

УДК [616-053.81+616.314-089.843]:616.31-08-039.71
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-53-3.6>

А.Ю. Адубецька,

кандидат медичних наук,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

С.А. Шнайдер,

доктор медичних наук, професор,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

В.В. Гуменюк,

доктор педагогічних наук, доцент,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, індекс 79010

О.І. Демид,

кандидат медичних наук,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082

В.С. Бурдейний,

кандидат медичних наук, доцент,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082

В.В. Лисенко,

асистент,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082

О.С. Назаров,

асистент,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082

**ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ
МАРКЕРІВ СТАНУ МІСЦЕВОЇ
НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ
ТА РІВНЯ МІКРОБНОГО ОБСІМЕНІННЯ
У РОТОВІЙ РІДИНІ ПАЦІЄНТІВ
З ПЕРІІМПЛАНТИТАМИ НА ТЛІ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО
КОМПЛЕКСУ**

Періімплантити є серйозною проблемою сучасної сто-
матології, особливо серед пацієнтів з дентальними
імплантатами. Наявність супутніх захворювань,

таких як пародонтит та атеросклероз, може під-
силювати запальні процеси та ускладнювати перебіг
захворювання, спричиняючи зниження місцевої неспе-
цифічної реактивності та підвищення рівня мікро-
бного обсіменіння. **Мета дослідження.** Оцінити вплив
лікувально-профілактичного комплексу препаратів на
біохімічні маркери стану місцевої неспецифічної реак-
тивності та рівня мікробного обсіменіння – лізоцим
та уреазу – у ротовій рідині пацієнтів з періімплан-
титами. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли
участь пацієнти з періімплантатами віком від 25 до
55 років. Вони були розподілені на групи: соматично
здорові особи, пацієнти, які отримували лише базову
терапію, та пацієнти, які додатково застосовували
лікувально-профілактичний комплекс, що включав пре-
парати з антиоксидантною та протизапальною дією,
засоби для відновлення мікробіоценозу та мікроцирку-
ляції, а також препарати з остеотропним механі-
змом дії. У ротовій рідині визначали активність уре-
ази та лізоциму як показники мікробного обсіменіння
та стану місцевої неспецифічної реактивності від-
повідно. Статистичний аналіз проводили з викорис-
танням t-критерію Стьюдента при рівні значущості
 $p < 0,01$. **Результати дослідження.** У пацієнтів з пері-
імплантатами на фоні пародонтиту та атероскле-
розу було виявлено підвищення активності уреазу та
зниження активності лізоциму у ротовій рідині, що
свідчить про посилене мікробне обсіменіння та осла-
блення місцевого антимікробного захисту. Засто-
сування базової терапії призводило до тимчасового
покращення цих показників, проте в подальшому
вони поверталися до початкових значень. Додаткове
використання лікувально-профілактичного комплексу
забезпечило стійке зниження активності уреазу та
підвищення активності лізоциму, наближаючи їх до
рівнів соматично здорових пацієнтів та зберігаючи
позитивну динаміку протягом року. **Висновки.** Ком-
біноване застосування лікувально-профілактичного
комплексу з базовою терапією ефективно нормалізує
біохімічні маркери стану місцевої неспецифічної реак-
тивності та рівня мікробного обсіменіння у пацієнтів
з періімплантатами на тлі супутніх захворювань. Це
підтверджує доцільність використання такого під-
ходу в клінічній практиці для покращення результатів
лікування та попередження ускладнень.

Ключові слова: імплантати, біохімічні маркери, ліку-
вально-профілактичний комплекс, ротова рідина,
пацієнти.

A. Yu. Adubetska,

Candidate of Medical Sciences,
State Establishment "The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical
Sciences of Ukraine",
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

S. A. Shneider,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
State Establishment "The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical
Sciences of Ukraine",
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

V.V. Humeniuk,

Doctor of Pedagogical Sciences, Associate Professor,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
69 Pekarska street, Lviv, Ukraine, postal code 79010

O.I. Demyd,

Candidate of Medical Sciences,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

V.S. Burdeinyi,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

V.V. Lysenko,

Assistant, Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

O.S. Nazarov,

Assistant, Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

**STUDY OF THE ACTIVITY OF MARKERS
OF LOCAL NON-SPECIFIC REACTIVITY
AND THE LEVEL OF MICROBIAL
CONTAMINATION IN THE ORAL FLUID
OF PATIENTS WITH PERIIMPLANTITIS
AGAINST THE BACKGROUND
OF THE TREATMENT AND PREVENTION
COMPLEX**

*Peri-implantitis is a serious problem in modern dentistry, especially among patients with dental implants. The presence of comorbidities, such as periodontitis and atherosclerosis, can increase inflammation and complicate the course of the disease, causing a decrease in local nonspecific reactivity and an increase in microbial contamination. **Purpose of the study.** To evaluate the effect of a therapeutic and prophylactic complex of drugs on biochemical markers of local nonspecific reactivity and the level of microbial contamination (lysozyme and urease) in the oral fluid of patients with peri-implantitis. **Materials and methods.** The study involved patients with peri-implantitis aged 25 to 55 years. They were divided into groups: somatically healthy individuals, patients who received only basic therapy, and patients who additionally used a treatment and prophylactic complex that included drugs with antioxidant and anti-inflammatory effects, agents to restore microbiocenosis and microcirculation, and drugs with an osteotropic mechanism of action. In the oral fluid, urease and lysozyme activity were determined as indicators of microbial contamination and local nonspecific reactivity, respectively. Statistical analysis was performed using Student's t-test at a significance level of $p < 0.01$. **Research results.** In patients with peri-implantitis on the background of periodontitis and atherosclerosis, an increase in urease activity and a decrease in lysozyme activity in the oral fluid were found, indicating increased microbial contamination*

*and weakening of local antimicrobial defense. The use of basic therapy led to a temporary improvement in these indicators, but later they returned to their original values. The additional use of the treatment and prevention complex provided a steady decrease in urease activity and an increase in lysozyme activity, bringing them closer to the levels of somatically healthy patients and maintaining positive dynamics throughout the year. **Conclusions.** The combined use of a therapeutic and prophylactic complex with basic therapy effectively normalizes biochemical markers of local nonspecific reactivity and the level of microbial contamination in patients with peri-implantitis in the setting of comorbidities. This confirms the feasibility of using this approach in clinical practice to improve treatment outcomes and prevent complications.*

Key words: implants, biochemical markers, treatment and prevention complex, oral fluid, patients.

Періімпланти є однією з найактуальніших проблем сучасної стоматології, особливо серед пацієнтів, які мають дентальні імплантати [1, 2]. Наявність супутніх захворювань, таких як пародонтит та атеросклероз, може значно ускладнювати перебіг періімпланти, сприяючи посиленню запальних процесів та хронізації патології [3]. Біохімічні маркери, зокрема уреази та лізоцим у ротовій рідині, є важливими показниками стану місцевої неспецифічної реактивності та рівня мікробного обмінення [4]. Підвищена активність уреази свідчить про зростання мікробного навантаження, тоді як знижена активність лізоциму може вказувати на ослаблення антимікробного захисту слизової оболонки рота [5].

Дослідження показують, що стандартна базова терапія не завжди забезпечує стійке покращення біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів з періімпланти, особливо на тлі супутніх захворювань [6]. Це обумовлює необхідність розробки та впровадження ефективних лікувально-профілактичних комплексів, які б сприяли відновленню місцевої неспецифічної реактивності та нормалізації мікробіоценозу порожнини рота [7].

Метою даного дослідження було оцінити ефект лікувального комплексу препаратів на біохімічні маркери стану місцевої неспецифічної реактивності та рівня мікробного обмінення – лізоциму та уреази у ротовій рідині пацієнтів з переімпланти.

Матеріал та методи дослідження. Біохімічні дослідження ротової рідини проводили у 40 пацієнтів з періімпланти в динаміці лікування віку 25-55 років. Біохімічні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»).

Таблиця 1

Зміни активності уреаз та лізоциму в ротовій рідині пацієнтів у динаміці лікування (M±m)

Групи	Терміни дослідження				
	Вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Активність уреаз, мк-кат/л					
Здорові	0,048±0,002				
Порівняння	0,176±0,012 p<0,001	0,094±0,011 p<0,001 p ₁ <0,001	0,185±0,015 p<0,001 p ₁ >0,7	0,177±0,015 p<0,001 p ₁ >0,7	0,153±0,012 p<0,001 p ₁ >0,6
Основна	0,161±0,019 p<0,001 p ₂ >0,3	0,075±0,09 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,064±0,011 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,050±0,007 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,057±0,005 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Активність лізоциму, од/л					
Здорові	170±12				
Порівняння	87±6 p<0,001	111±7 p<0,001 p ₁ <0,002	73±4 p<0,001 p ₁ >0,5	62±3 p<0,001 p ₁ <0,001	57±3 p<0,001 p ₁ <0,001
Основна	93±4 p<0,001 p ₂ >0,4	130±10 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,25	145±11 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	174±11 p>0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	162±10 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка. p – достовірність відмінностей від показника норми;

p₁ – достовірність відмінностей від початкового рівня;

p₂ – достовірність відмінностей між показниками у групах.

Пацієнтів було поділено на 3 групи:

- 1 група – норма (соматично здорові пацієнти), n=10;
- 2 група – порівняння, (пацієнти з періімплантатами, які отримували основну базову терапію за протоколом n=15);
- 3 група – основна, (пацієнти з періімплантатами, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, n=15).

Пацієнти 2-ої та 3-ї групи були із періімплантатами, які мали в анамнезі супутню патологію – пародонтит та атеросклероз.

Пацієнти групи порівняння отримували базову терапію згідно з протоколом, тоді як пацієнти 3-ої (основної) групи, окрім базової терапії, отримували лікувально-профілактичний комплекс, до складу якого входили препарати з антиоксидантною, протизапальною дією, засоби для відновлення мікробіоценозу та мікроциркуляції, а також препарати з остеотропним механізмом дії. Застосування цього комплексу повторювали через 6 місяців після початку лікування.

У ротовій рідині пацієнтів визначали: активність уреаз – показник рівня мікробного обсіменіння, активність лізоциму – показник стану місцевої неспецифічної реактивності [7].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма

STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при p<0,01 [8].

Результати та їх обговорення. У ротовій рідині дослідних груп пацієнтів визначали активність уреаз та лізоциму на різних термінах спостереження, ці зміни узагальнені у таблиці.

Порівнюючи результати біохімічного дослідження обох дослідних груп на початковому етапі лікування відмічається підвищення активності уреаз у 3,6 рази (p<0,001), у порівнянні з соматично здоровими пацієнтами та одночасно спостерігається достовірне зниження активності лізоциму у 1,95 рази (p<0,001). Біохімічні зміни показників ротової рідини у пацієнтів із періімплантатами на тлі пародонтиту та атеросклерозу свідчать про знижену активність антимікробного захисту в ротовій порожнині пацієнтів, і призводять до розвитку орального дисбіозу, що є патогенетичною основою підтримання запалення у порожнині рота і погіршення розвитку даної патології.

Активність уреаз у пацієнтів групи порівняння з періімплантатами на тлі пародонтиту та атеросклерозу через 1 місяць після проведення

базової терапії знизилася на 45,6 % відносно показника початкового терміну дослідження ($p_1 < 0,001$). Одночасно з цими змінами відбувається достовірне підвищення активності лізоциму – одного з основних показників антимікробного захисту, через 1 місяць після лікування цей показник збільшився на 27,5 % ($p_1 < 0,001$). Але, через 3, 6, та 12 місяців після лікування у пацієнтів групи порівняння на тлі базової терапії реєстрували достовірне підвищення активності уреазу у 3,8 рази ($p < 0,001$), 3,6 рази ($p < 0,001$) та 3,2 рази ($p < 0,001$) відповідно, у порівнянні з показниками соматично здорових пацієнтів, що практично відповідають показникам початкового терміну лікування. Ці зміни свідчать про суттєве збільшення мікробного обсіменіння порожнини рота і зміщення рівноваги оральної мікрофлори у бік патогенної та умовно-патогенної у пацієнтів із застосуванням базової терапії на тлі патології.

В той же час активність лізоциму у групі пацієнтів де застосовували тільки основну базову терапію в динаміці через 3, 6 та 12 місяців була достовірно нижчою за показники соматично здорових пацієнтів у 2,3 рази ($p < 0,001$), 2,7 рази ($p < 0,001$), 2,9 рази ($p < 0,001$) відповідно, та на (16 %, 28 %, 34 %) відповідно, нижчою за показники до лікування.

Під впливом комплексу препаратів у пацієнтів основної групи із періімплантатами на тлі пародонтиту та атеросклерозу показники активності уреазу суттєво знизились через 1, 3, 6 та 12 місяців у 2,1 рази ($p_1 < 0,001$), 2,5 рази ($p_1 < 0,001$), 3,2 рази ($p_1 < 0,001$) та 2,8 рази ($p_1 < 0,001$), відповідно, та наблизились до показників соматично здорових пацієнтів. Отже, вживання лікувально-профілактичного комплексу препаратів більш ефективно знижує ступінь мікробного обсіменіння порожнини рота у віддалені терміни дослідження, тобто проявляє виражену пролонговану дію.

Більш суттєве зниження активності уреазу у пацієнтів основної групи із періімплантатами, на фоні пародонтиту та атеросклерозу, під впливом лікувально-профілактичного комплексу препаратів мабуть пов'язане із стимуляцією неспецифічного антимікробного захисту порожнини рота, про це свідчать результати дослідження активності лізоциму – одного з основних ферментів цієї системи.

Встановлено, що у ротовій рідині пацієнтів основної групи які на тлі основної базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс препаратів активність лізоциму через 1 місяць після лікування була вищою за показники

початкового терміну спостереження у 1,38 рази ($p_1 < 0,001$), через 3 місяці у 1,55 рази ($p_1 < 0,001$), але більш суттєве збільшення цього ферменту реєстрували через 6 місяців, активність лізоциму відповідала показникам соматично здорових пацієнтів ($p > 0,7$), та зберігалась майже на такому рівні через 1 рік після лікування. Необхідно відмітити, що активність лізоциму починаючи через 3 місяці після лікування у пацієнтів основної групи була майже у 2 рази вищою порівнюючи с пацієнтами групи порівняння, яким була проведена тільки основна базова терапія. Таким чином, дослідження активності лізоциму у ротовій рідині пацієнтів показали, що застосування лікувально-профілактичної терапії комплексом препаратів виявляє суттєвий антимікробний ефект і стимулює вироблення власного неспецифічного антимікробного фактору в ротовій порожнині.

Висновки:

1. У пацієнтів з періімплантатами на тлі пародонтиту та атеросклерозу виявлено суттєве підвищення активності уреазу та зниження активності лізоциму в ротовій рідині, що свідчить про підвищення мікробного обсіменіння та ослаблення місцевої неспецифічної реактивності.

2. Застосування лікувально-профілактичного комплексу додатково до базової терапії у пацієнтів основної групи призвело до значного та стійкого зниження активності уреазу та підвищення активності лізоциму вже через 1 місяць після початку лікування, з подальшим покращенням показників протягом року.

3. Додаткове використання лікувально-профілактичного комплексу забезпечує довготривалу нормалізацію біохімічних маркерів стану місцевої неспецифічної реактивності та рівня мікробного обсіменіння, що підтверджує ефективність комбінованого підходу в лікуванні періімплантитів у пацієнтів із супутніми захворюваннями.

Література:

1. Halstenbach T., Nelson K., Iglhaut G., Schilling O., Fretwurst T. Impact of peri-implantitis on the proteome biology of crevicular fluid: A pilot study. *J Periodontol.* 2023. № 94(7). P. 835-847. doi: 10.1002/JPER.22-0461.
2. Zhuang L.F., Watt R.M., Mattheos N., Si M.S., Lai H.C., Lang N.P. Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res.* 2016. № 27(1). P. 13-21. doi: 10.1111/clr.12508.
3. Canullo L., Radovanović S., Delibasic B., Blaya J.A., Penarrocha D., Rakic M. The predictive value of microbiological findings on teeth, internal and external implant portions in clinical decision making. *Clin Oral*

Implants Res. 2017. № 28(5). P. 512-519. doi: 10.1111/clr.12828.

4. Marcantonio C., Nicoli L.G., Marcantonio Junior E., Zandim-Barcelos D.L. Prevalence and Possible Risk Factors of Peri-implantitis: A Concept Review. *J Contemp Dent Pract.* 2015. № 16(9). P. 750-7. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1752.

5. Canullo L., Peñarrocha M., Monje A., Catena A., Wang H.L., Peñarrocha D. Association Between Clinical and Microbiologic Cluster Profiles and Peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017. № 32(5). P. 1054-1064. doi: 10.11607/jomi.6043.

6. Lumbikananda S., Srithanyarat S.S., Mattheos N., Osathanon T. Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis: A Scoping Review. *Int Dent J.* 2024. № 74(3). P. 387-402. doi: 10.1016/j.identj.2023.11.005.

7. Методи дослідження стану кишкового та кісткового лабораторних щурів : довідник / О. А. Макаренко та ін. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2022. 81 с.

8. Рогач І. М., Керетцман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету.* 2017. Вип. 2. С. 124-28.

References:

1. Halstenbach, T., Nelson, K., Iglhaut, G., Schilling, O., Fretwurst, T. (2023). Impact of peri-implantitis on the proteome biology of crevicular fluid: A pilot study. *J Periodontol.* 94(7), 835-847. doi: 10.1002/JPER.22-0461.

2. Zhuang, L.F., Watt, R.M., Mattheos, N., Si, M.S., Lai, H.C., Lang, N.P. (2016). Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res.*, 27(1), 13-21. doi: 10.1111/clr.12508.

3. Canullo L., Radovanović S., Delibasic B, Blaya JA, Penarrocha D, Rakic M. The predictive value of microbiological findings on teeth, internal and external implant portions in clinical decision making. *Clin Oral Implants Res.* 2017 May;28(5):512-519. doi: 10.1111/clr.12828.

4. Marcantonio C, Nicoli LG, Marcantonio Junior E, Zandim-Barcelos DL. Prevalence and Possible Risk Factors of Peri-implantitis: A Concept Review. *J Contemp Dent Pract.* 2015 Sep 1;16(9):750-7. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1752.

5. Canullo L, Peñarrocha M, Monje A, Catena A, Wang HL, Peñarrocha D. Association Between Clinical and Microbiologic Cluster Profiles and Peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017 Sep/Oct;32(5):1054-1064. doi: 10.11607/jomi.6043.

6. Lumbikananda S, Srithanyarat SS, Mattheos N, Osathanon T. Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis: A Scoping Review. *Int Dent J.* 2024 Jun;74(3):387-402. doi: 10.1016/j.identj.2023.11.005.

7. Makarenko, O.A., Khromahina, L.M., Khodakov, I.V. et al. (2022). *Metody doslidzhennya stanu kyshkovyky ta kistok u laboratornykh shchuriv: dovidnyk [Methods of studying the condition of the intestines and bones in laboratory rats: a handbook].* Odesa: Odeskyy natsional'nyy universytet im. I.I. Mechnykova, 81 p. [in Ukrainian].

8. Rohach, I.M., Keretsman, A.O., Sitkar, A.D. (2017). *Pravylno vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzhen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research].* *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University,* 2(56), 124-28 [in Ukrainian].