complications / Mazurek-Mochol M. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25 (4). Art. 2146. doi: 10.3390/ijms25042146.

173. Ahmad P., Slots J., Siqueira W. L. Serum cytokines in periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2025. Vol. 98 (1). P. 138–180. doi: 10.1111/prd.12629.

174. Gingival Crevicular Fluid Biomarkers During Periodontitis Progression and After Periodontal Treatment / Teles F. et al. *J. Clin. Periodontol.* 2025. Vol. 52 (1). P. 40–55. doi: 10.1111/jcpe.14061.
175. Drugs for the Quorum Sensing Inhibition of Oral Biofilm: New Frontiers and Insights in the Treatment of Periodontitis / Polizzi A. et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14 (12). Art. 2740. doi: 10.3390/pharmaceutics14122740.
176. Van Dyke T. E., Bartold P. M., Reynolds E. C. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. Art. 511. doi: 10.3389/fimmu.2020.00511.
177. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease / Batista A. C., Silva T. A., Chun J. H., Lara V. S. *Oral Dis.* 2002. Vol. 8 (5). P. 254–60. doi: 10.1034/j.1601-0825.2002.02852.x.
178. The expression of the nitric oxide synthase enzyme in periodontal disease and orofacial pain: systematic review / Carvalho D. J. G. et al. *Brazil. J. Pain.* 2021. Vol. 4 (4). P. 362–368. doi: 10.5935/2595-0118.20210061.
179. Pharmacocorrection of Disturbances in the NO System in Experimental Chronic Generalized Periodontitis / Parkhomenko D. P. et al. *Open Access Macedonian J. Med. Sci.* 2023; Vol. 11 (A). P. 47–52. doi: 10.3889/oamjms.2023.10717.
180. Dysfunction of Microcirculation in Atherosclerosis: Implications of Nitric Oxide, Oxidative Stress, and Inflammation / Aleksandrowicz M. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26 (13). Art. 6467. doi: 10.3390/ijms26136467.
181. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States / Tran N. et al. *Am. J. Biomed. Sci. Res.* 2022. Vol. 15 (2). P. 155–179. doi: 10.34297/AJBSR.2022.15.002087.
182. Prolo C., Piacenza L., Radi R. Peroxynitrite: a multifaceted oxidizing and nitrating metabolite. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2024. Vol. 80. Art. 102459. doi: 10.1016/j.cbpa.2024.102459.



183. Pletnov V. V., Tkachenko O. T., Mykytenko A. O. Role of NO in soft periodontal tissues of rats during stress and inflammation. *Biotechnologia Acta*. 2023. Vol. 16 (2). P. 40–41. doi: 10.15407/biotech16.02.040.
184. Li Q., Ouyang X., Lin J. The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. Art. 998313. doi: 10.3389/fcimb.2022.998313.
185. Impact of Periodontitis on Endothelial Risk Dysfunction and Oxidative Stress Improvement in Patients with Cardiovascular Disease / Angjelova A. et al. *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13 (13). Art. 3781. doi: 10.3390/jcm13133781.
186. Petre B. A. Proteomics of Nitrotyrosine: Integrating Mass Spectrometry and Immunodetection in Redox-Driven Pathology. *Mass Spectrom. Rev.* 2026. doi: 10.1002/mas.70020.
187. Gelatinase A (MMP-2) and cysteine proteinases are essential for the degradation of collagen in soft connective tissue / Creemers L. B. et al. *Matrix Biol.* 1998. Vol. 17 (1). P. 35–46. doi: 10.1016/s0945-053x(98)90123-8.
188. Kim M. E., Lee J. S. Advances in the Regulation of Inflammatory Mediators in Nitric Oxide Synthase: Implications for Disease Modulation and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26 (3). Art. 1204. doi: 10.3390/ijms26031204.
189. Ioannou P., Katsoulis E., Afratis N. A. Matrix Dynamics and Microbiome Crosstalk: Matrix Metalloproteinases as Key Players in Disease and Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26 (8). Art. 3621. doi: 10.3390/ijms26083621.
190. Labarrere C. A., Kassab G. S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front. Nutr.* 2022. Vol. 9. Art. 1007816. doi: 10.3389/fnut.2022.1007816.
191. Ribeiro B. Glutathione: the master antioxidant. *Ozone Ther. Glob. J.* 2023. Vol. 13 (1). P. 175–197. URL: <https://ozonetherapyglobaljournal.es/en/glutathione-the-master-antioxidant/>

192. Liu W., Guo D. Oxidative stress in periodontitis and the application of antioxidants in treatment: a narrative review. *Front. Physiol.* 2025. Vol. 16. Art. 1485367. doi: 10.3389/fphys.2025.1485367.
193. Farhana A., Lappin S. L. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>
194. Bouillaud F. Inhibition of Succinate Dehydrogenase by Pesticides (SDHIs) and Energy Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (4). Art. 4045. doi: 10.3390/ijms24044045.
195. Prediction of Periodontal Disease Progression During Supportive Periodontal Therapy Using an Oral Fluid Lactate Dehydrogenase Activity-Based Test Strip / Yamamoto T. et al. *J. Clin. Med.* 2025. Vol. 14 (24). Art. 8810. doi: 10.3390/jcm14248810.
196. Hajishengallis G. Illuminating the oral microbiome and its host interactions: animal models of disease. *FEMS Microbiol. Rev.* 2023. Vol. 47 (3). Art. fuad018. doi: 10.1093/femsre/fuad018.
197. Oxidative Stress in Health and Disease: Mechanisms and Therapeutic Perspectives / Anwar S., Alharbi H. O. A., Babiker A. Y., Rahmani A. H. *Int. J. Mol. Sci.* 2026. Vol. 27 (6). Art. 2681. doi: 10.3390/ijms27062681.
198. Current clinical framework on nitric oxide role in periodontal disease and blood pressure / Lima L. et al. *Clin. Oral Investig.* 2024. Vol. 28. Art. 684. doi: 10.1007/s00784-024-05913-x.
199. Role of Nitric Oxide and Nrf2 to Counteract Vascular Endothelial Dysfunction Induced by Periodontal Pathogens Using HUVECs / Dhungana G. et al. *Cells.* 2025. Vol. 14 (22). Art. 1777. doi: 10.3390/cells14221777.
200. Waligóra J., Surdacka A., Maciejczyk M. Salivary matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a biomarker in the diagnosis of periodontal disease. *Den. Med. Probl.* 2023. Vol. 60 (1). P. 35–42. doi: 10.17219/dmp/147104.
201. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Periodontium: Is It a Boon or a Bane? / Toby T. J., Joseph B., Walimo T., Anil S. *Advances in Gingival Diseases*

and Conditions / G. Sufaru, S. M. Solomon (eds). IntechOpen book series. Dentistry. Vol. 20. IntechOpen. London. URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.114353>.

202. Matrix Metalloproteinase Inhibitors and Their Potential Clinical Application in Periodontitis / Mendoza-Juárez D. et al. *Diseases*. 2025. Vol. 13 (9). Art. 296. doi: 10.3390/diseases13090296.

203. Evaluating salivary MMP-8 as a biomarker for periodontal diseases: A systematic review and meta-analysis / Domokos Z. et al. *Heliyon*. 2024. Vol. 10 (22). P. e40402. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e40402.

204. Levels of IL-1 β , MMP-8, and MMP-9 in the Saliva of Subjects With Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / Alarcón-Sánchez M. A., Rodríguez-Montaña R., Mosaddad S. A., Heboyan A. *J. Clin. Lab. Anal.* 2025. Vol. 39 (10). P. e70040. doi: 10.1002/jcla.70040.

205. Nędzi-Góra M., Górski R., Górski B. The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 provides site-specific diagnostic value for periodontal grading. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2021. Vol. 46 (2). P. 236–243. doi: 10.5114/ceji.2021.107031.

206. Matrix Metalloproteinases in Periodontal and Peri-Implant Diseases: Contribution to Their Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment / Sorsa T. et al. *J. Periodont. Res.* 2026. Vol. 61 (4). P. 355–371. doi: 10.1111/jre.70062.

207. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes / Luchian I., Goriuc A., Sandu D., Covasa M. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23 (3). Art. 1806. doi: 10.3390/ijms23031806.

208. Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases / Shang J. et al. *Front. Physiol.* 2023. Vol. 14. Art. 1210449. doi: 10.3389/fphys.2023.1210449.

209. Yang S., Yang X. The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Periodontitis: A Potential Therapeutic Target. *Immun. Inflamm. Dis.* 2025. Vol. 13 (11). P. e70301. doi: 10.1002/iid3.70301.



210. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / Sczepanik F. S. C. et al. *Periodontol 2000*. 2020. Vol. 84 (1). P. 45–68. doi: 10.1111/prd.12342.

211. Mitochondrial Dysfunction in Periodontitis and Associated Systemic Diseases: Implications for Pathomechanisms and Therapeutic Strategies / Deng Y. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25 (2). Art. 1024. doi: 10.3390/ijms25021024.

212. Lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis / Bullon P. et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2011. Vol. 50 (10). P. 1336–1343. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.006.

.



783287313219752

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПРОРЕКТОР З НАУКОВО-
ПЕДАГОГІЧНОЇ, НАВЧАЛЬНОЇ
РОБОТИ ТА ЯКОСТІ ОСВІТИ
ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ, ДОЦЕНТ
СВІТЛАНА
МОРГУНЦОВА



2026 Р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. Назва пропозиції для впровадження: Метод лікування хронічного генералізованого пародонтиту стоматологічним гелем з рецепторним антагоністом ІІ-1β.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, бульв. Марії Примаченко, 26, аспірант Дмитрієва Оксана Олександрівна.

3. Джерела інформації:

- Oksana Dmytriieva; Belenichev Igor; Burlaka B.S.

Optimisation of the composition of safe dental gel with IL-1β antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases

Vol. 26 No. 2 (2024): Zaporozhye Medical Journal, DOI: [10.14739/2310-1210.2024.2.292521](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.292521)-

- O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov, D. V. Robota

The effect of dental gel with IL-1β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62).

C. 214-219 DOI: [10.14739/mmt.2024.3.303351](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.3.303351)

- O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov

Some aspects of the therapeutic effect of dental gel with IL-1β antagonist in experimental chronic generalized periodontitis

Modern medical technologies. 2025;17(2):124-131

DOI: [10.14739/mmt.2025.2.322333](https://doi.org/10.14739/mmt.2025.2.322333)

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 інформація сприяє поглибленню знань про вираженість запальних та деструктивних процесів у пародонті. Наводяться дані щодо застосування гелю з рецепторним антагоністом ІІ-1β за допомогою трансінгівального електрофорезу з метою оптимізації комплексної терапії хронічного пародонтиту та вдосконалення академічного процесу Університету.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтичної
та хірургічної стоматології, доцент

Сергій ЧЕРТОВ



7832873132409752

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ГОЛОВНИЙ ЛІКАР

СТОМАТОЛОГІЧНОЇ КЛІНІКИ

«Status Dental Studio»

Катерина ДЗИСЬ

«_____» 2026 року



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту стоматологічним гелем з рецепторним антагоністом il-1 β .
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.
3. **Ким запропоновано:** Дмитрієва Оксана Олександрівна, аспірант кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології.
4. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).** О.О. Dmytriieva, I.F. Bielenichev, I.B. Samura, V.I. Salnykov, D.V. Robota The effect of dental gel with IL-1 β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis. Сучасні медичні технології. 2024; 16, 3(62): 214-219; doi: 10.14739/mmt.2024.3.303351
5. **Впроваджено.** У терапевтичну практику.
6. **Термін впровадження:** з вересня 2025 р. по березень 2026 р.
7. **Ефективність впровадження.** Введено у лікувальний процес.
8. **Де і коли впроваджено:** В лікувальну роботу клініки «Status Dental Studio» м. Київ
9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

головний лікар Стоматологічної
клініки «Status Dental Studio»



Катерина ДЗИСЬ



7832873132409752

ДОДАТОК АЗ

Центр стоматологічної імплантації
"КЛІНІКА ЧЕРТОВА"
м. Запоріжжя
вул. Дмитра Донцова, 8, прим. 45

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ДИРЕКТОР ЦЕНТРУ
СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ
«КЛІНІКА ЧЕРТОВА»
Марина ЧЕРТОВА
«___» _____ 2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо). Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту стоматологічним гелем з рецепторним антагоністом іІ-1β.
2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.
3. Ким запропоновано: Дмитрієва Оксана Олександрівна, аспірант кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології.
4. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.). О.О. Dmytriieva, I.F. Bielenichev, I.B. Samura, V.I. Salnykov, D.V. Robota The effect of dental gel with IL-1β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis. Сучасні медичні технології. 2024; 16, 3(62): 214-219; doi: 10.14739/mmt.2024.3.303351
5. Впроваджено. У терапевтичну практику.
6. Термін впровадження: з вересня 2025 р. по березень 2026 р.
7. Ефективність впровадження. Введено у лікувальний процес.
8. Де і коли впроваджено: в лікувальну роботу клініки Центр стоматологічної імплантації «Клініка Чертова» м. Запоріжжя
9. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар Центру
Стоматологічної імплантації
«Клініка Чертова»

 Сергій ЧЕРТОВ



7832873132409752

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ГОЛОВНИЙ ЛІКАР СТОМАТОЛОГІЧНОЇ КЛІНІКИ

«ІМПЛАСТИКА»
Дмитро КОРОЛЬ
«09» червня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. Назва пропозиції для впровадження: Метод лікування хронічного генералізованого пародонтиту стоматологічним гелем з рецепторним антагоністом ІІ-1β.

2. Установа, її адреса, виконавці:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя,
бульв. Марії Примаченко, 26, аспірант Дмитрієва Оксана Олександрівна.

3. Джерела інформації:

- Oksana Dmytriieva; Belenichev Igor; Burlaka B.S.

**Optimisation of the composition of safe dental gel with IL-1β antagonist for the
treatment of inflammatory periodontal diseases**

**Vol. 26 No. 2 (2024): Zaporozhye Medical Journal, DOI: 10.14739/2310-
1210.2024.2.292521-**

- O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov, D. V. Robota

**The effect of dental gel with IL-1β antagonist on indicators of nitrosative stress and
antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis**

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 3(62).

C. 214-219 DOI: 10.14739/mmt.2024.3.303351

- O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov

**Some aspects of the therapeutic effect of dental gel with IL-1β antagonist in
experimental chronic generalized periodontitis**

Modern medical technology. 2025;17(2):124-131

DOI: 10.14739/mmt.2025.2.322333

4. Де і коли впроваджено: в терапевтичну практику клініки Стоматологічна клініка
«Імпластика», м. Полтава, Монастирська вулиця, 3.

5. Результат впровадження: отримана інформація сприяє поглибленню знань про
вираженість запальних та деструктивних процесів у пародонті. Наводяться дані щодо
застосування гелю з рецепторним антагоністом ІІ-1β за допомогою трансінгітвального
електрофорезу з метою вдосконалення комплексної терапії хронічного пародонтиту.
Добірно описано техніку фізіотерапевтичної поцедури.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар клініки
«ІМПЛАСТИКА»



Дмитро КОРОЛЬ



7832873132409752

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ГОЛОВНИЙ ЛІКАР

СТОМАТОЛОГІЧНОЇ КЛІНІКИ



«Status dental&cosmetolog»

Олексій БЕНЕДИЩУК

« » 2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, тощо).** Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту стоматологічним гелем з рецепторним антагоністом il-1 β .
- 2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет.
- 3. Ким запропоновано:** Дмитрієва Оксана Олександрівна, аспірант кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології.
- 4. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.).**
O.O. Dmytriieva, I.F. Bielenichev, I.B. Samura, V.I. Salnykov, D.V. Robota
The effect of dental gel with IL-1 β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis.
Сучасні медичні технології. 2024; 16, 3(62): 214-219; doi:
10.14739/mmt.2024.3.303351
- 5. Впроваджено:** У терапевтичну практику
- 6. Термін впровадження:** з вересня 2025 р. по березень 2026 р.
- Ефективність впровадження:** Введено у лікувальний процес.
- 7. Де і коли впроваджено:** в лікувальну роботу клініки «Status dental&cosmetolog»
Київська область.
- 8. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар Стоматологічної
клініки «Status dental&cosmetolog»

Олексій БЕНЕДИЩУК



ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Dmytriieva O. O., Belenichev I. F., Burlaka B. S. Optimisation of the composition of safe dental gel with Interleukin-1 β antagonist for the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 2. С. 134–143. doi: 10.14739/2310-1210.2024.2.292521. URL: <https://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/292521/293360> (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. F. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Burlaka B. S. – технічне оформлення статті).
2. The effect of dental gel with Interleukin-1 β antagonist on indicators of nitrosative stress and antioxidant system in rats with experimental chronic generalized periodontitis / O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov, D. V. Robota. *Сучасні медичні технології*. 2024. Т. 16, № 3 (62). С. 214–219. doi: 10.14739/mmt.2024.3.303351. URL: <https://medtech.mphu.edu.ua/article/view/303351/304032> (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. F. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Samura I. B. – технічне оформлення статті; Salnykov V. I. – допомога у статистичній обробці даних; Robota D. V. – допомога в аналізі отриманих даних і технічне оформлення).
3. Some aspects of the therapeutic effect of dental gel with Interleukin -1 β antagonist in experimental chronic generalized periodontitis / O. O. Dmytriieva, I. F. Bielenichev, I. B. Samura, V. I. Salnykov. *Сучасні медичні технології*. 2025. Т. 17, № 2 (65). С. 124–131. doi:10.14739/mmt.2025.2.322333. URL: <https://medtech.mphu.edu.ua/article/view/322333/322373> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. F. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті;

Samura I. B. – технічне оформлення статті; Salnykov V. I. – допомога у статистичній обробці даних).

4. Дмитрієва О. О., Чертов С. О., Варжапетян С. Д. Ефективність терапії хронічного генералізованого пародонтиту з місцевим застосуванням антагоніста рецептора IL-1 (IL-1ra). *Запорізький медичний журнал*. 2026. Т. 28, № 2 (155). С. 139–144. doi: 10.14739/2310-1210.2026.2.354379. URL: <https://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/354379/344327> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Чертов С.О. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Варжапетян С.Д. – допомога в аналізі отриманих даних, статистичній обробці даних та технічному оформленні).

5. Дмитрієва О. О., Чертов С. О., Варжапетян С. Д. Вплив рецепторного антагоніста IL-1 β на біохімічні та оксидативні показники у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. *Інновації в стоматології*. 2026. № 1. С. 54–60. doi: 10.35220/2523-420X/2026.1.9. URL: <https://www.innovacii.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/497/452> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Чертов С. О. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Варжапетян С. Д. – допомога в аналізі отриманих даних, статистичній обробці даних та технічному оформленні)

6. Molecular cytokine-dependent mechanisms of periodontitis pathogenesis and the potential for pharmacological IL-1 modulation in disease treatment / Belenichev I., Popazova O., Dmytriieva O., Chertov S., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Oliynyk S., Lee S., Yi K. H. *Frontiers in Dental Medicine*. 2026. Vol. 7. Art. 1849807. doi: 10.3389/fdmed.2026.1849807. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/dental-medicine/articles/10.3389/fdmed.2026.1849807/full> (Дисертантом проведено клінічні дослідження, аналіз отриманих даних, написано статтю; Belenichev I. – концепція і дизайн дослідження, затвердження статті; Popazova O. – допомога в аналізі отриманих даних; Chertov S. – технічне оформлення статті; Bukhtiyarova



N. – допомога у збиранні матеріалу; Ryzhenko V. – допомога у статистичній обробці даних; Oliynuk S. – редагування тексту, Lee S. – редагування та остаточне затвердження статті, Yi K. H. – редагування та остаточне затвердження статті).

7. Дмитрієва О. О., Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф. Вивчення реологічних властивостей стоматологічного гелю протизапальної дії. *Запорізький фармацевтичний форум - 2023: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю 23-24 листоп. 2023 р. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. С. 50. (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, аналіз отриманих даних, написано тези; Беленічев І. Ф. – концепція і дизайн дослідження, затвердження тез; Бурлака Б. С. – проведення фармако-технологічних досліджень, виготовлення зразків стоматологічного гелю, допомога в аналізі отриманих даних, статистичній обробці даних та технічному оформленні).*

8. Дмитрієва О. О. Ефективність геля стоматологічного з рецепторним антагоністом IL-1b при експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті / наук. кер. І.Ф. Беленічев, С.О. Чертов. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024 : зб. тез доп. 84 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 23-24 трав. 2024 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. С. 198.*

9. Дмитрієва О. О. Антиоксидантний механізм терапевтичної дії стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 β в умовах моделювання хронічного генералізованого пародонтиту / наук. кер. І.Ф. Беленічев, С.О. Чертов. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2025 : зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 15-16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. С. 328.*

10. Дмитрієва О. О. Вираженість індекса зубного нальоту (PI) при пародонтиті у мешканців прифронтового міста / наук. кер. С.О. Чертов. *Scientific review of the actual events, achievements and problems : coll. of sci.*

papers “SCIENTIA” with Proc. of the VI Intern. Sci. and Theoretical Conf., Mar. 27, 2026, Berlin. Berlin : International Center of Scientific Research, 2026. P. 239–240. doi: 10.36074/scientia-27.03.2026.

11. Дмитрієва О. О. Вплив комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту на концентрацію інтерлейкінів у ясенній рідині / наук. кер. С.О. Чертов. *The driving force of science and trends in its development* : coll. of sci. papers “Scientia” with proc. of the X intern. sci. and theoretical conf., Apr. 10, 2026. London, England, United Kingdom. London : International Center of Scientific Research, 2026. P. 168–170.

12. Дмитрієва О. О. Концентрація про- та протизапальних інтерлейкінів у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом у населення прифронтового міста. *Global trends and directions of scientific research development* : proc. of the XIII intern. sci. and practical conf. Bilbao, Spain Mar. 31 – April 3, 2026. Bilbao : International Science Group, 2026. P. 58–60.

13. Пат. на винахід 129420 Україна, МПК (2025.01) A61K6/00, A61K9/00, A61P1/02. Стоматологічний гель / Б. С. Бурлака, О. О. Дмитрієва, І. Ф. Бєленічев. № а202400514 ; заявл. 31.01.2024; опубл. 16.04.2025, бюл. № 16/2025. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1851671/> (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, описано приклади фармакологічної ефективності стоматологічного гелю та його переваги перед аналогом та прототипом, аналіз отриманих даних; Бєленічев І. Ф. – концепція і дизайн дослідження, затвердження опису патенту; Бурлака Б. С. – проведено фармако-технологічні дослідження, описано приклади технології лабораторного виготовлення стоматологічного гелю).

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023», 23-24 листоп. 2023р.; Україна, м. Запоріжжя (публікація).
2. 84 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» – 2024, 23-24 трав. 2024р., Україна, м. Запоріжжя (виступ з доповіддю, публікація).
3. 85 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» – 2024, 15-16 трав. 2025р., Україна, м. Запоріжжя (виступ з доповіддю, публікація).
4. VI International Scientific and Theoretical Conference «Scientific review of the actual events, achievements and problems», Mar. 27, 2026, Berlin (публікація).
5. X International Scientific and Theoretical Conference «Scientific review of the actual events, achievements and problems», Apr. 10, 2026, London, United Kingdom (публікація).
6. XIII International Scientific and Practical Conference «Global trends and directions of scientific research development», Bilbao, Spain Mar. 31 - april 3, 2026. Bilbao (публікація).



7832873132409752

ДОДАТОК Г
ПАТЕНТ НА ВИНАХІД

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 129420

СТОМАТОЛОГІЧНИЙ ГЕЛЬ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України винаходів **16.04.2025.**

Директор
Державної організації «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій»

 О.П. Орлюк







7832873132419752

ДОДАТОК Д

ТАБЛИЦІ, РИСУНКИ ДО РОЗДІЛУ 3

Таблиця Д.1 – Матриця планування експерименту Бох–Behnken та результати дослідження модельних зразків стоматологічного гелю

№ досліджу	Фактор А (Na-СМС), %	Фактор В (D-пантенол), %	Фактор С (Твін-80), %	Відгук 1: рН	Відгук 2: в'язкість, мПа·с	Відгук 3: тип системи	Відгук 4: мукоадгезивна сила, Н
1	2	5	0,5	6,5	1429,4	0	6,9
2	2	1	1,5	6,5	1184,5	0	6,6
3	3	5	1	6,5	5242,9	1	10,4
4	1	3	1,5	6,5	362,12	0	5,8
5	3	3	0,5	6,5	3864,3	1	9
6	2	3	1	6,4	1163,7	0	6,8
7	1	1	1	6,5	338,71	0	5,4
8	3	1	1	6,5	4591	1	9,5
9	3	3	1,5	6,6	8475,1	1	11,5
10	2	3	1	6,5	1214,9	0	6,4
11	1	5	1	6,5	390,17	0	5,9
12	2	5	1,5	6,6	1005,8	0	6,9
13	2	3	1	6,6	1533,3	0	7,2
14	2	1	0,5	6,5	1139,1	0	6,7
15	1	3	0,5	6,6	323,32	0	5,5

Таблиця Д.2 – Варіанти оптимізованих складів стоматологічного гелю з анакінрою, отримані за результатами математичного моделювання

№	Na-СМС, %	D-пантенол, %	Твін-80, %	рН	В'язкість, мПа·с	Тип системи	Мукоадгезивна сила, Н	Показники бажаності	Примітка
1	3,000	5,000	1,500	6,520	7297,503	1,000	11,337	0,987	
2	3,000	4,971	1,500	6,520	7306,290	1,000	11,335	0,986	
3	3,000	4,935	1,500	6,520	7316,729	1,000	11,331	0,986	
4	3,000	4,914	1,500	6,520	7322,709	1,000	11,329	0,986	
5	3,000	5,000	1,496	6,520	7281,275	1,000	11,329	0,986	
6	3,000	4,860	1,500	6,520	7337,815	1,000	11,324	0,985	
7	3,000	5,000	1,490	6,520	7256,215	1,000	11,316	0,985	
8	3,000	4,767	1,500	6,520	7362,068	1,000	11,315	0,985	
9	3,000	4,737	1,500	6,520	7369,806	1,000	11,311	0,984	
10	3,000	4,699	1,500	6,520	7379,011	1,000	11,307	0,984	



7832873132419752

Продовження таблиці Д.2									
11	3,000	5,000	1,485	6,520	7234,593	1,000	11,306	0,984	
12	3,000	4,628	1,500	6,520	7395,784	1,000	11,300	0,983	
13	3,000	4,573	1,500	6,520	7408,204	1,000	11,293	0,983	
14	3,000	4,541	1,500	6,520	7415,132	1,000	11,290	0,983	
15	2,993	4,861	1,500	6,520	7284,789	1,000	11,288	0,982	
16	3,000	4,392	1,499	6,520	7440,515	1,000	11,270	0,981	
17	2,984	5,000	1,500	6,520	7183,620	1,000	11,258	0,980	
18	3,000	5,000	1,457	6,520	7123,544	1,000	11,249	0,979	
19	3,000	5,000	1,452	6,520	7100,375	1,000	11,237	0,978	
20	3,000	4,209	1,481	6,520	7398,133	1,000	11,212	0,976	
21	3,000	3,925	1,500	6,520	7512,255	1,000	11,211	0,976	
22	3,000	5,000	1,437	6,520	7042,262	1,000	11,208	0,976	
23	3,000	3,892	1,500	6,520	7515,527	1,000	11,207	0,976	
24	3,000	3,859	1,500	6,520	7518,268	1,000	11,202	0,975	
25	3,000	3,718	1,500	6,520	7529,306	1,000	11,181	0,974	
26	3,000	3,639	1,500	6,520	7533,754	1,000	11,169	0,973	
27	3,000	3,531	1,500	6,520	7538,011	1,000	11,153	0,971	
28	3,000	3,509	1,500	6,520	7538,628	1,000	11,149	0,971	
29	3,000	3,398	1,500	6,520	7540,321	1,000	11,131	0,969	
30	2,984	5,000	1,439	6,520	6933,969	1,000	11,131	0,969	
31	3,000	3,177	1,500	6,520	7537,051	1,000	11,094	0,966	
32	3,000	5,000	1,367	6,520	6768,538	1,000	11,066	0,964	
33	3,000	2,969	1,500	6,520	7525,794	1,000	11,057	0,963	
34	3,000	5,000	1,357	6,520	6729,925	1,000	11,046	0,962	
35	3,000	5,000	1,347	6,520	6691,711	1,000	11,026	0,960	
36	3,000	5,000	1,334	6,520	6641,243	1,000	11,000	0,958	
37	3,000	2,622	1,500	6,520	7489,483	1,000	10,991	0,957	
38	3,000	5,000	1,315	6,520	6569,181	1,000	10,962	0,955	
39	3,000	5,000	1,294	6,520	6491,687	1,000	10,921	0,951	
40	3,000	2,111	1,500	6,520	7396,071	1,000	10,884	0,948	
41	3,000	2,044	1,500	6,520	7380,188	1,000	10,869	0,947	
42	3,000	1,956	1,500	6,520	7358,189	1,000	10,849	0,945	
43	3,000	1,720	1,500	6,520	7292,266	1,000	10,795	0,940	
44	3,000	1,617	1,500	6,520	7260,403	1,000	10,770	0,938	
45	3,000	5,000	1,194	6,520	6128,935	1,000	10,725	0,934	
46	3,000	5,000	1,188	6,520	6110,762	1,000	10,715	0,933	



7832873132419752

Продовження таблиці Д.2									
47	3,000	1,389	1,500	6,520	7182,837	1,000	10,714	0,933	
48	3,000	5,000	1,167	6,520	6034,996	1,000	10,673	0,930	
49	3,000	1,065	1,500	6,520	7055,968	1,000	10,630	0,926	
50	3,000	2,878	1,284	6,520	6619,360	1,000	10,614	0,925	
51	3,000	4,997	1,130	6,520	5911,950	1,000	10,604	0,924	
52	3,000	5,000	1,079	6,520	5740,745	1,000	10,509	0,915	
53	3,000	1,073	1,403	6,520	6625,196	1,000	10,443	0,909	
54	3,000	5,000	0,972	6,520	5399,737	1,000	10,311	0,897	
55	3,000	5,000	0,861	6,520	5073,974	1,000	10,114	0,879	
56	3,000	5,000	0,847	6,520	5034,596	1,000	10,090	0,877	
57	3,000	1,000	1,194	6,520	5718,391	1,000	10,032	0,871	
58	3,000	5,000	0,747	6,520	4762,298	1,000	9,917	0,860	
59	3,000	5,000	0,741	6,520	4746,112	1,000	9,906	0,859	
60	3,000	5,000	0,690	6,520	4617,738	1,000	9,821	0,851	
61	3,000	2,593	0,869	6,520	5106,140	1,000	9,814	0,851	
62	3,000	5,000	0,635	6,520	4483,658	1,000	9,730	0,843	
63	3,000	5,000	0,560	6,520	4308,558	1,000	9,607	0,831	
64	3,000	1,320	0,777	6,520	4388,400	1,000	9,393	0,809	
65	3,000	1,000	0,634	6,520	3804,097	1,000	9,089	0,778	

Примітка. Для подальших досліджень обрано склад №1 як такий, що характеризувався найвищим показником функції бажаності (0,987).

Factor Coding: Actual

Viscosity (mPa*s)

Design Points:

● Above Surface

○ Below Surface

323,32 8475,1

X1 = B: D-Panthenol

X2 = C: Tween 80

Actual Factor

A: CMC = 2

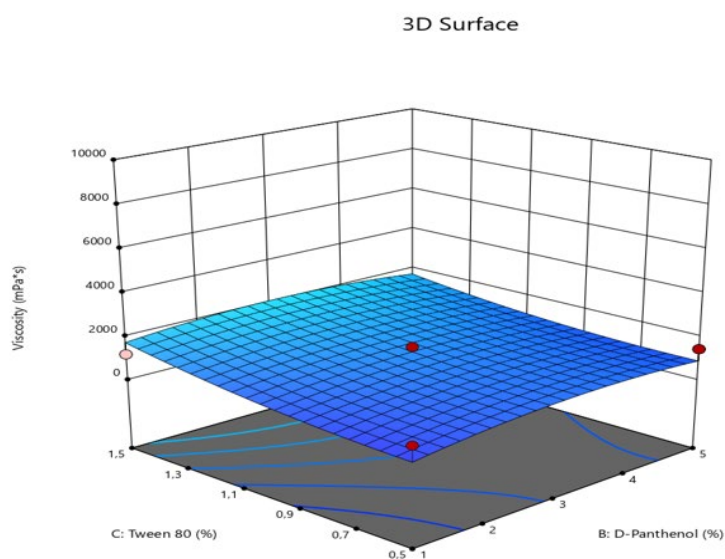


Рисунок Д.1 – Поверхня відгуку впливу Na-СМС та D-пантенолу на в'язкість стоматологічного гелю.



7832873132419752

Factor Coding: Actual

Mucoadhesive (N)

Design Points:

● Above Surface

○ Below Surface

5,4 11,5

X1 = A

X2 = C

Actual Factor

B = 3

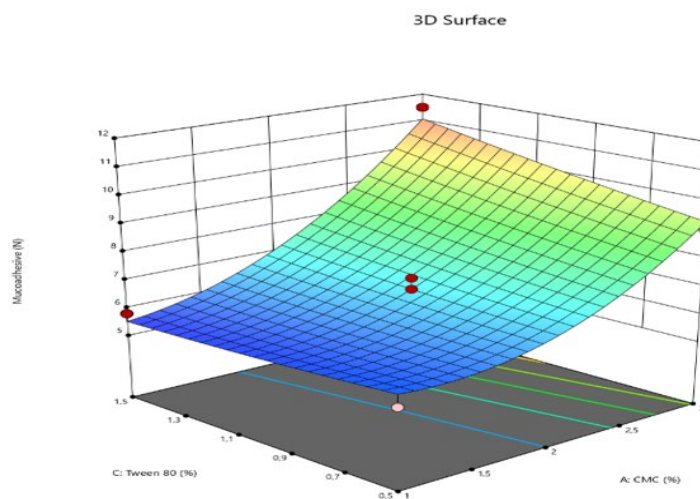


Рисунок Д.2 – Поверхня відгуку впливу Na-СМС та Твіну-80 на в'язкість стоматологічного гелю.

Factor Coding: Actual

Mucoadhesive (N)

Design Points:

● Above Surface

○ Below Surface

5,4 11,5

X1 = A

X2 = B

Actual Factor

C = 1

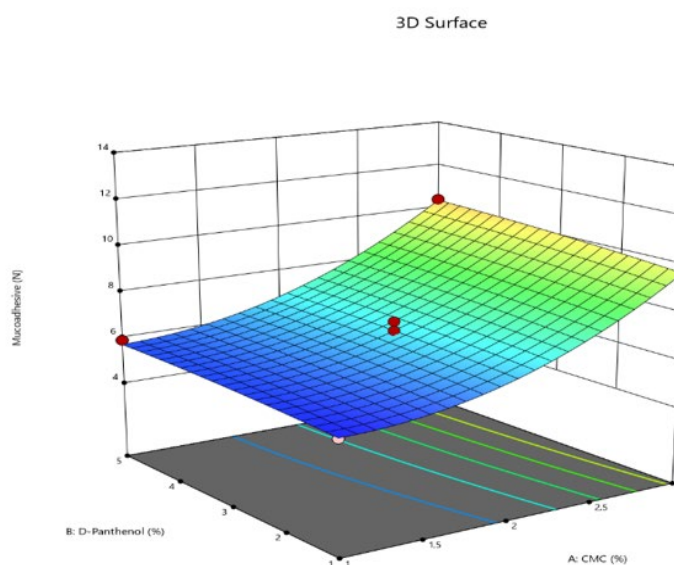


Рисунок Д.3 – Поверхня відгуку впливу D-пантенолу та Твіну-80 на в'язкість стоматологічного гелю.



7832873132419752

Factor Coding: Actual

Mucoadhesive (N)

Design Points:

● Above Surface

○ Below Surface

5,4 11,5

X1 = B

X2 = C

Actual Factor

A = 2

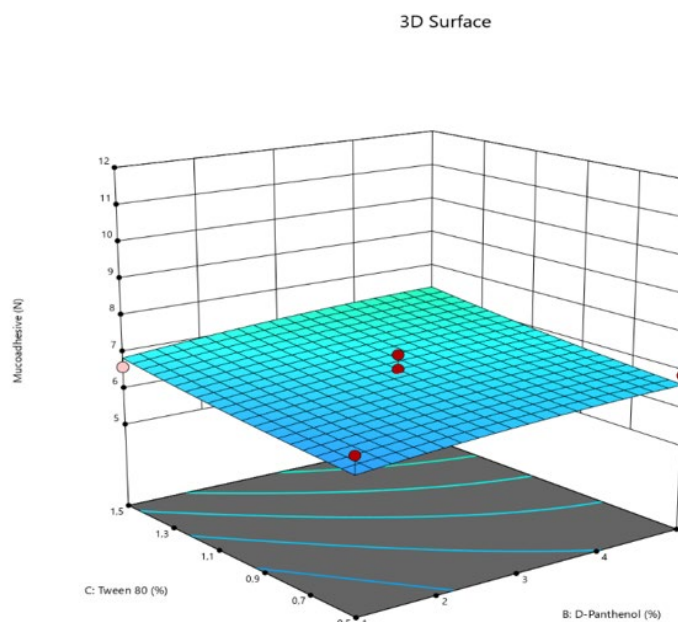


Рисунок Д.4 – Поверхня відгуку впливу Твіну-80 та D-пантенолу на мукоадгезивні властивості стоматологічного гелю.

Таблиця Д.3 – Вплив досліджуваних факторів на значення рН оромукозних гелів

Джерело варіації	Послідовне р-значення	р-значення критерію адекватності моделі (Lack of Fit)	Скоригований коефіцієнт детермінації (Adj. R ²)	Прогнозований коефіцієнт детермінації (Pred. R ²)	Рекомендована модель
Середнє значення	< 0.0001				
Лінійна модель	0,8799	0,9481	-0,2004	-0,5412	
Модель парної взаємодії факторів	0,3867	0,9701	-0,1534	-0,4972	
Квадратична модель	0,7094	0,9630	-0,4318	-0,9318	
Кубічна модель	0,9630		-2,1818		Не підлягає оцінці



7832873132419752

Таблиця Д.4 – Результати статистичного аналізу впливу факторів рецептури на в'язкість стоматологічного гелю

Джерело варіації	Сума квадратів	df	Середній квадрат	F-критерій	p
Модель	7,330E+07	9	8,144E+06	9,94	0,0105
A – Na-СМС	5,387E+07	1	5,387E+07	65,76	0,0005
B-D-Рпантенол	83019,98	1	83019,98	0,1013	0,7631
C – Твін-80	2,281E+06	1	2,281E+06	2,78	0,1561
AB	90132,05	1	90132,05	0,1100	0,7536
AC	5,226E+06	1	5,226E+06	6,38	0,0528
BC	54990,25	1	54990,25	0,0671	0,8059
A ²	1,069E+07	1	1,069E+07	13,05	0,0153
B ²	4,916E+05	1	4,916E+05	0,6001	0,4736
C ²	2,319E+05	1	2,319E+05	0,2831	0,6175
Залишкова дисперсія (Residual)	4,096E+06	5	8,192E+05		
Неузгодженість моделі (Lack of Fit)	4,016E+06	3	1,339E+06	33,38	0,0292
Чиста похибка (Pure Error)	80201,39	2	40100,69		
Загальна дисперсія (Cor Total)	7,739E+07	14			

Примітка. A – Na-СМС; B – D-пантенол; C – Твін-80.

Таблиця Д.5 – Вплив факторів рецептури на мукоадгезивні властивості стоматологічного гелю

Джерело варіації	Сума квадратів	df	Середній квадрат	F-критерій	p
Модель	46,70	9	5,19	17,10	0,0030
A – Na-СМС	39,60	1	39,60	130,49	< 0.0001
B-D-пантенол	0,4513	1	0,4513	1,49	0,2771
C – Твін - 80	0,9113	1	0,9113	3,00	0,1437
AB	0,0400	1	0,0400	0,1318	0,7314
AC	1,21	1	1,21	3,99	0,1024
BC	0,0025	1	0,0025	0,0082	0,9312
A ²	4,37	1	4,37	14,39	0,0127
B ²	0,0283	1	0,0283	0,0931	0,7725
C ²	0,0144	1	0,0144	0,0475	0,8360
Залишкова дисперсія (Residual)	1,52	5	0,3035		
Неузгодженість моделі (Lack of Fit)	1,20	3	0,3992	2,49	0,2990
Чиста похибка (Pure Error)	0,3200	2	0,1600		
Загальна дисперсія (Cor Total)	48,21	14			



7832873132419752

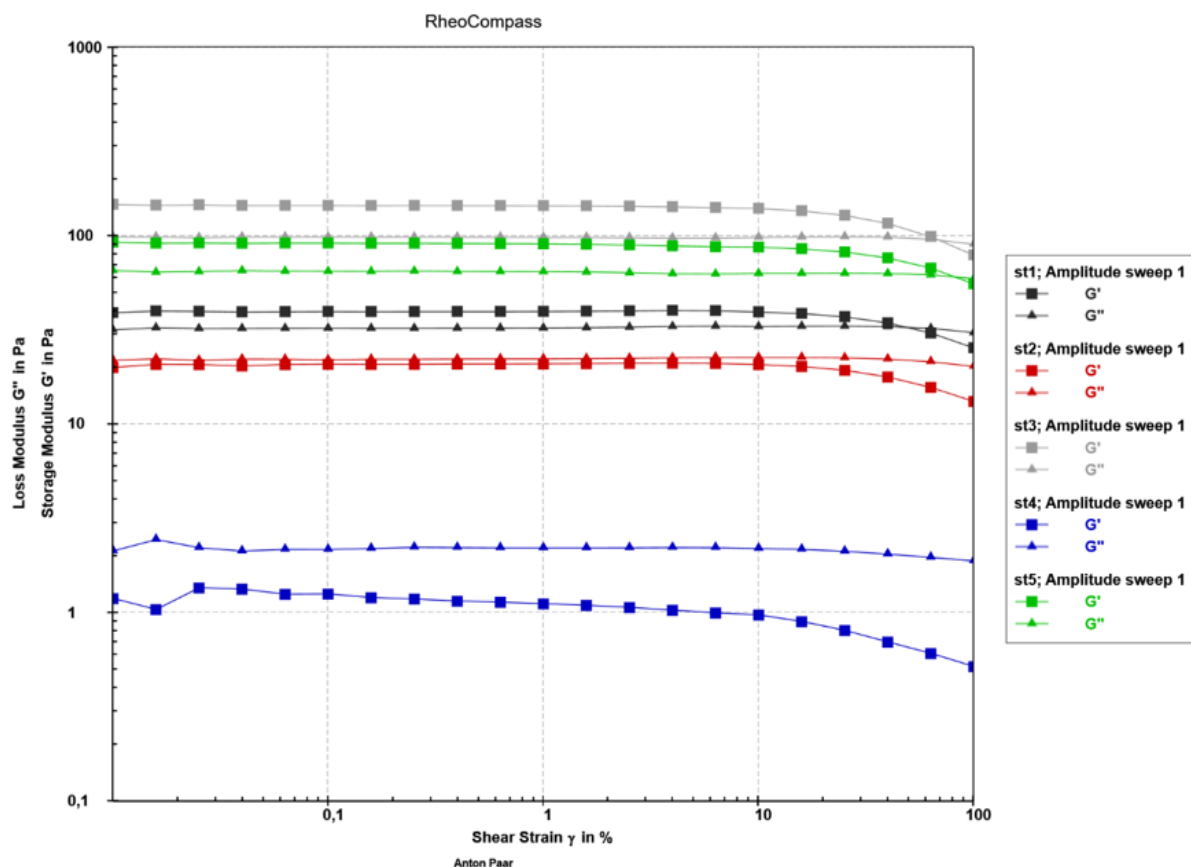


Рисунок Д.5 – Лінійний в'язкоеластичний діапазон (LVER) модельних зразків стоматологічного гелю st1–st5.

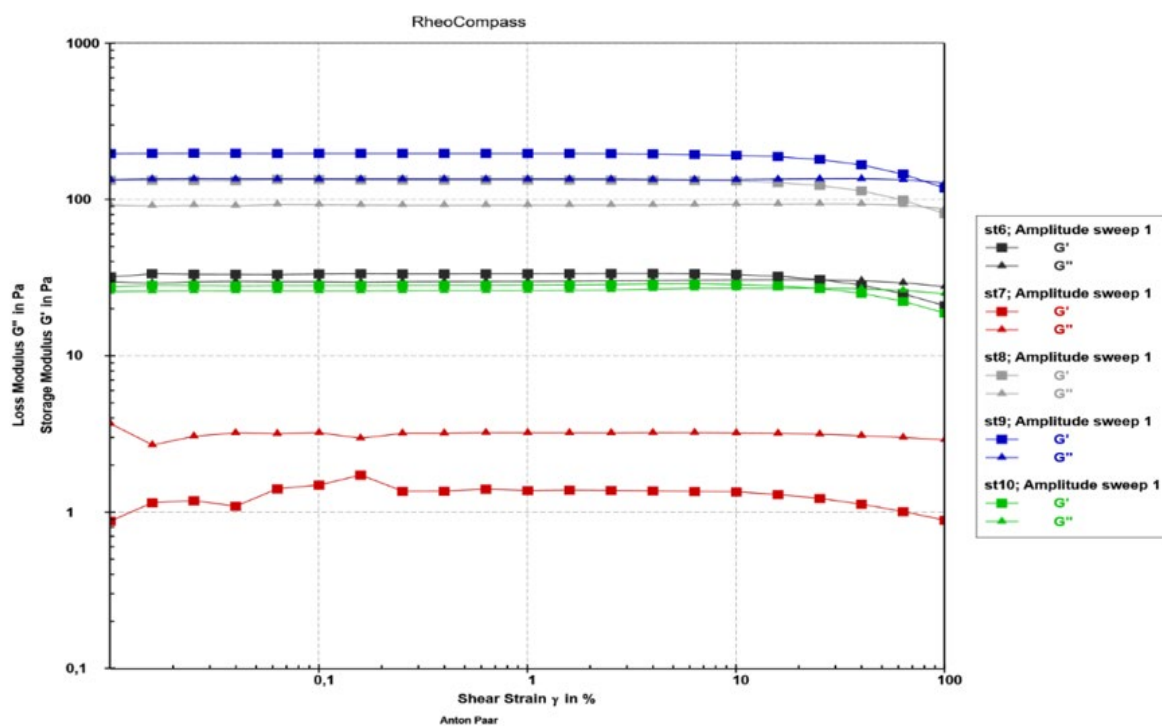


Рисунок Д.6 – Лінійний в'язкоеластичний діапазон (LVER) модельних зразків стоматологічного гелю st6–st10.



7832873132419752

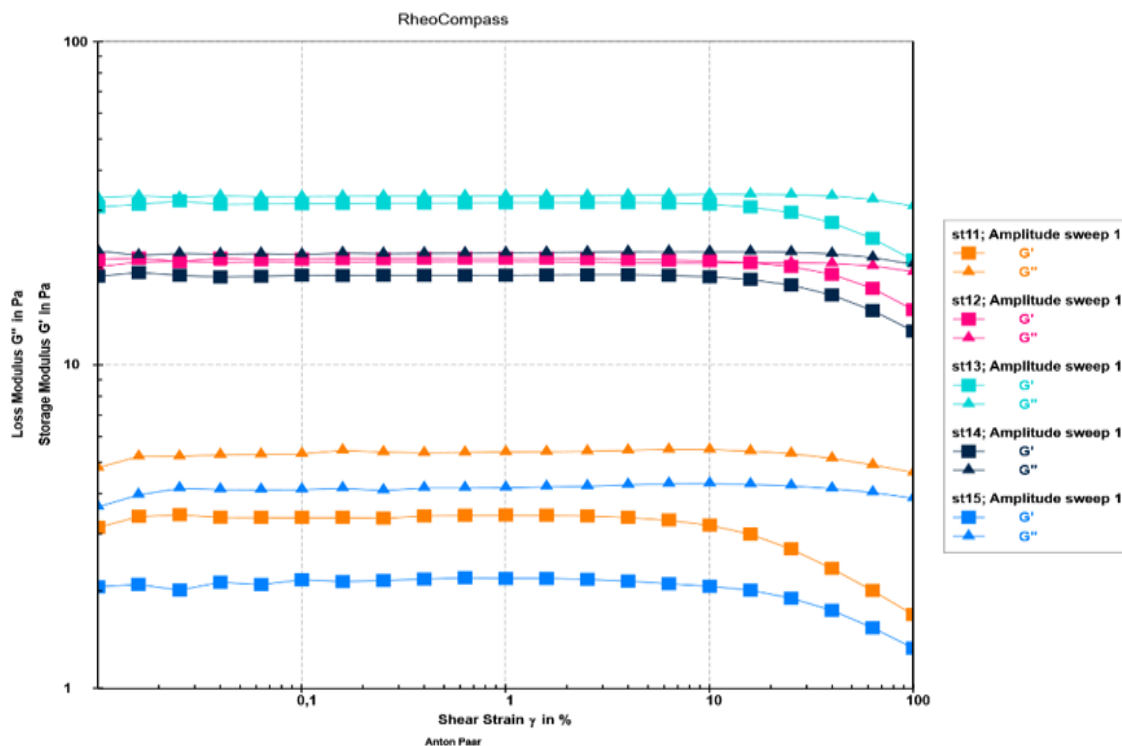


Рисунок Д.7 – Лінійний в'язкоеластичний діапазон (LVER) модельних зразків стоматологічного гелю st11–st15.

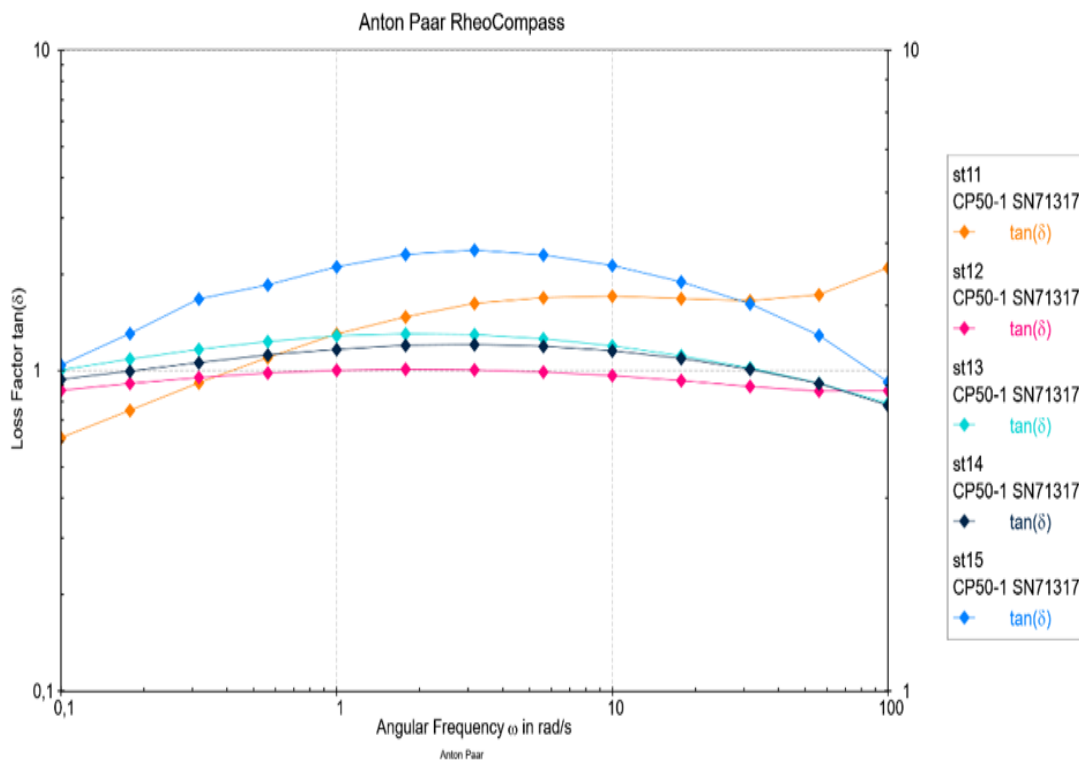


Рисунок Д.8 – Механічні спектри залежності коефіцієнта втрат ($\tan\delta$) від кутової частоти у модельних зразків st1–st5.



7832873132419752

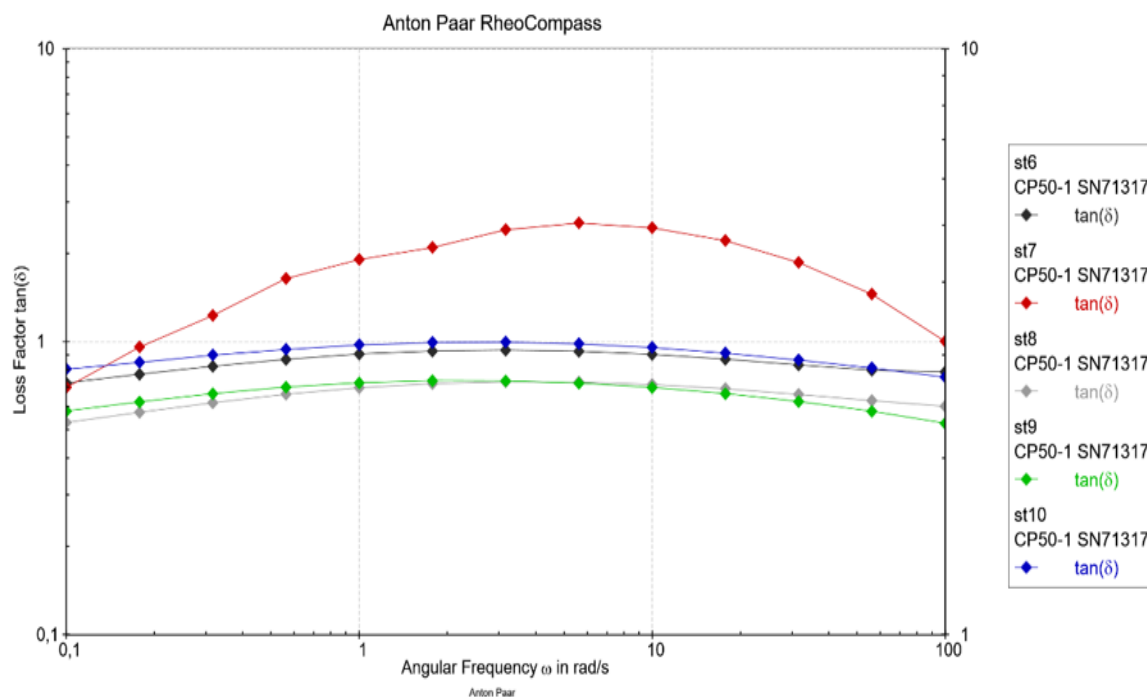


Рисунок Д.9 – Механічні спектри залежності коефіцієнта втрат ($\tan\delta$) від кутової частоти у модельних зразків st6–st10.

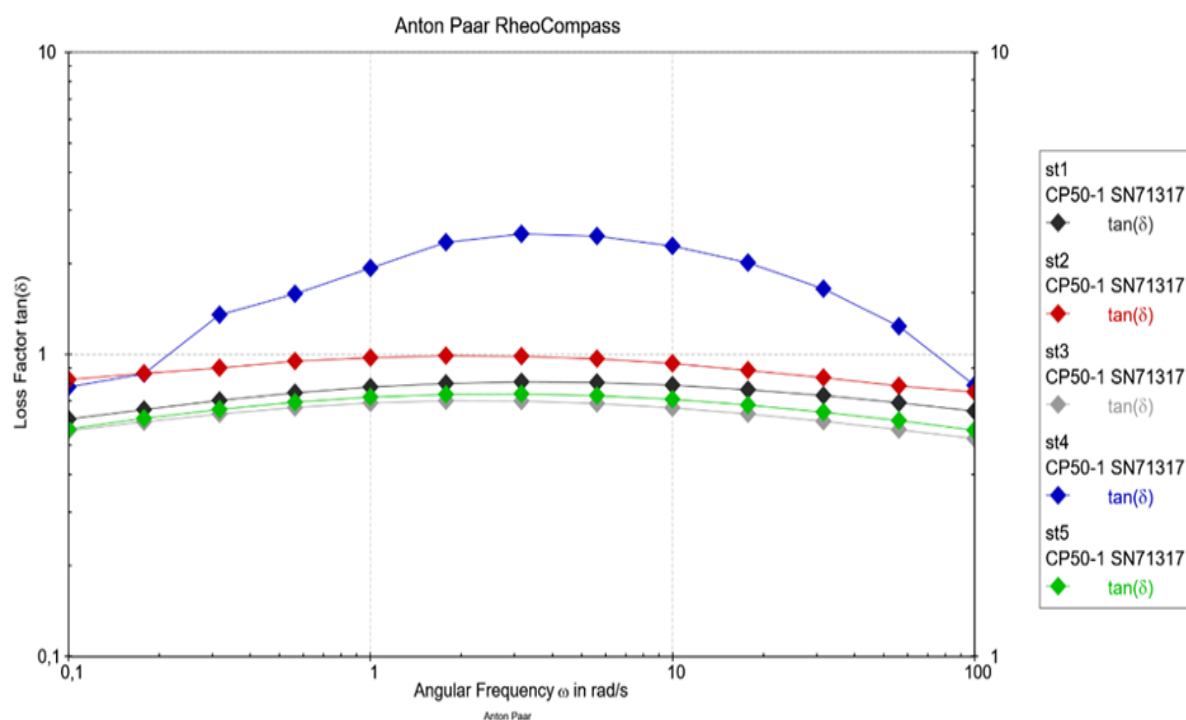


Рисунок Д.10 – Механічні спектри залежності коефіцієнта втрат ($\tan\delta$) від кутової частоти у модельних зразків st11–st15.



7832873132419752

Таблиця Д.6 – Результати оцінки активної шкірної анафілаксії стоматологічного гелю з анакінрою за індексом Weigle

№ тварини	Час дослідження, години					
	6		12		24	
	контроль	стоматологічний гель з блокатором IL-1b	контроль	стоматологічний гель з блокатором IL-1b	контроль	стоматологічний гель з блокатором IL-1b
	Оценка в баллах					
1.	0	0	0	0	0	0
2.	0	0	0	0	0	0
3.	0	0	0	0	0	0
4.	0	0	0	0	0	0
5.	0	0	0	0	0	0
6.	0	0	0	0	0	0
7.	0	0	0	0	0	0
8.	0	0	0	0	0	0
9.	0	0	0	0	0	0
10.	0	0	0	0	0	0

Примітка: 0 - шок не розвився, ознаки його відсутні

Таблиця Д.7 – Результати оцінки алергізуючої активності стоматологічного гелю з анакінрою за даними аплікаційних шкірних тестів на 4-му тижні спостереження (20 аплікацій)

Групи n = 10	Визначення реакції	Умовні позначки	Опис реакції
Стоматологічний гель з блокатором IL-1b	негативна	-	Зміни шкіри відсутні
Контроль	негативна	-	Зміни шкіри відсутні

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



7832873132119752



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ДМИТРИЄВА ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА 2933612781;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2933612781;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000005D15DC0141D5D207;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 10:45 08.09.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:45 08.09.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)