

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФАУСТОВА МАРІЯ ОЛЕКСІЇВНА

УДК: 616.24–002.5-07:615.015.8:575.191.001.5.

ДИСЕРТАЦІЯ
МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ
ОДОНТОІМПЛАНТАЦІЇ

03.00.07 – мікробіологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

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

_____ М.О. Фаустова

Науковий керівник – **Назарчук Олександр Адамович**, кандидат медичних наук

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Фаустова М.О. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктор філософії) за спеціальністю 03.00.07 «Мікробіологія» (22 – охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Дисертація присвячена мікробіологічному обґрунтуванню підходів щодо підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації шляхом застосування сучасних лікарських антисептичних препаратів на основі декаметоксину (ДКМ).

В ході досліджень вивчено етіологічну структуру домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації. Одержано нові дані щодо біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують періімплантаційну ділянку слизової оболонки ротової порожнини; вперше обґрунтовано доцільність застосування сучасних антисептичних препаратів на основі декаметоксину в комплексному лікуванні та профілактиці періімплантатного мукозиту (ПіМ) та періімплантиту (ПІ). Обстежено 114 пацієнтів, серед яких було діагностовано ПіМ (66 осіб) та констатовано ознаки ПІ (28 осіб). Зі слизової оболонки порожнини рота (СОПР) періімплантатної ділянки та яєчних кишень обстежених виділено, ідентифіковано та досліджено 310 клінічних штамів мікроорганізмів.

Встановлено, що в етіологічній структурі інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації домінували грампозитивні мікроорганізми (90,6 %), серед яких *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Kocuria spp.* та *Candida spp.* Грамнегативні збудники визначали значно рідше, переважно представників *Pseudomonas spp.* (4,2%), *Acinetobacter spp.* (3,9 %) та

Escherichia spp. (1,3 %). Виявлено, що розвиток ПІМ та ПІ супроводжується збільшенням мікробного навантаження слизових оболонок періімплантатної ділянки, як за рахунок грампозитивних ($3,10 \pm 0,88$ lg КУО/мл, $3,82 \pm 1,37$ lg КУО/мл) так і грамнегативних збудників ($0,20 \pm 0,11$ lg КУО/мл, $0,73 \pm 0,22$ lg КУО/мл).

Проведені дослідження чутливості етіологічно значимих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації до антибактеріальних препаратів (АБП), за результатами якого одержано нові дані щодо стрімкого розвитку антибіотикорезистентності серед клінічних штамів періімплантатної мікробіоти ротової порожнини. Встановлено, що грампозитивні штами мають варіабельну чутливість до антибіотиків: бета-лактамів (12,5 – 44,44%), аміноглікозидів (15,39 – 20,41 %), фторхінолонів (0 – 96,15 %), тетрациклінів (8,33 – 30,77 %), макролідів (4,17 – 38,46 %), лінкозамідів (0 – 26,92 %), глікопептидів (35,42 – 84,61%), амфеніколів (15,39 – 25,0 %) та рифампіцинів (26,53 – 76,92 %). Найвищою активністю щодо грибів роду *Candida* володіли ністатин (55,41 %) та клотримазол (50,0 %).

Доведено високу протимікробну активність антисептичних препаратів на основі катіонних поверхнево-активних сполук декасану (ДКС), горостену, хлоргексидину (ХГ) щодо умовно-патогенних аеробних та факультативно-анаеробних бактерій та поповнено новими даними уявлення щодо чутливості даних збудників інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації.

Встановлююно, що присутність ДКС пригнічує здатність до адгезії грампозитивних мікроорганізмів, збудників інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації в 1,1 – 1,7 рази, горостену – в 1,2 – 1,7 рази, ХГ – у 1,1 – 1,4 рази, порівняно з показниками адгезивних властивостей ізолятів без дії антисептиків ($p < 0,05$). Антисептики на основі катіонних поверхнево-активних сполук у концентраціях, нижчих за їх мінімальні інгібуючі концентрації (МІК), знижують адгезивність неферментуючих грамнегативних бактерій (НФГНБ) в 1,1 – 1,2 рази в порівнянні з вихідними показниками адгезії даних штамів мікроорганізмів ($p < 0,05$).

Вперше доведено високу здатність ДКС, горостену та ХГ пригнічувати біоплівкоутворення етіологічно значимих збудників ПіМ та Пі протягом 24 год та 48 год культивування біоплівок грамполозитивних (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Kocuria spp.*) та грамнегативних (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) мікроорганізмів. Результатами досліджень показано найвищу активність горостену щодо пригнічення біоплівкоутворюючих властивостей збудників (*S. aureus*, *S. warneri*, *S. epidermidis*, *S. sanguinis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus*) інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Виявлено потужну активність ДКС пригнічувати здатність формувати біоплівки НФГНБ (*Pseudomonas spp.* – в 1,4 – 1,5 рази, $p < 0,05$; *Acinetobacter spp.* – в 1,3 – 2,7 рази, $p < 0,05$). Доведено, що ХГ володів здатністю знижувати біоплівкоутворюючий потенціал грамполозитивних клінічних ізолятів, за виключенням *K. kristinae* та *S. epidermidis*, у яких даний антисептичний засіб, навпаки, потенціював здатність до формування біоплівок протягом перших 24 годин у 1,1 та 1,2 рази відповідно ($p < 0,05$).

Між процесами біоплівкоутворення та адгезивними властивостями встановлено пряму кореляційну залежність у високобіоплівкоутворюючих клінічних штамів мікроорганізмів, які приймають участь у розвитку ПіМ та Пі (*S. aureus*, *S. sanguinis*, *K. kristinae*, *P. aeruginosa*). Коефіцієнт кореляції r -Пірсона (+0,75) для даних величин вказує на тісний зв'язок між біоплівкоутворенням та адгезивністю *S. aureus*. Найвища кореляція між біоплівкоутворюючими та адгезивними властивостями характерна клінічним штамам *S. sanguinis* (коефіцієнт r -Пірсона +0,90).

Вперше встановлено, що застосування антисептиків на основі ДКМ в комплексному лікуванні ПіМ та Пі забезпечує покращення клінічного стану пацієнтів на 5 день, на що вказують результати об'єктивних обстежень хворих (90 %), зменшення показників проби Шиллера Писарева у 2 – 2,4 рази, вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів у 1,2 рази, частки активних нейтрофілів – у 1,5 рази та індексу активності нейтрофілів – у 1,3-1,7 рази щодо вихідних показників до початку лікування та повне відновлення показників неспецифічної

імунної відповіді організму хворих вже на 14 добу застосування даних препаратів ($p < 0,05$).

Доведено, що використання ДКС та горостену у комплексі з механічною деконтамінацією періімплантатних ділянок сприяє ранній ерадикації умовно-патогенної мікрофлори в періімплантаційній ділянці, швидкому припиненню явищ запального процесу, нормалізації клінічних і деяких імунологічних показників, що обґрунтовує доцільність їх застосування у профілактиці та лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

Ключові слова: антибіотики, антисептики, декаметоксин, декасан, горостен, хлоргексидин, одонтоімплантація, резистентність, інфекційно-зпальні ускладнення, періімплантит, періімплантатний мукозит.

SUMMARY

Faustova M.O. Microbiological substantiation of applying antiseptic preparations for prevention and treatment of infectious inflammatory complications of dental implantation. – Manuscript of qualifying research work.

The dissertation for scientific degree of the candidate of medical sciences, speciality 03.00.04 – Microbiology (22 – Healthcare). – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The dissertation is devoted to the microbiological substantiation of approaches of improvement of the effectiveness in the prevention and treatment of infectious and inflammatory complications, which might result from tooth implantation through the use of novel medicinal antiseptic decamethoxinum-based preparations.

During the research the etiological structure of the dominant pathogens of infectious inflammatory complications of dental implantation has been studied. We have obtained the new data on biological properties of opportunistic pathogenic microorganisms that colonize the peri-implantation site of the oral mucous membrane. This is the first attempt to have proven the appropriateness of applying modern

decamethoxinum-based antiseptics in the integrated treatment and prevention of peri-implant mucositis (PIM) and peri-implantitis (PI). In the study there were enrolled 114 patients subjected to the comprehensive medical examination; among them 66 individuals were diagnosed as having PIM and 28 individuals were diagnosed as having PI. Clinical strains (n=310) of microorganisms taken from the oral mucosa (OM) of the perimplant site and gingival pockets were isolated from patients, and then identified and investigated.

It has been found out that in the etiological structure of infectious inflammatory complications of dental implantation, gram-positive microorganisms (90,6%) are predominant (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Kocuria spp.* and *Candida spp.*). Gram-negative pathogens have been identified much less frequently. They have been mainly presented by *Pseudomonas spp.* (4,2 %), *Acinetobacter spp.* (3,9 %) and *Escherichia spp.* (1,3%). The study has demonstrated the development of PIM and PI is accompanied by an increase in the microbial load of the mucous membranes of the perimplant site caused by both the gram-positive ((3,10±0,88) lg CFU / ml, (3,82±1,37) lg CFU / ml) and gram-negative pathogens ((0,20±0,11) lg CFU / ml, (0,73±0,22) lg CFU / ml).

The study of the sensitivity of etiologically significant pathogens causing infectious inflammatory complications after tooth implantation to antibacterial preparations has shown the results contributing to the explanation of the rapid development of antibiotic resistance among clinical strains of peri-implant oral microbiota. We have established that gram-positive strains have variable sensitivity to β -lactams (12,5 – 44,44%), aminoglycosides (15,39 – 20,41 %), fluoroquinolones (0 – 96,15 %), tetracyclines (8,33 – 30,77 %), macrolides (4,17 – 38,46 %), lincosamides (0 – 26,92 %), glycopeptides (35,42 – 84,61%), amphenicola (15,39 – 25,0 %) and rifamycins (26,53 – 76,92 %), while gram-negative strains are sensitive to carbapenems (68,0 – 76,0 %). Nistatin (55,41%) and clotrimazole (50,0 %) have demonstrated the highest activity against fungi of the genus *Candida*.

The study provides the support of the high antimicrobial activity of antiseptic preparations based on cationic surfactant compounds as decasan (DCS), horosten,

chlorhexidine (CH) against opportunistic aerobic and facultative anaerobic bacteria as well as updates new data on the sensitivity of pathogens causing infectious and inflammatory complications of tooth implantation.

It has been revealed that the presence of DCS suppresses the ability of gram-positive pathogens causing infectious inflammatory complications of tooth implantation to adhere in 1,1 – 1,7 times, horosten suppresses this in 1,2 – 1,7 times, CH – in 1,1 – 1,4 times, in comparison with the indices of adhesive properties of isolates without the action of antiseptics ($p < 0,05$). Antiseptics based on cationic surfactants in concentrations below their minimum inhibitory concentrations (MICs) have been found to reduce the adhesion of non-fermentative gram-negative bacteria in 1,1 – 1,2 times compared to the initial values of adhesion of these strains of microorganisms ($p < 0,05$).

For the first time, this research has proven the high ability of DCS, horosten and CH to suppress the biofilm formation by etiologically significant PIM- and PI-causing pathogens during 24 h and 48 h cultivation of biofilms, produced by gram-positive bacterial strains (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Kocuria spp.*) and gram-negative (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) microorganisms. The results of the study has shown the highest activity of horosten to inhibit the biofilm-forming properties of the pathogens (*S. aureus*, *S. warneri*, *S. epidermidis*, *S. sanguinis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus*), which are causative agents of infectious inflammatory complications of tooth implantation. We have also revealed a strong activity of DCS to suppress the ability of non-fermentative gram-negative bacteria (*Pseudomonas spp.* – in 1,4 – 1,5 times, $p < 0,05$; *Acinetobacter spp.* – in 1,3 – 2,7 times, $p < 0,05$) to form biofilms. It has been shown that CH possesses the ability to reduce the biofilm potential of gram-positive clinical isolates, except of *K. kristinae* and *S. epidermidis*, in which this antiseptic agent, contrary to our expectations, potentiated the ability to form biofilms during the first 24 hours in 1,1 and 1,2 times respectively ($p < 0,05$).

The direct correlation dependence has been established between the processes of biofilm formation and the adhesive properties in highly biofilm-forming clinical strains contributing into the development of PIM and PI (*S. aureus*, *S. sanguinis*, *K. kristinae*, *P. aeruginosa*). The r-Pearson correlation coefficient (+0,75) for these values indicates

a close correlation between biofilm formation and adhesion of *S. aureus*. The highest correlation between biofilm-forming properties and adhesive properties is characteristic of the clinical strains of *S.sanguinis* (r-Pearson coefficient is +0,90).

For the first time it has been established the application of decamethoxin-based antiseptics in the integrated treatment of PIM and PI provides an improvement in the clinical status of patients in 5 days, as evidenced by the results of objective examinations of the patients (90 %), lowers the values of Schiller-Pisarev test in 2 – 2,4 times, the lysozyme content in the oral liquid in 1,2 times, the pool of active neutrophils – in 1,5 times, and neutrophil activity index – in 1,3–1,7 times, compared to the baseline before the treatment and complete recovery of indices of non-specific immune response in the patients by the 14th day of taking these medicines ($p < 0,05$).

This research has proved that the use of DCS and horosten in combination with mechanical decontamination of perimplant sites promotes the early eradication of opportunistic microflora, the rapid cessation of inflammatory signs, the normalization of clinical and some immunological parameters that supports the appropriateness of their application in order to prevent and treat infectious and inflammatory complications of odontoplasty.

Key words: antibiotics, antiseptics, decamethoxinum, decasan, horosten, chlorhexidine, dental implantation, resistance, infectious complications, periimplantitis, peri-implant mucositis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Фаустова М.А. Изменение активности лизоцима ротовой жидкости при дентальной имплантации / М.А. Фаустова, О.В. Добровольская, А.В. Добровольский // Стоматологическая наука и практика. – Полтава, 2015. - №3-4 (8-9). – С.22-25. (Особистий внесок – визначення активності лізоциму, статистичний аналіз, участь у написанні статті).

2. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г.К. Палій, О.А. Назарчук, М.О.Фаустова, В.Г. Палій, О.В. Яцула // Вісник проблем біології та медицини –

Полтава, 2016, - випуск 2, - т.1. – С. 220-225. (Особистий внесок – виконання клінічних обстеження пацієнтів, участь у аналізі результатів та підготовці статті до друку).

3. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясневих борід хворих гінгівітом / О.А. Назарчук, В.Г. Палій, Б.М. Береза, О.В. Яцула, Н.В. Задерей, О.О. Гончар, В.П. Сорокоумова, М.О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2016. – №2 (т.20). – С. 370-375. (Особистий внесок – дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, узагальнення результатів, оформлення статті).

4. Фаустова М.О. Протистрептококова активність антибіотиків і антисептиків / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук, М.М. Ананьєва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник ВДНЗУ «Української медичної стоматологічної академії». – Полтава, 2017. – Т.17, В. 2(58). – С. 58-60.(Особистий внесок – проведення досліджень, статистичний аналіз результаів та написання статті).

5. Фаустова М.О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників периімплантатного мукозиту / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук, М.М. Ананьєва // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – №. 5. – С. 652-657. (Особистий внесок – проведення досліджень, статистичний аналіз результаів та написання статті).

6. Назарчук О.А. Клініко-імунологічне дослідження ефективності застосування антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // Biomedical and Biosocial Anthropology – Вінниця, 2017. – №28. – С. 63-66. (Особистий внесок – клінічне, імунологічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, написання статті).

7. Назарчук О.А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних периімплантаційних ускладнень / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. – №2. – С. 392-396. (Особистий внесок – проведення досліджень чутливості до антибіотиків клінічних штамів

грампозитивних мікроорганізмів, їх адгезивні властивості, статистичний аналіз результатів та підготовка статті до друку).

8. Назарчук О.А. Біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2017. – № 29. – С. 7-10. (Особистий внесок – експериментальне відтворення біоплівок, статистичний аналіз, написання статті).

9. *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, *Leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora / М.М. Ananieva, М.О. Faustova, Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // *Wiadomości lekarskie*. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 2 cz II. – P. – 296-298. (Особистий внесок – виділення та ідентифікація збудників, літературний пошук та написання статті).

10. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / М.О. Faustova, М.М. Ananieva, Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // *Wiadomości lekarskie*. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924. (Особистий внесок – клінічне та імунологічне дослідження пацієнтів, статистична обробка, узагальнення та аналіз результатів, написання статті).

11. Сучасні аспекти застосування антисептиків для профілактики, лікування запальних захворювань порожнини рота / Г.К. Палій, М.О. Фаустова, О.А. Назарчук, Д.В. Палій // *Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»*. – Харків, 2017. – Т.1. – С. 224-231. (Особистий внесок – літературний пошук, аналіз та узагальнення, участь у написанні статті).

12. Faustova M. O. The comparative evaluation of neutrophil activity depending in time of peri-implantitis development / М.О. Faustova, О.А. Nazarchuk, М.М. Ananieva // *International conference of young scientists “Modern problems of microbiology and biotechnology”*, – Odesa, 2017. – P. 93-95. (Особистий внесок – клінічне обстеження пацієнтів, визначення активності нейтрофілів, підготовка матеріалів до друку).

13. Бутулай Б.І. Оцінка активності лізоциму ротової рідини на різних етапах імплантації зубів / Б.І. Бутулай, І.М. Давиденко, М.О. Фаустова // // Хист. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених. – Чернівці, 2015. – №17. – С. 346. (Особистий внесок – визначення активності лізоциму, узагальнення та написання тез).

14. Давиденко І.М. Визначення функціональної активності нейтрофілів у хворих з частковою адентією на різних етапах імплантації зубів / І.М. Давиденко, Б.І. Бутулай, М.О. Фаустова // ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених. – Чернівці, 2016. – №18. – С. 517. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка даних, написання тез).

15. Фаустова М.О. Фунгіцидна активність декасану, та горостену щодо грибів *Candida spp.* / М.О. Фаустова, М.М. Ананьєва, Я.О. Басараб // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». – Київ, 2017. – С. 23-24. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

16. Палій Г.К. Протимікробна активність декасану[®] та горостену[®] щодо клінічних штамів мікроорганізмів, виділених у пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота / Г.К. Палій, О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 2017. – Т.2. – С. 255-256. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

17. Бутулай Б.І. Зміни активності нейтрофілів при однотоімплантації в залежності від хімічного складу імплантату / Б.І. Бутулай, М.О. Фаустова, О.В. Добровольська // Матеріали 73-ї Всеукраїнської наукової конференції «Погляд майбутніх лікарів на сучасну медицину». – Полтава. – 2017. – С. 62. (Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, узагальнення, написання тез).

18. Фаустова М.О. Якісний склад мікрофлори періімплантаційної ділянки при дентальному мукозиті / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Збірник

матеріалів науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я», за ред. Проф. Вадзюка С.Н. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2017. – С. – 215-217. (Особистий внесок – виділення, ідентифікація мікроорганізмів; аналіз результатів, написання тез).

19. Фаустова М.О. Дослідження протигрибкової дії горостену[®] та декасану[®] / М.О. Фаустова // Збірник матеріалів XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» - Вінниця. – 2017. – С. 93. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів та написання тез).

20. Фаустова М.О. Чутливість до декасану, горостену мікроорганізмів періімплантатної ділянки в пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. – Київ, 2017. – С. 116-117. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення даних, написання тез).

21. Фаустова М.О. Чутливість домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації до антисептиків / Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Суми, 2017. – С. 279-281. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

22. Faustova M.O. Sensitivity of dominant pathogens of infectious and inflammatory complications after dental implantation to antibiotics and antiseptics / M.O. Faustova // Annals of Mechnikov Institute. – Харків, 2017. – №2. – С. 68. (Особистий внесок – визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків, узагальнення результатів та написання тез).

23. Фаустова М.О. Вивчення адгезивних властивостей стійких до антибіотиків грампозитивних мікроорганізмів / М.О. Фаустова // Матеріали Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. – Суми. – 2017. – С. 84. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

24. Фаустова М. О. Властивості домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень імплантації / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук // Матеріали V науково-практичної конференції “Ушкодження: соціальні, морфологічні та клінічні аспекти,” 1 грудня 2017 р.: тези доп. – Вінниця, 2017. – С. 52-53. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, написання тез).

25. Фаустова М.О. Біоплівкоутворюючі властивості грамнегативних збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності». – Чернівці. – 2018. – С. 98-99. (Особистий внесок – експериментальне відтворення біоплівок, аналіз та узагальнення результатів, написання тез).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В ПРОФІЛАКТИЦІ, ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1. Сучасні уявлення про етіологію інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації, проблеми їх профілактики та лікування.....	26
1.2. Антимікробна дія лікарських антисептичних препаратів на мікроорганізми та їх клінічна ефективність при інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота.....	30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1. Характеристика досліджуваних лікарських антисептичних препаратів.....	40
2.2. Характеристика об'єктів досліджень.....	43
2.3. Методи виділення, видова ідентифікація мікроорганізмів.....	46
2.4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептичних засобів.....	54
2.5. Визначення адгезивних властивостей мікроорганізмів.....	58
2.6. Визначення здатності мікроорганізмів до утворення біоплівки.....	59
2.7. Імунологічні методи.....	60
2.8. Клініко-лабораторні методи дослідження соматологічного статусу пацієнтів.....	62
2.9. Методи статистичного аналізу отриманих результатів.....	65
РОЗДІЛ 3. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПЕРІІМПЛАНТАТНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ОДОНТОІМПЛАНТАЦІЇ.....	66

	15
3.1. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації.....	66
3.2. Динаміка зміни складу мікрофлори періімплантатної ділянки при інфекційно-запальних ускладненнях одонтоімплантації.....	71
3.3. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації.....	72
3.4. Чутливість клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації, до антисептиків.....	84
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АДГЕЗИВНІ ТА БІОПЛІВКОУТВОРЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ ДОМІНУЮЧИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ОДОНТОІМПЛАНТАЦІЇ.....	94
4.1. Вивчення впливу антисептичних засобів на адгезивні властивості домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімпланатції.	94
4.2. Вивчення впливу антисептичних засобів на біоплівкоутворення домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімпланатції.	105
4.3. Кореляційний аналіз взаємозв'язку адгезивних та біоплівкоутворюючих властивостей етіологічно значимих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.....	116
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСЕПТИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ОДОНТОІМПЛАНТАЦІЇ.....	121
5.1. Характеристика стоматологічного статусу пацієнтів та їх змін при лікуванні різними антисептиками.....	121
5.2. Імунологічна оцінка ефективності лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантатації з використанням різних антисептиків.	124
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	132
ВИСНОВКИ.....	154

	16
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	157
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	158
ДОДАТКИ.....	189

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АБП – антибактеріальний препарат

ВДНЗУ «УМСА» - Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

ВНМУ – Вінницький національний медичний університет

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДДМ – диско-дифузійний метод

ДКМ – декаметоксин

ДКС – декасан

ІАМ – індекс адгезивності мікроорганізмів

ІАН – індекс активності нейтрофілів

ІГ – індекс гігієни

ЙЧ – йодне число

КУО – колонієутворююча одиниця

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

МФцК – мінімальна фунгіцидна концентрація

НФГНБ – неферментуючі грамнегативні бактерії

Од. ОЩ – одиниця оптичної щільності

ПІ – періімплантит

ПіМ – періімплантатний мукозит

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

СПА – середній показник адгезії

ХГ – хлоргексидин

ХТЗ – хіміотерапевтичні засоби

ЧАН – частка активних нейтрофілів

ВСТУП

Актуальність теми. В наш час серед населення реєструють значне збільшення кількості людей з частковою втратою зубів. У світі серед сучасних підходів до лікування таких пацієнтів зростає потреба в протезуванні різноманітними ортопедичними конструкціями, в тому числі з опорою на імплантатах. Так, щорічно лікарі-стоматологи встановлюють близько 2 млн. імплантатів. З кожним роком кількість імплантацій зростає майже на 5% [1 – 3].

Дентальна імплантація дозволяє розширити покази до застосування незнімних чи умовно-знімних ортопедичних конструкцій, іноді стаючи безальтернативним методом реабілітації стоматологічних хворих [4, 5]. Водночас з високим відновленням жувальної ефективності та естетичністю, широке застосування одонтоімплантації серед населення супроводжується збільшенням випадків ускладнень, що виникають на різних її етапах. За даними наукової літератури відомо, що запальні ускладнення після проведення хірургічного етапу дентальної імплантації виникають у 1-5% пацієнтів [3, 6].

Виділяють періімплантатний мукозит (ПіМ) та періімплантит (ПІ), які співвідносяться один з одним, як гінгівіт з пародонтитом, і є різними стадіями одного інфекційно-запального процесу. ПіМ характеризується запаленням м'яких тканин навколо імплантату без порушення остеоінтеграції на відміну від ПІ, який супроводжується втратою опірної кістки [2].

Ускладнення після одонтоімплантації виникають внаслідок реакції організму на введений імплантат, однак ключову роль у їх виникненні відіграють мікробний фактор. Етіологічна роль певної групи мікроорганізмів у розвитку ПіМ та ПІ залишається не вивченою, проте існує зв'язок інфекційно-запальних ускладнень з умовно-патогенною мікрофлорою ротової порожнини та порушенням нормобіозу біотопу за умов недостатньої гігієни та недотримання принципів асептики лікарем під час імплантації [2, 7, 8].

Закономірним є комплексний підхід у профілактиці, лікуванні ПіМ та ПІ з системним використанням антибактеріальних засобів та місцевим застосуванням

антисептиків [8, 10, 11]. Важливою медичною проблемою, що виникає при лікуванні та профілактиці захворювань інфекційного генезу, в тому числі інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, є антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Адже, наявність у пацієнтів стійких збудників до основних груп протимікробних засобів в багато разів підвищує частоту неефективності антибіотикотерапії на початкових етапах лікування і суттєво підвищує ризик виникнення інфекційно-запальних ускладнень [12].

Важливим завданням сучасної медицини на шляху подолання антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів є контроль її розвитку до лікарських антимікробних препаратів, які широко застосовують в медичній практиці, та пошук і впровадження нових протимікробних засобів [13]. З цих позицій значну увагу варто зосередити на антисептичних препаратах, оскільки вони мають високу антимікробну дію, не викликаючи при цьому сенсibiliзації організму, характеризуються низьким рівнем розвитку резистентності у бактерій. Досвід успішного використання у клінічній практиці вітчизняних лікарських препаратів декаметоксину (ДКМ) створює передумови до більш детального їх вивчення як перспективних засобів лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації [14, 15].

Не зважаючи на стрімкий розвиток одонтоімплантації, остаточно не з'ясованими залишаються ключові питання профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень, які виникають на її етапах. Все це обґрунтовує актуальність всебічного дослідження біологічних властивостей мікрофлори, що колонізує слизові оболонки ротової порожнини, наукового пошуку та впровадження в практику нових сучасних вітчизняних антимікробних засобів ефективної профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень у післяопераційний період дентальної імплантації.

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

Дисертаційна робота виконана в межах комплексної науково-дослідної теми кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України «Вивчення

багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину[®] та його лікарських форм» (№ державної реєстрації 0115U006000). Автор є виконавцем фрагменту зазначеної теми наукових досліджень.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради медичних факультетів №1 та №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №4 від 17 березня 2016 р.).

Мета та завдання дослідження. Мета – підвищити ефективність профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації шляхом мікробіологічного обґрунтування застосування антисептичних препаратів.

Для реалізації поставленої мети поставлено наступні **завдання**:

- визначити етіологічну структуру та провести моніторинг динаміки видового, кількісного складу мікрофлори, що колонізує ділянку дентальної імплантації пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями;
- вивчити біологічні властивості домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації;
- вивчити процес адгезії мікроорганізмів, які спричиняють інфекційно-запальні ускладнення одонтоімплантації, в присутності декасану (ДКС), горостену;
- дослідити дію антимікробних засобів на планктонну та плівкову форму бактерій, які спричиняють інфекційно-запальні ускладнення одонтоімплантації;
- визначити дію антисептичних препаратів ДКС, горостену в комплексі профілактичних, лікувальних заходів при інфекційно-запальних ускладненнях одонтоімплантації.

Об'єкт дослідження: особливості мікробної колонізації слизової оболонки ротової порожнини пацієнтів після дентальної імплантації; вплив на мікроорганізми даного біотопу антимікробних засобів.

Предмет дослідження: етіологічна структура, біологічні властивості, чутливість до антисептиків, антибіотиків збудників ПiМ, ПiІ; дія антисептичних

препаратів декасану[®], горостену[®] на формування біоплівки мікроорганізмами, їх адгезивну властивість; клінічне, мікробіологічне обстеження пацієнтів з ПіМ, ПІ; вплив антисептичних засобів на перебіг інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

Методи дослідження: інформаційно-аналітичний – для систематизації та узагальнення літературних даних щодо мікробіологічних аспектів розвитку, профілактики, лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та даних власного дослідження; мікробіологічні (мікроскопія, культивування, ідентифікація штамів мікроорганізмів; вивчення протимікробних властивостей антибіотиків, антисептиків; вивчення адгезії, плівкоутворення бактерій) – для вивчення біологічних властивостей клінічних штамів мікроорганізмів; клінічний (визначення стоматологічного статусу пацієнтів); біохімічні – для визначення біохімічних властивостей мікроорганізмів; лабораторні (імунологічні) – для аналізу динаміки лікування пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації різними антисептичними засобами; статистичний аналіз – для обґрунтованої інтерпретації результатів та встановлення їх значущості.

Наукова новизна отриманих результатів.

В дисертаційній роботі представлені нові дані щодо етіологічної структури та біологічних властивостей збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Встановлено, що домінуючими збудниками ПіМ та ПІ є умовно-патогенні грампозитивні (90,6 %) мікроорганізми, серед яких *Staphylococcus spp.* (36,1%), *Streptococcus spp.* (15,5%), *Kocuria spp.* (8,3%), *Enterococcus spp.* (6,8%). Проведено мікробіологічний моніторинг динаміки видового та кількісного складу мікрофлори періімплантатної ділянки за умов інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації.

В роботі проведено детальне дослідження та одержано нові дані щодо чутливості домінуючих збудників ПіМ та ПІ до основних антибіотиків, згідно яких встановлено значний рівень антибіотикорезистентності умовно-патогенних мікроорганізмів до пеніцилінів (23,08 – 68 %), тетрациклінів (20,41 – 68,75 %), макролідів (42,83 – 60,32 %), лінкозамідів (34,63 – 65,3 %), аміноглікозидів (26,92

– 60,0 %). Вперше доведено протимікробну ефективність ДКС, горостену щодо стафілококів, стрептококів, неферментуючих грамнегативних бактерій (НФГНБ), які колонізують ротову порожнину за умов післяопераційних ускладнень дентальної імплантації.

Одержано нові дані щодо впливу антисептичних препаратів (ДКС, горостен, ХГ) на процеси плівкоутворення та адгезію збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. За результатами дослідження вперше доведено високу ефективність ДКС, горостену щодо пригнічення адгезії етіологічно значимих мікроорганізмів ПіМ та ПІ в 1,1 – 1,7 рази порівняно з адгезивністю ізолятів без дії антисептиків ($p < 0,05$). Серед даних антисептиків встановлено найкращу активність горостену щодо пригнічення плівкоутворення домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та потужну дію ДКС на пригнічення здатності утворювати біоплівки *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* Вперше встановлено взаємозв'язок процесів бактеріального плівкоутворення та адгезії мікроорганізмів, які колонізують слизові оболонки в ділянці дентальної імплантації в пацієнтів.

На основі результатів покращення показників мікробіологічного, клінічного, імунологічного статусу пацієнтів на 5-й день лікування з використанням препаратів ДКМ вперше обґрунтовано доцільність застосування антисептиків ДКС, горостену для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

Практичне значення отриманих результатів.

Отриманні результати мікробіологічних досліджень антимікробних препаратів є науковим обґрунтуванням їх практичного застосування в профілактиці розвитку та лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Результати досліджень властивостей домінуючих збудників ПіМ, ПІ та протимікробної дії антисептиків щодо них дозволяють рекомендувати застосування антисептиків (ДКС, горостен) у пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації.

Лікарський антисептичний препарат декаметоксин[®] зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України (реєстраційні посвідчення № UA/12180/01/01 від 29.03.2017 р., наказ № 341) у вигляді порошку (субстанція) для промислового виробництва лікарських антисептичних препаратів та медичного використання.

Лікарський антисептичний препарат декасан[®] у вигляді антисептичного розчину зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 22.12.2016 р., наказ № 1391 МОЗ України).

Лікарський антисептичний препарат горостен[®] у вигляді розчину для зовнішнього застосування, зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України, дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01 від 19.05.2014 р. наказ № 340 МОЗ України). Лікарський антисептичний засіб горостен[®] виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Одержані результати наукових досліджень впроваджені в навчальні процеси кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедр мікробіології, епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України; кафедри мікробіології, вірусології та імунології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»; кафедри мікробіології, вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету МОН України; кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»; кафедр мікробіології, вірусології та імунології, терапевтичної стоматології, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з реконструктивною хірургією голови та шиї Вищого державного навчального закладу України «Українська медична

стоматологічна академія МОЗ України» (ВДНЗУ «УМСА»); в лікувальний процес Комунальної установи «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка».

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно обрано напрям дослідження, за консультативною участю наукового керівника сформульовано мету та визначено завдання дослідження. Автор особисто провела інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел щодо мікробіологічних аспектів інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, методів їх лікування та профілактики шляхом застосування антисептиків.

Здобувач самостійно обрала методи дослідження, виконала мікробіологічні, лабораторні та клінічні дослідження. Дисертант особисто провела обстеження пацієнтів, виділила та ідентифікувала клінічні штами мікроорганізмів, визначила їх біологічні властивості. Автором проведено математико-статистичну обробку отриманих результатів їх аналіз та узагальнення, на основі чого сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертант самостійно написала всі розділи дисертації.

Особистий внесок здобувача у всіх опублікованих зі співавторами працях складає рівномірну частку науково-практичної участі кожного співавтора і наводиться за текстом дисертації та авторефераті у списку наукових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука у практику охорони здоров'я» (Полтава, 2015); II Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «Пріоритети і перспективи молодіжної науки» (Чернівці, 2015); III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «Пріоритети і перспективи молодіжної науки» (Чернівці, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» присвяченій 150-річчю з Дня народження Данила Кириловича Заболотного (Вінниця, 2016); I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині.

Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017); 73-й Всеукраїнській науковій конференції «Погляд майбутніх лікарів на сучасну медицину» (Полтава, 2017); Науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2017); XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017» (Вінниця, 2017); 40-вій ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки (Київ, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2017); International conference of young scientists «Modern problems of microbiology and biotechnology» (Одеса, 2017); Всеукраїнській науково-методичній конференції присвяченій 25-ти річчю медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2017); науково-практичній конференції «Ушкодження: соціальні, морфологічні та клінічні аспекти» (Вінниця, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності» (Чернівці, 2018).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 206 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст – на 137 сторінках), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що включає 266 найменувань (98 джерел латиницею та 168 кирилицею), додатків. Робота ілюстрована 21 таблицею (на 25 стор.) та 40 рисунками (на 30 стор.).

РОЗДІЛ 1

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про етіологію інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації, проблеми їх профілактики та лікування

За даними багатьох досліджень кількість пацієнтів, які потребують стоматологічної ортопедичної допомоги сягає 73 %. Дентальну імплантацію проводять у більше ніж у 18 % таких пацієнтів. Однак, не зважаючи на значний її успіх, кількість післяопераційних ускладнень, що виникають під час операції, в ранньому післяопераційному періоді та у віддалені терміни після імплантації, є значною.

Основні ускладнення дентальної імплантації умовно можна поділити на первинні, що виникають до функціонування імплантату, та вторинні, які діагностують при подальшому його перебуванні у порожнині рота. В свою чергу вторинні ускладнення бувають механічні та біологічні, останні з яких вважають домінантними при оцінці ефективності дентальної імплантації [16 -19].

За даними 7-го з'їзду Європейської федерації пародонтологів основні біологічні ускладнення одонтоімплантації – ПіМ та ПіІ зустрічаються у 43 % та 22% пацієнтів відповідно. ПіМ належить до бляшкоасоційованих захворювань і характеризується запаленням м'яких тканин навколо імплантату після його розкриття чи після встановлення без пошкодження кісткової тканини, в той час як ПіІ проявляється запаленням тканин навколо імплантату з утратою опорної кістки [8, 19]. ПіМ та ПіІ підвищують вірогідність дезінтеграції та повної втрати встановленого імплантату.

За даними наукової літератури, розвиток періимплантатного мукозиту та періимплантиту пов'язують безпосередньо з реакцією організму на введений

імплантат. Проте, вирішальним фактором ризику є незадовільна гігієна порожнини рота та колонізація патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами слизових оболонок у зоні контакту імплантату з оточуючими його тканинами [2, 7, 9, 19]. Тому питання профілактики їх розвитку та лікування на сьогоднішній день залишається важливим невирішеним питанням [20].

Роль умовно-патогенних мікроорганізмів, здатних за певних умов спричиняти розвиток інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, остаточно не доведена. Відомо, що такі представники резидентної мікрофлори ротової порожнини як стрептококи та стафілококи переважають серед мікроорганізмів періімплантатної ділянки за умов мукозиту. За літературними даними частка грампозитивних мікроорганізмів при періімплантатному мукозиті складає 84,4%, при чому у 44 % випадків дані мікроорганізми утворюють 3-х та 4-х компонентні асоціації. Анаеробні збудники у хворих дентальним мукозитом виділяють менш ніж в 17 % випадків [9, 21].

В свою чергу, мікрофлора тканин навколо імплантату при ПІ складається з домінуючої кількості грамнегативних анаеробних мікроорганізмів, асоційованих з хворобами пародонту [2, 9]. Основними серед них є *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus constellatus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* та *Tannerella forsythia*. Однак, на відміну від пародонтиту, серед мікроорганізмів, які відіграють важливу роль у етіології ПІ та мукозиту, виділяють не лише пародонтогенні бактерії, а й збудників опортуністичних інфекцій, серед яких також представники ентеробактерій. При інфекційно-запальних ускладненнях дентальної імплантації досить часто виділяють дріжджоподібні гриби роду *Candida*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також *Staphylococcus aureus*, який володіє високими адгезивними властивостями щодо поверхні титанових імплантатів, сприяючи коадгезію інших бактерій та розвиток запалення [2, 9, 22, 23, 24].

На даний час не існує загальноприйнятих правил щодо первинної профілактики розвитку ПІМ та ПІ, на відміну від гінгівіту, первинна профілактика якого підтверджена документально і включає повне видалення зубного нальоту.

Поряд з відомими факторами ризику інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації (тютюнопаління, похилий вік пацієнта, зниження факторів місцевого імунітету порожнини рота та ін.) накопичення нальоту на поверхні імплантату та у ділянці операційного поля є найвагомішою причиною їх розвитку. З цього випливає, що задовільна гігієна порожнини рота, якісна антимікробна обробка операційного поля під час операції та коректна антибактеріальна терапія є запорукою успішного подолання інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації [2, 22, 25, 26].

В наш час, суттєвими перешкодами на шляху успішного подолання інфекційно-запальних ускладнень в імплантології є значущий розвиток антибіотикорезистентності та зміни спектру чутливості до антибактеріальних засобів аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, що беруть участь у розвитку інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки. Широкого розповсюдження набула резистентність умовно-патогенної мікрофлори ротової порожнини та пародонтогенних бактерій, що сприяють розвитку ПІ та мукозиту, до антибіотиків імідазольного ряду, тетрациклінів та макролідів, які активно використовують у стоматологічній практиці.

Згідно іноземних досліджень більше 70% клінічних штамів мікроорганізмів, отриманих від хворих на ПІ, виявили резистентність до терапевтичних концентрацій кліндаміцину, доксициліну, амоксициліну та метронідазолу та їх комбінацій [11, 13, 22, 27].

Вищевказані результати підтверджуються дослідженнями В.Ф. Сірпіан та співавторів (2015), які вивчали чутливість клінічних штамів *Prevotella spp.*, отриманих від хворих на періімплантит, до антибіотиків. Близько 53% штамів *Prevotella spp.* виявилися резистентними до метронідазолу, 22% - до кліндаміцину і трохи більше 8% - до амоксициліну [28].

Науково та клінічно підтверджено, що біоплівкоасоційовані захворювання, до яких належить ПІ та мукозит, в наш час особливо потребують нових стратегій антимікробного лікування. Адже, існування збудників у складі біоплівки забезпечує їм переваги у стійкості до факторів зовнішнього середовища та дії

антибіотиків, порівняно зі стійкістю планктонних форм мікроорганізмів. Резистентність на клітинному рівні суттєво відрізняється від резистентності, що забезпечується співдружністю клітин. Так, бактерії у складі біоплівки набувають додатково стійкості до хіміотерапевтичних засобів (ХТЗ), яка іноді може бути у 1000 разів вищою, ніж у відповідних планктонних клітин. Це пояснюється наявністю додаткових механізмів захисту, таких як позаклітинна ДНК, що формує матрикс біоплівки і завдяки негативному заряду виступає у якості хелатора катіонних протимікробних засобів та бар'єру для аміноглікозидів. Крім цього деякі мікробні клітини в складі біоплівки набувають здатності до повільного росту та обмеженого розмноження, що робить їх несприятливими до дії β -лактамних антибіотиків, дія яких спрямована на пригнічення синтезу компонентів клітинної стінки [29 - 31].

Результати досліджень показали, що мінімальні пригнічуючі концентрації (МПК) офлоксацину та левофлоксацину щодо біоплівкових форм *S. epidermidis*, порівняно з планктонними, відрізняються майже у 5,0 разів, а МПК цефтриаксону – у 3,0 разів. У дослідженнях вченими встановлено відсутність інгібуючого впливу гентаміцину не залежно від його концентрації на процес біоплівкоутворення у штамів *S. aureus*, виділених від хворих на ПП [32 - 34].

За даними ВООЗ прогнозують, що протягом наступних 20 років переважна більшість відомих мікроорганізмів сформує стійкість до антибіотиків. Так, відомо, що в наш час 68 антибіотиків серед існуючих 115 вже майже не діють. Тому питання щодо подолання резистентності бактерій до ХТЗ є надзвичайно складним і потребує застосування комплексу заходів задля його вирішення. Основними серед них є заборона неконтрольованого безрецептурного використання ХТЗ, вивчення механізмів формування антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів та контроль її розповсюдження, а також розробка та впровадження нових протимікробних засобів, ефективних щодо мікроорганізмів як у планктонній, так і біоплівковій формах [13, 35 - 37].

1.2. Антимікробна дія лікарських антисептичних препаратів на мікроорганізми та їх клінічна ефективність при інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота

Єдиного уніфікованого протоколу лікування ПiМ та ПiI в Україні, на жаль, не існує. Однак, літературні дані вказують на схожість алгоритму лікування інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації вітчизняними та закордонними лікарями.

Згідно Об'єднання стоматологічної хірургії Королівського коледжу хірургів (Единбург, 2013) протокол лікування ПiМ передбачає механічну очистку поверхні імплантату, обробку уражених ділянок та промивання м'яких тканин, що оточують імплантат антисептичним розчином хлоргексидину (0,2 %), місцеве застосування антибіотиків групи тетрациклінів у вигляді 2 %-го гелю. В свою чергу, лікування ПiI вже включає системне використання антибіотиків протягом 2-3 діб до операції та введення біоактивного матеріалу на основі гідроксиапатиту, змоченого розчином на основі тетрацикліну [8].

За даними клінічних досліджень австралійських вчених лікування ПiI полягає у відкритті слизового клаптя та знезараженні імплантату розчином хлоргексидину з наступним системним застосуванням амоксициліну та меторонідазолу протягом 7 днів [38, 39].

З вищевикладеного випливає, що застосування ХТЗ як місцево, так і системно є складовою успішного лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, при чому арсенал антибіотиків і антисептиків, які використовують, на жаль, досить обмежений. В Україні та за кордоном для антисептичної обробки застосовують, як правило, розчин хлоргексидину біглюконату (0,1 – 0,2 %) [40 – 43].

Серед протимікробних засобів, які застосовують для місцевої терапії в стоматології виділяють антисептики та антибіотики. До антисептиків належать галогеновмісні (йодинол, полівідон-йод та ін.); окиснювачі (перекис водню, натрію гіпохлорит та ін.); кислоти й основи (кислота саліцилова, розчин аміаку та

ін.); сполуки важких металів (срібла нітрат, протаргол, оксид цинку та ін.); група фенолу (резорцин); альдегіди і спирти (формальдегід, спирт етиловий та ін.); барвники (метиленовий синій); катіонні (хлоргексидин, роккал, декаметоксин, мірамістин, декасан та ін.); дьогті, смоли, мінеральні масла (іхтіол, цитраль тощо); природного походження (шавлія, календула, ромашка, хлорофіліпт та ін.) [44].

Антимікробні лікарські засоби, які застосовують в стоматології представлені антибіотиками: пеніциліни (ампіцилін, амоксиклав тощо); цефалоспорины (цефазолін, цефотаксим та ін.), макроліди (еритроміцин тощо), тетрацикліни (тетрациклін та ін.) та синтетичними хіміотерапевтичними препаратами (сульфаніламід; ко-тримоксазол; нітроімідазоли (метронідазол), фторхінолони (левофлоксацин тощо) [44 - 46].

Серед перерахованих протимікробних засобів сучасні антисептичні препарати складають основу профілактики та лікування інфекційних захворювань [47, 48]. Антисептики належать до однієї з найпоширеніших та ефективніших груп протимікробних лікарських засобів, які володіють широким спектром дії, впливаючи на бактерії, гриби, найпростіші та віруси в малих концентраціях. Вони сприяють денатурації білка, порушують проникність цитоплазматичної мембрани, тим самим пригнічують активність життєво необхідних ферментів мікроорганізмів. Антисептичні препарати мають високу антимікробну дію, не викликаючи при цьому сенсibiliзації організму, та характеризуються низьким рівнем розвитку резистентності у бактерій. Вірулентність мікроорганізмів, які зберегли життєдіяльність після контакту з антисептиками, знижується, що робить їх більш чутливими до дії факторів імунного захисту організму [47 – 51].

Галогеновмісні засоби володіють бактерицидною, фунгіцидною та спороцидною дією, яка досягається шляхом денатурації білка при вивільненні молекулярних галогенів. Вони активні щодо більшості грампозитивних та грамнегативних бактерій, здатні пригнічувати ріст і розмноження грибів. Так, препарати хлору та йоду застосовують в медицині, в тому числі і в стоматології [49, 52, 53].

До представників цієї групи належить лікарський засіб повідон-йод – комплекс полівінілпірролідону та йоду, з концентрацією активного йоду близько 1%, який широко застосовують для лікування інфікованих ран. Спектр його антимікробної дії включає представників родів *Escherichia*, *Neisseria*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Candida*, найпростіші та деякі віруси [54].

Повідон-йод широко застосовують в стоматології при лікуванні альвеоліту та для ірригацій пародонтальних кишень при захворюваннях пародонту. Однак, клінічні дослідження ефективності даного антисептичного засобу показали суперечливі результати. Так вченими встановлено, що застосування повідон-йоду у поєднанні з механічною обробкою зменшує загальну кількість бактерій та глибину пародонтальних кишень після 5 тижнів спостереження пацієнтів. [55].

За даними ряду дослідників стало відомо про неефективність застосування даного засобу при лікуванні захворювань пародонту. Клінічно доведено відсутність достовірних відмінностей між результатами мікробіологічних досліджень вмісту пародонтальних кишень хворих після застосування повідон-йоду та звичайної механічної обробки [49, 55-58]. Крім того, при тривалому застосуванні повідон-йоду та підвищеній чутливості до препаратів йоду дослідники спостерігали ідіосинкразію, появу явищ йодизму, тому останнім часом даний лікарський засіб не рекомендують широко застосовувати в стоматології [45, 59, 60].

Антисептичні засоби групи **окисників** відомі їх широким застосуванням в стоматології. Перекис водню розщеплюється з утворенням молекулярного та атомарного кисню, що забезпечує протимікробний вплив, особливо щодо анаеробних бактерій, а також, сприяє вимиванню за допомогою піни з рани гною, згустків крові та ін..

У стоматології за допомогою перекису водню лікують флюороз, гіпертрофічний гінгівіт, проводять відбілювання емалі зубів, промивання корневих каналів після механічної обробки. Трьохвідсотковий розчин часто

використовують в якості антисептика для обробки ран, який чинить гемостатичний ефект [45, 61 - 63].

Однак, окисники швидко втрачають активність у процесі зберігання. Перекис водню у хворих може викликати алергічні реакції та відчуття печіння в місці застосування. Даний засіб має низьку протимікробну активність, що включає лише грампозитивні мікроорганізми, та викликає опіки молодих клітин слизової оболонки у концентрації вище 6%, тому не рекомендують використовувати в лікуванні ран на стадії грануляції та епітелізації [45, 64, 65].

В даний час накопичений позитивний клінічний досвід використання в різних галузях медицини нової групи **препаратів на основі катіонних поверхнево-активних сполук**, які за даними наукової літератури належать до найефективніших антисептиків. Вони мають високу поверхневу активність, миючу та емульгуючу властивості, завдяки дифільній структурі молекули здатні змінювати поверхневий натяг бактеріальної клітини, сприяючи порушенню її осмотичної рівноваги, в наслідок чого відбувається «осмотичний шок» та загибель мікроорганізму [45, 46, 66, 67].

Хлоргексидину біглюконат (N,N''-біс (4-хлорфеніл)- 3,12-диіміно-2,4,11,13-тетраазатетрадекан-диімідамід; 0,05% розчин) – позитивно заряджений бісгуанід, який здатний адсорбуватися на негативно заряджених поверхнях порожнини рота, таких як слизова оболонка, компоненти біоплівки, тощо [67, 68]. Лікарський засіб поєднує властивості препаратів хлору та детергентів, що обумовлює широке коло його бактерицидної та фунгіцидної дії. Хлоргексидин (ХГ) проявляє протимікробні властивості переважно щодо грампозитивних мікроорганізмів, в тому числі щодо збудників інфекційних захворювань порожнини рота та головних карієсогенних мікроорганізмів групи *Streptococcus mutans*. Проте нещодавні дослідження іноземних дослідників виявили поступове зниження активності ХГ біглюконату щодо життєдіяльності *Streptococcus spp.*, хоча його вплив на формування останніми біоплівок все ще залишається досить вагомим [67, 69 -71].

Даний антисептик, в залежності від концентрацій, володіє бактеріостатичною та бактерицидною дією щодо грампозитивних і деяких грамнегативних бактерій. Водні та спиртові робочі розчини ХГ проявляє бактеріостатичну дію в концентраціях 0,01% і менше, бактерицидну – в концентрації більшій, ніж 0,01% при температурі 22° С та тривалості експозиції не менше 1 хвилини. Його фунгіцидну та противірусну дію визначають в значно вищих концентраціях та тривалій експозиції більше 10 хв [72].

В стоматології ХГ широко застосовують для антисептичної обробки каріозних порожнин та корневих каналів, а також при лікуванні деструктивно-запальних процесів тканин пародонту. Однак механізм дії означеного засобу на тканини пародонту залишається до кінця не вивченим [73 - 77].

Не дивлячись на 40-річний успішний досвід використання ХГ в стоматологічній практиці, зареєстровано велику кількість небажаних ефектів препарату, що обмежують його застосування. Ряд авторів вказують на розвиток дисгевзії та появу гіркою чи солоного присмаку після тривалого застосування ХГ для антисептичної обробки порожнини рота. При розкладанні молекули ХГ утворюється парахлороанілін, який вступає у ферментнезалежну реакцію каталізу. В результаті відбувається денатурація білка та утворення сульфиду заліза, що осідає на поверхнях твердих тканин зубів, протезів, пломб, яснах, спинці язика, викликаючи їх стійке коричневе забарвлення. Крім цього, хлоргексидину біглюконат сприяє утворенню зубного каменю та десквамативних уражень СОПР [74, 75, 78 - 82]. Встановлено, що використання ХГ в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту впливає на основні місцеві фактори імунітету порожнини рота. Так, значно зменшується рівень s-IgA, IgA та IgG, кількість зрілих і ранніх нейтрофілів, відбувається порушення взаємозв'язку між секреторними, гуморальними та клітинними механізмами захисту біотопу [83, 84].

Мірамістин – препарат групи четвертинних амонієвих сполук, який володіє широким спектром протимікробної дії, включаючи грампозитивні та грамнегативні бактерії (переважно стафілококи, стрептококи, гонококи, ешеріхії,

псевдомонади, протей та ін.), віруси герпесу, аденовіруси, гриби роду *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichophyton* з незначною кількістю побічних ефектів. Встановлено, що мірамістин у концентрації вище 0,0075% здатен пригнічувати *in vitro* активність ВІЛ-1 [85 - 87].

За даними клінічних досліджень антисептичний засіб сприяє репаративним процесам, підвищуючи проліферативну активність епітеліальних клітин. Мірамістин стимулює синтез секреторного компонента епітеліальними клітинами слизової оболонки порожнини рота, що сприяє збільшенню концентрації s-IgA [83, 87].

Однак, німецькі дослідники виявили, що МІК мірамістину щодо більшості збудників *in vitro* є цитотоксичними для ліній клітин фібробластів L929 та HaCaT кератиноцитів. Ряд вчених вказували, що при 20 хвилинній дії мірамістину у 2-кратному розведенні на клітини епідермоїдної карциноми життєздатними залишається близько 18% клітин, а після 1 години експозиції – лише 1%. Такий вплив мірамістину на клітини, що приймають участь у процесі загоєння ран, ставить під сумнів його позитивний ефект при лікуванні інфекційно-запальних захворювань шкіри та слизових оболонок [85, 88].

У стоматології даний засіб використовують при лікуванні хронічних та гострих періодонтитів, комплексному лікуванні кандидозів порожнини рота та інфекційних стоматитів, катарального гінгівіту та ендодонтичному лікуванні. Проведені клінічні дослідження засвідчили ефективність комбінованого використання мірамістину та ХГ в лікуванні гострого герпетичного стоматиту в дітей [89 - 94].

Серед вітчизняних четвертинних амонієвих сполук унікальними політропними властивостями володіє антимікробний засіб декаметоксин (ДКМ) та препарати на його основі (декасан, горостен, антифунгін, палісан, палісепт). Антисептичний лікарський засіб володіє антибактеріальною, противірусною, протигрибковою та антипротозойною дією, яка ґрунтується на порушенні цілісності клітинних оболонок шляхом зменшення поверхневого натягу [95 - 100].

ДКМ проявляє високі протимікробні властивості щодо грампозитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних, спороутворюючих та аспорогенних бактерій (*Staphylococcus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella* та ін.) [101 – 106]. Встановлено, що препарати ДКМ проявляють високі протимікробні властивості щодо вищезначених збудників навіть за несприятливих фізико-хімічних умов (кисле, лужне рН, в присутності 5%, 10% білків сироватки крові тощо) [107 – 110].

Дані антисептики здатні пригнічувати життєдіяльність *P. aeruginosae*, *A. baumannii* та *Klebsiella spp.* як планктонних форм, так і у складі біоплівки. За даними вітчизняних дослідників мінімальні бактерицидні концентрації (МБЦК) ДКМ щодо плівкових форм даних збудників виявилися суттєво нижчими за МБЦК перекису водню, повідон-йоду та хлоргексидину біглюконату щодо них [111, 112].

Потужна віруліцидна дія ДКМ щодо складних вірусів, зокрема грипу (А(Н1N1), А(Н3N2) та ВСС штам Індіана), підтверджена результатами низки досліджень [103, 113 – 119]. ДКМ у суббактеріостатичних концентраціях здатен потенціювати дію інших протимікробних засобів [120 - 123]. Даний антисептик підвищує активність фагоцитарних клітин; нейтралізує антилізоцимну, протиглобулінову активність мікроорганізмів; сприяє елімінації з них плазмід, які відповідають за розвиток антибіотикорезистентності серед бактерій [124]. Численні дослідження підтверджують повільне формування резистентності мікроорганізмів до ДКМ та засобів на його основі, порівняно з іншими антисептичними засобами. Тому дані антисептичні препарати володіють вираженою протимікробною дією відносно полірезистентних до антибіотиків штамів стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, неферментуючих грамнегативних паличок, грибів та найпростіших [125 - 128].

Препарати на основі ДКМ не чинять сенсibiliзуючого впливу на організм та не пригнічують резистентність слизової оболонки порожнини рота. Крім цього експериментально доведено, що ДКМ не всмоктується в шлунково-кишковому тракті щурів і кроликів при пероральному введенні. Це робить даний засіб

перспективним для застосування в ротовій порожнині. Також доведено, що ДКМ малотоксичний щодо культур клітин HEP -2 та MDCK, середня цитотоксична доза якого CD50 складає 3, 213 мкг/мл та 12,5 мкг/мл відповідно, що майже вдвічі перевищує середні значення інших антисептичних засобів відносно даних культур [129–135].

ДКМ і препарати на його основі широко застосовують в різних галузях медицини, в тому числі і стоматології для місцевого лікування гінгівіту, пародонтиту, запальних процесів слизової оболонки, пародонтозу в стадії загострення, грибкових стоматитів та антисептичної обробки кореневих каналів [52, 136 – 143]. Так, встановлено ефективне застосування композиційного лікарського засобу пролонгованої дії паммосепт плюс на основі ДКМ та сполук натрію фториду для профілактики розвитку та лікування карієсу зубів [144]. Одержано успішний клінічний досвід лікування хворих з хронічними тріщинами губ ДКМ. При цьому визначали зменшення бактеріальної та грибкової контамінації червоної облямівки губ, швидке загоєння тріщин при лікуванні означеним засобом порівняно з традиційним лікуванням хронічних захворювань слизової оболонки [15].

Вченими показана ефективність застосування декасану у комбінації з пробіотиком та імуностимулятором при лікуванні хронічного катарального гінгівіту у дітей за умов цукрового діабету. Протягом трьох місяців лікування пацієнтів явища запального процесу в тканинах пародонту зменшилися в 3 рази, а індекс гігієни за Грінном-Вермільйоном відповідав рівню доброї гігієни ротової порожнини. Доведено, що додаткове включення декасану до комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту забезпечувало позитивний, стабільний клінічний результат у пацієнтів та дозволило зменшити кількість загострень протягом 6 місяців у 1,5 рази [145, 146].

Аналізуючи дані вітчизняної та закордонної літератури, очевидним є те, що більшість лікарів використовують переважно розчин хлоргексидину біглюконату для лікування та профілактики інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Це, безумовно, пояснюється його гарними протимікробними

властивостями щодо мікроорганізмів в складі зубної бляшки. Важливим фактором, який пояснює широке застосування стоматологами ХГ є його доступність та затвердження нормативними медичними документами на теренах України та за її межами.

Проте, враховуючи ряд недоліків ХГ та частоту виникнення ПІ та мукозитів при дентальній імплантації, питання пошуку нових, ефективних протимікробних засобів залишається не вирішеним [147 – 154]. На шляху його розв'язання доцільним є застосування в імплантології антисептичних лікарських препаратів на основі ДКМ (горостен, декасан, септефрил), які забезпечують високу протимікробну дію на збудників інфекційних захворювань порожнини рота [155]. Крім того, дослідження протимікробної активності препаратів групи четвертинних амонієвих сполук мірамістину та ДКМ показали значну перевагу останнього, що визначає ДКМ препаратом вибору при лікуванні захворювань порожнини рота інфекційної етіології [15, 156].

Таким чином, в стоматології для лікування інфекційних захворювань порожнини рота широко застосовують антисептики різних груп, які значно відрізняються за механізмом, спектром та потужністю своєї антимікробної дії. Науковий пошук та впровадження нових сучасних антисептичних препаратів для підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації в стоматологічній практиці на сьогоднішній день є надзвичайно актуальним і перспективним для подальших досліджень.

Таким чином, одонтоімплантація – розповсюджений на сьогодні метод лікування часткової та повної адентії. Однак, не дивлячись на її популярність на високу ефективність, ускладнення інфекційно-запального характеру зустрічаються у 1 – 5% пацієнтів як у ранньому післяопераційному періоді, так у пізні терміни після протезування. Ключову роль у розв'язку основних інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації (ПіМ, ПІ) відіграє умовно-патогенна мікрофлора ротової порожнини. Тому питання ерадикації домінуючих збудників ПіМ та ПІ є першочерговим на шляху успішної профілактики та лікування ускладнень дентальної імплантації.

Безумовно, антибіотики є препаратами вибору у даному випадку, однак у зв'язку зі значущим розвитком антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів, їх актуальність на сьогоднішній день зменшується. Останнім часом накопичився вагомий досвід ефективного застосування сучасних вітчизняних антисептиків на основі ДКМ у стоматологічній практиці для лікування інфекційно-запальних захворювань СОПР, пародонтиту, слизової оболонки червоної облямівки губ тощо. Науковий інтерес до лікарських засобів на основі ДКМ обумовлений його унікальними політропними властивостями: потужною антибактеріальною, протівірусною, протигрибковою та антипротозойною дією, що робить їх перспективними для застосування у імплантології.

Проблема профілактики та боротьби з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації є надзвичайно актуальною у зв'язку з їх розповсюдженням, високою вартістю та неефективністю лікування загалом відомими традиційними засобами. Науковий пошук нових сучасних вітчизняних антисептичних препаратів для підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних процесів у післяопераційний період імплантації зубів, їх впровадження в протоколи терапевтичного та хірургічного лікування на сьогоднішній день є надзвичайно актуальним і перспективним для подальших досліджень.

Матеріали огляду літературних джерел, які представлені в даному розділі, викладені у друкованій праці [15].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика досліджуваних лікарських антисептичних препаратів

Препарати на основі катіонних поверхнево-активних сполук відповідають основним вимогам, які висувають до антисептичних засобів, а саме: високі антимікробні властивості щодо широкого спектру збудників інфекційних, вірусних і паразитарних захворювань; не токсичність, безпечність; відсутність подразнюючої дії на шкіру, слизові оболонки. Дані лікарські засоби не всмоктуються в кишечнику, не мають забарвлюючих властивостей (крім ХГ); економічно доступні [46, 65, 156]. Саме тому, антисептичні засоби цієї групи були обрані для проведення досліджень, як перспективні для застосування у імплантологічній практиці.

Декаметоксин (Decamethoxinum) – [1,10-Декаметилен-біс(N,N-диметилментоксикарбонілметил) амонію хлорид], молекулярна маса 693,9 Да. Білий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом, легко розчинний у воді, етиловому спирті та майже нерозчинний в ефірі (рис. 2.1).

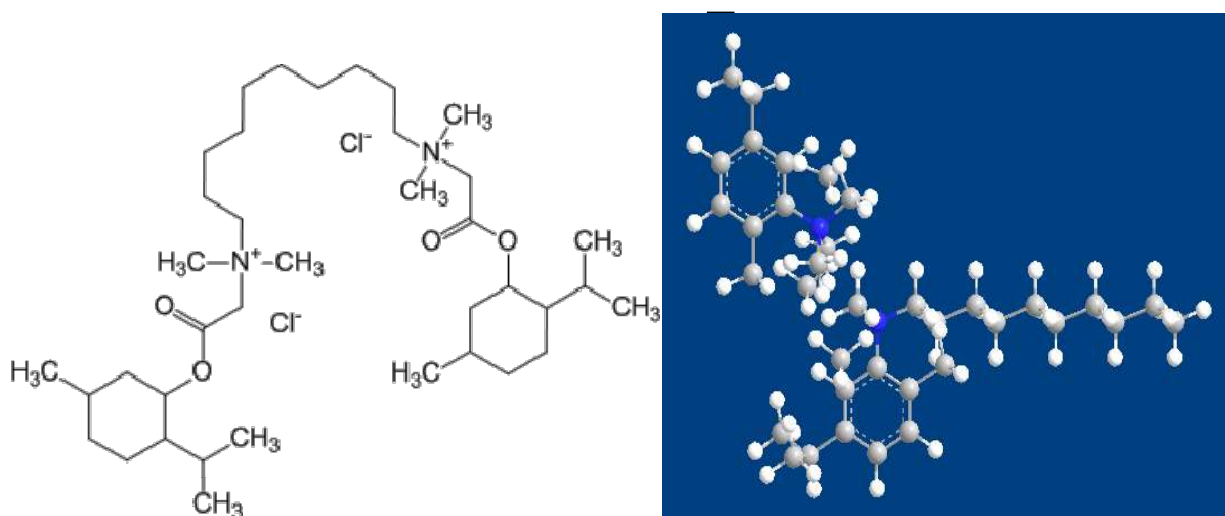


Рис. 2.1. Структурна та просторова хімічна формула ДКМ

Порошок (субстанція), який містить декаметоксину не менше 99,0 % і не більше 101,0 % в перерахунку на безводну речовину, у двошарових поліетиленових пакетах. Застосовують для виготовлення стерильних та нестерильних лікарських форм.

Виробник: Шандонг Лекангксін Фармасьютікал Ко., Лтд, Китай. Реєстраційне посвідчення № UA/12180/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України № 341 від 29.03.2017 р. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України необмежений.

Декасан[®] представляє собою розчин, який містить діючої речовини – декаметоксину 0,2 мг/мл та допоміжні речовини (натрію хлорид, вода для ін'єкцій). Випускається у скляних пляшках по 50 мл, 100 мл, 200 мл або 400 мл, у контейнерах полімерних по 50 мл, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл, 2000 мл, 3000 мл та 5000 мл, також в одноразовому контейнері (2 мл або 5 мл) по 10 контейнерів у пачці.

ДС застосовують для лікування гнійничкових бактеріальних та грибкових захворювань шкіри, мікробної екземи, гнійно-запальних уражень м'яких тканин (абсцеси, карбункули, флегмони, фурункули, гнійні рани, панариції); стоматологічних захворювань (стоматити, виразково-некротичний гінгівіт, дистрофічно-запальна форма пародонтозу I-II ступеня у стадії загострення). Доведена висока ефективність даного антисептичного лікарського препарату при абсцесі легень, хронічному тонзиліті, ангіні, бактеріоносійстві стафілококів та дифтерійних паличок, виразковому коліті, парапроктиті. В гінекологічній практиці ДС застосовують для лікування кандидозу слизової оболонки піхви, запальних захворювань геніталій мікробного походження, передпологової санації пологових шляхів, лікування післяпологового ендометриту. Гігієнічна дезінфекція шкіри рук медперсоналу та гумових рукавичок під час обстеження хворих та виконання медичних маніпуляцій та малих хірургічних втручань, передстерилізаційна дезінфекція медичних інструментів та діагностичного обладнання з металів, гуми, полімерних матеріалів та скла.

Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна. Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України № 1391 від 22.12.2016р. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України необмежений.

Горостен[®] – це лікарський антисептичний препарат у вигляді розчину для зовнішнього застосування, який містить діючу речовину – декаметоксин (0,25 мг/мл) та допоміжні речовини: етанол 96 %, гліцерин, розчин цитралю спиртовий 1%, воду для ін'єкцій. Випускається вітчизняною фармацевтичною промисловістю в банках по 30 мл, 100 мл та 400 мл, а також у контейнерах по 2 мл (10 коентейнерів у пачці з картону).

Показаний для дезінфекції шкіри рук персоналу медичних закладів, обробки шкіри рук медперсоналу перед і після виконання медичних маніпуляцій; обробки ділянок шкіри, уражених стафілококовим і стрептококовим імпетиго і ділянок, що межують з ними. Може бути використаний для знезаражування шкіри рук, у всіх випадках, пов'язаних із підвищеним ризиком інфікування та поширення небезпечних для здоров'я мікроорганізмів; обробки мікротравм шкіри та гігієнічної дезінфекції шкіри.

Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна. Реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України № 340 від 19.05.2014р. Реєстраційного посвідчення на території України до 19.05.2019р.

Хлоргексидин (Chlohexidinum) – [N,N"-бис(4-Хлорфенил)-3,12-диимино-2,4,11,13-тетраазатетрадекандиимидамид], молекулярна маса 505,46 Да. Білий кристалічний порошок без запаху, який погано розчиняється у воді та спирті. Розчинність у воді при температурі 20 °С – 800 мг/л (рис.2.2).

Хлоргексидин-КР[®] – розчин для зовнішнього застосування, 100 мл якого містять хоргексидину диглюконат, 20% розчин, у перерахунку на 100% речовину – 0,05 г. Допоміжна речовина – вода очищена. Випускається по 100 мл у контейнері з насадкою для спрямованого введення лікарського засобу у пачці з картону.

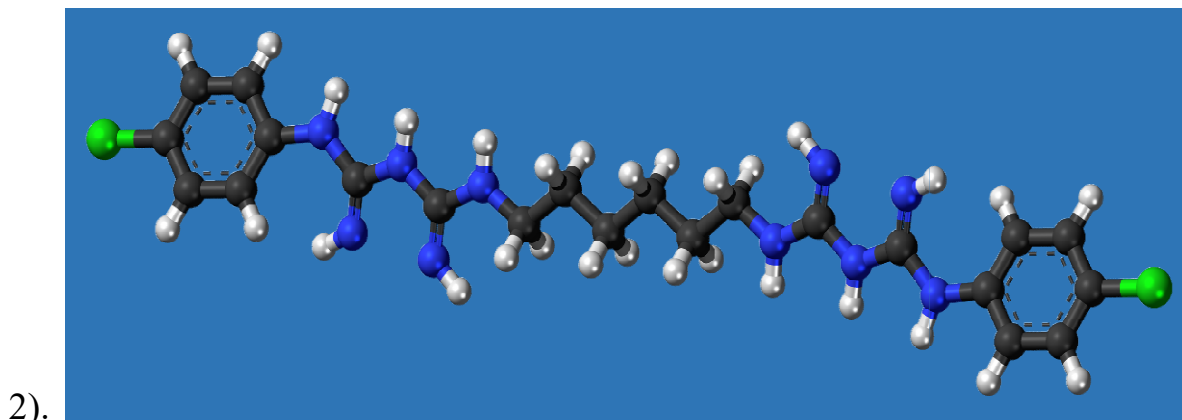
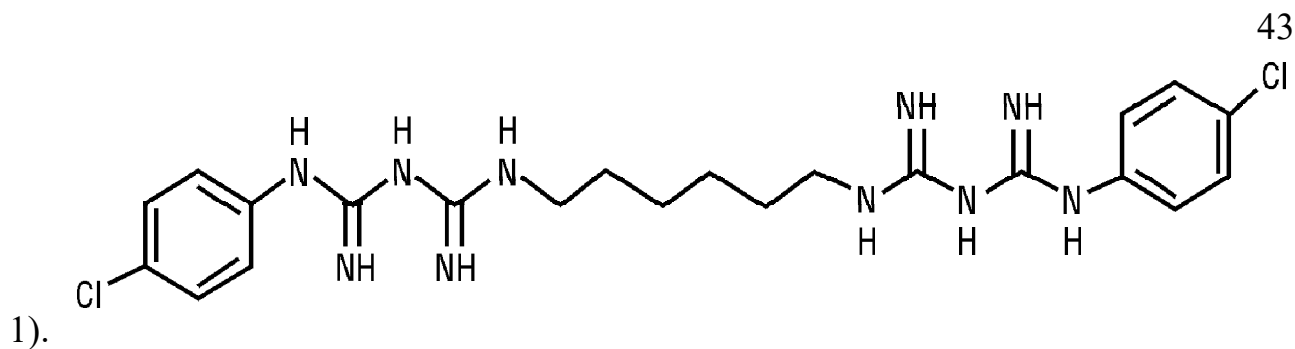


Рис. 2.2. Структурна (1) та просторова (2) хімічна формула ХГ

Показаний до застосування при лікуванні інфекцій шкіри та слизових оболонок у хірургії, акушерстві, гінекології, урології, стоматології (полоскання та зрошування – гінгівіт, стоматит, афти, пародонтит, альвеоліт); для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, уреоплазмоз, генітальний герпес); для дезінфекції гнійних ран, інфікованих опікових поверхонь.

Виробник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків, Україна.
Реєстраційне посвідчення № UA/9766/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України № 578 від 19.08.2014 р.

2.2. Характеристика об'єктів досліджень

Для вирішення поставлених завдань було вивчено динаміку мікробної колонізації СОПР пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями

одонтоімплантації та вплив на мікроорганізми даного біотопу антимікробних засобів.

У 2014-2017 рр. на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї ВДНЗУ «УМСА» обстежено 114 хворих (61 чоловік та 53 жінки, що склало 53,5% та 46,5% відповідно), 94 з яким було встановлено від одного до чотирьох розбірних титанових імплантатів за двоетапною методикою. Серед обстежених ПіМ було діагностовано у 66 осіб, а ознаки ПІ констатували в 28 осіб. Серед обстежених групу порівняння склали 20 осіб (10 чоловіків та 10 жінок), у яких не виявлено виражених соматичних патологій та уражень СОПР. Середній вік пацієнтів склав $(48 \pm 6,59)$ років.

Досліджено 126 мазків, взятих зі СОПР періімплантатної ділянки та ясеневих кишень пацієнтів.

Дослідження виконані згідно Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю людини [157].

Об'єктами досліджень були 316 штамів мікроорганізмів, 310 з яких виділені від хворих, що перебували на лікуванні на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї ВДНЗУ «УМСА» (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Перелік мікроорганізмів, які використовували в дослідженнях

Мікроорганізми	Кількість штамів, n	Адреса зберігання
1	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1	Музей живих культур кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М.І. Пирогова
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	1	-//-

1	2	3
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1	-//-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	-//-
<i>Candida albicans</i> CCM 885	1	-//-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	1	Музей живих культур кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВДНЗУ «УМСА»
<i>Staphylococcus aureus</i>	49	Виділено від хворих
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32	-//-
<i>Staphylococcus hominis</i>	9	-//-
<i>Staphylococcus warneri</i>	22	-//-
<i>Streptococcus sanguinis</i>	24	-//-
<i>Streptococcus mitis</i>	9	-//-
<i>Streptococcus salivarius</i>	8	-//-
<i>Streptococcus sobrinus</i>	7	-//-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	-//-
<i>Acinetobacter spp.</i>	12	-//-
<i>Escherichia coli</i>	4	-//-
<i>Candida albicans</i>	74	-//-
<i>Enterococcus spp.</i>	21	-//-
<i>Kocuria kristinae</i>	18	-//-
<i>Kocuria rosae</i>	8	-//-
Всього	316	

Типологію доміант мікробіоценозу періімплантатної ділянки визначали за показником сталості видів ($K_{св}$):

$$K_{св} = \frac{N_1}{N_2} \times 100\% , \text{ де} \quad (2.1)$$

N_1 – кількість виділених мікроорганізмів одного виду;

N_2 – загальна кількість виділених ізолятів.

2.3. Методи виділення, видова ідентифікація мікроорганізмів

Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів та їх ідентифікацію здійснювали в бактеріологічних лабораторіях кафедр мікробіології, вірусології та імунології ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава та ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця. Заключну ідентифікацію представників *Kocuria spp.* та *Streptococcus spp.* проводили в лабораторії Медичного центру ТОВ «Інститут мікробіологічних досліджень» (ліцензія МОЗ України №602 від 17.09.2015 р.).

Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно загально-прийнятих методів за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями. Забір біоматеріалу та його транспортування проводили відповідно до вимог до забору та доставки матеріалу для бактеріологічних досліджень безпосередньо біля стоматологічного крісла під час прийому пацієнта [158].

Для вивчення аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори виконували забір матеріалу зі СОПР в ділянці встановленого імплантату та з періімплантатної кишені за допомогою стерильного паперового ендодонтичного штифта стандартного розміру (№30), довжиною 1 см, шляхом просочування. Первинний посів матеріалу здійснювали після його трикратного подвійного розведення у 1 мл стерильного фізіологічного розчину на спеціальні, диференційно-діагностичні та селективні середовища з подальшим культивуванням в аеробних умовах та у присутності 5%-7% CO_2 . Перелік поживних середовищ, що були використані під час дослідження, та їх характеристика наведені у табл. 2.2.

Характеристика поживних середовищ, що були використані у дослідженні

Поживне середовище	Виробник	Умови культивування	Мета застосування	Мікроорганізми, для яких характерний ріст на даному середовищі
МПА + 1% глюкози	HIMEDIA Індія	37 ⁰ С, 18-24 год	Культивування більшості мікроорганізмів	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Kocuria spp.</i>
МПА + 5% крові	HIMEDIA Індія	37 ⁰ С, 24-48 год	Виявлення гемолітичних властивостей	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Kocuria spp.</i>
Жовтково-сольовий агар	HIMEDIA Індія	37 ⁰ С, 24-48 год	Виявлення лецитиназної активності	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Kocuria spp.</i>
Тіогліколеве середовище	HIMEDIA Індія	30-35 ⁰ С, 48-72 год	Виявлення аеробних, факультативно-анаеробних та анаеробних мікроорганізмів	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Kocuria spp.</i>
Середовище Сабуро	HIMEDIA Індія	20-25 ⁰ С, 24-48 год	Культивування дріжджоподібних грибів	<i>Candida spp.</i>
Середовище Ендо	HIMEDIA Індія	37 ⁰ С, 24-48 год	Виявлення ентеробактерій	<i>Escherichia spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>

Приготування поживних середовищ здійснювались згідно ГОСТУ 10.444.1 – 84 (СТСЭВ 3833 – 82) «Приготовление растворов, реактивов, красок, индикаторов и питательных сред, применяемых в микробиологическом анализе». Контроль якості поживних середовищ проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників, які викладені у сертифікатах до продукції, а також відповідно до інформаційного листа МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000 [159].

На отриманих посівах визначали мікробну заселеність періімплантатної ділянки аеробними та факультативно-анаеробними мікроорганізмами, шляхом підрахунку кількості колоніє утворюючих одиниць (КУО) в 1 мл біоматеріалу, взятого від пацієнтів (КУО/мл; рис. 2.3.).



Рис. 2.3. Ріст мікрофлори періімплантатної ділянки на МПА з 5% крові, розведення 10^1 , 10^2 , 10^4 .

З колоній, які вирости на поживних середовищах, виготовляли препарати для мікроскопічного дослідження (пофарбовані простими та складними методами забарвлення) з метою визначення морфологічних та тинкторіальних властивостей мікроорганізмів. Культуральні властивості оцінювали за особливостями прояву

росту бактерій на щільних та рідких поживних середовищах, з подальшим виділенням чистих культур.

Остаточну ідентифікацію *Streptococcus spp.* та *Kocuria spp.* здійснювали за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec – 2compact bioMérieux (Франція) згідно інструкції виробника (лабораторія Медичного центру ТОВ «Інститут мікробіологічних досліджень») [160].

Для первинної ідентифікації *Staphylococcus spp.* використовували тест на плазмокоагулазу, визначаючи коагулазопозитивні та коагулазонегативні властивості стафілококів. Заключну ідентифікацію проводили за допомогою СТАФІТЕСТ-16 (PLIVA – Lachema, м. Брно, Чеська республіка), до якого входить 16 біохімічних тестів (уреаза, аргінін, орнітин, бета-галактозидаза, бета-глюкоронідаза, ескулін, нітрати, фосфатаза, галактоза, сахароза, трегалоза, манітол, ксилоза, мальтоза, манноза, лактоза).

Остаточну ідентифікацію *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* та *Candida spp.* здійснювали за ферментативними властивостями та з використанням автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec – 2compact bioMérieux (Франція).

Серед мікроорганізмів представники роду *Staphylococcus*, виділені з періімплантатної ділянки хворих з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації були найбільш численними. Морфологічно *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis* та *S. warneri* не відрізнялися і мали вигляд грампозитивних сферичних мікроорганізмів, які розташовувалися у вигляді скупчень неправильної форми. Культуральні та біохімічні властивості всіх видів стафілококів відрізнялися один від одного, що слугувало показниками їх остаточної ідентифікації. Культуральні та біохімічні властивості клінічних штамів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis* та *S. warneri* наведені у табл.2.3.

Значну частку грампозитивних мікроорганізмів, які були виділені від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації, склали оральні стрептококи груп *Mitis*, *Salivarius* та *Mutans*. У препаратах забарвлених за Грамом вони мали вигляд фіолетових коків, що розташовувалися короткими

ланцюжками, диплококами чи поодинокими. Стрептококи, виділені з ротової порожнини давали кращі прояви росту за умов культивування у присутності 5-10% CO₂ на тіоліколовому поживному середовищі та МПА з 5% крові, де збудники проявляли α- та γ-гемолітичні властивості. Основні культуральні та біохімічні властивості клінічних штамів *Streptococcus spp.* представлені у табл. 2.4.

Представники роду *Kocuria* у мазках забарвлених за Грамом мали вигляд великих грампозитивних сферичних мікроорганізмів, які розташовувалися парами, короткими ланцюжками, тетрадами та групами неправильної форми. При культивуванні на МПА з 5% крові в аеробних умовах утворювали маслянисті білі колонії (S-форми), які при тривалому культивуванні набували жовтого чи рожевого відтінку. Детальна характеристика властивостей *K. kristinae* та *K. rosea* представлена у табл. 2.5.

Характеристика культуральних та біохімічних властивостей клінічних штамів *Staphylococcus spp.*

Мікроорганізми	МПА	Кров'яний агар	ЖСА (лецитиназна активність)	Тіогліколеве середовище	Глюкоза	Фруктоза	Лактоза	Мальтоза	Цукроза	Манітол	Коагулаза
<i>S. aureus</i>	Круглі, непрозорі, жовті колонії з рівними краями	β-гемоліз	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>S. epidermidis</i>	Круглі, непрозорі, білі колонії з рівними краями	γ-гемоліз	-	+	+	+	+/-	+	+	-	-
<i>S. hominis</i>	Круглі, непрозорі, білі колонії з рівними краями	γ-гемоліз	-	-	+	+	+	+	+	-	-
<i>S. warneri</i>	Круглі, непрозорі, білі колонії з рівними краями	γ-гемоліз	-	+	+	+	+/-	+	+	+	-

Характеристика культуральних та біохімічних властивостей клінічних штамів *Kocuria spp.*

Мікроорганізми	МПА	Кров'яний агар	ЖСА (лецитиназна активність)	Тіогліколеве середовище	Глюкоза	Фруктоза	Лактоза	Мальтоза	Цукроза	Манітол	Коагулаза
<i>K. kristinae</i>	Круглі, непрозорі, дрібні, білі, маслянисті колонії з рівними краями. При тривалому культивуванні колонії набувають жовтуватого відтінку.	γ-гемоліз	-	-	+	+	-	+	+	-	-
<i>K. rosea</i>	Круглі, непрозорі, дрібні, білі, маслянисті колонії з рівними краями. При тривалому культивуванні колонії набувають рожевого забарвлення.	γ-гемоліз	-	-	+/-	-	-	+	+	-	-

2.4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептичних засобів

Оцінка чутливості мікроорганізмів до антимікробних засобів та дослідження їх дії на макроорганізм є основними лабораторними показниками, що дозволяють прогнозувати ефективність лікування. Саме тому, серед біологічних властивостей виділених штамів мікроорганізмів значну увагу приділяли визначенню їх чутливості до протимікробних засобів.

З цією метою використовували диско-дифузійний метод (ДДМ) за стандартною методикою, відповідно до наказу МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [161]. При дослідженні чутливості мікроорганізмів застосовували стандартні диски з антибіотиками виробництва Himedia (India), відповідно до переліку, рекомендованому МОЗ України (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Перелік антибіотиків, які були використані у дослідженні

<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.</i>	<i>Escherichia spp.</i>
1	2	3	4	5
Бета-лактами				
Ампіцилін	-	Ампіцилін	Ампіцилін	Ампіцилін
-	Оксацилін	-	-	-
-	-	-	Ампіцилін/ сульбактам	Ампіцилін/ сульбактам
Цефотаксим	-	-	-	Цефотаксим
Цефтриаксон	-	-	-	Цефтриаксон

1	2	3	4	5
-	-	-	Цефтазідім	Цефтазідім
-	-	-	Цефоперазон	-
-	-	-	Іміпенем	Іміпенем
-	-	-	Меропенем	Меропенем
Аміноглікозиди				
-	Гентаміцин	Гентаміцин	Гентаміцин	Гентаміцин
-	-	Стрептоміцин	-	-
Хінолони				
-	-	Норфлорксамі н	-	Норфлорксаміцин
Офлорксаміцин	-	-	-	Офлорксаміцин
-	Ципрофлорксамі цин	Ципрофлорксамі цин	Ципрофлорксамі цин	Офлорксаміцин
Леворфлорксамі цин	Леворфлорксаміцин	-	-	-
Гатіфлорксамі цин	-	-	-	-
Тетрацикліни				
Тетрациклін	Тетрациклін	-	-	Тетрациклін
-	Доксициклін	-	-	Доксициклін
Макроліді				
Еритроміцин	Еритроміцин	-	-	-
Лінкозаміді				
	Лінкоміцин	-	-	-
Кліндаміцин	Кліндаміцин	-	-	-
Глікопептиді				
Ванкоміцин	Ванкоміцин	Ванкоміцин	-	-

1	2	3	4	5
Левоміцетини				
Хлорамфенікол	Хлорамфенікол	-	-	Хлорамфенікол
Ансаміцини				
-	Рифампіцин	-	-	-

У зв'язку з відсутністю нормативної документації, що регламентує визначення чутливості представників роду *Kocuria spp.* до антибактеріальних засобів, перелік антибіотиків, які були використані, включав рекомендовані засоби для інших грампозитивних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*).

Для визначення чутливості представників роду *Candida spp.* використовували природні протигрибкові засоби полієнового ряду (ністатин, амфотерицин В) та синтетичні препарати групи азолів (флуконазол, клотримазол, ітраконазол).

За діаметром зон затримки росту мікроорганізмів навколо стандартного диску з антибіотиком клінічні ізоляти поділяли на чутливі, помірно стійкі та стійкі до дії даного антибактеріального засобу. Полірезистентними вважали мікроорганізми, які були стійкі більше, ніж до половини досліджуваних антибіотиків або стійкі більше, ніж до двох груп антибіотиків. Чутливість досліджуваних штамів мікроорганізмів до антисептичних засобів на основі ДКМ (ДКС, горостен в перерахунку на основну діючу речовину) та ХГ вивчали за допомогою кількісного макрометоду подвійних серійних розведень, у відповідності до наказу МОЗ України за № 167 від 05.04.2007 р. [161].

За допомогою мікропіпетки зі стерильним кінцевиком 1,0 мл антисептика вносили в першу пробірку з кінцевиком 1,0 мл поживного бульйону. Після ретельного змішування кінцевиком переносили 1,0 мл розчину, що утворився, в наступну пробірку, в якій містилося 1,0 мл поживного бульйону. Дану процедуру повторювали доки не був приготований необхідний ряд розведень, але не менше

10 пробірок. Із останньої пробірки кінцевиком 1,0 мл розчину видаляли. Таким чином, отримували ряд пробірок з розчинами антисептика, концентрації яких відрізнялися в сусідніх пробірках у 2 рази.

В якості інокулюма використовували мікробну суспензію еквівалентну 1,0 за стандартом МакФарланда, розведена в 100 разів у фізіологічному розчині, після чого концентрація мікроорганізмів в ній становила 3×10^{10} КУО/см³. В кожен пробірку з готовим подвійним розведенням розчину антисептика і в одну пробірку з 1,0 мл поживного бульйону («негативний» контроль) кінцевиком вносили по 1,0 мл інокулюма, приготованого *ex tempore*. Всі пробірки, окрім «негативного» контролю, інкубували у звичайній атмосфері при температурі 35°C протягом однієї доби. Пробірку з «негативним» контролем зберігали при температурі 4°C до обліку результатів.

Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за найменшою концентрацією розчину антисептика, що була здатна пригнічувати видимий ріст досліджуваної культури мікроорганізму, наявність якого оцінювали шляхом огляду пробірки у прохідному світлі, порівнюючи з «негативним» контролем. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК) та мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФЦК) антисептиків визначали за найменшою концентрацією антисептика, що повністю знищував культуру бактерій, шляхом посіву мікроорганізмів з поживного бульйону, де відбулася затримка росту мікроорганізму, на поживний агар.

Для контролю якості визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків використовували референтні штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* CCM 885, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 з музею живих культур кафедр мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М.І. Пирогова та ВДНЗУ «УМСА». Тестування контрольних штамів проводили відповідно до описаних вище методів паралельно з дослідженням клінічних ізолятів. Результати визначення чутливості (МІК, МБЦК або діаметрів зон пригнічення росту) контрольних штамів мікроорганізмів

співставляли з відповідними показниками їх паспортної характеристики. Якщо вони відповідали паспортним характеристикам цих штамів, то умови постановки експерименту вважали стандартними, а результати визначення чутливості клінічних ізолятів, отримані в цих умовах, визнавали достовірними.

2.5. Визначення адгезивних властивостей мікроорганізмів

Визначення адгезивних властивостей досліджуваних клінічних штамів мікроорганізмів, як одного з найвагоміших факторів патогенності, проводили за допомогою методики Бріліса [162]. В якості універсальної моделі для вивчення адгезії різних мікроорганізмів використовували еритроцити людини, оскільки на своїй поверхні вони містять глікофорин (речовина, ідентичну глікокаліксу епітеліальних клітин), що має рецептори для адгезинів бактерій.

З двічі відмитих формалінізованих еритроцитів людини O(I) групи Rh(+) на 0,1M розчині фосфату натрію готували суспензію концентрацією 100 млн/мл. Для постановки досліду на предметному склі змішували краплю буферного розчину з краплями суспензій еритроцитів та мікроорганізмів з подальшим інкубуванням та забарвленням загальноприйнятими методами. Для вивчення адгезії під світловим мікроскопом грампозитивні клінічні штами мікроорганізмів фарбували за Грамом, а грамнегативні – за Романовським-Гімзе. Підрахунок проводили не менш, ніж на 50 еритроцитах, враховуючи не більше, ніж 5 еритроцитів в одному полі зору.

Адгезивні властивості оцінювали за індексом адгезивності мікроорганізмів (ІАМ), тобто середньою кількістю мікробних клітин на одному еритроциті, що приймає участь в адгезивному процесі.

Підрахунок ІАМ здійснювали за формулою:

$$IAM = \frac{СПА \times 100}{K}, \text{ де} \quad (2.1)$$

- СПА (середній показник адгезії) – середня кількість бактерій, що прикріпилися до одного еритроциту;

- К (коефіцієнт участі еритроцитів у адгезивному процесі) – відсоток еритроцитів, що містилися на своїй поверхні адгезовані бактерії.

За результатами досліджень мікроорганізми поділялися на неадгезивні ($IAM \leq 1,75$), низькоадгезивні ($IAM = 1,76-2,5$), середньоадгезивні ($IAM = 2,51-4,0$) та високоадгезивні ($IAM \geq 4,1$).

2.6. Визначення здатності мікроорганізмів до утворення біоплівки

Вивчення біоплівкоутворюючої здатності клінічних ізолятів визначали за допомогою спектрофотометричного методу за G.D. Christensen (MtP-test «*microtiter plate test*»), який полягає у відтворенні біоплівки на полімерних багатолункових планшетах з наступним забарвленням 1%-розчином кристалічного фіолетового [163, 164].

Біоплівки моделювали в рідких поживних середовищах, відповідно до виду збудника. В більшості випадків використовували м'ясо-пептонний бульйон. Задля цього готували мікробну суспензію з добової культури бактерій, яку розводили поживним бульйоном у 100 разів до мутності 0,5 за стандартом МакФарланда. Концентрація мікроорганізмів в 1мл суспензії становила 10^6 КУО. В лунки стерильного плоскодонного 96-лункового полістеролового планшета (Corning, США) вносили по 0,2 мл приготованої суспензії мікроорганізмів, з подальшою інкубацією при температурі 37°C протягом 18 годин. Кожну лунку промивали чотири рази фосфатним буфером (рН 7,2-7,3), після чого забарвлювали 4 хв 1%-м розчином кристалічного фіолетового.

Після промивання дистильованою водою зразки висушували при кімнатній температурі і досліджували ступінь поглинання барвника, який оцінювали за одиницями щільності (ОЩ) на спектрофотометрі Humanreader (Німеччина) (620нм). В якості контролю виступав м'ясо-пептонний бульйон, який використовувався для приготування мікробної суспензії. Значення $\text{ОЩ} < 0,120$ оцінювали як низьку здатність до утворення біоплівки, $0,221-0,39$ - як середню, $\text{ОЩ} > 0,240$ – як високий показник.

2.7. Імунологічні методи

Для оцінки стану неспецифічного місцевого імунітету ротової порожнини пацієнтів за умов інфекційно-запальних ускладнень одонтоїмплантації та при лікуванні різними антисептичними засобами визначали вміст лізоциму в ротовій рідині нефелометричним методом [165]. Суть даного методу базувалась на здатності лізоциму руйнувати клітини *M. lysodeicticus* і, відповідно, змінювати ступінь світлопропускання досліджуваної мікробної суміші пропорційно кількості ферменту у зразку.

Матеріалом для дослідження слугувала нестимульована ротова рідина, яку збирали в стерильні еппендорфи під час максимальної секреції слини вранці, о 10-11 год, натщесерце у кількості 2-3 мл шляхом спльовування. Перед взяттям зразків ротової рідини виключали фактори, які могли вплинути на секрецію слинних залоз (фізичні навантаження, паління, жувальні гумки).

В ході дослідження використовували стандартний штам *M. lysodeicticus* ATCC 4698, отриманий з музею ДУ «Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова Національної Академії медичних наук України».

В пробірки вносили по 1, 47 мл мікробної суспензії, стандартизованої на фотоелектроколориметрі КФК-2 до оптичної густини 20% і 0,01 мл досліджуваної розведеної 1:20 ротової рідини. Водночас, готували ряд пробірок з 1,47 мл мікробної суспензії та 0,1 мл розведень хімічно чистого лізоциму Lysozym BioChemia AppliChem (Germany) для побудови калібровочної кривої. Суміші струшули та інкубували при 37°C протягом 1 год, після чого колориметрували для визначення зміни світлопропускання суспензій відносно контрольної проби, яка містила 1,47 мл мікробної суспензії та 0,1 мл фосфатного буфера. За результатами калібровочної кривої визначали кількісний вміст лізоциму в досліджуваному зразку ротової рідини в мкг/мл.

З метою визначення реакції з боку клітинної ланки імунітету при інфекційно-запальних ускладненнях дентальної імплантації та за умов їх лікування із застосуванням різним антисептиків використовували спонтанний тест відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) за Віксманом, Маянським [166].

НСТ став методом вибору в даному дослідженні, оскільки дозволив відобразити метаболічний потенціал, точніше стан бактерицидних пероксидазних систем, фагоцитуючих клітин у стані спокою та оцінити ступінь антигенної дратівливості неактивованих гранулоцитів крові.

Матеріалом для дослідження слугувала гепаринізована периферична капілярна кров, забір якої здійснювали в стерильні еппендорфи і негайно транспотували в лабораторію для дослідження. До 0,1 мл крові додавали 0,05 мл 0,2% розчину НСТ в калій-фосфатному буфері (0,1, рН 7,3) та 0,05 мл того ж буферу. Суміш інкубували при температурі 37 °С протягом 30 хв та центрифугували 5хв при 1500 об/хв з наступним виготовленням мазків середньої щільності. Мазки висушували на повітрі, фіксували метанолом протягом 20 хв. та забарвлювали розчином сафраніну (20хв). Мазки мікроскопіювали під імерсійним мікроскопом, серед 100 клітин підраховуючи частку активних нейтрофілів (ЧАН%), що містили гранули диформазану, та індекс активації нейтрофілів (ІАН) в умовних одиницях. До позитивних клітин відносили нейтрофіли з чітко видимими відкладеннями диформазину, нейтрофіли з залишковими гранулами вважалися неактивними.

ІАН вираховували за формулою:

$$\text{ІАН} = \left(\frac{0 \times \text{H}_0 + 1 \times \text{H}_1 + 2 \times \text{H}_2 + 3 \times \text{H}_3}{100} \right), \text{ де} \quad (2.3)$$

H_0 - кількість клітин, що дають яскраво виражену позитивну реакцію;

H_1 - кількість клітин, що дають виражену позитивну реакцію;

H_2 , - кількість клітин, що дають слабо виражену позитивну реакцію;

H_3 - не дають позитивної реакції.

Імунологічні дослідження проводили в динаміці: вперше – перед початком лікування, після встановлення діагнозу; вдруге – через 14 днів після початку лікування; втретє – через 28 днів після початку лікування.

Імунологічні дослідження були проведені у 40 пацієнтів. Серед 114 хворих, які були обстежені протягом 2014-2017 рр. на базі кафедри хірургічної

стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї ВДНЗУ «УМСА», шляхом фіксованої простої рандомізації обрано 40 осіб і розподілено на 4 групи в залежності від призначеного лікування. Групи співвідносилися за статтю та віком (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Розподіл обстежених пацієнтів за групами

Групи дослідження	n	Чоловіки		Жінки		ПіМ		ПІ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Група порівняння	10	5	50	5	50	-	-	-	-
I група	10	5	50	5	50	5	50	5	50
II група	10	5	50	5	50	5	50	5	50
III група	10	5	50	5	50	5	50	5	50

Групу порівняння склали 10 осіб без виражених соматичних патологій та уражень СОПР. До I групи спостереження увійшли пацієнти з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації, при лікуванні яких застосовували ДКС. Пацієнтів II групи спостереження лікували з використанням горостену. ХГ був використаний при лікуванні пацієнтів III групи спостереження.

2.8. Клініко-лабораторні методи дослідження соматологічного статусу пацієнтів

Клініко-лабораторне обстеження пацієнтів включало опитування (збір скарг, анамнезу), об'єктивне обстеження та ортопантомографію. Під час опитування визначали дані щодо наявності больових відчуттів, кровоточивості в ділянці встановленого імплантату, звертали увагу на імовірний час виникнення ускладнення та час встановлення імплантату. За допомогою збору анамнезу життя уточнювали наявність соматичних захворювань та спадкових факторів, які могли впливати на розвиток ускладнень після дентальної імплантації.

Об'єктивне обстеження включало зовнішній огляд пацієнта, обстеження регіональних лімфатичних вузлів, шкіри обличчя, видимих слизових оболонок та огляд власне ротової порожнини. Початковий стан гігієни порожнини рота пацієнтів визначали за індексом гігієни (ІГ) Гріна-Вермілліона (ОНІ-S, 1964), який базується на оцінці забарвлення нальоту йод-йодисто-калієвим розчином букальних поверхонь 16, 26 зубів, губних поверхонь 11,31 зубів та лінгвальних поверхонь 36,46 зубів. Відсутність зубного нальоту оцінювали як 0, зубний наліт до 1/3 поверхні зуба – 1, зубний наліт від 1/3 до 2/3 – 2, зубний наліт, що покриває більше 2/3 поверхні зуба – 3. Результат обчислювали за формулою:

$$\text{ОНІ} - S = \sum \left(\frac{\text{ЗН}}{n} \right) + \sum \left(\frac{\text{ЗК}}{n} \right), \text{ де } (2.4)$$

ЗН – оцінка зубного нальоту; ЗК – оцінка зубного каменю; n – кількість обстежених зубів.

При значенні ІГ 0 – 0,6 гігієну порожнин рота оцінювали як хорошу, при ІГ 0,7 – 1,6 – як задовільну, при ІГ 1,7 – 2,5 – як незадовільну та при значенні ІГ більше 2,51 – як погану.

Потім визначали зубних камінь за таким же принципом. Характеристика місцевого статусу дозволила визначити стан зубів (за наявності), прикусу, СОПР, язика та слинних залоз пацієнта. При огляді звертали увагу на наявність осередку патологічного процесу в ділянці встановленого імплантату, його розміри та межі, характерні видимі зміни тканин, що оточували імплантат (рис. 2.4).

Наявність запалення оцінювали за клінічними ознаками (кровоточивість, болісність, гіперемія) при інструментальному дослідженні місця встановленого імплантату та за пробою Шіллера-Писарева (йодне число (ЙЧ) Свракова) у балах. Дана проба вказує на ділянки з глибокими ураженнями сполучної тканини, у зв'язку зі здатністю йодних розчинів вступати в хімічну реакцію з глікогеном, що накопичується у місці запалення [167].



Рис. 2.4. Клінічні ознаки періімплантиту

З цією метою використовували йод-йодисто-калієвий розчин: йодистий калій – 2,0; йод кристалічний – 1,0; вода дистильована – 40,0, яким змочували СОПР пацієнта у періімплантатній ділянці. Результат оцінювали за ступенем забарвлення: забарвлення сосочків - 2 бали, забарвлення краю ясен – 4 бали, забарвлення альвеолярних ясен – 8 балів, обчислюючи ЙЧ за формулою:

$$\text{ЙЧ} = \frac{\text{Сума балів}}{\text{Кількість обстежених зубів (ділянок)}} \quad (2.5)$$

Значення ЙЧ $\leq 2,3$ вказувало на слабо-виражений процес запалення, 2,3-5,0 – помірно виражений процес запалення та $\geq 5,1$ – інтенсивний запальний процес. Рентгенологічне дослідження проводили всім пацієнтам на початку лікування з метою встановлення остаточного діагнозу (рис. 2.5).

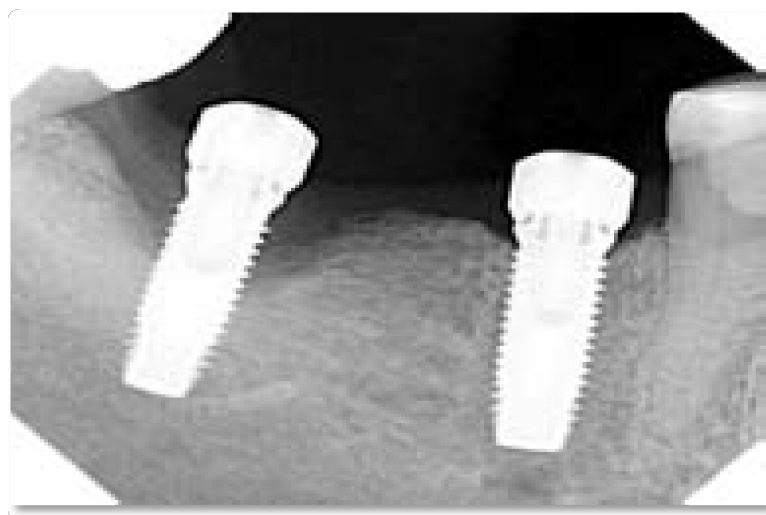


Рис. 2.5. Рентгенологічні ознаки періімплантиту

Вид рентгенографії визначався відповідно до клінічного перебігу та локалізації запального процесу: ортопантомографія, тривимірна дентальна комп'ютерна томографія та прицільна дентальна рентгенографія. За допомогою даного методу оцінювали стан кісткової тканини альвеолярного відростку, що оточує імплантат, наявність її вертикальної та горизонтальної резорбції від 0,25 довжини імплантату до повної деструкції. Повний заключний діагноз ПІМ та ПІ встановлювалися на основі вищевказаних методів дослідження.

2.9. Методи статистичного аналізу отриманих результатів

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою стандартних пакетів програм “STATISTICA+” та “Microsoft Excel 2010”.

Попередньо кожен вибірку перевіряли на нормальність розподілу. При великій кількості результатів ($n > 50$) з цією метою використовували критерій погодження Пірсона (χ^2), при малій вибірці результатів ($n < 30$) – статистичну функцію розподілу результатів дослідження ($F_{(x)}$).

У випадках нормальності розподілу вираховували середню арифметичну (M), середню похибку середнього арифметичного ($\pm m$), критерій достовірності відмінностей (p). Наявність відмінностей між досліджуваними показниками оцінювали за t -критерієм Стьюдента. Результати вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$, високодостовірними – при $p < 0,01$.

З метою визначення наявності зв'язку між випадковими змінними величинами визначали коефіцієнт кореляції (r -Пірсона), абсолютною величиною якого характеризували силу зв'язку. Для інтерпретації величини коефіцієнта кореляції користувалися наступною градацією:

- $< 0,2$ – дуже слабка кореляція;
- $< 0,5$ – слабка кореляція;
- $< 0,7$ – середня кореляція;
- $< 0,9$ – висока кореляція;
- $> 0,9$ – дуже висока кореляція.

РОЗДІЛ 3

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПЕРИМПЛАНТАТНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ОДОНТОІМПЛАНТАЦІЇ

Мікробна флора порожнини рота – це складна, стійка до зовнішніх факторів система мікроорганізмів, здатних до симбіотичної взаємодії між собою та людиною як біологічним видом. Порожнину рота заселяють різноманітні, непрості за своїм складом мікробні співтовариства, які формуються в результаті колонізації поверхонь різними бактеріями. Більшість з них є представниками нормальної мікрофлори тіла людини, але зустрічаються і такі, що визначаються виключно в порожнині рота.

На слизовій оболонці ротової порожнини, поверхні зубів та ортопедичних конструкцій в нормі та при патології визначають близько 700 видів мікроорганізмів. Менше половини з яких не піддаються культивуванню і були виявлені за допомогою молекулярно-біологічних методів. Тому питання остаточного складу мікрофлори порожнини рота людини за нормальних умов та при інфекційних процесах на сьогоднішній день залишається актуальним і відкритим для вивчення [168, 169].

3.1. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоїмплантації

Зміни в популяції мікроорганізмів ротової порожнини призводить до розвитку інфекційно-запальних захворювань. Тому аналіз видового складу мікрофлори хворих, вивчення біологічних властивостей клінічних ізолятів дає можливість визначити етіологічну роль певних збудників в етіології інфекційно-запальних захворювань та розробити підходи і засоби раціональної протимікробної терапії.

В результаті дослідження зразків матеріалу від пацієнтів з ПіМ та Пі найчастіше виділяли штами *Streptococcus spp.* (87,9 %, та 82,1 % випадків відповідно), *Staphylococcus spp.* ізолювали від 90,1 % хворих на ПіМ та 82,1% хворих на Пі. В свою чергу, грамнегативні збудники визначали значно рідше, домінуючими серед яких були представники родів *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* та *Esherichia spp.* (табл. 3.1.). Від усіх обстежених мікроорганізми виділяли тільки в складі мікробних асоціацій. Варто зазначити, що 3-4 компонентні асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів ідентифікували в 61 % випадків.

Таблиця 3.1

Частота виділення мікроорганізмів з періімплантатної ділянки за умов інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації

Мікроорганізми	Група порівняння (n=20)		Хворі на ПіМ (n=66)		Хворі на Пі (n=28)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	15,0	60	90,1	23	82,1
<i>Streptococcus spp.</i>	20	100,0	58	87,9	23	82,1
<i>Candida spp.</i>	15	75,0	57	86,4	20	82,1
<i>Enterococcus spp.</i>	9	45,0	32	48,5	7	25,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	10,0	30	45,5	13	46,4
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	5,0	22	33,3	7	25,0
<i>Esherichia spp.</i>	2	10,0	7	10,6	1	3,6

Результати проведеного дослідження підтверджують дані щодо гетерогенності етіологічної структури мікрофлори періімплантатної ділянки за умов інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації. При чому, переважну більшість складають умовно-патогенні представники нормофлори ротової порожнини, які за певних умов здатні спричинити інфекційно-запальні процеси тканин в ділянці остеоінтегрованого імплантату [170,171].

Встановлено, що стафілококи колонізували слизову оболонку порожнини рота в 15 % здорових осіб, однак при виникненні ПiМ частота їх виділення серед пацієнтів збільшилась в 6 разів. Встановлено закономірне збільшення частоти появи грампозитивних збудників у хворих на ПiМ, порівняно зі здоровими людьми, адже ПiМ відноситься до бляшко-асоційованих захворювань. Доведено, що мікроорганізми, які активно колонізують періімплантатну ділянку СОПР (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*), приймають участь в розвитку запальних захворювань при ПiМ.

В свою чергу, за умов ПiІ аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми, які відіграють ключову роль у розвитку запальних процесів СОПР, виділяють значно рідше. Так, частота виділення представників *Staphylococcus spp.* та *Streptococcus spp.* у пацієнтів з ПiІ зменшилась на 8% та 5,8% відповідно. Це можна пояснити зменшенням значимості даних збудників у етіології ПiІ, оскільки провідними мікроорганізмами, які викликали деструкцію альвеолярної кістки та домінували за умов ПiІ, були анаеробні, так звані, пародонтогенні бактерії.

З метою встановлення типології домінант мікробіоценозу періімплантатної ділянки було виділено та ідентифіковано 310 клінічних ізолятів від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації.

Встановлено, що переважну більшість становлять грампозитивні збудники *Staphylococcus spp.* (36,1 %), *Streptococcus spp.* (15,5 %) та дріжджоподібні гриби *Candida spp.* (23,9 %). Грамнегативні бактерії загалом складали 5,2 % від загальної кількості виділених мікроорганізмів.

Варто відмітити, що результатами дослідження доведено етіологічне значення умовно-патогенних мікроорганізмів *Kocuria spp.*, що колонізували слизові оболонки періімплантатної ділянки, у розвитку інфекційних ускладнень. Так, загальна частка клінічних ізолятів роду *Kocuria spp.* сягала 8,3% (рис. 3.1) [172].

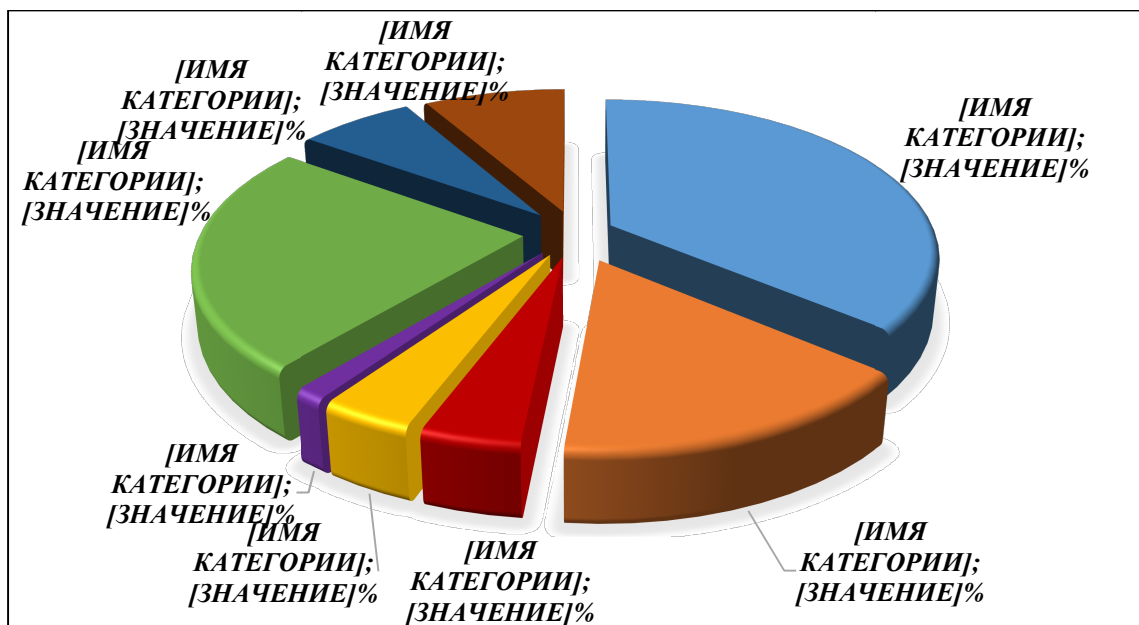


Рис. 3.1. Характеристика якісного та кількісного складу мікрофлори при інфекційно-запальних ускладненнях одонтоімплантації

Серед представників роду *Staphylococcus spp.* значну частку клінічних ізолятів становили *S. aureus* (43,8 %), які проявляли коагулазопозитивні властивості. Відповідно, на коагулазонегативні збудники припадало 56,2 % від загальної кількості стафілококів, основними серед яких виявилися *S. epidermidis*, *S. hominis* та *S. warneri* (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Характеристика видового складу мікрофлори періімплантатної ділянки в хворих ПiМ та ПiI

Види мікроорганізмів	Кількість	
	Абс.	%
1	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	49	15,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32	10,3
<i>Staphylococcus hominis</i>	9	2,9
<i>Staphylococcus warneri</i>	22	7,1
<i>Streptococcus sanguinis</i>	24	7,7

1	2	3
<i>Streptococcus mitis</i>	9	2,9
<i>Streptococcus salivarius</i>	8	2,5
<i>Streptococcus sobrinus</i>	7	2,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	4,2
<i>Acinetobacter spp.</i>	12	3,9
<i>Escherichia coli</i>	4	1,3
<i>Candida albicans</i>	74	23,9
<i>Enterococcus spp.</i>	21	6,8
<i>Kocuria kristinae</i>	18	5,8
<i>Kocuria rosae</i>	8	2,6
Всього	310	100

Встановлено, що серед стрептококів найбільш численними виявилися *S. sanguinis* (7,7%) та *S. mitis* (2,9%), що входять до складу стабілізуючої мікрофлори. Крім того, частка *S. salivarius*, які переважно виділяють з поверхонь м'яких тканин ротової порожнини, складала 2,3%. Доведено роль дріжджоподібних грибів *C. albicans* в активній колонізації тканин епітелію та біоматеріалів ортопедичних конструкцій пацієнтів. Клінічні ізоляти цього виду склали 23,9 % від загальної кількості мікроорганізмів, отриманих від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоїмплантації.

Інші грамозитивні кокоподібні мікроорганізми були виділені від пацієнтів з інфекційними ускладненнями одонтоїмплантації в незначній кількості. Так, *Enterococcus spp.*, *Kocuria kristinae* та *Kocuria rosae* ідентифікували у 6,8 %, 5,8 % та 2,6 % відповідно. Встановлено, що домінуючими серед грамнегативних бактерій були *P. aeruginosa* (4,2%) та представники *Acinetobacter spp.* (3,9%), в той час як частка *E. coli* складала лише 1,3%.

Отже, грамозитивні мікроорганізми родів *Staphylococcus* та *Streptococcus* превалюють у складі мікрофлори періімплантатної ділянки хворих ПіМ та Пі.

3.2. Динаміка зміни складу мікрофлори періімплантатної ділянки при інфекційно-запальних ускладненнях одонтоімплантації

Порушення мікробіоценозу ротової порожнини відіграє важливе патогенетичне значення у розвитку інфекційно-запальних захворювань. Його сталість підтримується імунною системою і залежить від низки несприятливих факторів, що знижують захисні механізми організму. Внаслідок змін кількісного та якісного складу мікрофлори, з переважанням певних груп збудників, реєструють зниження колонізаційної резистентності СОПР та заселення умовно-патогенних та патогенних збудників, не характерних для даного біотопу [173]. Показники динамічних змін мікробіоценозу ротової порожнини за умов інфекційних захворювань дозволяють оцінити ступінь інтенсивності захворювання, прогнозувати можливість виникнення ускладнень та ефективність протимікробного лікування.

Так, абсолютно закономірним є збільшення мікробного заселення слизових оболонок періімплантатної ділянки аеробною та факультативно-анаеробною мікрофлорою, порівняно зі здоровими особами. Дослідженнями доведено, що розвиток інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації супроводжувався збільшенням мікробного навантаження слизових оболонок періімплантатної ділянки, як за рахунок грампозитивних, так і грамнегативних збудників. Колонізація слизових оболонок навколо імплантату грампозитивними мікроорганізмами при ПіМ та ПІ перевищувала даний показник здорових осіб у 2,7 рази та 3,3 рази відповідно. Однак мікробна заселеність СОПР при ПІ та ПіМ достовірно не відрізнялись. У свою чергу, встановлено нижчі показники щільності заселення періімплантатної ділянки грамнегативними мікроорганізмами у всіх досліджуваних групах. У групі порівняння мікробне навантаження слизових оболонок сягало $(0,15 \pm 0,04)$ Іг, КУО/мл, а в пацієнтів з ПіМ – $(0,20 \pm 0,11)$ Іг, КУО/мл, достовірних відмінностей між якими не виявлено. Імовірно, це пов'язано з превалюванням грампозитивних збудників в складі

нормальної мікрофлори порожнини рота та серед бляшкоутворюючих бактерій. (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Кількісна характеристика загальної мікробної колонізації слизових оболонок періімплантатної ділянки, Ig, КУО/мл ($M \pm m$)

Показники	Група порівняння	ПіМ	ПІ
Колонізація грампозитивними мікроорганізмами	1,15±0,11	3,10±0,88*	3,82±1,37*
Колонізація грамнегативними мікроорганізмами	0,15±0,04	0,20±0,11	0,73±0,22** "

Примітка: * – вірогідність відмінностей показників при ПіМ та ПІ з показниками групи порівняння, $p < 0,05$; ** – вірогідність відмінностей показників при ПІ, порівняно з показниками при ПіМ, $p < 0,05$; " – вірогідність відмінностей показників при ПІ та групи порівняння, $p < 0,05$.

ПІ переважно асоціюють зі змінами якісного складу мікрофлори періімплантатної ділянки в бік грамнегативних мікроорганізмів. В наслідок цього показники загальної колонізації грамнегативними мікроорганізмами тканин навколо імплантату, при ПІ була в 4,9 рази більшою, ніж в групі порівняння, та у 3,7 рази – порівняно з заселеністю мікроорганізмами при ПіМ.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що за умов інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації достовірно збільшується мікробна заселеність періімплантатних тканин пацієнтів, порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$).

3.3. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації

Для визначення чутливості клінічних штамів роду *Staphylococcus spp.* до антибіотиків першочергово були обрані препарати, які мають основне клінічне значення в профілактиці інфекційно-запальних ускладнень в стоматології та рекомендовані наказом МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [161]. Оскільки маркером наявності пеніцилінзв'язуючого білка у стафілококів є стійкість до оксациліну та метициліну, клінічні штами, резистентні до оксациліну, вважали стійкими до усіх бета-лактамних антибактеріальних засобів.

За результатами досліджень виявлено, що 19 клінічних штамів *S. aureus* (38,78%) серед виділених від хворих на ПІМ та ПІІ (n=49) були стійкими до дії оксациліну. Помірну чутливість проявили близько 34,69% досліджуваних збудників. В свою чергу, лише 13 клінічних ізолятів *S. aureus* (26,53%) з 49 досліджених були чутливими до оксациліну, а, відповідно, вважалися чутливими до всіх бета-лактамів [174 – 177].

Для визначення чутливості штамів *S. aureus* до аміноглікозидів був обраний гентаміцин, відповідно до вищевказаного наказу МОЗ України, згідно якого стійкі до гентаміцину збудники вважали резистентними до всіх антибіотиків цієї групи. Встановлено, що серед досліджуваних клінічних ізолятів *S. aureus* чутливими до дії аміноглікозидів були тільки 20,41 % штамів, а 26,53 % володіли помірно стійкими властивостями. Резистентність до гентаміцину визначали у 53,06 % досліджуваних культур золотистого стафілококу.

Найвищу чутливість штами *S. aureus* проявили до фторованих хінолонів II та III покоління (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Так, не було виявлено жодного штаму *S. aureus*, резистентного до їх дії. Частка чутливих ізолятів до ципрофлоксацину сягала 85,71 %, до дії левофлоксацину – 93,88 %. Закономірності перехресної резистентності *S. aureus* до макролідів та лінкозамідів оцінювали за показниками чутливості штамів до даних антибіотиків. Виявили, що лише 8,16 % досліджуваних штамів золотистого стафілококу були чутливими до еритроміцину, при чому частки помірно стійких та резистентних збудників до

даного антибактеріального препарату (АБП) сягали 48,98 % та 42,86 % відповідно. Більше половини клінічних штамів *S. aureus* були резистентними до лінкозамідів, а саме: серед 49 клінічних ізолятів 31 штамп (63,27%) був стійким до лінкоміцину і 32 (65,30%) – до кліндаміцину (рис. 3.2).

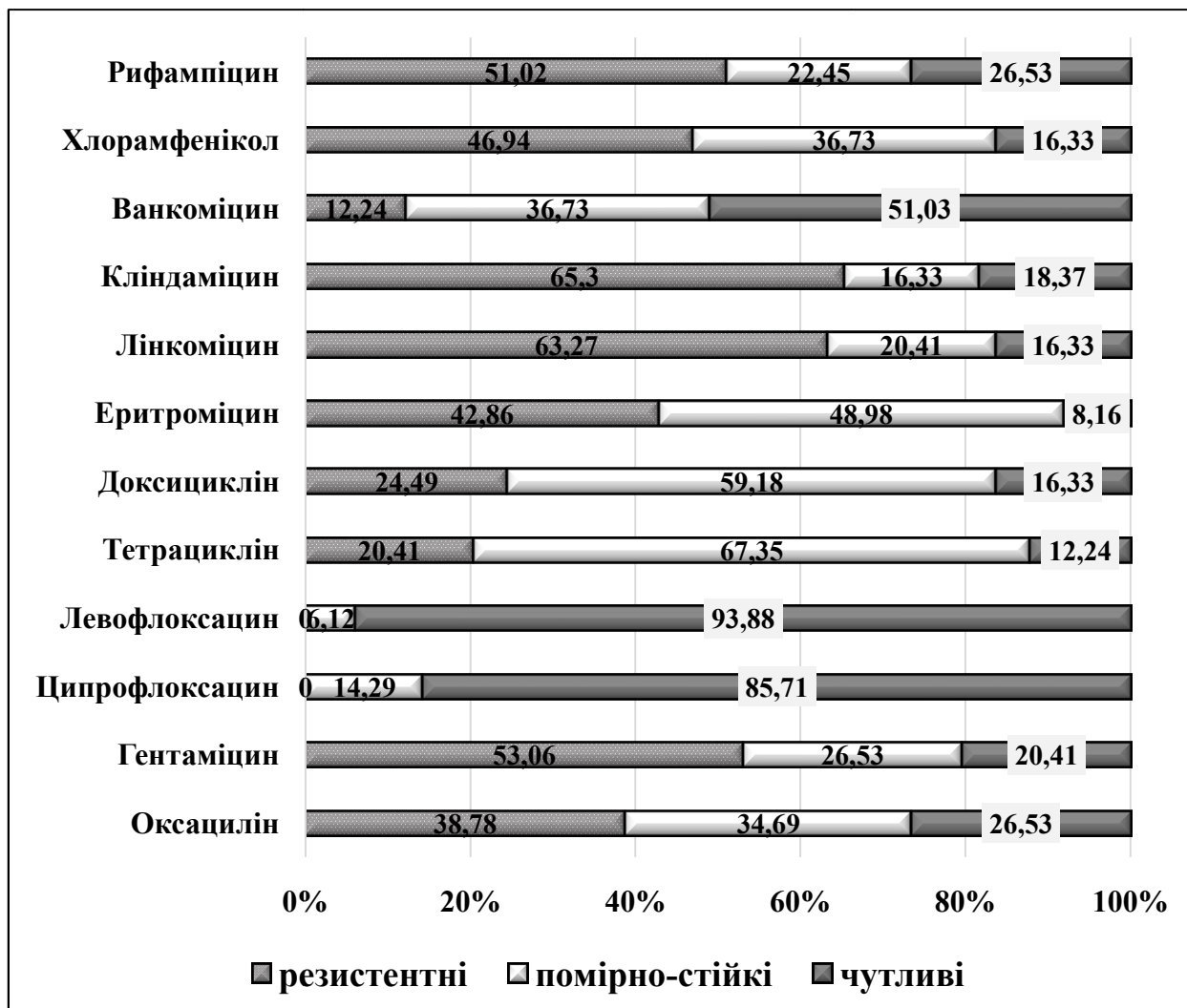


Рис. 3.2. Чутливість клінічних штамів *S. aureus* (n=49) до антибіотиків (%)

Низьким був відсоток чутливих збудників до лінкоміцину (16,33%), кліндаміцину (18,37%). Ванкоміцин проявив потужні антибактеріальні властивості щодо клінічних штамів *S. aureus*. Більше половини досліджуваних збудників (51,03%) були чутливими до його дії, при чому резистентними були лише 12,24 %.

АБП тетрациклінового ряду (тетрациклін, доксициклін) не проявили значущої активності щодо клінічних штамів *S. aureus*, не зважаючи на не високий відсоток резистентних виаріантів (20,41% та 24,49% відповідно). Високою була кількість помірно стійких ізолятів *S. aureus* до тетрацикліну (67,35 %) та доксицикліну (59,18%). Чутливими до тетрацикліну були лише 6 штамів *S. aureus* (12,24%), а до доксицикліну – 8 (16,33%).

Природний антибіотик хлорамфенікол поступався за активністю щодо штамів *S. aureus* бета-лактамам. Так, чутливими до дії даного АБП виявилось 16,33 % ізолятів, при чому близько половини серед них (46,94 %) були резистентними до хлорамфеніколу. В свою чергу, рифампіцин майже не поступався у дії щодо збудників *S. aureus*, порівняно з оксациліном. Чутливість до даних АБП проявила однакова кількість клінічних ізолятів (n=13), тобто 26,53 %. Однак, помірно-чутливими до дії рифампіцину були 11 штамів (22,45 %), що у 1,55 разів менше, ніж відсоток помірно стійких штамів до оксациліну. Це збільшувало частку резистентних *S. aureus* до дії рифампіцину, яка сягала 51,02 %.

Коагулазонегативні стафілококи, виділені від хворих на ПіМ та ПіІІ (n=63), виявили дещо іншу чутливість до АБП (рис. 3.8). Доведено, що кількість резистентних до оксациліну штамів серед них складала 16 (25,40%) і була на 13,38 % меншою, порівняно з кількістю коагулазопозитивних оксацилінорезистентних штамів. Серед коагулазонегативних стафілококів чутливими до бета-лактамінів були 44,44 % клінічних ізолятів. В свою чергу, чутливість коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus spp.* до аміноглікозидів та фторхінолонів майже не відрізнялася від чутливості штамів *S. aureus* (рис. 3.3).

Частка резистентних до гентаміцину штамів коагулазонегативних стафілококів перевищувала половину загальної кількості (52,38 %). Чутливими та помірно стійкими до дії аміноглікозидів були 17,46 % та 30,16 % коагулазонегативних клінічних штамів відповідно. Серед 63 досліджуваних збудників лише 4 штами *S. warneri* проявляли резистентність до дії фторхінолонів ПіІ та ПіІІ покоління. Помірну чутливість щодо ципрофлоксацину виявили 8

клінічних ізолятів (12,70 %), яким не характерна коагулазна активність. Відсоток чутливих до дії даного АБП збудників становив 80,95 %. Найбільшу активність щодо досліджуваних коагулазонегативних стафілококів встановлено у левофлоксацину. Так, кількість чутливих до нього збудників даного виду сягала 84,13 %.

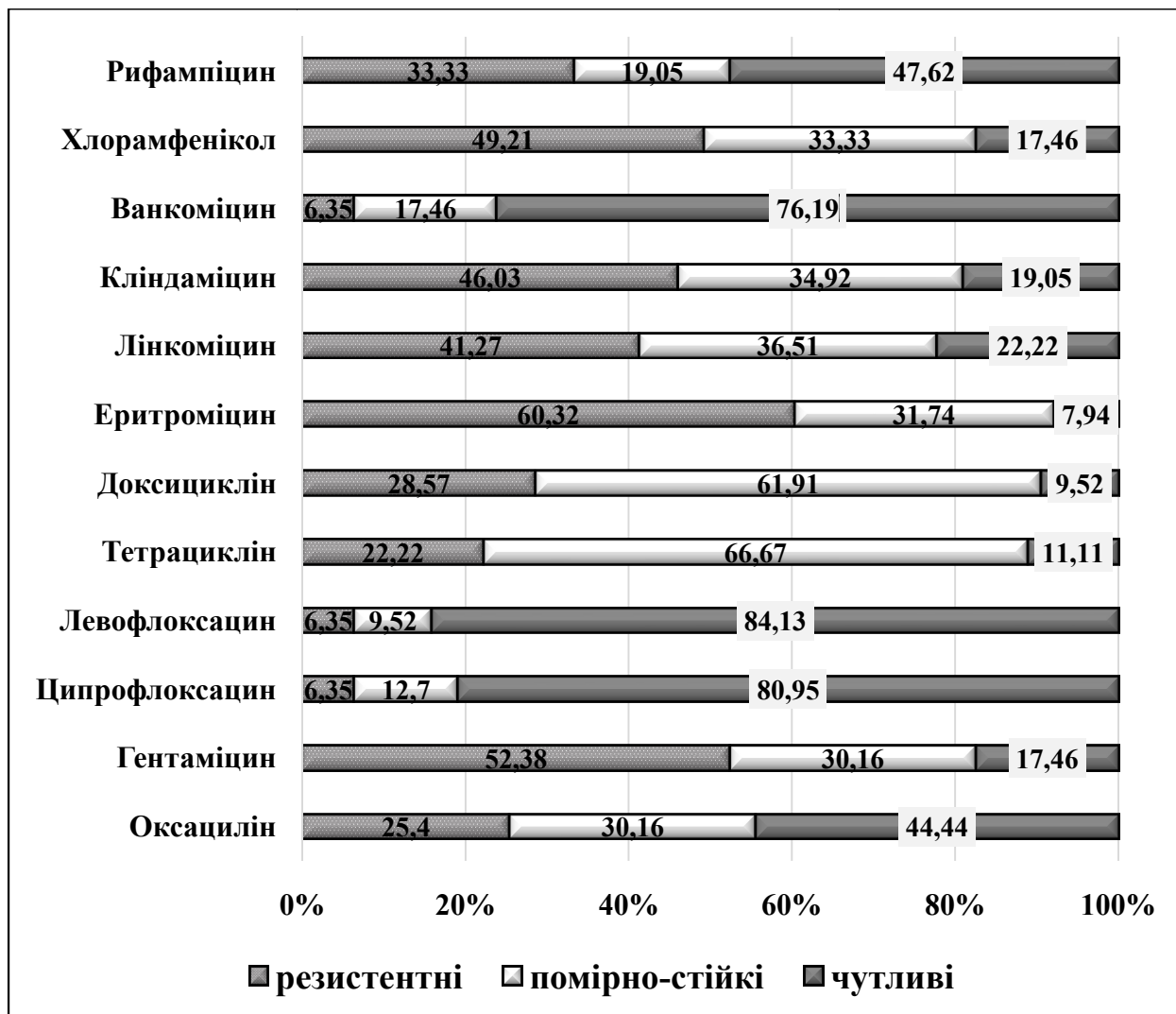


Рис. 3.3. Чутливість клінічних штамів коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus* (n=63) до антимікробних препаратів (%)

В результаті досліджень серед коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus spp.* визначено вищу резистентність до макролідів в порівнянні з коагулазопозитивними стафілококами. Серед 63 коагулазонегативних клінічних ізолятів 38 (60,32 %) були стійкими до еритроміцину. Варто відмітити, що зі збільшенням серед коагулазонегативних штамів кількості резистентних до

макролідів, порівняно з коагулазопозитивними, відсоток чутливих представників майже не відрізнявся. Коагулазонегативні стафілококи володіли низькою чутливістю до еритроміцину (7,94 %). На противагу цьому, серед стафілококів, що не проявляли коагулазної активності, до лінкозамідів встановлено меншу резистентність в порівнянні зі *S. aureus*. Так, кількість стійких до лінкоміцину та кліндаміцину клінічних ізолятів коагулазонегативних стафілококів становила 26 (41,27%) та 29 (46,03%) штамів відповідно. Частка чутливих до лінкоміцину збудників коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus spp.* складала 22,22 %, що у 1,4 рази, ніж в *S. aureus*.

Високі антибактеріальні властивості щодо коагулазонегативних стафілококів проявив АБП групи глікопептидів – ванкоміцин, кількість чутливих до нього штамів серед 63 досліджуваних становила 48 (76,19%), при чому клінічні ізоляти *S. epidermidis* проявили абсолютну чутливість (100%). Резистентність до ванкоміцину серед коагулазонегативних стафілококів (6,35%) майже вдвічі була меншою, порівняно зі стійкістю коагулазопозитивних штамів.

Встановлено нижчу активність тетрациклінів щодо коагулазонегативних стафілококів, в порівнянні з їх активністю щодо коагулазопозитивних штамів. Переважну більшість серед досліджуваних збудників складала ізоляти, помірно стійкі до тетрацикліну (66,67 %) та доксицикліну (61,91 %). Чутливість до тетрацикліну проявило лише 7 штамів, до доксицикліну – 6 штамів.

Дослідженнями встановлено, що чутливість коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus spp.* до рифампіцину не перевищувала 47,62 %. Резистентність до даного АБП визначили серед 21 клінічного штаму коагулазонегативних збудників (33,33 %). В свою чергу, хлорамфенікол не проявив значущих антибактеріальних властивостей щодо коагулазонегативних стафілококів, чутливими до його дії були лише 17,46 % *Staphylococcus spp.* і майже половина серед них були резистентними (49,21 %).

Представники роду *Streptococcus spp.*, які колонізували періімплантатну ділянку за умов інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації, у 75,0 % випадків проявляли стійкість до дії ампіциліну, що згідно методичних вказівок

«Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» дозволило вважати їх резистентними до бета-лактамів (рис. 3.4). Кількість помірно стійких та чутливих до даного АБП збудників були рівними і складала 6 клінічних ізолятів (12,5 %). Більше половини досліджуваних клінічних штамів роду *Streptococcus spp.* були стійкими до цефалоспоринів III покоління (цефотаксим – 62,5%, цефтриаксон – 58,34%). Чутливість стрептококів до АБП цефалоспоринового ряду визначали дещо вищою, в порівнянні з чутливістю до ампіциліну, проте всеодно залишалася незначною. Так, 8 клінічних ізолятів (16,67%) були чутливими до цефотаксиму, 10 ізолятів (20,83%) – до цефтриаксону.

Доведено, що найменшою активністю щодо *Streptococcus spp.* володіли фторхінолони II покоління. Серед стрептококів, що були виділені за умов ПІМ та ПІІ, не виявлено жодного чутливого штаму до офлоксацину. Лише 6 клінічних ізолятів (12,5%) проявляли помірну чутливість до його дії, а 42 штами (87,5%) з 48 досліджуваних були резистентними. У свою чергу, фторовані хінолони III та IV покоління проявили кращі антибактеріальні властивості щодо представників *Streptococcus spp.* Частка стійких клінічних штамів до левофлоксацину досягала 14,58 %, але відсоток чутливих стрептококів не перевищував 20,84%. Гатіфлоксацин проявив найбільшу активність щодо досліджуваних клінічних штамів *Streptococcus spp.* Переважна більшість збудників (85,42%) була чутливою до його дії, в той час як частка резистентних (6,25%) виявилася найменшою серед усіх АБП.

Тетрацикліни, макроліди та лінкозаміди не проявили високих антибактеріальних властивостей щодо клінічних штамів *Streptococcus spp.*, порівняно з фторхінолонами та бета-лактамами. Кількість чутливих до тетрацикліну збудників складала 8,33%, до еритроміцину – 4,17%. В дослідженні серед *Streptococcus spp.* не виявлено жодного штаму чутливого до кліндаміцину. Стрептококи, виділені в ході досліджень зі слизових оболонок ротової порожнини, були резистентними до ванкоміцину (35,42 %), при чому частка чутливих стрептококів до його дії виявили рівною кількості стійких збудників.

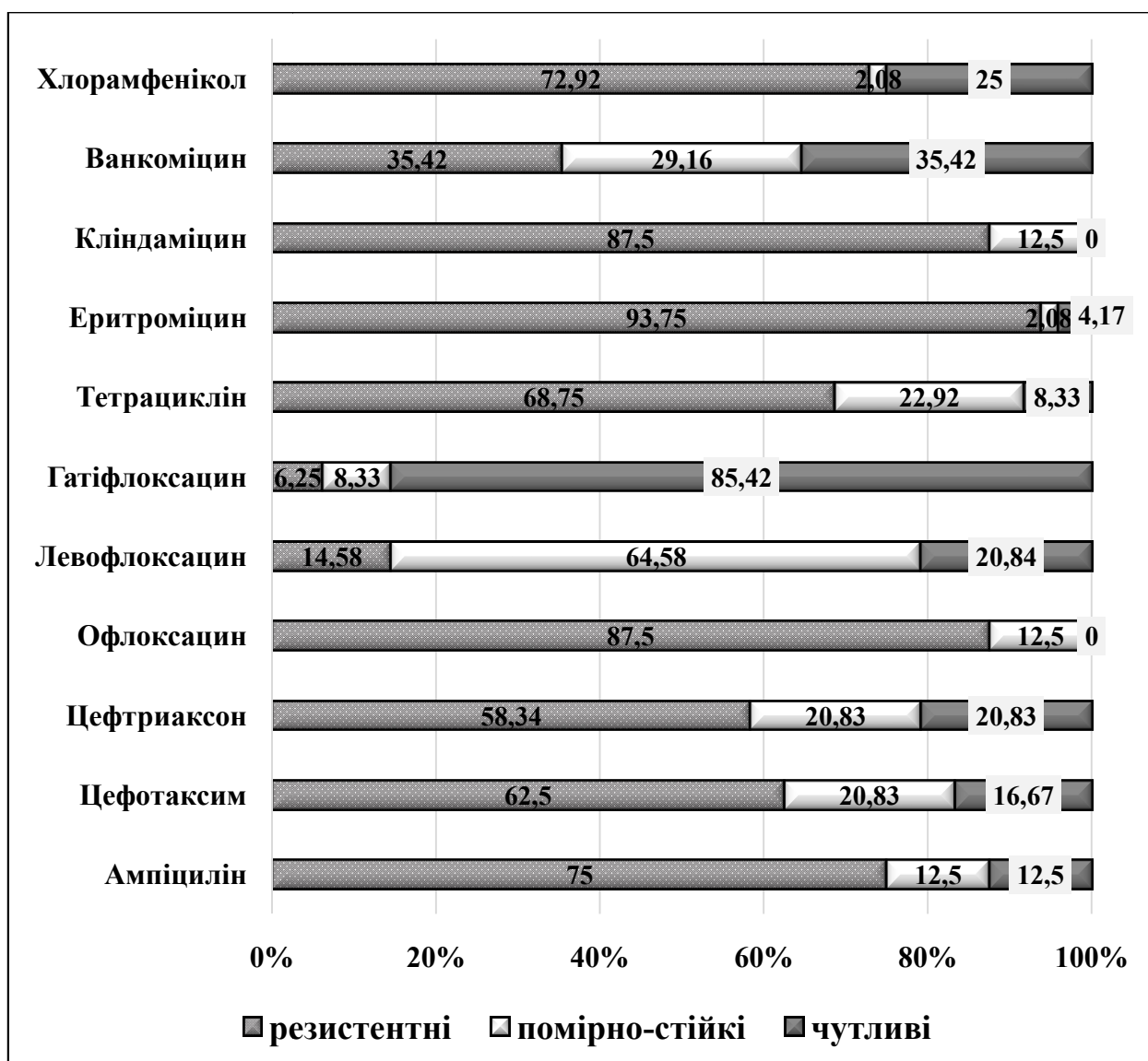


Рис. 3.4. Чутливість клінічних штамів *Streptococcus spp.* (n=48) до антимікробних препаратів (%)

Встановлено значну кількість стійких клінічних штамів *Streptococcus spp.* до хлорамфеніколу (72,92%). Кількість чутливих стрептококів до даного АБП перевищувала кількість чутливих штамів до бета-лактамів, тетрациклінів, макролідів та деяких лінкозамідів. Загалом, серед 48 досліджуваних клінічних ізолятів роду *Streptococcus spp.* 12 штамів (25,0%) були чутливими до хлорамфеніколу.

Визначення чутливості неферментуючих грамнегативних бактерій (НФГНБ) проводили до препаратів першого ряду та додаткових препаратів, рекомендованих наказом №167 МОЗ України. Встановлено, що серед АБП

першого ряду найвищою активністю щодо представників *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.* володіли карбапенемами – іміпенем та меропенем. Визначили, що клінічні ізоляти НФГНБ були чутливими до іміпенему (76,0 %) та меропенему (68,0 %). Кількість стійких НФГНБ до обох АБП були однаковими і становили лише 3 штами (12,0 %). Перехресної резистентності між ними не виявлено (рис. 3.5).

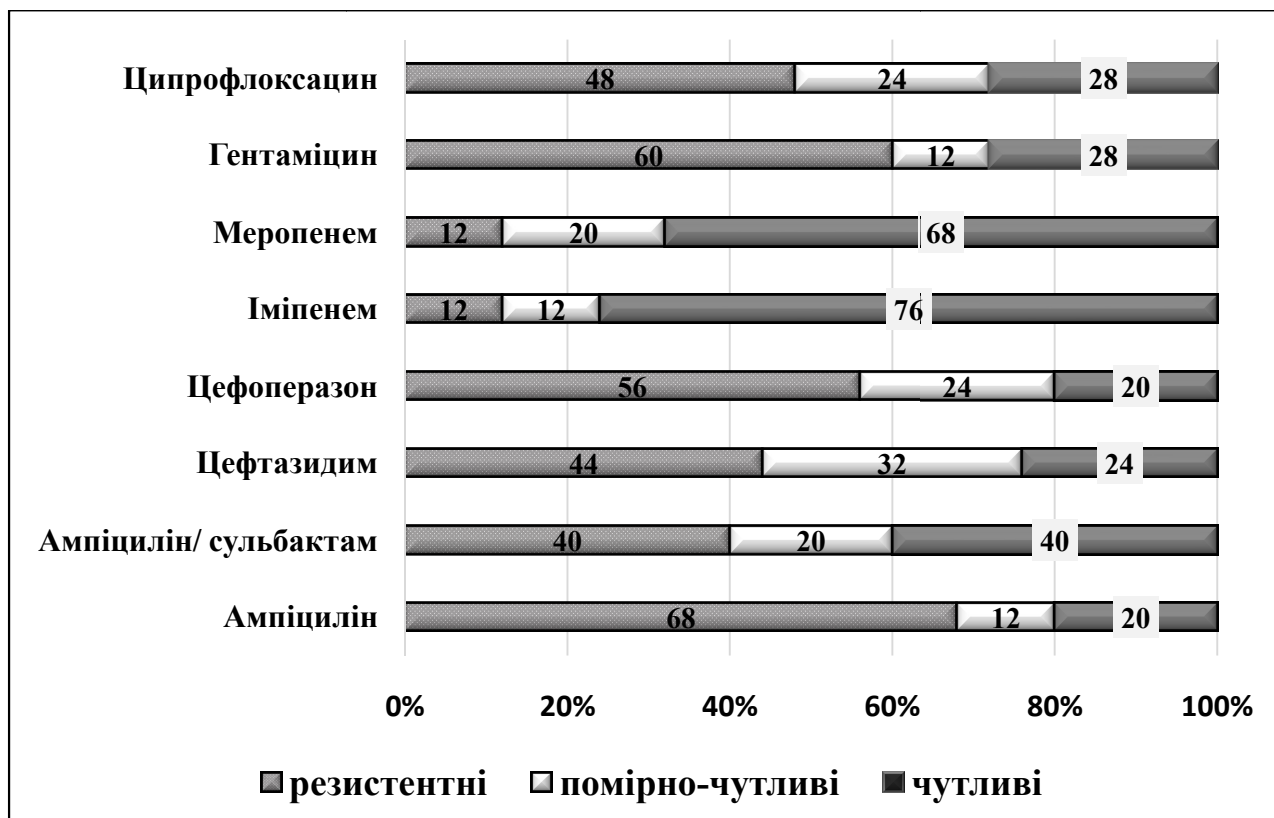


Рис. 3.5. Чутливість клінічних штамів неферментуючих грамнегативних бактерій (n=25) до антимікробних препаратів (%)

Варто відмітити значущий рівень резистентності НФГНБ до бета-лактамного антибіотика цефтазидиму, який використовують у лікуванні інфекцій, спричинених даними збудниками. Близько 44,0 % досліджуваних штамів були стійкими до даного АБП, серед них більшість була представлена *P. aeruginosa* (32,0 %). Кількість чутливих до цефтазидиму НФГНБ складала 6 (24,0%) штамів, серед 25 досліджуваних.

Подібну активність щодо представників родів *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.* проявили препарати першого ряду гентаміцин та ципрофлоксацин. Чутливість до них визначали у 28,0 % НФГНБ. Проте, кількість резистентних штамів до аміноглікозиду (60,0%) перевищувала кількість стійких до фторованого хінолону штамів (48,0%).

Варто відмітити значущий рівень резистентності НФГНБ до бета-лактамного антибіотика цефтазидиму, який використовують у лікуванні інфекцій, спричинених даними збудниками. Близько 44,0 % досліджуваних штамів були стійкими до даного АБП, серед них більшість була представлена *P. aeruginosa* (32,0 %). Кількість чутливих до цефтазидиму НФГНБ складала 6 (24,0%) штамів, серед 25 досліджуваних.

Подібну активність щодо представників родів *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.* проявили препарати першого ряду гентаміцин та ципрофлоксацин. Чутливість до них визначали у 28,0 % НФГНБ. Проте, кількість резистентних штамів до аміноглікозиду (60,0%) перевищувала кількість стійких до фторованого хінолону штамів (48,0%).

У зв'язку зі стрімким розвитком резистентності НФГНБ до АБП першого ряду рекомендовано проводити визначення їх чутливості до певного переліку додаткових препаратів, серед яких найбільшу активність виявив ампіцилін/сульбактам. Чутливими до нього було 40,0% клінічних ізолятів, при чому 28,0% склали штами *Acinetobacter spp.* Варто відмітити, що кількість резистентних та чутливих до ампіциліну/сульбактаму штамів НФГНБ була однаковою (40,0%). Низьку чутливість визначали НФГНБ і до цефалоспоринів III покоління. Більше половини досліджуваних штамів (56,0 %) були резистентними до цефоперазону при наявності лише 5 чутливих штамів (20,0 %).

Встановлено, що умовно-патогенні мікроорганізми роду *Kocuria*, які колонізували періімплантатні ділянки хворих на інфекційно-запальні ускладнення одонтоімплантації, проявляли оксацилінорезистентні властивості (23,08 %). Кількість кокурій, чутливих до даного АБП, становила 26,92 %. Клінічні штами *Kocuria spp.* не проявили високої чутливості до аміноглікозидів. Так, чутливими

до гентаміцину були лише 4 ізоляти (15,39 %), а резистентними до даного АБП – 7 штамів (26,92 %). Значна частина кокурій (57,69%), виділених від хворих, склали частину помірно резистентних клінічних штамів (рис. 3.6).

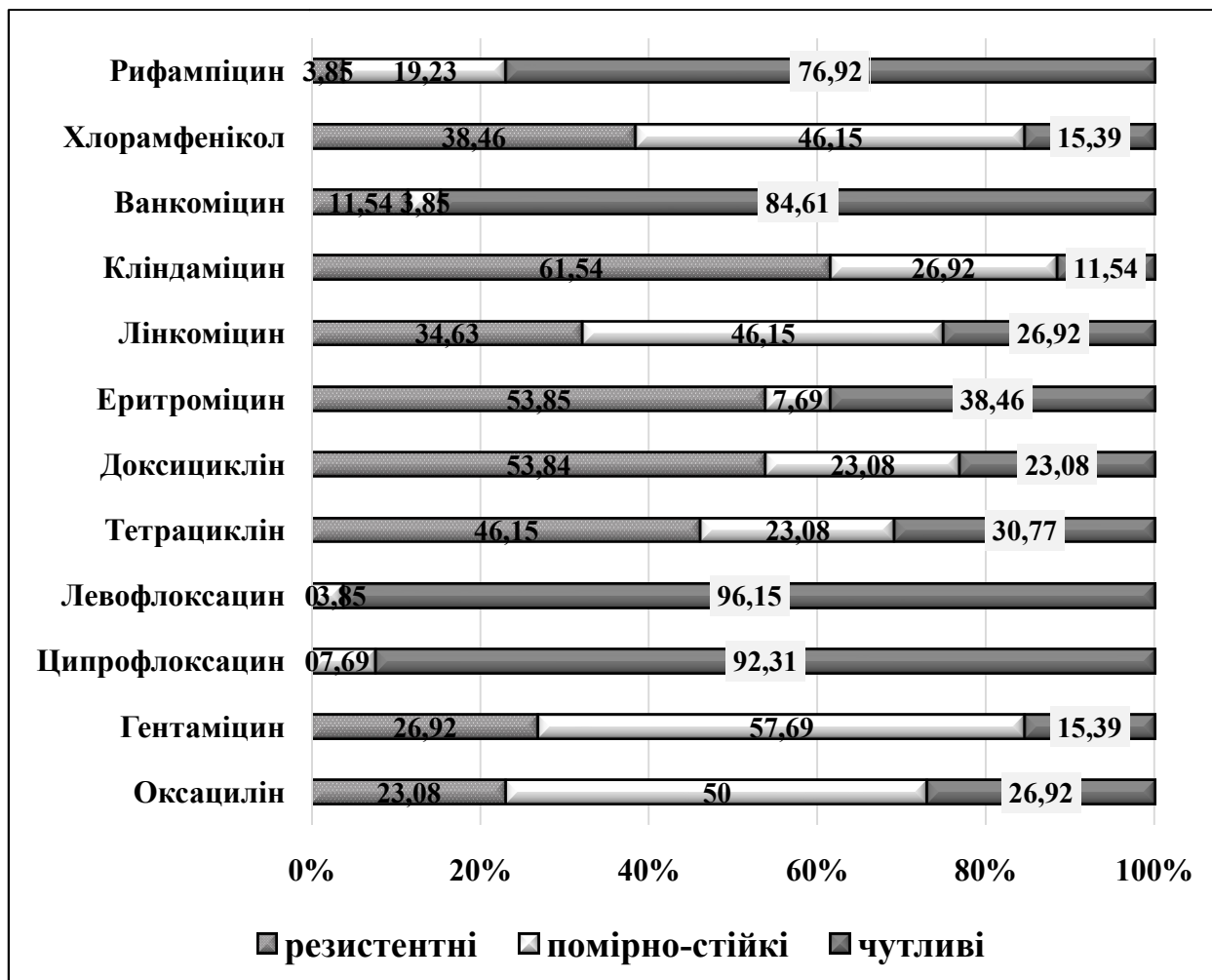


Рис. 3.6. Чутливість клінічних штамів *Kocuria spp.* (n=26) до антимікробних препаратів (%)

В ході досліджень встановлено, що, подібно до представників роду *Staphylococcus spp.*, штами *Kocuria spp.* проявляли найвищу чутливість до фторхінолонів II та III покоління (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Частка чутливих до ципрофлоксацину збудників складала 92,31%, до левофлоксацину – 96,15 %. Варто відмітити, що резистентності до даних препаратів серед кокурій не виявлено.

Безумовно, тетрациклін та доксициклін проявили подібні антибактеріальні властивості щодо клінічних штамів *Kocuria spp.* Частка стійких ізолятів до АБП тетрациклінового ряду наближалась до 50 % і вище. Так, встановлено резистентність клінічних штамів *Kocuria spp.* до тетрацикліну (46,15 %) та доксицикліну (53,84 %). Проте, відсоток чутливих штамів до тетрацикліну (30,77 %) перевищував відсоток чутливих збудників до оксациліну у 1,4 рази.

Макроліди проявили більшу активність щодо *Kocuria spp.*, порівняно зі *Staphylococcus spp.*, оскільки чутливими до еритроміцину були 38,46 % кокурій. Однак 53,85 % все ж сформували стійкість до даного АБП. Не дивлячись на часту перехресну резистентність між макролідами та аміноглікозидами, результати дослідження чутливості *Kocuria spp.* до лінкоміцину та кліндаміцину дещо відрізнялися. Кількість помірно стійких до лінкоміцину мікроорганізмів була близько 46,15 % (12 штамів) і чутливих – 7 штамів (26,92 %), що дорівнювало кількості чутливих ізолятів до оксациліну. Стійкість до лінкоміцину була встановлена у 9 збудників роду *Kocuria* (34,62 %). Кліндаміцин проявив найменшу активність щодо кокурій. Частка резистентних до нього штамів сягала 61,54 %, що встановлена як найвища резистентність *Kocuria spp.* серед всіх АБП. В свою чергу, частка чутливих ізолятів виявилася найменшою (11,54%), порівняно з АБП, яких використовували у дослідженні.

До глікопептидів стійкість сформували лише 3 штами *Kocuria spp.* (11,54 %) серед 26 досліджених. До ванкоміцину чутливими було близько 84,51 % клінічних штамів. Хлорамфенікол поступався своєю протимікробною активністю щодо кокурій більшості АБП, окрім кліндаміцину. Чутливість до нього проявили лише 15,39 % ізолятів, а резистентність – 38,46%.

Високими антибактеріальними властивостями щодо *Kocuria spp.* володіє рифампіцин. Чутливість до даного АБП проявило 76,92 % мікроорганізмів цього роду, 19,23 % біли помірно-стійкими. Резистентність до рифампіцину виявили лише в одного клінічного ізоляту.

В свою чергу, більшість дріжджоподібних грибів роду *Candida*, які отримані від хворих на ПІМ та ПІ, були чутливими до протигрибкових засобів

полієового ряду. Чутливість до ністатину проявили 55,41 % клінічних штамів, в той час як чутливими до амфотерицину В були 39,19 % збудників. У клінічних штамів *Candida spp.* визначали резистентність до даних антимікотиків більше ніж у 30 % випадків. Значна частина клінічних штамів *Candida spp.* були стійкими до ністатину (39,19 %), амфотерицину В (37,84 %; рис. 3.7).

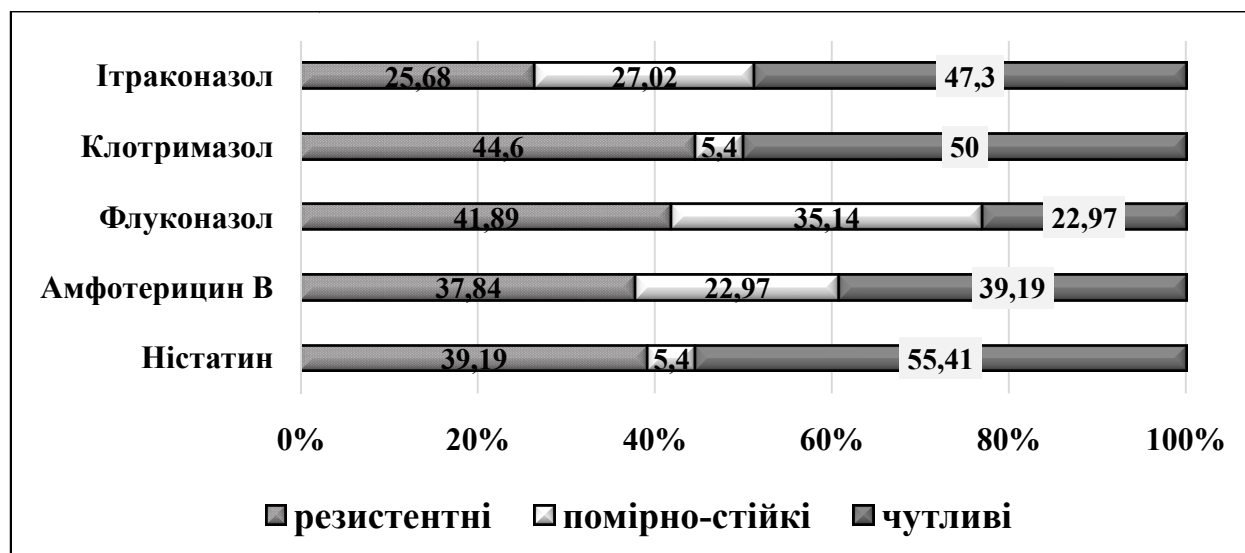


Рис. 3.7. Чутливість клінічних штамів *Candida spp.* (n=74) до протигрибкових препаратів (%)

Синтетичні препарати групи азолів проявили дещо кращі протигрибкові властивості за виключенням флуконазолу. Резистентними до нього були 31 клінічний штам (41,89%) при досить низькій чутливості (22,97%). Встановлено, що половина клінічних ізолятів роду *Candida* були чутливими до клотримазолу, однак частка стійких представників сягала 44,6 %. Дослідженнями встановлено не високу чутливість *Candida spp.* до ітраконазолу (47,3%). Резистентність до ітраконазолу встановили у 19 клінічних штамів кандид (25,68 %).

Отже, грампозитивні збудники зберігають найвищу чутливість до фторхінолонів II та III покоління, грамнегативні – до карбапенемів. Найвищу активність щодо грибів роду *Candida* виявив ністатин.

3.4. Чутливість клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації, до антисептиків

Останнім часом на вітчизняному фармакологічному ринку добре себе зарекомендували антисептики з групи четвертинних амонієвих сполук на основі декаметоксину (декасан, горостен). Дослідженнями доведено їх високу протимікробну дію на умовно-патогенні аеробні та факультативно-анаеробні бактерії і гриби, які були виділені від хворих з ПіМ та ПІ [178 – 182].

Встановлено бактеріостатичну дію декасану на клінічні штами *S. aureus* (n=49) у присутності $0,91 \pm 0,49$ мкг/мл, а його МБЦК щодо означених збудників складала $1,64 \pm 0,73$ мкг/мл. За бактеріостатичними та бактерицидними властивостями щодо клінічних штамів золотистого стафілококу горостен майже не відрізнялися від декасану (МІК – $0,95 \pm 0,51$ мкг/мл; МБЦК – $1,34 \pm 0,68$ мкг/мл; $p > 0,05$). Встановлено, що ХГ проявив значно нижчу активність щодо *S. aureus*. Так, бактеріостатична дія ХГ на досліджувані клінічні ізоляти даного збудника визначали у присутності (МІК $2,28 \pm 1,19$ мкг/мл) була меншою, ніж в декасану (в 2,5 разів) та горостену (в 2,4 рази). Подібну тенденцію визначали для бактерицидних властивостей ХГ (МБЦК – $3,66 \pm 1,88$ мкг/мл), які були достовірно нижчими, порівняно з антисептиками на основі ДКМ (рис. 3.8).

Чутливість антисептичних препаратів коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus spp.* була подібною до чутливості коагулазопозитивних штамів. Клінічні ізоляти були чутливі до антисептиків на основі ДКМ у більшій мірі, порівняно з ХГ (рис. 3.9). Пригнічення росту коагулазонегативних стафілококів спостерігали в присутності декасану ($1,09 \pm 0,65$ мкг/мл), горостену ($1,11 \pm 0,72$ мкг/мл). В свою чергу, МІК ХГ ($1,97 \pm 0,92$ мкг/мл) була вищою за МІК антисептиків декаметоксину, при чому цей показник ХГ в 2,5 рази достовірно перевищував МІК горостену.

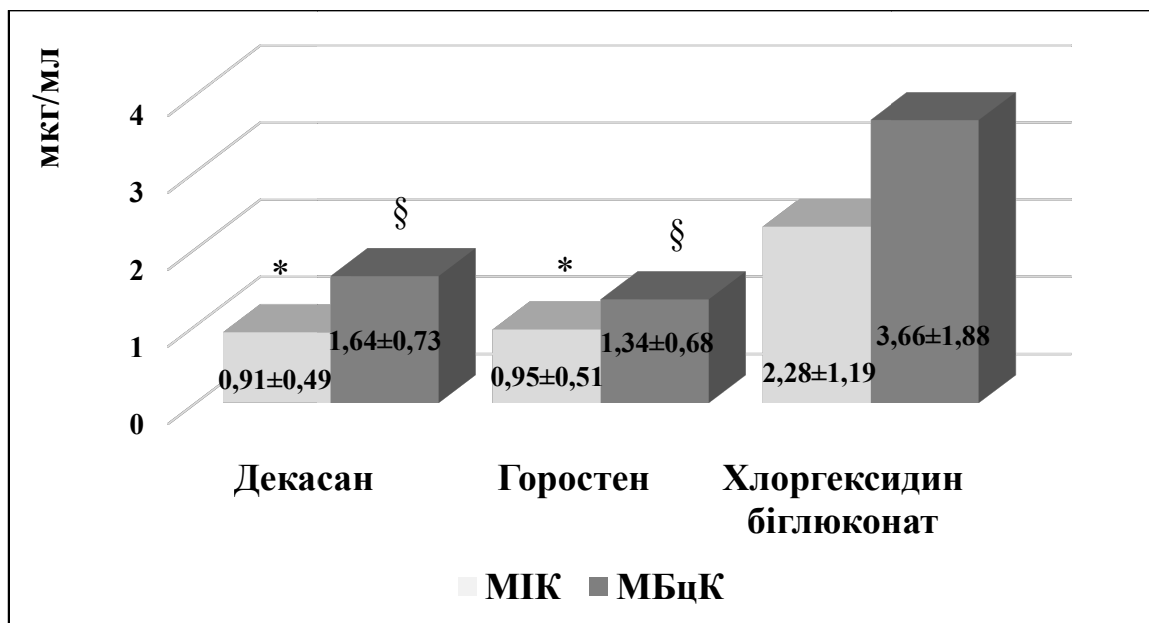


Рис. 3.8. Чутливість клінічних штамів *S. aureus* (n=49) до антисептичних препаратів (* - достовірність різниці показників МІК декасану, горостену до показників МІК хлоргексидину біглюконату, $p < 0,05$; § - достовірність різниці показників МБцК декасану, горостену до показників МБцК хлоргексидину біглюконату, $p < 0,05$); $M \pm m$

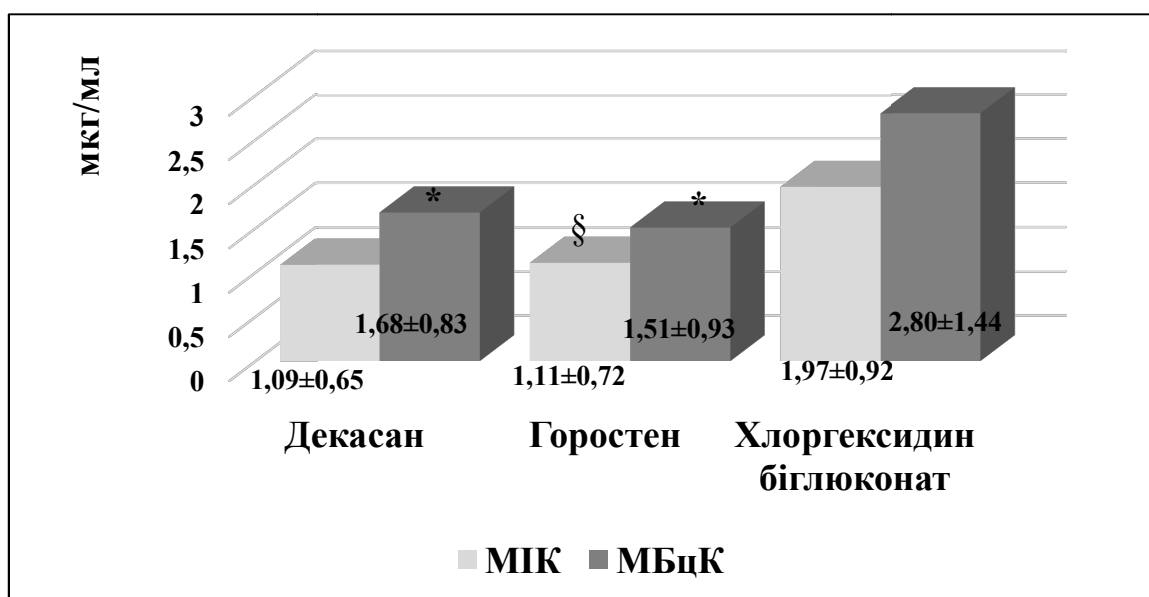


Рис. 3.9. Чутливість клінічних штамів коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus* (n=63) до антисептичних препаратів (§ - достовірність різниці показників МІК горостену до показників МІК хлоргексидину біглюконату, $p < 0,05$; * - достовірність різниці показників МБцК декасану, горостену до показників МБцК хлоргексидину біглюконату, $p < 0,05$); $M \pm m$

Крім того, горостен чинив найкращу бактерицидну дію щодо коагулазонегативних штамів *Staphylococcus spp.*, в порівнянні з іншими антисептиками, які були використані у дослідженні. Його МБцК для коагулазонегативних стафілококів складала (1,51±0,93) мкг/мл. МБцК декасану (1,68±0,83 мкг/мл) була недостовірно вищою, ніж в горостену. Найменшою активністю серед досліджуваних антисептиків щодо коагулазонегативних збудників роду *Staphylococcus spp.* володів ХГ. Його МБцК щодо даних ізолятів становила (2,80±1,44 мкг/мл) і достовірно перевищувала МБцК горостену та декасану у 1,85 разів та 1,67 разів відповідно.

Чутливість різних видів коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus spp.* представлена у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Чутливість клінічних штамів коагулазонегативних представників роду *Staphylococcus* (n=63) до антисептичних препаратів, мкг/мл, M±m

Мікроорганізм	n	Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
		МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК
<i>S. epidermidis</i>	32	0,93±0,55*	1,34±0,71	1,09±0,72	1,39±0,91	1,98±0,96	2,80±1,45
<i>S. hominis</i>	9	1,11±0,65	1,60±0,68	0,87±0,53	1,44±0,89	1,57±0,51	2,71±1,06
<i>S. warneri</i>	22	1,33±0,68	2,20±1,04	1,25±0,80	1,73±0,93	2,13±1,16	2,84±1,58

Примітка. *– достовірність різниці показників МІК декасану до показників МІК хлоргексидину біглюконату, $p < 0,05$; **– в перерахунку на основну діючу речовину.

Найвищу активність щодо клінічних штамів *Streptococcus spp.* проявив горостен, про що свідчили його МІК (1,18±0,72 мкг/мл) та МБцК (1,64±0,92 мкг/мл) були найнижчими у порівнянні з декасаном та ХГ. Проте, результати не мали достовірної різниці ($p < 0,05$). Спостерігали ефективне пригнічення росту

стрептококів, які колонізували слизові оболонки ротової порожнини, при застосуванні декасану ($1,44 \pm 0,72$ мкг/мл) (рис. 3.10).

У декасану встановлено високі бактерицидні властивості щодо даних збудників (МБцК – $2,32 \pm 1,23$ мкг/мл). Клінічні ізоляти *Streptococcus spp.* були найменш чутливими до ХГ. Оскільки його МІК ($1,65 \pm 0,88$ мкг/мл) в 1,65 разів перевищувала цей показник у горостену та в 1,14 разів – МІК декасану. ХГ проявляв бактерицидну дію на досліджувані штами *Streptococcus spp.* в присутності ($2,55 \pm 1,34$) мкг/мл.

Чутливість клінічних штамів *Streptococcus spp.* до антисептиків, що використовувалася у дослідженні, представлена у табл. 3.4.

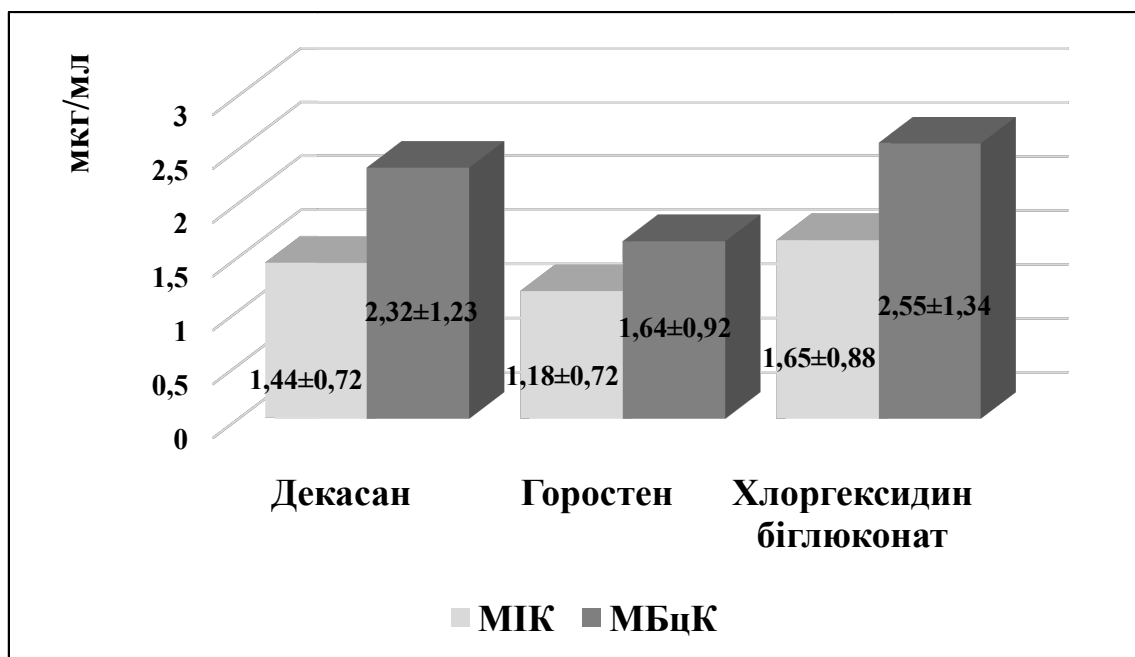


Рис. 3.10. Чутливість клінічних штамів *Streptococcus spp.* (n=48) до антисептичних препаратів; $M \pm m$

Чутливість клінічних штамів *Streptococcus spp.* (n=48) до антисептичних препаратів, мкг/мл, M±m

Мікроорганізм	n	Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
		МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>S. sanguinis</i>	24	1,51±0,83	2,46±1,39	1,26±0,80	1,77±1,03	1,82±0,96	2,74±1,52
<i>S. mitis</i>	9	1,17±0,61	2,08±0,93	1,11±0,56	1,35±0,66	1,57±0,85	2,28±1,08
<i>S. salivarius</i>	8	1,12±0,44	1,76±0,68	0,85±0,58	1,13±0,62	1,28±0,82	1,95±0,98
<i>S. sobrinus</i>	7	1,90±0,70	2,79±1,28	1,39±0,64	2,16±0,99	1,60±0,50	2,93±1,11

Примітка: ** – в перерахунку на основну діючу речовину.

Найбільшу чутливість до антисептичних засобів встановлено в умовно-патогенних мікроорганізмів роду *Kocuria*. Пригнічення росту кокурій спостерігали у присутності $0,74 \pm 0,29$ мкг/мл декасану, його бактеріостатичну дію щодо даних клінічних штамів – у концентрації $1,25 \pm 0,50$ мкг/мл. Горостен виявив подібну активність з МІК $0,75 \pm 0,36$ мкг/мл, МБцК $1,22 \pm 0,51$ мкг/мл. Дані показники ХГ щодо клінічних ізолятів роду *Kocuria spp.* були недостовірно вищими, порівняно з антисептиками на основі декаметоксину (рис. 3.11).

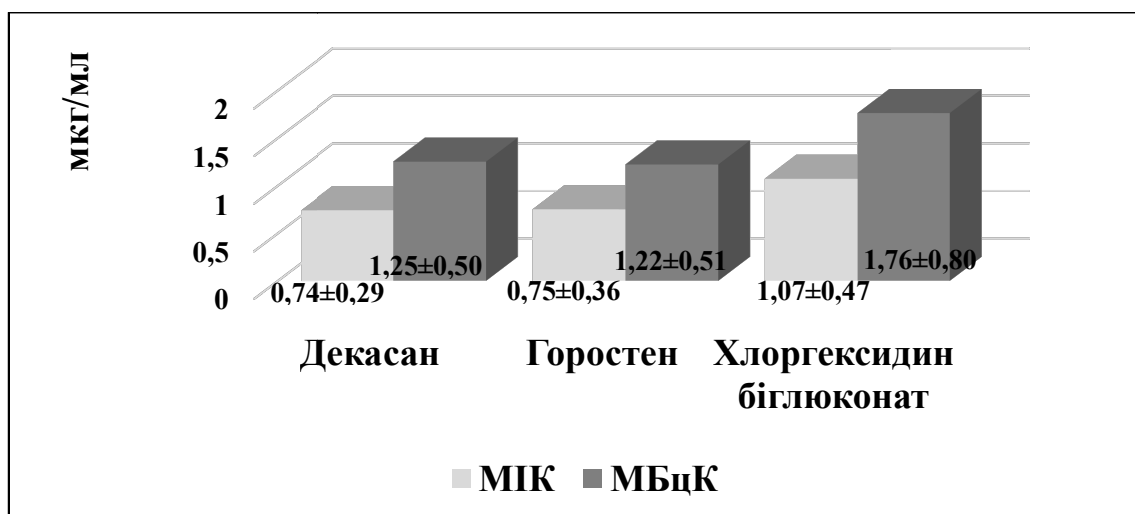


Рис. 3.11. Чутливість клінічних штамів *Kocuria spp.* (n=26) до антисептичних препаратів; M±m

Всередині роду *Kocuria* чутливість до антисептиків клінічних штамів *K. kristinae* та *K. rosae* майже не відрізнялася (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Чутливість клінічних штамів *Kocuria spp.* (n=26) до антисептичних препаратів, мкг/мл, M±m

Мікроорганізм	N	Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
		МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК
<i>K. kristinae</i>	18	0,74±0,31	1,27±0,53	0,80±0,39	1,25±0,55	1,06±0,50	1,71±0,80
<i>K. rosae</i>	8	0,73±0,26	1,22±0,43	0,64±0,25	1,16±0,40	1,10±0,43	1,89±1,04

Примітка: ** – в перерахунку на основну діючу речовину.

Антисептичні засоби на основі ДКМ проявили подібну активність щодо НФГНБ (рис. 3.12-3.13). Проте, слід відмітити, що клінічні штами синьогнійної палички були більш стійкими до дії досліджуваних антисептичних лікарських засобів, ніж клінічні ізоляти ацинетобактерій.

Так, МІК ДКС (42,31±17,16 мкг/мл) та горостену (39,06±20,43 мкг/мл) щодо *Pseudomonas spp.* були нижчими у 1,7 рази та 1,9 рази відповідно за МІК ХГ (p<0,05). В свою чергу, МБцК горостену (61,30±30,32 мкг/мл) була дещо нижчою, порівняно з даним показником декасану (75,96±29,59 мкг/мл). Проте достовірності між ними не встановлено. Найменшу чутливість представники роду *Pseudomonas* виявляли до ХГ, який чинив бактеріостатичну дію на дані клінічні штами у концентрації (115,38±50,30 мкг/мл) у 1,5 рази та 1,9 рази вищій за МБцК ДКС та горостену відповідно (p<0,05).

Встановлено, що клінічні штами *Acinetobacter spp.* виявили більшу чутливість до всіх досліджуваних антисептиків, порівняно зі штамми *Pseudomonas spp.* При чому найактивнішим лікарським препаратом щодо них був горостен, МІК (12,04±6,19 мкг/мл) та МБцК (23,44±16,93 мкг/мл) якого були нижчими за дані показники декасану (МІК (13,28±5,86 мкг/мл), МБцК

($28,13 \pm 19,27$ мкг/мл)) та ХГ (МІК ($18,55 \pm 11,56$ мкг/мл), МБЦК ($37,11 \pm 27,34$ мкг/мл)) ($p = 0,05$).

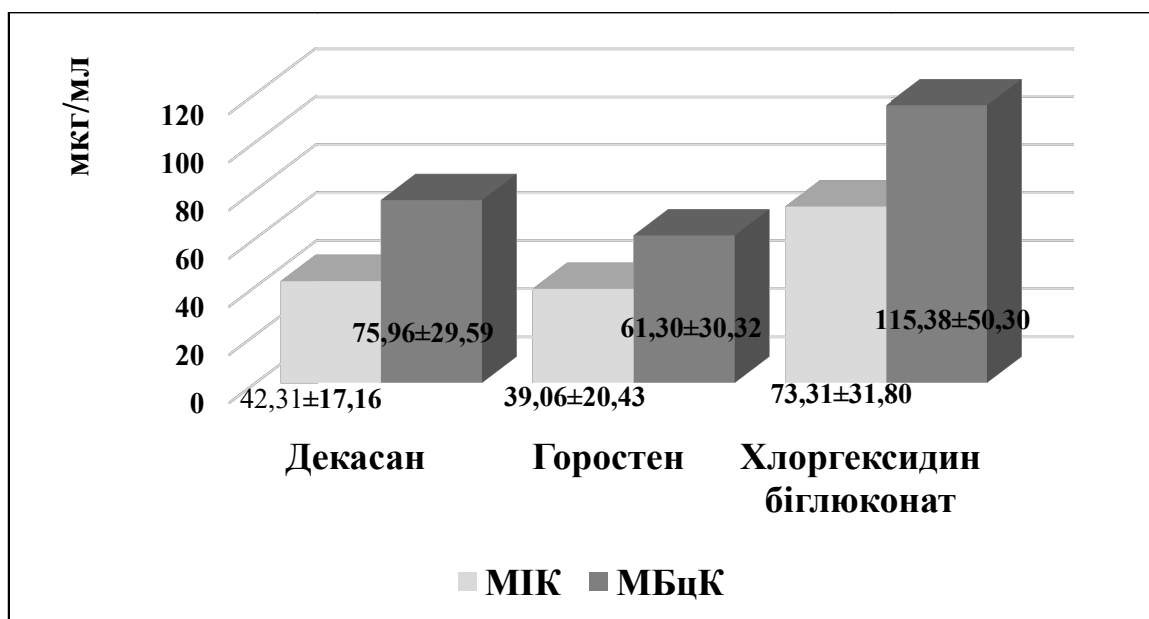


Рис. 3.12. Чутливість клінічних штамів *Pseudomonas spp.* (n=13) до антисептичних препаратів; $M \pm m$

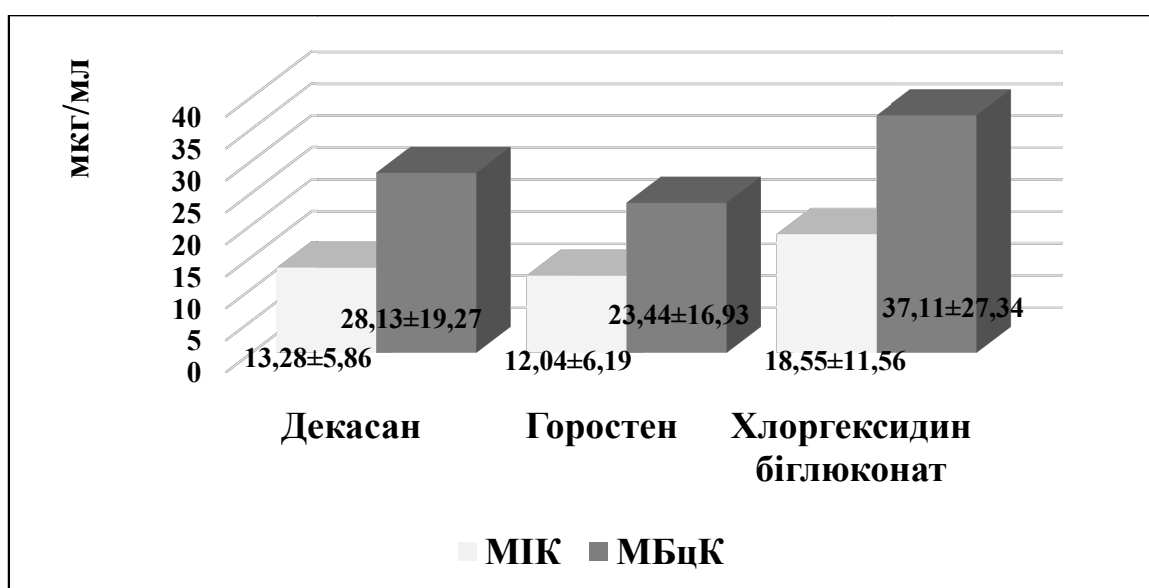


Рис. 3.13. Чутливість клінічних штамів *Acinetobacter spp.* (n=12) до антисептичних препаратів; $M \pm m$

За результатами досліджень встановлено, що препарати на основі катіонних поверхнево-активних сполук володіли потужними антифунгіцидними властивостями. Декасан ефективно пригнічував ріст грибів роду *Candida* в

присутності $4,71 \pm 2,39$ мкг/мл, проявляв потужну фунгіцидну дію (МФцК – $7,71 \pm 3,13$ мкг/мл). Горостен виявив дещо кращі протигрибкові властивості. Так, МІК препарату щодо клінічних штамів *C. albicans* становила $2,99 \pm 1,48$ мкг/мл, МФцК складала $5,21 \pm 2,40$ мкг/мл. Досліджувані ізоляти *C. albicans* виявили найвищу чутливість до ХГ. МІК якого ($1,54 \pm 0,71$ мкг/мл) щодо даних збудників була достовірно нижчою, порівняно з МІК декасану та горостену. Виявлено, що в ХГ МФцК ($2,39 \pm 1,07$ мкг/мл) щодо *C. albicans* була у 3,2 рази нижчою за даний показник декасану та у 2,2 рази нижчою за МФцК горостену (рис. 3.14).

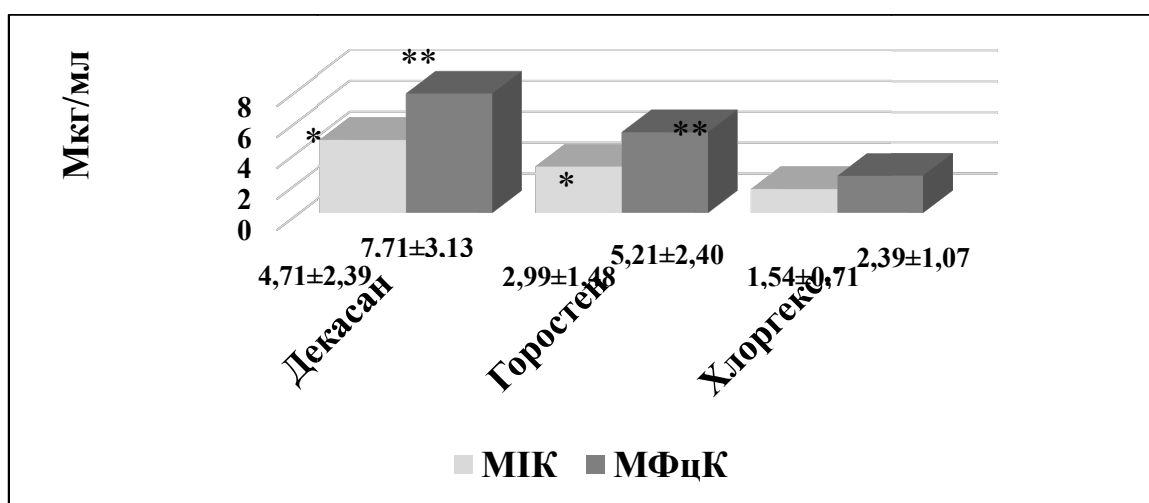


Рис. 3.14. Чутливість клінічних штамів *C. albicans* (n=74) до антисептичних препаратів (* - достовірність різниці показників МІК горостену та декасану до показників МІК хлоргексидину біглюконату, $p < 0,05$; ** - достовірність різниці показників МФцК декасану, горостену до показників МФцК хлоргексидину біглюконату, $p < 0,05$); $M \pm m$.

Таким чином, антисептичні препарати ДКС, горостен володіли високою протимікробною активністю щодо *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Kocuria spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* та *Candida spp.*

Висновок до розділу 3.

Враховуючи вище викладене, можна зробити висновок, що умовно-патогенна мікрофлора періімплантатної ділянки у хворих ПіМ та Пі складалася переважно з умовно-патогенних мікроорганізмів. Основна їх частка належала до

грампозитивних аеробних та факультативно анаеробних мікроорганізмів *Streptococcus spp.* (15,5 %) та *Staphylococcus spp.* (36,1%), хоча досить часто від пацієнтів виділяли *Kocuria spp.*, *Enterococcus spp.*, *C. albicans*. Закономірною була присутність НФГНБ у складі мікрофлори за умов інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації.

Клінічні штами умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізували слизові оболонки при ПіМ та ПІ, володіли високим рівнем антибіотикорезистентності до пеніцилінів (23,08 – 68%), тетрациклінів (20,41 – 68,75 %), макролідів (42,83 – 60,32%), лінкозамідів (34,63 – 65,3%), аміноглікозидів (26,92 – 60,0%). При чому полірезистентність виявляли 56,1% клінічних ізолятів грампозитивних та 68% грамнегативних збудників.

Напротивагу цьому, штами умовно-патогенних збудників інфекційних ускладнень одонтоімплантації, зберігають чутливість до сучасних антисептичних лікарських засобів. Так, препарати на основі катіонних поверхнево-активних сполук (ДКС, горостен та ХГ) володіють потужними бактерицидними, фунгіцидними властивостями. Встановлені достовірні переваги мікробостатичних, мікробоцидних властивостей ДКС, горостену щодо стафілококів, стрептококів, НФГНБ.

Основні наукові результати розділу висвітлені у публікаціях [170 – 172, 174 – 182].

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АДГЕЗИВНІ ТА БІОПЛІВКОУТВОРЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ ДОМІНУЮЧИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ОДОНТОІМПЛАНТАЦІЇ

Останнім часом збільшилася значимість умовно-патогенних мікроорганізмів у розвитку інфекційних захворювань, яка безпосередньо пов'язана зі зміною їх біологічних властивостей та наявністю значного спектру факторів патогенності. Одним із найвагоміших серед них є адгезія, яка запускає каскад імунологічно-опосередкованих реакцій, що визначають специфіку інфекційного процесу, і є його пусковим механізмом [183 - 188]. Здатність мікроорганізмів до адгезії та формування біоплівки у вогнищі запалення призводить до виникнення бляшко-асоційованих захворювань та сприяє хронічному перебігу інфекційного процесу [189, 190].

Інфекційно-запальні процеси, пов'язані з утворенням біоплівки, потребують особливої тактики лікування, оскільки мікроорганізми в складі біоплівки представляють собою високоорганізовану біологічну форму життєдіяльності бактерій, здатну протистояти зовнішнім факторам агресії. З цих позицій, актуальним є дослідження адгезії, біоплівкоутворення та чутливості до протимікробних засобів клінічних штамів мікроорганізмів у складі мікробних біоплівок, що дозволить суттєво розширити уявлення про біологічні властивості збудників та підвищити ефективність профілактики, лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації [191 - 193].

4.1. Вивчення впливу антисептичних засобів на адгезивні властивості домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації

В результаті досліджень встановлено, що клінічні штами *S. aureus*, які колонізували періімплантатну ділянку за умов інфекційно-запальних ускладнень

одонтоімплантації, володіли високими адгезивними властивостями (рис. 4.1) [194, 195].

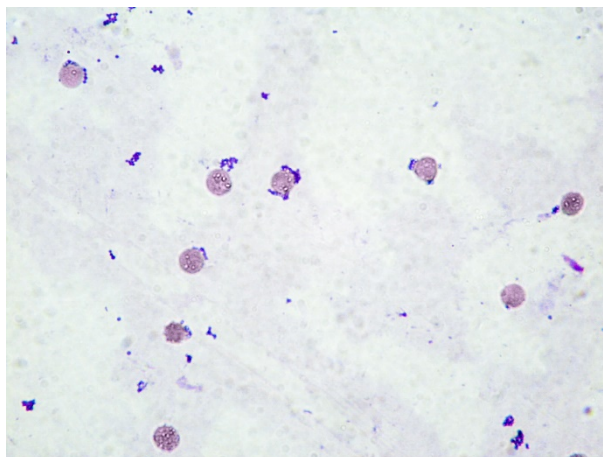


Рис. 4.1. Мікроскопічна картина адгезії *S. aureus* на еритроцитах за Брілісом. Заб. За Грамом. Зб. Об'єктив 100^x; окуляр 10^x.

IAM золотистого стафілококу складав $4,79 \pm 1,10$. Варто відмітити, що середня кількість мікроорганізмів, які прикріпилися до поверхні одного еритроциту (СПА), становила $3,08 \pm 0,99$. При чому, більше половини ($64,82 \pm 15,55\%$) еритроцитів містили на своїй поверхні адгезовані стафілококи (табл. 4.1).

В дослідженні доведено, що сучасні антисептики ДКС, горостен та ХГ у суббактеріостатичних концентраціях знижували адгезивність клінічних штамів *S. aureus*. Так, у присутності ДКС (0,78 мкг/мл) ізоляти стафілококу проявляли середні адгезивні властивості, IAM ($3,79 \pm 0,85$) вірогідно знижувався в 1,26 разів, порівняно з контролем. Проте, зменшення вдвічі концентрації ДКС майже не впливало на адгезивні властивості збудників, оскільки достовірної різниці щодо контролю не виявлено ($p > 0,05$). В свою чергу, горостен найбільше пригнічував адгезію *S. aureus*. Присутність горостену в концентраціях 0,98 мкг/мл та 0,49 мкг/мл сприяла достовірному зменшенню IAM (в 1,34 та 1,31 разів відповідно), порівняно з контролем. Суббактеріостатичні концентрації ХГ також пригнічували адгезивні властивості штамів *S. aureus*. Однак достовірно ефективне зниження IAM ($3,64 \pm 0,36$) відмічали при застосуванні концентрацій ХГ (1,95 мкг/мл), які перевищували такі в ДКС і горостену більш, ніж в 2 рази.

**Характеристика адгезивних властивостей клінічних штамів
Staphylococcus spp. у присутності антисептиків**

Мікро- організми	n	Індекс адгезивності (ІАМ)						
		Контроль	Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
			0,78 мкг/мл	0,39 мкг/мл	0,98 мкг/мл	0,49 мкг/мл	1,95 мкг/мл	0,98 мкг/мл
<i>S. aureus</i>	49	4,79 ±1,10	3,79 ±0,85 *	4,26 ±1,05	3,58 ±0,86 *	3,66 ±1,09 *	3,64 ±0,36 *	4,30 ±1,64
<i>S. epidermidis</i>	32	1,76 ±0,58	1,47 ±0,37	1,51 ±0,40	1,22 ±0,16	1,30 ±0,18	1,46 ±0,37	1,33 ±0,30
<i>S. hominis</i>	9	1,76 ±0,33	1,49 ±0,24	1,57 ±0,27	1,22 ±0,15	1,31 ±0,15	1,62 ±0,21	1,71 ±0,17
<i>S. warneri</i>	22	3,02 ±0,64	2,18 ±0,39 *	2,40 ±0,38	2,06 ±0,33 *	2,13 ±0,36 *	2,21 ±0,61 *	2,37 ±0,57

Примітка: * - достовірність різниці показників ІАМ у присутності горостену, декасану, хлоргексидину біглюконату до показників ІАМ контролю, $p < 0,05$; ** - в перерахунку на діючу речовину.

Встановлено, що коагулазонегативні штами роду *Staphylococcus* володіли нижчими адгезивними властивостями, порівняно з коагулазопозитивними представниками роду (рис. 4.2).

ІАМ *S. epidermidis* ($1,76 \pm 0,58$) та *S. hominis* ($1,76 \pm 0,33$) свідчили про низький рівень адгезивності. Клінічні ізоляти *S. warneri* володіли найкращими адгезивними властивостями серед досліджуваних коагулазонегативних стафілококів. Їх ІАМ ($3,02 \pm 0,64$) вказував на середню адгезивність представників даного виду.

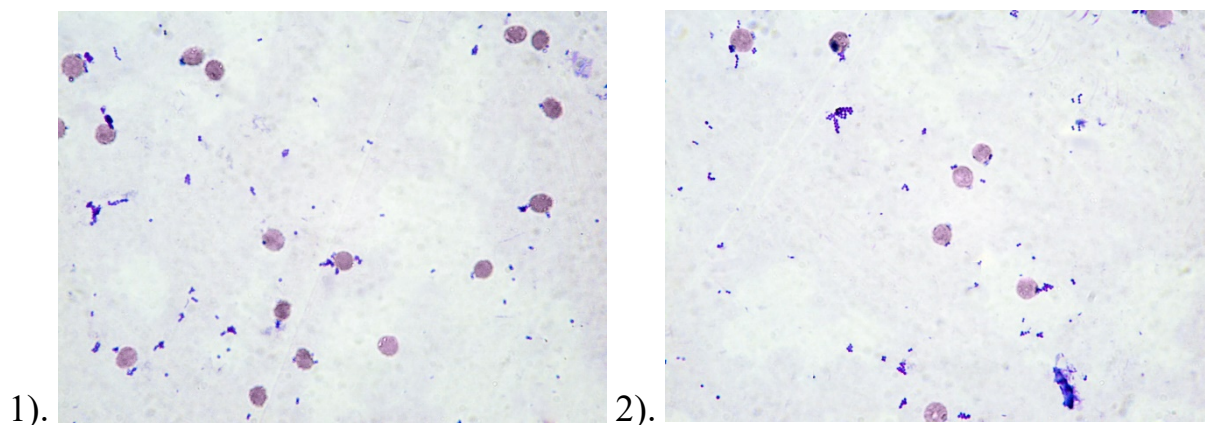


Рис. 4.2. Мікроскопічна картина адгезії коагулазонегативних *Staphylococcus spp.* на еритроцитах за Брілісом. Заб. За Грамом. Зб. Об'єктив 100^x ; окуляр 10^x . (1 - *S. epidermidis*; 2 - *S. warneri*).

В ході досліджень доведено ефективний вплив антисептиків на основі катіонних поверхнево-активних сполук у суббактеріостатичних концентраціях на адгезивні властивості клінічних штамів *S. epidermidis*, *S. hominis* та *S. warneri*. Найнижчі показники ІАМ всіх досліджуваних мікроорганізмів спостерігали при застосуванні горостену (0,98 мкг/мл та 0,49 мкг/мл), що безпосередньо свідчило про зменшення адгезивних властивостей збудників. Так, при дії горостену (0,49 мкг/мл) встановлено подібні адгезивні властивості клінічних штамів *S. epidermidis* (ІАМ – $(1,30 \pm 0,18)$), *S. hominis* (ІАМ $(1,31 \pm 0,15)$). У вищих концентраціях горостену (0,98 мкг/мл) спостерігали аналогічне зниження показників ІАМ даних мікроорганізмів (*S. epidermidis* $(1,22 \pm 0,16)$), (*S. hominis* $(1,22 \pm 0,15)$), які не мали достовірних відмінностей в порівнянні з контролем ($p > 0,05$).

В свою чергу, горостен достовірно пригнічував здатність штамів *S. warneri* адгезуватися на поверхні еритроцитів у порівнянні з контролем. Так, в присутності антисептика (0,98 мкг/мл) ІАМ даних клінічних ізолятів був у 1,5 рази нижчим, ніж без дії антисептика ($2,06 \pm 0,33$). Реєстрували зниження ІАМ клінічних штамів *S. warneri* при дії горостену (0,49 мкг/мл) в 1,4 рази ($2,13 \pm 0,36$).

Суббактеріостатичні концентрації ДКС також сприяли пригніченню адгезивності коагулазонегативних стафілококів. Достовірний вплив ДКС на адгезію штамів *S. warneri* спостерігали при дії 0,78 мкг/мл антисептика. ІАМ у

даному випадку ($2,18 \pm 0,39$) зменшився у 1,39 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). В присутності ДКС ($0,39$ мкг/мл) визначали зменшення ІАМ *S. warneri* до ($2,40 \pm 0,38$). Вплив ДКС у досліджуваних концентраціях на адгезію клінічних штамів *S. epidermidis* та *S. hominis* сприяв зниженню адгезивності ізолятів у порівнянні з контролем. ІАМ *S. epidermidis* у присутності $0,78$ мкг/мл та $0,39$ мкг/мл антисептика складав ($1,47 \pm 0,37$), ($1,51 \pm 0,40$) відповідно. Показники ІАМ *S. hominis* при дії ДКС майже не відрізнялися від відповідних показників ІАМ *S. epidermidis* ($1,49 \pm 0,24$; $1,57 \pm 0,27$).

Вплив ХГ на здатність до адгезії коагулазонегативних стафілококів мав подібну тенденцію до дії ДКС. Вища суббактеріостатична концентрація ($1,95$ мкг/мл), яку використовували у дослідженнях, викликала достовірне зменшення адгезивних властивостей клінічних штамів *S. warneri* у порівнянні з контролем, на що вказувало зниження ІАМ ($2,21 \pm 0,61$) у 1,4 рази ($p < 0,05$). Однак, при застосуванні ХГ в кількості $0,98$ мкг/мл достовірного пригнічення адгезивних властивостей *S. warneri* встановлено не було ІАМ ($2,37 \pm 0,57$) порівняно до контролю ($p < 0,05$). При дії ХГ ($1,95$ мкг/мл та $0,98$ мкг/мл) на клінічні штами *S. epidermidis* встановили незначне зменшення адгезивності (ІАМ ($1,46 \pm 0,37$) та $1,33 \pm 0,30$ відповідно). Найменший вплив ХГ встановлено на адгезивні властивості *S. hominis*. ІАМ даних штамів у присутності $1,95$ мкг/мл антисептика складав ($1,62 \pm 0,21$). При дії $0,98$ мкг/мл ХГ на *S. hominis* – ІАМ ($1,71 \pm 0,17$) дорівнював такому без застосування антисептиків.

Серед збудників *Streptococcus spp.* найбільш численними були представники *Mitis*-групи – *S. sanguinis* та *S. mitis*, ІАМ ($4,14 \pm 1,18$; $3,38 \pm 0,56$) яких вказували на високі та середні адгезивні властивості відповідно. У свою чергу, найнижчі адгезивні властивості встановили в клінічних штамів *S. salivarius* (ІАМ $2,42 \pm 0,32$), а найвищі – в *S. sobrinus* (ІАМ $4,20 \pm 0,66$) (табл. 4.2).

В результаті досліджень доведено високу активність досліджуваних антисептичних лікарських засобів щодо здатності стрептококів, які заселяли слизові оболонки ротової порожнини, адгезуватися на поверхнях еритроцитів.

**Характеристика адгезивних властивостей клінічних штамів
Streptococcus spp. у присутності антисептиків**

Мікро- організм	n	Індекс адгезивності (ІАМ)						
		Контроль	Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
			0,78 мкг/мл	0,39 мкг/мл	0,98 мкг/мл	0,49 мкг/мл	1,95 мкг/мл	0,98 мкг/мл
<i>S. sanguinis</i>	24	4,14 ±1,18	2,96 ±0,66 *	3,00 ±0,70	2,72 ±0,55 *	2,99 ±0,62 *	2,95 ±0,63 *	3,03 ±0,63
<i>S. mitis</i>	9	3,38 ±0,56	2,54 ±0,59	3,10 ±0,31	2,48 ±0,50	2,93 ±0,34	2,52 ±0,37	2,91 ±0,35
<i>S. salivarius</i>	8	2,42 ±0,32	2,17 ±0,31	2,29 ±0,31	2,08 ±0,27	2,20 ±0,17	2,17 ±0,35	2,24 ±0,28
<i>S. sobrinus</i>	7	4,20 ±0,66	2,47 ±0,52 *	2,65 ±0,49 *	2,43 ±0,52 *	2,67 ±0,50 *	3,06 ±0,38	3,31 ±0,44

Примітка: * - достовірність різниці показників ІАМ у присутності горостену, декасану, хлоргексидину біглюконату до показників ІАМ контролю, $p < 0,05$; ** - в перерахунку на діючу речовину.

Встановлено достовірне пригнічення адгезивності клінічних ізолятів *S. sanguinis*, порівняно з контролем, у присутності 0,78 мкг/мл ДКС. ІАМ *S. sanguinis* ($2,96 \pm 0,66$) в даному випадку в 1,4 рази був нижчим за ІАМ контролю. Проте, зменшення концентрації ДКС вдвічі недостовірно впливало на адгезивні властивості даних штамів стрептококів. Горостен виявив найвищу активність щодо здатності *S. sanguinis* до адгезії. Горостен в концентраціях 0,98 мкг/мл та 0,49 мкг/мл призводив до достовірного зменшення ІАМ *S. sanguinis* у 1,5 та 1,4 рази відповідно в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Встановлено зменшення адгезивних властивостей клінічних ізолятів *S. sanguinis* під дією концентрацій ХГ, нижчих за МІК щодо даних штамів. Однак, лише найвища концентрація (1,95 мкг/мл), серед використаних у дослідженні, сприяла достовірному зменшенню

адгезивності *S. sanguinis*, порівняно з контролем. ІАМ даних мікроорганізмів при дії ХГ (1,95 мкг/мл) був у межах ($2,95 \pm 0,63$), а при зменшенні концентрації антисептика до 0,98 мкг/мл – ($3,03 \pm 0,63$).

Встановлено, що усі антисептики, використані у дослідженні пригнічували середньоадгезивні властивості клінічних штамів *S. mitis* в однаковій мірі. Жоден із протимікробних засобів не викликав достовірного зниження ІАМ даних мікроорганізмів. Так, у присутності ДКС (0,78 мкг/мл; 0,39 мкг/мл) ІАМ *S. mitis* складала ($2,54 \pm 0,59$); ($3,10 \pm 0,31$) відповідно. При застосуванні горостену (0,98 мкг/мл та) встановлено ефективне пригнічення адгезії штамів *S. mitis* (ІАМ – ($2,48 \pm 0,50$), а при зменшенні концентрації антисептика удвічі – ІАМ не перевищував ($2,93 \pm 0,34$). ХГ проявляв подібну дію на адгезію *S. mitis*. ІАМ у присутності 1,95 мкг/мл препарату дорівнював ($2,52 \pm 0,37$), а в присутності меншої концентрації (0,98 мкг/мл) – ($2,91 \pm 0,35$).

Дослідженнями доведено незначне зменшення здатності до адгезії клінічними штамами *S. salivarius*. Адже, у присутності суббактеріостатичних концентрацій препаратів на основі катіонних поверхнево-активних сполук показники ІАМ суттєво не відрізнялися один від одного і вказували на низьку адгезивність збудників.

Цікавими виявилися результати впливу досліджуваних антисептиків на адгезію до еритроцитів штамами *S. sobrinus*. Доведено високу ефективність препаратів на основі ДКМ, суббактеріостатичні концентрації яких достовірно пригнічували процес адгезії *S. sobrinus*, порівняно з контролем. Так, ІАМ досліджуваних збудників у присутності ДКС (0,78 мкг/мл) виявився у 1,7 рази меншим, а при дії удвічі меншої концентрації антисептика – у 1,6 рази меншим, у порівнянні з ІАМ *S. sobrinus* без препаратів.

Зменшення ІАМ *S. sobrinus* під впливом горостену мало подібну тенденцію до дії ДКС. ІАМ при концентрації горостену 0,98 мкг/мл та 0,49 мкг/мл були в межах ($2,43 \pm 0,52$) та ($2,67 \pm 0,50$), відповідно. Найменший вплив на адгезивність клінічних ізолятів *S. sobrinus* мав ХГ. Присутність 1,95 мкг/мл та 0,98 мкг/мл даного антисептика призводила до зниження адгезивних властивостей штамів *S.*

sobrinus, ІАМ яких становив $(3,06 \pm 0,38)$ та $(3,31 \pm 0,44)$ відповідно. Проте, достовірної різниці встановлено не було ($p > 0,05$).

Представники роду *Kocuria* проявили високу та середню здатність до адгезії на еритроцитах. ІАМ клінічних штамів *K. kristinae* складав $4,11 \pm 0,53$, а для *K. rosae* був дещо нижчим і знаходився в межах $(3,98 \pm 0,28)$. Встановлено, що кількість еритроцитів, які містили на своїй поверхні адгезовані бактерії досягала 61 %. В дослідженні доведено потужний вплив антисептичних лікарських засобів ДКС, горостену та ХГ на адгезивні властивості штамів *Kocuria spp.* (табл. 4.3).

У присутності суббактеріостатичних концентрацій ДКС, горостену адгезія клінічних ізолятів *Kocuria spp.* достовірно зменшувалася у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). При чому даний показник мав достовірну значимість при зменшенні концентрацій ДКС та горостену вдвічі. Так, при дії ДКС ($0,79$ мкг/мл та $0,39$ мкг/мл) ІАМ *K. kristinae* складала $(2,99 \pm 0,60)$ та $(3,11 \pm 0,58)$ відповідно. Найвищою супресивною дією на адгезивні властивості штамів *K. kristinae* володів горостен (рис. 4.3).

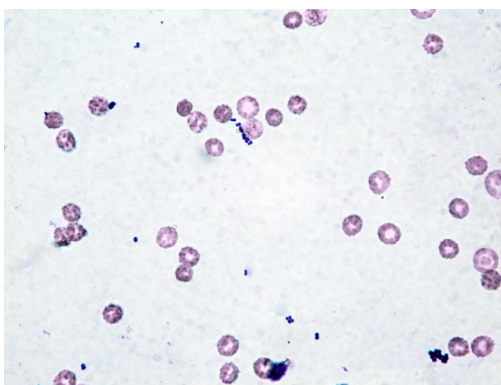


Рис. 4.3. Мікроскопічна картина адгезії штамів *K. kristinae* на еритроцитах за Брілісом. Заб. За Грамом. Зб. Об'єktiv 100^{\times} ; окуляр 10^{\times} .

Так, ІАМ мікроорганізмів даного виду в присутності горостену ($0,98$ мкг/мл) становив $(2,81 \pm 0,60)$, а при дії $0,49$ мкг/мл препарату не перевищував $(2,93 \pm 0,58)$. Такі показники горостену були у 1,5 та 1,4 рази меншими порівняно з контролем. В ХГ встановлено найнижчу дію на адгезивність штамів *K. kristinae*. У концентрації $1,95$ мкг/мл антисептик викликав достовірне зниження ІАМ даного

виду ($3,05 \pm 0,64$), у порівнянні з контролем, проте зменшення концентрації ХГ до $0,98$ мкг/мл вже не призводило до достовірного зниження ІАМ ($3,22 \pm 0,49$).

Таблиця 4.3

Характеристика адгезивних властивостей клінічних штамів *Kocuria spp.* у присутності антисептиків

Мікро-організм	n	Контроль	Індекс адгезивності (ІАМ)					
			Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
			0,78 мкг/мл	0,39 мкг/мл	0,98 мкг/мл	0,49 мкг/мл	1,95 мкг/мл	0,98 мкг/мл
<i>K. kristinae</i>	18	4,11 $\pm 0,53$	2,99 $\pm 0,60$ *	3,11 $\pm 0,58$ *	2,81 $\pm 0,60$ *	2,93 $\pm 0,58$ *	3,05 $\pm 0,64$ *	3,22 $\pm 0,49$
<i>K. rosae</i>	8	3,98 $\pm 0,28$	2,75 $\pm 0,44$ *	2,93 $\pm 0,31$ *	2,59 $\pm 0,51$ *	2,73 $\pm 0,46$ *	2,78 $\pm 0,43$ *	2,90 $\pm 0,35$ *

Примітка: * - достовірність різниці показників ІАМ у присутності горостену, декасану, хлоргексидину біглюконату до показників ІАМ контролю, $p < 0,05$; ** - в перерахунку на діючу речовину.

Клінічні ізоляти *K. rosae* виявили більшу чутливість до дії досліджуваних антисептиків, оскільки їх дія у суббактеріостатичних концентраціях достовірно пригнічувала адгезію збудників ($p < 0,05$). Проте, адгезивні властивості штамів залишалися в межах середніх показників. При застосуванні ДКС ($0,78$ мкг/мл; $0,39$ мкг/мл) ІАМ *K. rosae* були меншими у 1,4 рази, ніж в контролі. Дія ХГ у концентраціях $0,98$ мкг/мл та $0,49$ мкг/мл пригнічували адгезивність даного виду мікроорганізмів у 1,5 та 1,4 рази, відповідно, порівняно з контролем. ІАМ *K. rosae* складала ($2,59 \pm 0,51$) та ($2,78 \pm 0,43$). Встановлено подібний вплив ХГ на адгезивні властивості мікроорганізмів даного виду на адгезію виду. ІАМ у присутності $1,95$ мкг/мл ХГ визначали в межах ($2,78 \pm 0,43$). При дії $0,98$ мкг/мл антисептика – ІАМ не перевищували ($2,90 \pm 0,35$) і були нижчим за контрольні показники в 1,4 рази.

Клінічні ізоляти НФГНБ проявили різні адгезивні властивості. Так, представники роду *Pseudomonas* володіли високою адгезією до еритроцитів (ІАМ $5,64 \pm 1,06$), а *Acinetobacter spp.* ($3,55 \pm 0,76$) – середньою (табл. 4.4 – 4.5).

Таблиця 4.4

**Характеристика адгезивних властивостей клінічних штамів роду
Pseudomonas у присутності антисептиків**

Мікро- організм	n	Контроль	Індекс адгезивності (ІАМ)					
			Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
			25 мкг/мл	12,5 мкг/мл	31,25 мкг/мл	15,625 мкг/мл	62,5 мкг/мл	31,25 мкг/мл
<i>Pseudomonas spp.</i>	13	5,64 $\pm 1,06$	4,64 $\pm 0,74$ *	4,79 $\pm 0,85$ *	4,55 $\pm 0,75$ *	4,62 $\pm 0,75$ *	4,71 $\pm 0,63$ *	6,02 $\pm 0,89$

Примітка: * - достовірність різниці показників ІАМ у присутності горостену, декасану, хлоргексидину біглюконату до показників ІАМ контролю, $p < 0,05$; ** - в перерахунку на діючу речовину.

В результаті досліджень встановлено, що антисептики а основі ДКМ достовірно пригнічували адгезивність клінічних штамів *P. aeruginosa* в концентраціях, нижчих за МІК для даного збудника. ІАМ *Pseudomonas spp.* у присутності ДКС (25 мкг/мл та 12,5 мкг/мл) становили ($4,64 \pm 0,74$) та ($4,79 \pm 0,85$) відповідно. Даний показник при дії горостену був дещо нижчим, ІАМ при концентрації антисептика 31,25 мкг/мл складав $4,55 \pm 0,75$, а при зменшенні концентрації удвічі – не перевищував ($4,62 \pm 0,75$).

Варто відмітити, що достовірний вплив ХГ на адгезію клінічних ізолятів *P. aeruginosa* спостерігали лише при концентрації препарату 62,5 мкг/мл (ІАМ $4,71 \pm 0,63$). Зменшення концентрації ХГ до 31,25 мкг/мл навпаки сприяло підвищенню адгезії штамів *Pseudomonas spp.* на еритроцитах. ІАМ у цьому випадку ($6,02 \pm 0,89$) у 1,1 рази перевищував ІАМ контролю. Однак, результати статистично не були достовірними.

**Характеристика адгезивних властивостей клінічних штамів роду
Acinetobacter у присутності антисептиків**

Мікро- організм	n	Контроль	Індекс адгезивності (ІАМ)					
			Декасан**		Горостен**		Хлоргексидин біглюконат	
			12,50 мкг/мл	6,25 мкг/мл	7,81 мкг/мл	3,90 мкг/мл	15,63 мкг/мл	7,81 мкг/мл
<i>Acinetobacter spp.</i>	12	3,55 ±0,76	3,24 ±0,78 *	3,18 ±0,72 *	3,13 ±0,77 *	3,21 ±0,78 *	3,22 ±0,64 *	3,30 ±0,96 *

Примітка: * - достовірність різниці показників ІАМ у присутності горостену, декасану, хлоргексидину біглюконату до показників ІАМ контролю, $p < 0,05$; ** - в перерахунку на діючу речовину.

Результати досліджень свідчили про потужну активність антисептиків щодо адгезивних властивостей *Acinetobacter spp.* Суббактеріостатичні концентрації ДКС, горостену та ХГ достовірно знижували ІАМ представників даного роду.

ДКС у концентрації 12,50 мкг/мл та 6,25 мкг/мл знижував ІАМ *A. baumannii* ($3,24 \pm 0,78$ та $3,18 \pm 0,72$ відповідно). Подібну тенденцію встановили щодо впливу горостену та ХГ на адгезивність штамів роду *Acinetobacter*. В присутності горостену (7,81 мкг/мл та 3,90 мкг/мл) спостерігали зниження ІАМ *A. baumannii* в межах ($3,13 \pm 0,77$) та ($3,21 \pm 0,78$) відповідно. ХГ також призводив до зниження ІАМ в мікроорганізмів даного виду. Так, при концентрації антисептика 15,63 мкг/мл ІАМ *A. baumannii* дорівнював ($3,22 \pm 0,64$), а при зменшенні концентрації до 7,81 мкг/мл досягав ($3,30 \pm 0,96$). Загалом було виявлено достовірне зниження адгезивності штамів *Acinetobacter spp.* у присутності досліджуваних антисептиків в 1,1 рази ($p < 0,05$).

Отже, серед збудників ПіМ та ПІ ізоляти *S. aureus*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *K. kristinae*, *P. aeruginosa* володіли високими адгезивними властивостями. Антисептичні засоби ДКС та горостен у суббактеріостатичних концентраціях (за основною діючою речовиною) ефективно знижували адгезивність даних ізолятів.

4.2. Характеристика впливу антисептичних засобів на біоплівкоутворення домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантатції

За результатами досліджень клінічні штами *S. aureus*, що колонізували періімплантатну ділянку за умов інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантатції, володіли високими біоплівкоутворюючими властивостями (рис. 4.4) [193].

Ступінь поглинання барвника біоплівками, які продукували клінічні штами *S. aureus* протягом 24 годин становив $0,293 \pm 0,13$ Од.ОЩ. Закономірним був факт збільшення цього показника через добу в 1,1 рази, де оптична щільність біоплівок золотистого стафілококу сягала $0,307 \pm 0,11$ Од.ОЩ. Дані показники були обрані в якості контролю, відносно якого порівнювали вплив антисептиків на утворення біоплівок штамами *S. aureus*.

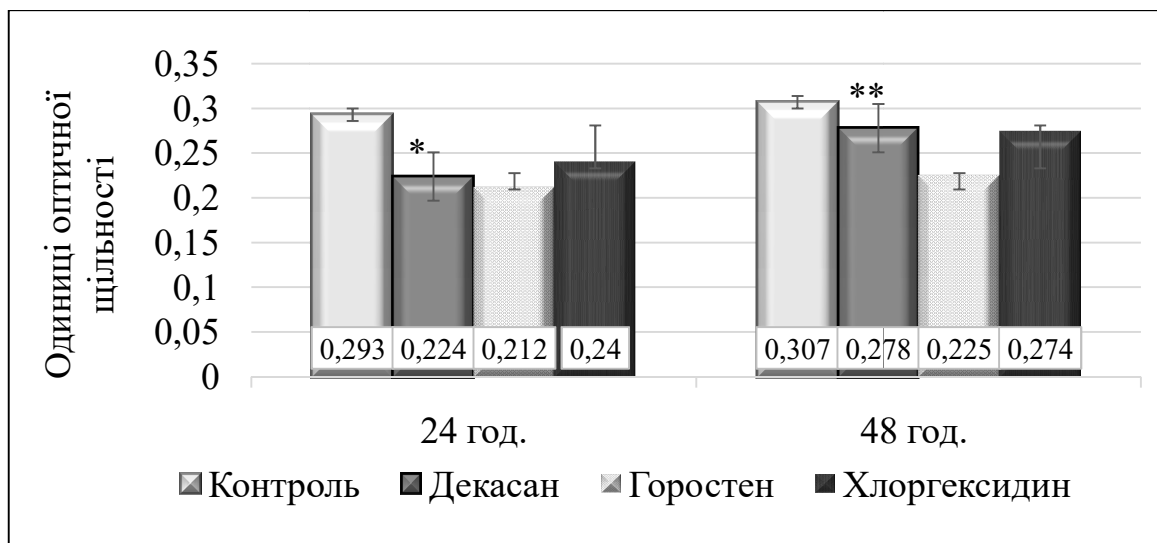


Рис. 4.4. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів *S. aureus* (n=49) у присутності антисептиків (*-достовірність відмінностей показника Од.ОЩ біоплівок у присутності декасану та горостену до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 24 год, $p < 0,05$; ** - достовірність відмінностей показників Од.ОЩ біоплівок у присутності горостену до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 48 год, $p < 0,05$).

Так, встановлено зниження біоплівкоутворення клінічними ізолятами золотистого стафілококу на першу добу культивування в присутності суббактеріостатичних концентрацій досліджуваних антисептичних препаратів на основі четвертинних амонієвих сполук. Оптична щільність біоплівок при дії 0,78 мкг/мл ДКС ($0,224 \pm 0,07$ Од.ОЩ) була меншою за контрольний показник у 1,3 рази. Найбільший вплив на біоплівкоутворення клінічними штамми *S. aureus* у перші 24 години проявив горостен у концентрації 0,98 мкг/мл. Ступінь оптичного поглинання біоплівками збудників ($0,212 \pm 0,07$ Од.ОЩ) знижувався. Варто відмітити, що дані показники відповідали середньому рівню біоплівкоутворення і були статистично достовірними у порівнянні з контролем. У присутності ХГ (1,95 мкг/мл) оптична щільність біоплівок *S. aureus* ($0,240 \pm 0,07$ Од.ОЩ) недостовірно зменшувалася щодо контролю, однак залишалася у межах високого рівня біоплівкоутворення.

Вплив антисептиків на формування біоплівок штамми золотистого стафілококу при внесенні препаратів на другу добу культивування був дещо іншим. Досліджувані антисептичні засоби пригнічували біоплівкоутворення, проте значення оптичної щільності біоплівок були вищими за даний показник на 24 годину і мали достовірну значимість лише при дії горостену. ДКС та ХГ проявили подібний вплив на 48 годину культивування ($0,278 \pm 0,09$ Од.ОЩ та $0,274 \pm 0,06$ Од.ОЩ відповідно). Зниження оптичної щільності біоплівок *S. aureus* до показників середнього рівня біоплівкоутворення спостерігали у присутності суббактеріостатичної концентрації горостену ($0,225 \pm 0,07$ Од.ОЩ).

Клінічні штами *S. epidermidis* на першу добу культивування володіли середньою здатністю до утворення біоплівок ($0,224 \pm 0,08$) Од.ОЩ. Оптична щільність біоплівок даних мікроорганізмів через 48 годин збільшувалася до високого рівня і становила ($0,248 \pm 0,07$) Од.ОЩ. Дані показники були обрані в якості контролю, відносно якого порівнювали вплив антисептиків на утворення біоплівок штамми *S. epidermidis* (рис. 4.5).

За результатами досліджень встановлено, що присутність суббактеріостатичних концентрацій антисептиків на основі ДКМ призводить до

зниження біоплівкоутворюючих властивостей представників виду *S. epidermidis*. Так, при відтворенні біоплівок перші 24 години з додаванням ДКС (0,78 мкг/мл) та горостену (0,98 мкг/мл) спостерігали зниження оптичної щільності біоплівок ($0,201 \pm 0,06$ Од.ОЩ та $0,172 \pm 0,04$ Од.ОЩ відповідно). Однак, дані показники не були достовірними у порівнянні контролем. В свою чергу, доведено, що присутність ХГ (1,95 мкг/мл) на першу добу культивування біоплівок стимулювала біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів *S. epidermidis*. Дані результати засвідчили достовірне збільшення показника оптичної щільності біоплівок протягом 24 годин культивування у присутності ХГ до значень, що відповідають високому рівню утворення біоплівок ($0,259 \pm 0,08$) Од.ОЩ).

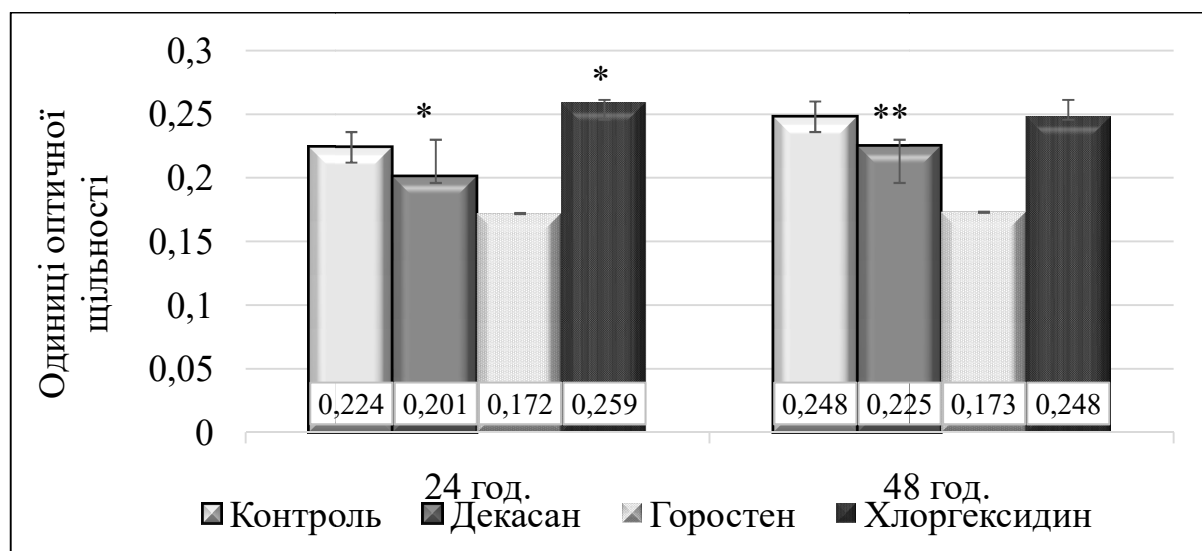


Рис. 4.5. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів *S. epidermidis* (n=32) у присутності антисептиків (*-достовірність відмінностей показника Од.ОЩ біоплівок у присутності ХГ до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 24 год, $p < 0,05$; ** - достовірність відмінностей показників Од.ОЩ біоплівок у присутності горостену до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 48 год, $p < 0,05$).

Не дивлячись на зниження оптичної щільності біоплівок *S. epidermidis* під дією ДКС на другу добу культивування ($0,225 \pm 0,07$) Од.ОЩ), недостовірність результатів засвідчила відсутність впливу даного антисептика на сформовані

біоплівки стафілокока. Однак, активність горостену була вищою, про що свідчило достовірне зменшення ступеня поглинання біоплівок *S. epidermidis* ($0,173 \pm 0,04$) Од.ОЩ) порівняно з контролем ($p < 0,05$). В свою чергу, ХГ не мав жодного впливу на сформовані дводобові біоплівки *S. epidermidis*, оскільки їх оптична щільність у присутності даного антисептика ($0,248 \pm 0,07$) Од.ОЩ) дорівнювала контролю.

Встановлено, що представники виду *S. warneri* проявляли середні біоплівкоутворюючі властивості. Ступінь поглинання їх біоплівок наприкінці першої доби відтворення становив ($0,127 \pm 0,05$) Од.ОЩ і майже не змінювався протягом 48 годин ($0,128 \pm 0,04$) Од.ОЩ). Дані показники були обрані в якості контролю, щодо якого порівнювали вплив антисептиків на утворення біоплівок штамами *S. warneri* (рис. 4.6).

Внесення суббактеріостатичних концентрацій антисептиків при відтворенні біоплівок *S. warneri* протягом 24 годин призводило до зниження біоплівкоутворюючих властивостей досліджуваних штамів. При дії ДКС ($0,78$ мкг/мл) оптична щільність біоплівок *S. warneri* становила ($0,105 \pm 0,03$) Од.ОЩ, що у 1,2 рази менше за показник контролю. У присутності горостену ступінь поглинання біоплівок досліджуваних мікроорганізмів знаходився у межах ($0,132 \pm 0,07$) Од.ОЩ, а у присутності ХГ – ($0,072 \pm 0,03$) Од.ОЩ. Проте, дані результати не були достовірними щодо контролю.

Варто зауважити, при внесенні антисептиків на другу добу культивування ХГ мав найвищу активність щодо сформованих біоплівок *S. warneri*, показник оптичної щільності яких достовірно знижувався до ($0,08 \pm 0,03$) Од.ОЩ відносно контролю. Антисептики на основі ДКМ недостовірно пригнічували процес біоплівкоутворення штамами *S. warneri* на другу добу відтворення біоплівок ($p > 0,05$). Так, оптична щільність при дії ДКС становила ($0,112 \pm 0,03$) Од.ОЩ, а у присутності горостену – ($0,103 \pm 0,03$) Од.ОЩ.

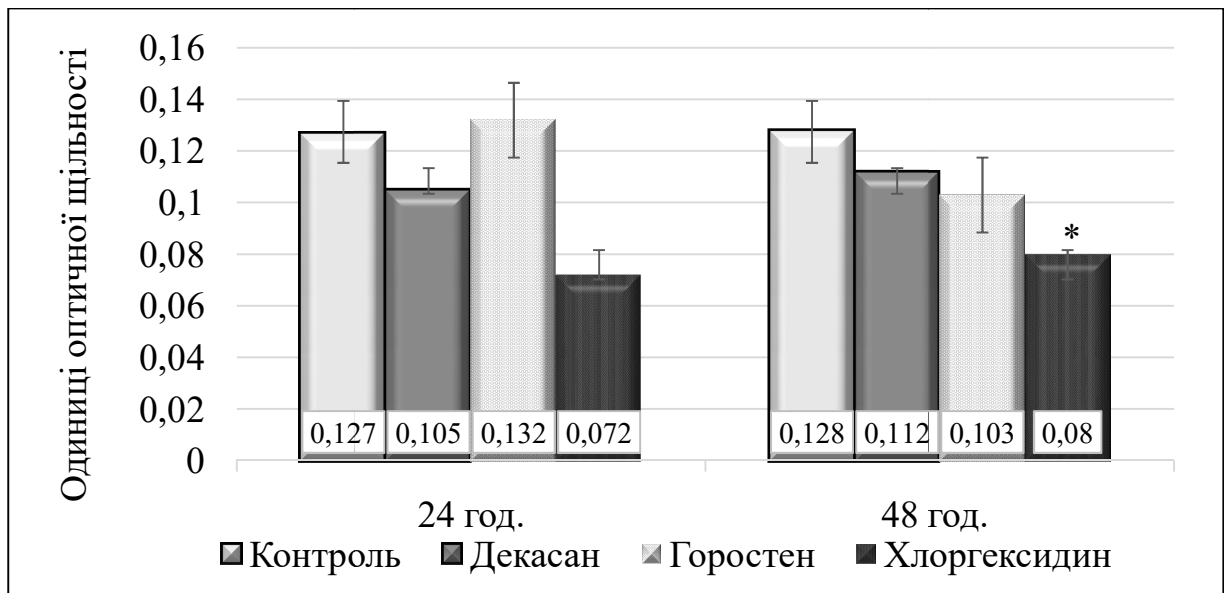


Рис. 4.6. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів *S. warneri* (n=22) у присутності антисептиків (* - достовірність відмінностей показників Од.ОЩ біоплівок у присутності ХГ до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 48 год, $p < 0,05$).

Клінічні штами *S. sanguinis* – найбільш численні представники роду *Streptococcus*, яких було виділено від хворих на ПіМ та П, виявили високу здатність до утворення біоплівок. Оптична щільність їх біоплівок протягом першої доби знаходилася у межах $(0,242 \pm 0,09)$ Од.ОЩ, протягом наступної доби збільшувалась до $(0,276 \pm 0,08)$ Од.ОЩ. Дані показники були обрані в якості контролю, щодо якого порівнювали вплив антисептиків на утворення біоплівок штамми *S. sanguinis* (рис. 4.7).

Антисептики на основі декаметоксину проявили подібну активність щодо формування біоплівок штамми *S. sanguinis*. У присутності ДКС $(0,78 \text{ мкг/мл})$ та горостену $(0,98 \text{ мкг/мл})$ спостерігали достовірне зниження оптичної щільності біоплівок протягом першої доби культивування у межах $(0,159 \pm 0,04)$ Од.ОЩ та $(0,150 \pm 0,03)$ Од.ОЩ відповідно.

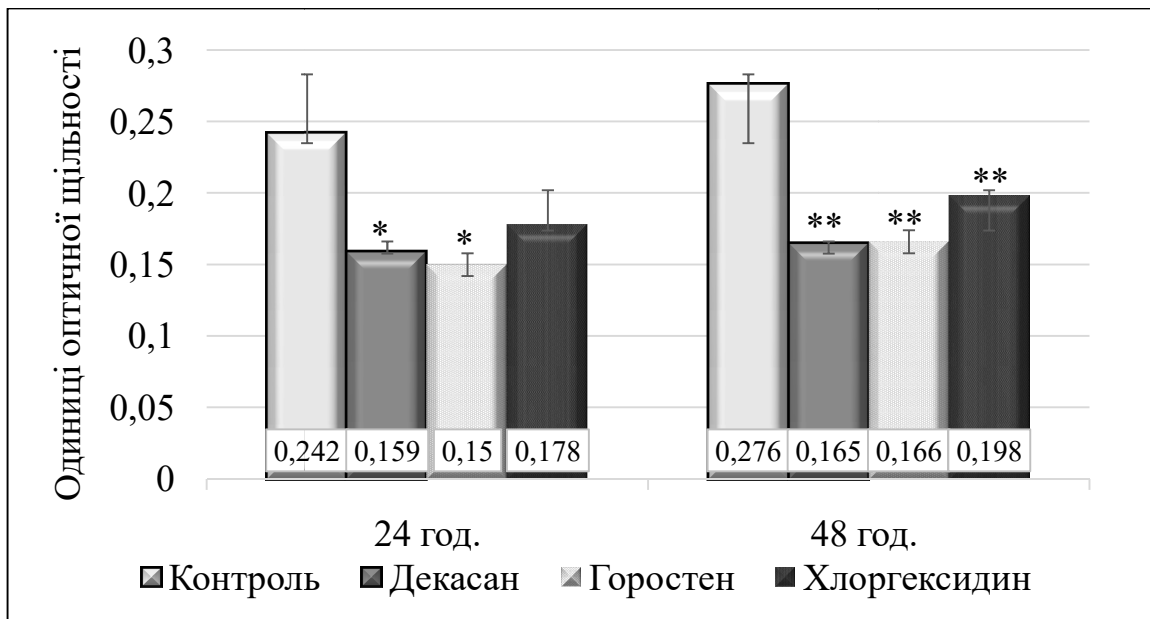


Рис. 4.7. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів *S. sanguinis* (n=24) у присутності антисептиків (*-достовірність відмінностей показника Од.ОЩ біоплівки у присутності ДКС та горостену до показника Од.ОЩ біоплівки без антисептичного препарату через 24 год, $p < 0,05$; ** - достовірність відмінностей показників Од.ОЩ біоплівки у присутності антисептиків до показника Од.ОЩ біоплівки без антисептичного препарату через 48 год, $p < 0,05$).

Подібна тенденція була притаманна їх впливу на сформовану біоплівку через 48 годин відтворення, де ступінь поглинання біоплівки *S. sanguinis* достовірно зменшувався у 1,7 рази, порівняно з контролем. Оптична щільність у присутності ДКС становила $(0,165 \pm 0,03)$ Од.ОЩ, у присутності горостену – $(0,166 \pm 0,04)$ Од.ОЩ. Однак вплив ХГ на біоплівкоутворення штамів *S. sanguinis* суттєво відрізнявся в залежності від тривалості відтворення біоплівки. Так, при внесенні ХГ ($0,98$ мк/мл) протягом першої доби культивування оптична щільність біоплівки *S. sanguinis* зменшувалася до $(0,178 \pm 0,04)$ Од.ОЩ щодо контролю. Проте, результат не був достовірним ($p > 0,05$). В свою чергу, ХГ достовірно пригнічував біоплівкоутворення *S. sanguinis* через 48 годин культивування у порівнянні з контролем, ступінь поглинання біоплівки знаходився у межах $(0,198 \pm 0,04)$ Од.ОЩ.

Поряд зі *S. sanguinis* інший представник стрептококів *S. mitis* проявив середні біоплівкоутворюючі властивості. Оптична щільність його біоплівок протягом першої доби культивування складала $(0,203 \pm 0,06)$ Од.ОЩ, а через 48 годин – $(0,221 \pm 0,05)$ Од.ОЩ. Дані результати вважали за контроль, відносно якого порівнювали оптичні щільності біоплівок *S. mitis* у присутності суббактеріостатичних концентрацій антисептиків (рис. 4.8).

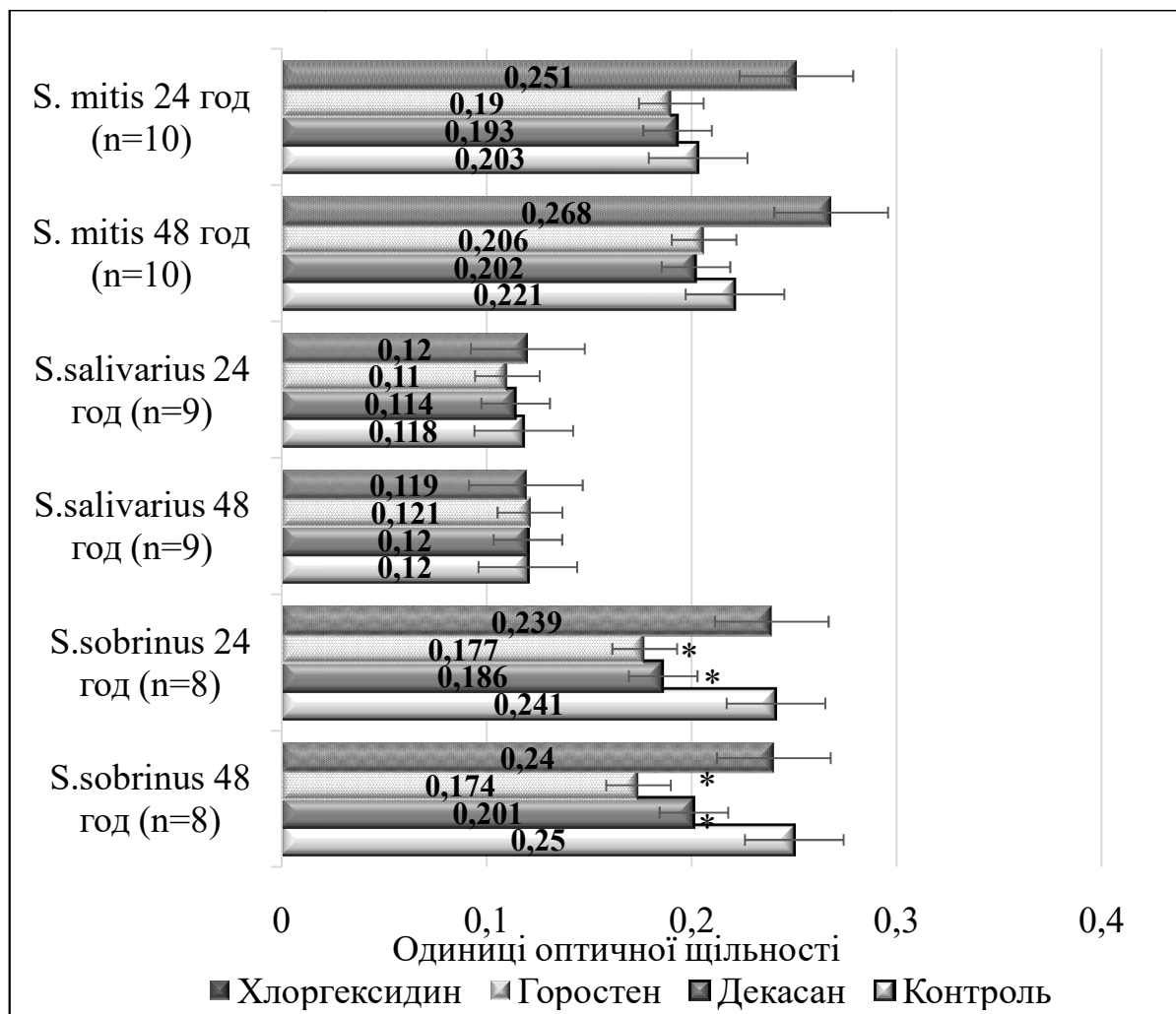


Рис. 4.8. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів *Streptococcus spp.* (n=27) у присутності антисептиків (*-достовірність відмінностей показника Од.ОЩ біоплівок у присутності ДКС та горостену до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 24 год, $p < 0,05$; ** - достовірність відмінностей показників Од.ОЩ біоплівок у присутності горостену до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 48 год, $p < 0,05$).

Препарати на основі ДКМ виявили подібний вплив на формування біоплівки штамми *S.mitis*, пригнічуючи його як протягом 24 годин, так і на другу добу культивування у 1,1 рази. Оптична щільність біоплівки даного виду становила $(0,193 \pm 0,05)$ Од.ОЩ при дії ДКС та $(0,190 \pm 0,05)$ Од.ОЩ при дії горотсену на першу добу відтворення біоплівки. Через 48 годин у присутності ДКС та горостену показники сягали $(0,202 \pm 0,05)$ Од.ОЩ та $(0,206 \pm 0,05)$ Од.ОЩ відповідно. При вивченні впливу ХГ на властивості клінічних штамів *S.mitis* встановлено високий рівень біоплівкоутворення в присутності даного антисептика, порівняно з контролем. Так, протягом 24 годин та 48 годин даний показник зростав у 1,2 рази щодо оптичної щільності біоплівки *S.mitis* без антисептиків, проте достовірної різниці встановлено не було ($p > 0,05$).

Визначено низькі біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів *S. salivarius*. Ступінь поглинання їх біоплівки протягом 24 годин не перевищував $(0,118 \pm 0,02)$ Од.ОЩ і майже не змінився на другу добу культивування $(0,120 \pm 0,03)$ Од.ОЩ). Дані результати вважали за контроль, відносно якого порівнювали оптичні щільності біоплівки *S. salivarius* у присутності антисептиків.

Однак, за результатами досліджень доведено відсутність впливу суббактеріостатичних концентрацій досліджуваних антисептичних препаратів на здатність формувати біоплівки клінічними ізолятами *S. salivarius*. Оскільки показники оптичної щільності біоплівки мікроорганізмів даного виду протягом 24 годин та 48 годин при дії ДКС ($(0,114 \pm 0,02)$ Од.ОЩ, $(0,120 \pm 0,02)$ Од.ОЩ), горостену ($(0,110 \pm 0,02)$ Од.ОЩ, $(0,121 \pm 0,02)$ Од.ОЩ), ХГ ($(0,120 \pm 0,02)$ Од.ОЩ, $(0,119 \pm 0,02)$ Од.ОЩ) достовірно не відрізнялися від контрольних і не виходили за межі низького рівня біоплівкоутворення ($p > 0,05$).

У дослідженні визначили, що стрептокок *Mutans*-групи *S. sobrinus* проявляв високі біоплівкоутворюючі властивості. Оптична щільність біоплівки *S. sobrinus* на першу добу відтворення складала $(0,241 \pm 0,03)$ Од.ОЩ, а через 48 годин зростала до $(0,250 \pm 0,03)$ Од.ОЩ. Дані показники були обрані в якості контролю, щодо яких порівнювали вплив антисептиків на утворення біоплівки штамми *S. sobrinus*.

Встановлено, що суббактеріостатична концентрація ХГ не впливала на формування біоплівки даними клінічними ізолятами як протягом 24 годин, так і на другу добу відтворення біоплівки. Оскільки оптичні щільності біоплівки недостовірно зменшувалися щодо контрольних показників і становили $(0,239 \pm 0,02)$ Од.ОЩ протягом першої доби і $(0,240 \pm 0,02)$ Од.ОЩ.

В свою чергу, препарати на основі ДКМ показали значно кращий вплив на біоплівкоутворення штамів *S. sobrinus*. У присутності ДКС (1,56 мкг/мл) та горостену (0,98 мкг/мл) протягом 24 годин спостерігали достовірне пригнічення утворення біоплівки збудниками даного виду ($p < 0,05$). Найвищу активність щодо утворення біоплівки *S. sobrinus* на другу добу виявив горостен. Оптична щільність біоплівки у його присутності ($(0,174 \pm 0,03)$ Од.ОЩ) достовірно зменшувалась в 1,4 рази, порівняно з контролем. Встановлене зменшення біоплівкоутворення штамми *S. sobrinus* при дії ДКС протягом 48 годин ($(0,201 \pm 0,04)$ Од.ОЩ) достовірної різниці з контролем не мало ($p > 0,05$).

У клінічних штамів *K. kristinae* встановили високі властивості утворювати біоплівки. Оптичні щільності біоплівки даних мікроорганізмів без антисептиків становили $(0,241 \pm 0,09)$ Од.ОЩ протягом 24 годин та $(0,267 \pm 0,08)$ Од.ОЩ на другу добу культивування і слугували контролем для порівняння показників біоплівкоутворення *K. kristinae* під дією антисептиків (рис. 4.9).

ДКС, горостен та ХГ в суббактеріостатичних концентраціях не мали суттєвого впливу на біоплівкоутворення *K. kristinae* протягом 24 годин відтворення біоплівки, оскільки результати виявилися недостовірними відносно контролю ($p > 0,05$). Однак, варто зауважити, що ДКС пригнічував утворення біоплівки у 1,3 рази, а горостен – у 1,2 рази, ніж без присутності антисептиків. В той час, як ХГ в суббактеріостатичних концентраціях, навпаки, стимулював біоплівкоутворення клінічними штамми *K. kristinae*. Так, показники поглинання світла біоплівками у присутності суббактеріостатичної концентрації ХГ протягом 24 годин культивування визначали в межах $(0,266 \pm 0,07)$ Од.ОЩ.

Зовсім інакше виглядали результати досліджень біоплівкоутворення *K. kristinae* у присутності антисептиків на другу добу відтворення біоплівки.

Препарати на основі четвертинних амонієвих сполук сполук достовірно пригнічували здатність клінічних ізолятів утворювати біоплівки. Найвищою активністю володів ДКС, оптична щільність біоплівок у його присутності становила $(0,194 \pm 0,06)$ Од.ОЩ. Дія горостену знижувала ступінь поглинання світлових променів біоплівками, утвореними штамами *K. kristinae* до $(0,213 \pm 0,08)$ Од.ОЩ. Дещо менший вплив мав ХГ $((0,224 \pm 0,08)$ Од.ОЩ).

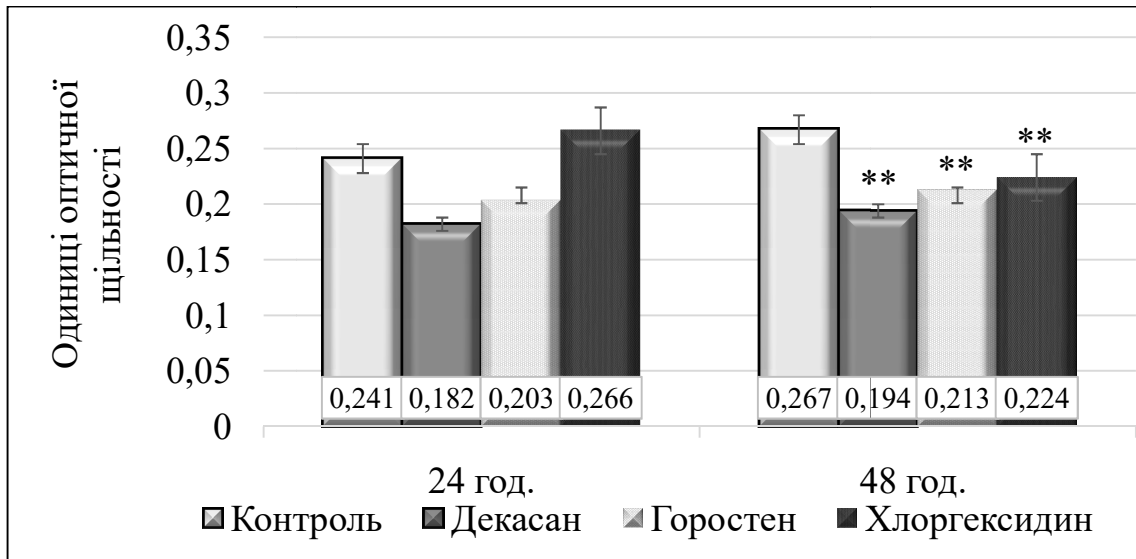


Рис. 4.9. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів *K. kristinae* (n=18) у присутності антисептиків (- достовірність відмінностей показників Од.ОЩ біоплівок у присутності антисептиків до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 48 год, $p < 0,05$).**

В результаті досліджень встановлено високі біоплівкоутворюючі властивості НФГНБ (рис. 4.10) [196, 197]. Ступінь поглинання біоплівок представників роду *Pseudomonas* протягом 24 годин був у межах $(0,674 \pm 0,17)$ Од.ОЩ і дещо підвищувався на 48 годину $((0,709 \pm 0,15)$ Од.ОЩ). Дані показники в клінічних ізолятів *Acinetobacter spp.* протягом першої доби становили $(0,506 \pm 0,19)$ Од.ОЩ, на другу добу досягали $(0,553 \pm 0,16)$ Од.ОЩ. Дані результати вважали за контроль, відносно яких порівнювали оптичні щільності біоплівок

НФГНБ у присутності суббактеріостатичних концентрацій досліджуваних антисептиків.

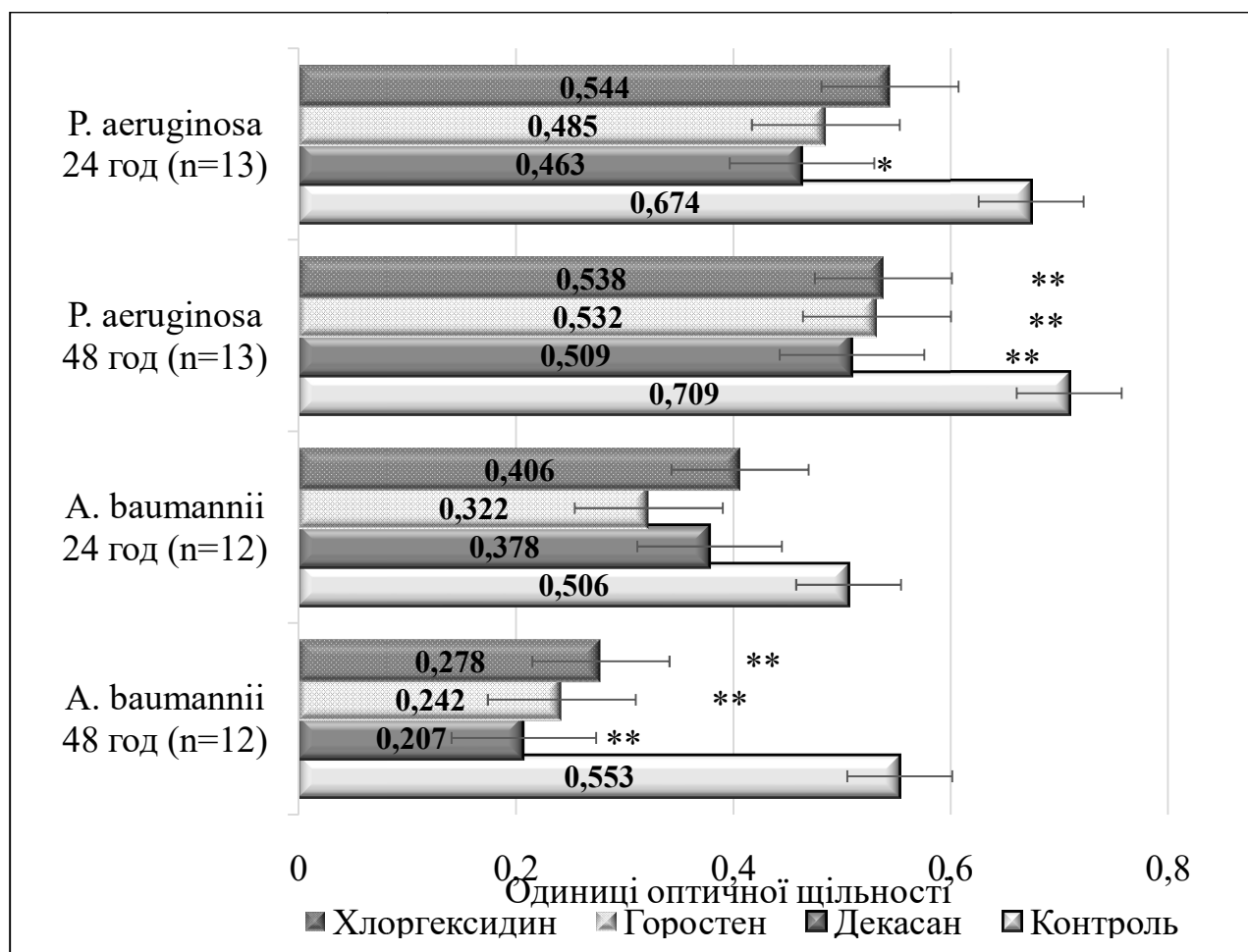


Рис. 4.10. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів НФГНБ (n=25) у присутності антисептиків (*-достовірність відмінностей показника Од.ОЩ біоплівок у присутності ДКС до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 24 год, $p < 0,05$; ** - достовірність відмінностей показників Од.ОЩ біоплівок у присутності антисептиків до показника Од.ОЩ біоплівок без антисептичного препарату через 48 год, $p < 0,05$).

В дослідженні встановили вплив суббактеріостатичних концентрацій ДКС та горостену на біоплівкоутворення клінічних штамів *P. aeruginosa* протягом першої доби культивування. Оптична щільність їх біоплівок зменшувалася у 1,5 рази при дії ДКС ($0,463 \pm 0,10$ Од.ОЩ) та у 1,4 рази при дії горостену ($0,485 \pm 0,13$ Од.ОЩ), порівняно з контролем ($p < 0,05$). Не дивлячись на зниження оптичної

щільності біоплівок даних штамів під впливом ХГ ($0,544 \pm 0,15$ Од.ОЩ), недостовірність отриманих результатів вказувала на відсутність впливу ХГ на процес біоплівкоутворення. Однак, на другу добу відтворення біоплівок клінічних ізолятів *P. aeruginosa* встановлено достовірне пригнічення утворення біоплівок під впливом суббактеріостатичних концентрацій антисептиків (ДКС, горостен, ХГ). Оптичні щільності біоплівок під дією ДКС, горостену та ХГ знаходилися в межах ($0,509 \pm 0,13$) Од.ОЩ, ($0,532 \pm 0,14$) Од.ОЩ та ($0,538 \pm 0,16$) Од.ОЩ відповідно.

Результати досліджень свідчили про відсутність достовірного впливу ДКС, горостену та ХГ на процес утворення біоплівок штамами *A. baumannii* протягом 24 годин. У присутності ДКС (12,5 мкг/мл) та горостену (7,81 мкг/мл) ступені поглинання біоплівок становили ($0,378 \pm 0,14$) Од.ОЩ, ($0,322 \pm 0,14$) Од.ОЩ, що відповідає показникам середньої адгезивності. Оптична щільність біоплівок під дією ХГ (15,63 мкг/мл) не перевищувала Од.ОЩ ($0,406 \pm 0,17$).

Варто відмітити, що процес біоплівкоутворення клінічними штамами *A. baumannii* достовірно пригнічувався під впливом досліджуваних антисептиків на другу добу культивування. У присутності суббактеріостатичної концентрації ДКС оптична щільність біоплівок *A. baumannii* зменшувалася у 2,7 разів, при дії горостену – у 2,3 рази та ХГ – у 2,0 рази у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Підсумовуючи вищевикладнене, клінічні штами *S. aureus*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *K. kristinae*, *P. aeruginosa* володіли найвищим біоплівкоутворюючими властивостями. Горостен виявив найвищу дію пригнічувати здатність даних мікроорганізмів утворювати біоплівки, порівняно з ДКС та ХГ.

4.3. Кореляційний аналіз взаємозв'язку адгезивних та біоплівкоутворюючих властивостей етіологічно значимих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації

Біоплівкоутворення та адгезивність мікроорганізмів залежать від великої кількості змінних, серед яких власне вид збудника, фізичні та хімічні властивості

поверхні прикріплення, екологічні фактори, експресія певних генів тощо [198 - 201]. Крім того, в результаті досліджень було встановлено міцний взаємозв'язок між здатністю домінуючих збудників ПіМ та Пі утворювати біоплівки та їх адгезивними властивостями. Доведено наявність прямої кореляції між даними процесами клінічних ізолятів *S. aureus*, виділених від хворих з інфекційно-запальними захворюваннями дентальної імплантації (рис. 4.11). Коефіцієнт кореляції (r-Пірсона) для даних величин становив +0,75, що вказувало на тісний зв'язок між біоплівкоутворенням та адгезивністю збудників.

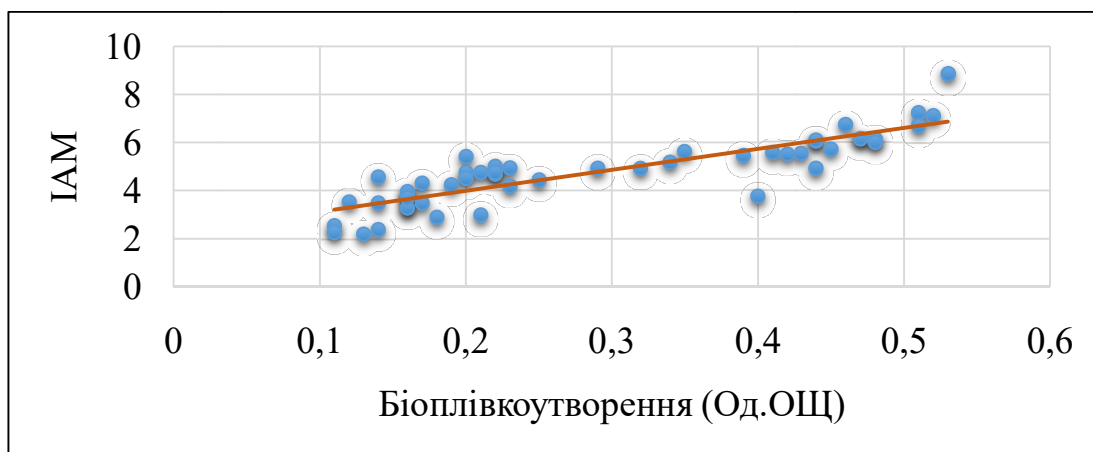


Рис. 4.11. Кореляція IAM та біоплівкоутворення клінічних штамів *S. aureus* (n=49).

Не дивлячись на той факт, що найчисленніші представники коагулазонегативних стафілококів *S. epidermidis* володіли низькою адгезивністю і середньою здатністю утворювати біоплівки, між даними процесами також виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок (рис. 4.12.). Однак, критерій r-Пірсона між адгезивністю та біоплівкоутворенням клінічних штамів *S. epidermidis* був дещо нижчим, за показник коагулазопозитивних стафілококів і дорівнював +0,65.

В результаті досліджень встановлено пряму залежність між досліджуваними процесами клінічних штамів *S. sanguinis*. Коефіцієнт r-Пірсона (+0,90) між біоплівкоутворенням та адгезивністю даних мікроорганізмів вказував на їх високий взаємозв'язок (рис. 4.13).

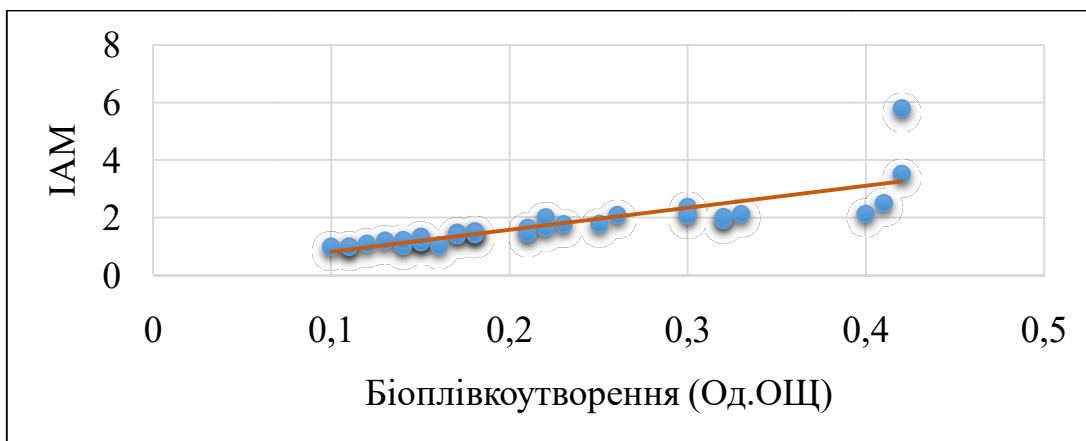


Рис. 4.12. Кореляція IAM та біоплівкоутворення клінічних штамів *S. epidermidis* (n=32).

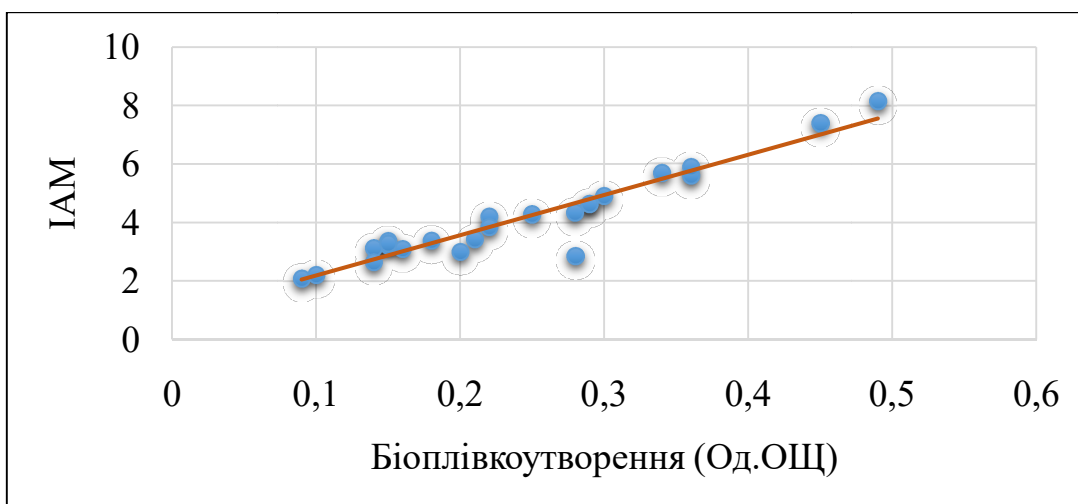


Рис. 4.13. Кореляція IAM та біоплівкоутворення клінічних штамів *S. sanguinis* (n=24).

Коефіцієнт r-Пірсона (+0,87) між адгезією та здатністю утворювати біоплівки штамів *K. kristinae* вказував на наявність прямої кореляційної залежності (рис. 4.14). Тобто, зі збільшенням IAM даних мікроорганізмів зростала їх здатність утворювати біоплівки.

Серед грамнегативних збудників, що колонізували періімплантатну ділянку за умов інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, безумовно, важливе місце посідали представники роду *Pseudomonas*. Дослідження взаємозв'язку між адгезивністю та біоплівкоутворенням даних клінічних ізолятів

показали високу залежність. Оскільки коефіцієнт r-Пірсона становив +0,83, що відповідало високій прямій кореляції між показниками (рис. 4.15).

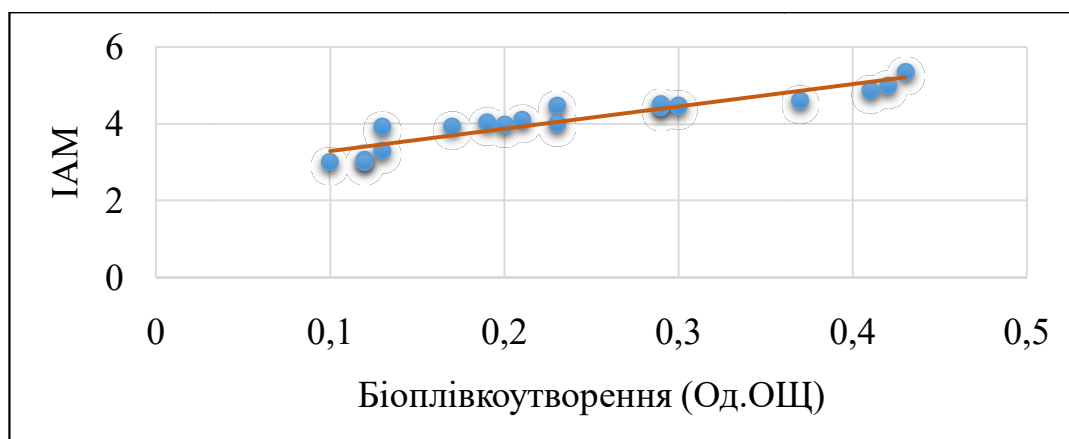


Рис. 4.14. Кореляція IAM та біоплівкоутворення клінічних штамів *K. kristinae* (n=18).

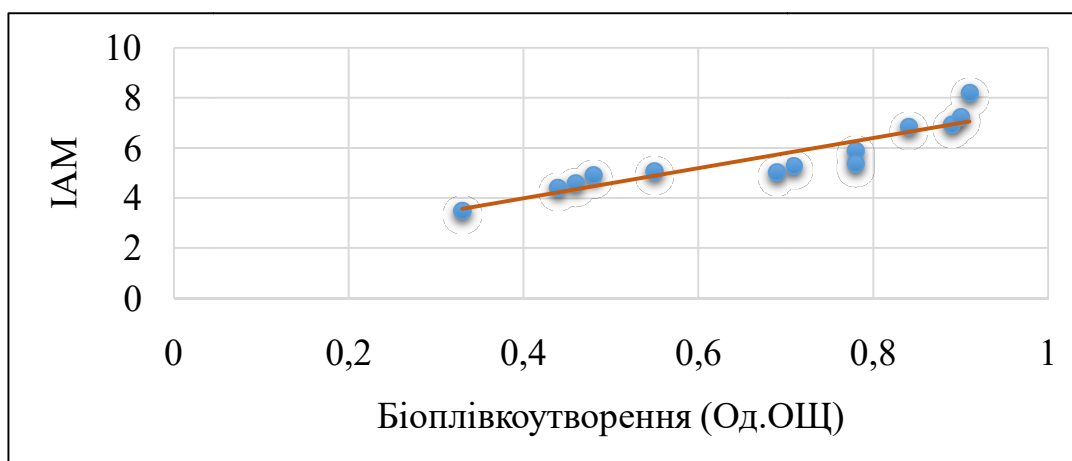


Рис. 4.15. Кореляція IAM та біоплівкоутворення клінічних штамів *Pseudomonas spp.* (n=13).

Отримані дані вказують на прями кореляційний зв'язок між адгезивністю та біоплівкоутворюючими властивостями високоадгезивних клінічних ізолятів.

Висновок до розділу 4.

Переважає більшість клінічних штамів мікроорганізмів, яких виділяли від пацієнтів інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації, володіли високими та середніми адгезивними властивостями.

Грампозитивні мікроорганізми *S. aureus*, *S. sobrinus*, *S. sanguinis*, *K. kristinae*, які колонізували СОПР при інфекційно-запальних ускладненнях дентальної імплантації, володіли високими адгезивними та біоплівкоутворюючими властивостями. Найвищі адгезивні та біоплівкоутворюючі властивості серед домінуючих збудників ПіМ та Пі були притаманні клінічним штамам НФГНБ.

У суббактеріостатичних концентраціях антисептичні препарати ДКС (0,78 мкг/мл), горостен (0,49-0,98 мкг/мл) та ХГ (1,95 мкг/мл) достовірно знижували ІАМ даних клінічних штамів. Антисептики на основі катіонних поверхнево-активних сполук чинять значний вплив на процес формування біоплівок клінічними ізолятами з середніми та високими біоплівкоутворюючими властивостями протягом першої – другої діб відтворення біоплівок. Горостен володіє найвищою активністю пригнічувати утворення біоплівок стафілококами, про що свідчить зменшення оптичної щільності біоплівок у 1,4 рази при його дії протягом 24 – 48 год на *S. aureus*, в порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Між процесами біоплівкоутворення та адгезивними властивостями існує пряма кореляційна залежність у високобіоплівкоутворюючих клінічних штамів мікроорганізмів, які приймають участь у розвитку ПіМ та Пі. Найвища кореляція між біоплівкоутворюючими та адгезивними властивостями характерна для клінічних штамів *S. sanguinis* (коефіцієнт r-Пірсона +0,90).

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у наукових публікаціях [193 – 197].

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСЕПТИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ОДОНТОІМПЛАНТАЦІЇ

За даними низки авторів ПіМ без належного лікування переходить у ПІ протягом п'яти років у 43% випадків, однак при застосуванні адекватної терапії цей показник зменшується до 18%. Тому вивчення перебігу запальних процесів навколо встановлених імплантатів, а також реакції організму на сам імплантат як чужорідне тіло сприяє перегляду та вдосконаленню до сьогодні відомих консервативних та хірургічних методів лікування даних захворювань, а також профілактиці їх розвитку [202 - 205].

Безперечно, етіопатогенетичним чинником ПіМ та ПІ є формування бактеріальних біоплівки на поверхнях встановлених імплантатів. Однак, небактеріальні фактори розвитку ускладнень одонтоімплантації, такі як поломка імплантату чи потрапляння цементу під слизову оболонку в ділянці імплантації, створюють передумови до формування патогенної мікробіоти з наступним розвитком інфекційно-запальних процесів [205 - 207].

Саме тому, першочерговим завданням при лікуванні та профілактиці інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації є усунення бактеріальних біоплівки з поверхонь імплантатів. Препаратами вибору в цьому випадку, безумовно, є антисептики, враховуючи їх потенційну ефективність щодо адгезії та біоплівкоутворення мікроорганізмів [205, 208].

5.1. Характеристика стоматологічного статусу та його динамічних змін при лікуванні пацієнтів різними антисептиками

Вихідний рівень ПІ пацієнтів всіх досліджуваних груп до лікування був майже однаковим і відповідав задовільній гігієні порожнини рота. Так, ПІ в групі порівняння складав $(1,1 \pm 0,32)$. ПІ I групи $(1,13 \pm 0,28)$, II групи $(1,26 \pm 0,26)$ та III

групи ($1,2\pm 0,3$) були дещо нижчими за показник ІГ групи порівняння, проте достовірно від нього не відрізнялися.

При обстеженні осіб групи порівняння вираженої патології щелепно-лицевої ділянки не виявлено. Всім пацієнтам була характерна симетричність обличчя, вільне відкривання рота та незбільшені лімфатичні вузли. При огляді власне порожнини рота - слизова оболонка блідо-рожевого кольору без елементів ураження, ясна щільні, безболісні при пальпації, не кровоточили. Порожнини рота пацієнтів групи порівняння попередньо були сановані. Проба Шиллера-Писарева ($1,80\pm 0,72$) відповідала слабковираженому процесу запалення.

У свою чергу, при об'єктивному обстеженні пацієнтів з ПіМ та П, які увійшли до груп спостереження, виявлені характерні клінічні ознаки даних захворювань. Через 2-3 тижні після операції встановлення внутрішньокісткової частини імплантату визначали обмежений набряк і гіперемію слизової в ділянці, що покриває внутрішньокістковий елемент. Рентгенологічно при ПіМ змін кісткової тканини не було, при П визначали вогнище резорбції на межі імплантат/кістка чи утворення кісткової кишені в ділянці шийки та тіла імплантату. Проби Шиллера-Писарева І групи ($5,60\pm 1,92$), ІІ групи ($6,40\pm 1,92$), ІІІ групи ($6,80\pm 1,68$) відповідали інтенсивному процесу запалення і достовірно перевищували показник йодного числа Свракова (проба Шиллера Писарева) групи порівняння.

Пацієнтам всіх груп спостереження проведено лікування в залежності від встановленого діагнозу, яке полягало у висіченні слизової над імплантатом, видаленні заглушки, антисептичної обробки рани та різьбового каналу імплантату з наступним встановлення формувача ясневої манжетки. В подальшому пацієнтам призначали антисептичні препарати у вигляді полоскань порожнини рота протягом 10-14 діб тричі на день. Відмінність у лікуванні пацієнтів груп дослідження базувалася на використанні різних антисептичних препаратів: І група спостереження – 0,02% розчин ДКС; ІІ група спостереження – 0,025% розчин горотсену; ІІІ група спостереження – 0,05% розчин ХГ.

Позитивна динаміка лікування спостерігалася на 5-й день лікування у всіх трьох групах спостереження. На сприятливий перебіг репаративного процесу вказувало зменшення больових відчуттів та візуальних ознак запалення слизових оболонок навколо імплантата у I групі (70%), II групі (90%) та III групі спостереження (80%). Встановлено достовірне зниження проб Шиллера Писарєва у пацієнтів II ($2,60 \pm 0,84$) та III ($3,2 \pm 0,96$) груп спостереження у 2,5 та 2,1 рази відповідно, порівняно з даними показниками груп до початку лікування ($p < 0,05$). Проба Шиллера-Писарєва на 5-ту добу після лікування у пацієнтів I групи ($2,80 \pm 0,96$) була нижчою за йодне число Свракова цієї ж групи перед лікуванням у 2,0 рази ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Характеристика впливу антисептиків на інтенсивність запального процесу
(проба Шиллера-Писарєва) при інфекційно-запальних ускладненнях
одонтоімплантації**

Групи пацієнтів	ЙЧ ($M \pm m$)		
	до лікування	на 5-ту добу	на 14 добу
Група порівняння	$1,80 \pm 0,72$	-	-
I група	$5,60 \pm 1,92$ *	$2,80 \pm 0,96$	$1,9 \pm 0,74$ **
II група	$6,40 \pm 1,92$ *	$2,60 \pm 0,84$ §	$1,80 \pm 0,72$ §
III група	$6,80 \pm 1,68$ *	$3,2 \pm 0,96$ #	$2,0 \pm 0,40$ #

Примітка: * - достовірність різниці показників ЙЧ I, II, III груп спостереження до показників ЙЧ групи порівняння, $p < 0,05$; § - достовірність різниці показників ЙЧ груп спостереження до показників ЙЧ II групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; # - достовірність різниці показників ЙЧ груп спостереження до показників ЙЧ III групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; ** - достовірність різниці показників ЙЧ груп спостереження до показників ЙЧ II групи спостереження до лікування, $p < 0,05$.

Клінічні спостереження, проведені через 2 тижні після операції, свідчили про ефективність застосування антисептиків на основі катіонних поверхнево-

активних сполук при лікуванні ПіМ та ПІ. На 14-ту добу при об'єктивному обстеженні пацієнтів всіх трьох груп видимих відмінностей не виявлено. У всіх пацієнтів слизова оболонка в ділянці встановлених імплантатів блідо-рожевого кольору, безболісна, паріімплантатні кишені та кровоточивість відсутні. На зменшення інтенсивності запального процесу також вказувало повернення проб Шіллера-Писарева I ($1,9 \pm 0,74$), II ($1,80 \pm 0,72$) та III ($2,0 \pm 0,40$) груп до показників слабковираженого запального процесу, який був характерний пацієнтам групи порівняння.

Таким чином, застосування ДКС, горостену та ХГ у комплексному лікуванні ПіМ та ПІ мало позитивну динаміку вже на 5-у добу лікування, на що вказувало зменшення об'єктивних ознак запалення та показники ЙЧ.

5.2. Імунологічна оцінка ефективності лікування інфекційно-запальних ускладнень одніімплантації з використанням різних антисептиків

Оскільки ПіМ та ПІ є різними стадіями одного запального процесу, який характеризується дегенеративно-деструктивними змінами в тканинах, що оточують імплантат, в багатьох випадках між ними складно провести чітку межу та визначити ступінь прояву запального процесу. Крім того, основні клінічні показники, що використовують як діагностичні при обстеженні пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації, кровоточивість, зондування глибини періімплантатної борозни є досить суб'єктивними і, нерідко, малоінформативними.

Відомо, що ключова роль в імунному захисті відводять саме неспецифічним факторам, які виступають в якості потужного бар'єру і першими реагують на появу чужорідного агенту в порожнині рота. З цих позицій, актуальною є розробка різнобічних підходів до діагностики та оцінки якості лікування пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одніімплантації шляхом визначення динаміки імунної реактивності організму [209 - 212].

В результаті досліджень встановлено достовірне збільшення вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації, порівняно з даним показником в групі порівняння ($15,9 \pm 2,08$ мкг/мл) (табл. 5.2) [213, 214].

Таблиця 5.2

Вміст лізоциму в ротовій рідині пацієнтів при лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації

Групи пацієнтів	Вміст лізоциму, мкг/мл ($M \pm m$)		
	до лікування	на 5-ту добу	на 14 добу
Група порівняння	$15,9 \pm 2,08$	-	-
I група	$22,4 \pm 1,88$ *	$20,8 \pm 1,08$ *	$17,6 \pm 1,00$ " †
II група	$22,9 \pm 1,52$ *	$19,0 \pm 0,80$ §	$16,5 \pm 1,00$ § †
III група	$23,7 \pm 1,96$ *	$22,0 \pm 1,20$ *	$17,1 \pm 0,74$ # ‡

Примітка: * - достовірність різниці вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів I, II, III груп спостереження до показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння, $p < 0,05$; § - достовірність різниці показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів II групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; " - достовірність різниці показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів I групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; # - достовірність різниці показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів III групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; † - достовірність різниці показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів I групи на спостереження 5-ту добу, $p < 0,05$; ‡ - достовірність різниці показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів II групи на спостереження 5-ту добу, $p < 0,05$; † - достовірність різниці показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до лікування, $p < 0,05$; ‡ - достовірність різниці показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до лікування, $p < 0,05$.

лізоциму в ротовій рідині пацієнтів груп спостереження до показників вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів III групи на спостереження 5-ту добу, $p < 0,05$.

Так, кількість лізоциму в ротовій рідині пацієнтів I ($22,4 \pm 1,88$ мкг/мл), II ($22,9 \pm 1,52$ мкг/мл) та III ($23,7 \pm 1,96$ мкг/мл) груп спостереження знаходилися майже на одному рівні і перші два переважали контрольний показник у 1,4 рази, а останній – у 1,5 рази ($p < 0,05$). Однак, разом із позитивною клінічною динамікою на 5-ту добу лікування ПіМ та III із застосуванням ДКС та ХГ вміст лізоциму в ротовій рідині пацієнтів ($20,8 \pm 1,08$ мкг/мл, $22,0 \pm 1,20$ мкг/мл) залишався достовірно вищим за цей показник групи порівняння ($p < 0,05$). Вірогідно значиме зниження кількості лізоциму щодо показника даної групи до лікування спостерігали виключно у II групі спостереження ($19,0 \pm 0,80$ мкг/мл, $p < 0,05$).

Варто відмітити, що лікуванні ПіМ та III препаратами на основі четвертинних поверхнево-активних сполук на 14 добу рівень лізоциму в ротовій рідині пацієнтів I ($17,6 \pm 1,00$ мкг/мл), II ($16,5 \pm 1,00$ мкг/мл) та III ($17,1 \pm 0,74$ мкг/мл) груп порівняння виявив значиму тенденцію до зниження як щодо кількості лізоциму до лікування в цих групах, так і щодо вмісту ферменту на 5-й день лікування ($p < 0,05$).

Дослідженнями доведено, що стан кисневозалежного механізму бактерицидності фагоцитів (НСТ-тест) у групі порівняння відповідав нормальним показникам. ЧАН складала $10,9 \pm 1,9\%$, а ІАН – $1,48 \pm 0,19$ (табл. 5.3, рис. 5.1-5.3). Закономірним було достовірне підвищення даних показників у пацієнтів з ПіМ та III I (ЧАН ($23,7 \pm 1,96\%$), ІАН ($3,3 \pm 0,32$)), II (ЧАН ($24,7 \pm 3,56\%$), ІАН ($3,62 \pm 0,64$)) та III (ЧАН ($24,9 \pm 2,90\%$), ІАН ($3,69 \pm 0,59$)) груп спостереження щодо групи порівняння ($p < 0,05$) [209, 215 - 218].

Однак, на 5-ту добу лікування ЧАН в крові пацієнтів I ($18,9 \pm 1,28\%$) та II ($17,0 \pm 1,20\%$) груп достовірно знижувалися у порівнянні з вихідними показниками до лікування в даних групах у 1,3 та 1,5 рази відповідно ($p < 0,05$). В III групі спостереження ЧАН ($18,3 \pm 2,16\%$) зменшувалася, проте результати не мали статистичної значимості. В той же час, ЧАН у всіх трьох групах на 5-ту добу лікування залишалися достовірно вищими за показник групи порівняння. ІАН

також вказував на зменшення запальної реакції у групах спостереження. Проте, найкращий результат був зафіксований у II групі, ІАН якої ($2,13 \pm 0,36$) зменшувався у 1,7 рази щодо вихідного ІАН даних пацієнтів ($p < 0,05$).

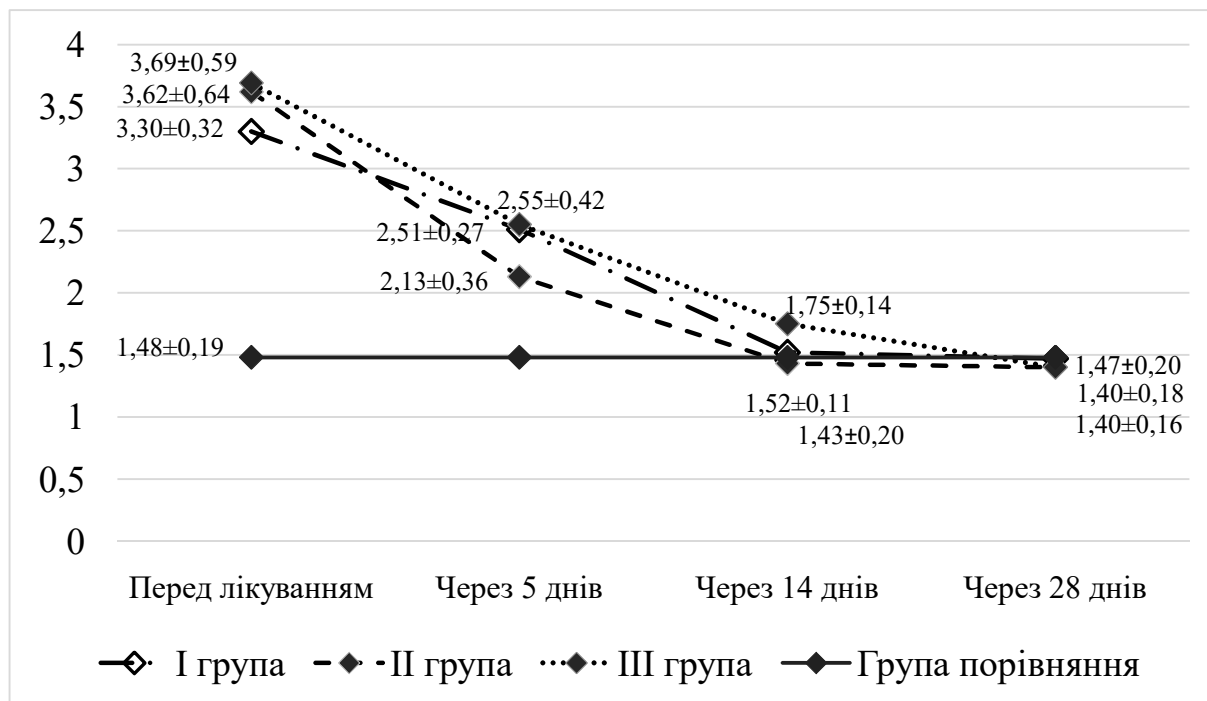


Рис. 5.1. Індекс активності нейтрофілів пацієнтів на різних етапах лікування

Позитивну тенденцію до зниження ЧАН та ІАН в крові хворих на 14-ту добу лікування визначали у всіх групах спостереження (рис. 5.2 – 5.4.).

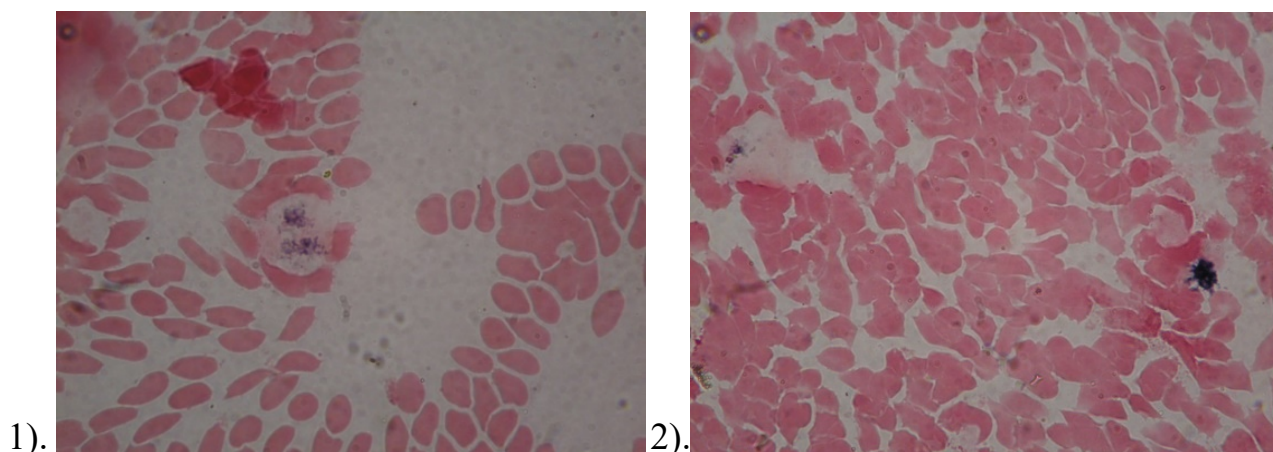


Рис. 5.2. Мікроскопічна картина НСТ-тесту пацієнта I групи спостереження. Забарвлення сафраніном. Зб. Об'єктив $100\times$; окуляр $10\times$. (1) – перед лікуванням, 2) – через 14 днів).

**ЧАН пацієнтів при лікуванні інфекційно-запальних ускладнень
одонтоімплантації**

Групи пацієнтів	ЧАН, %, (M±m)			
	до лікування	на 5-ту добу	на 14 добу	на 28 день
Група порівняння	10,9±1,90	-	-	-
I група	23,7±1,96 *	18,9±1,28 " *	12,8±1,64 " †	10,7±1,3 " †
II група	24,7±3,56 *	17,0±1,20 § *	11,5±0,80 § †	10,5±0,7 § †
III група	24,9±2,90 *	18,3±2,16 *	15,1±1,10 # *	10,8±1,76 # ‡ **

Примітка: * - достовірність різниці ЧАН пацієнтів I, II, III груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів групи порівняння, $p < 0,05$; § - достовірність різниці показників ЧАН пацієнтів груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів II групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; " - достовірність різниці показників ЧАН пацієнтів груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів I групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; # - достовірність різниці показників ЧАН пацієнтів груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів III групи спостереження до лікування, $p < 0,05$; † - достовірність різниці показників ЧАН пацієнтів груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів I групи на спостереження 5-ту добу, $p < 0,05$; ‡ - достовірність різниці показників ЧАН пацієнтів груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів II групи на спостереження 5-ту добу, $p < 0,05$; † - достовірність різниці показників ЧАН пацієнтів груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів III групи на спостереження 5-ту добу, $p < 0,05$; ** - достовірність різниці показників ЧАН пацієнтів груп спостереження до показників ЧАН пацієнтів III групи на спостереження 14-ту добу, $p < 0,05$.

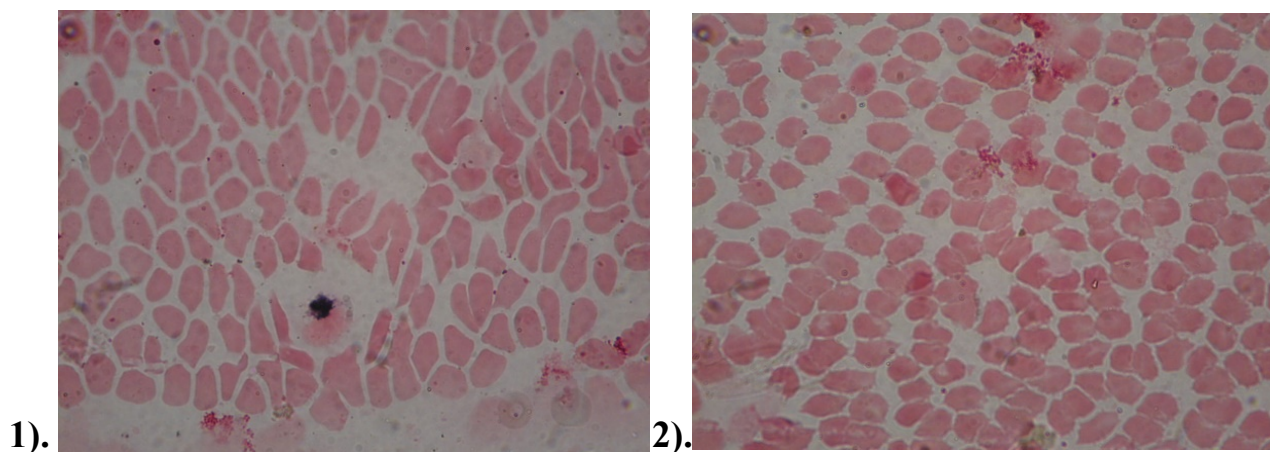


Рис. 5.3. Мікроскопічна картина НСТ-тесту пацієнта II групи спостереження. Забарвлення сафраніном. Зб. Об'єктив 100^{\times} ; окуляр 10^{\times} . (1) – перед лікуванням, 2) – через 14 днів).

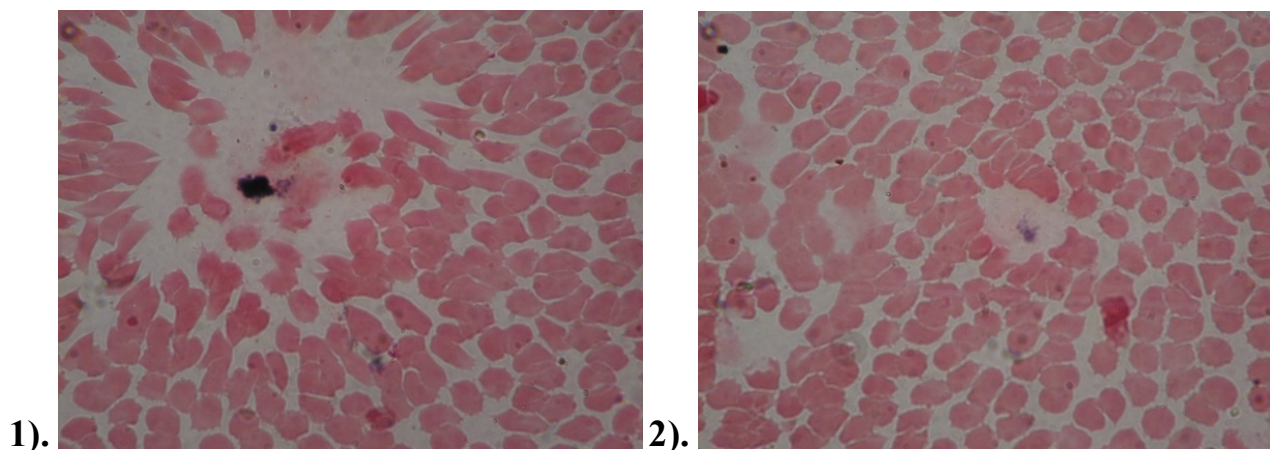


Рис. 5.4. Мікроскопічна картина НСТ-тесту пацієнта III групи спостереження. Забарвлення сафраніном. Зб. $\times 120$. (1) – перед лікуванням, 2) – через 14 днів).

Так, ЧАН I групи ($12,8 \pm 1,64\%$) достовірно знизилася у 1,9 разів порівняно з вихідним показником у групі та у 1,5 рази щодо ЧАН на 5-ту добу лікування. Крім цього відмічали достовірне зменшення ЧАН пацієнтів II групи спостереження ($11,5 \pm 0,80\%$) на 14-ту добу лікування у 2,1 рази у порівнянні з ЧАН даної групи до початку лікування та у 1,5 рази порівняно з результатами на 5-й день лікування ($p < 0,05$). При чому, ЧАН у пацієнтів груп спостереження, лікування яких включало антисептики на основі ДКМ, на 14-й день лікування вже не мала достовірної різниці з ЧАН здорових осіб.

Встановлено, що на другому тижні лікування пацієнтів із застосуванням ДКС та горостену ІАН повертався до нормальних показників групи порівняння як у I ($1,52 \pm 0,11$), так і у II ($1,43 \pm 0,20$) групах спостереження. У пацієнтів III групи спостереження у цей час визначали достовірне зменшення ЧАН ($15,1 \pm 1,10\%$) у 1,6 рази та ІАН ($1,75 \pm 0,14$) щодо даних показників цієї ж групи до лікування, проте залишалися достовірно вищими за ЧАН та ІАН групи порівняння ($p < 0,05$).

На 28-му добу встановлено повернення показників функціональної активності нейтрофілів до показників групи здорових осіб у I (ЧАН ($10,7 \pm 1,3\%$), ІАН ($1,47 \pm 0,20$)), II (ЧАН ($10,5 \pm 0,7\%$), ІАН ($1,4 \pm 0,18$)) та III (ЧАН ($10,8 \pm 1,76\%$), ІАН ($1,4 \pm 0,16$)) групах спостереження.

Отримані результати вказували на ефективність застосування ДКС та горостену у терапії інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації за рахунок повернення імунологічних показників пацієнтів до рівня здорових людей на 14-ту добу лікування.

Висновок до розділу 5.

Вихідний рівень гігієни порожнини рота пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації достовірно не перевищував II групи здорових осіб і відповідав задовільному рівню гігієни. Проби Шіллера-Писарева в пацієнтів усіх досліджуваних груп відповідало інтенсивному процесу запалення. Вміст лізоциму в ротовій рідині пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації перевищував у 1,4 рази, ЧАН та ІАН – у 2,2 рази показники групи порівняння ($p < 0,05$).

На 5-ту добу лікування із застосуванням різних антисептиків пацієнтів всіх груп спостереження виявлена позитивна динаміка, на яку вказували результати об'єктивного дослідження. У пацієнтів, в яких застосовували горостен, було досягнуто найвищої ефективності лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, за рахунок зменшення об'єктивних клінічних ознак запалення (зменшення у 2,5 рази проби Шіллера-Писарева в 90 % випадків, порівняно з вихідним рівнем та показників НСТ-тесту ($p < 0,05$)).

Тенденція до зниження ЧАН та ІАН на 14-й добу лікування була характерною всім пацієнтів, незалежно від застосованого антисептика. При лікуванні ХГ показники ЧАН 14-у добу спостереження залишалися достовірно вищими у 1,4 рази, а ІАН – у 1,2 рази за дані показники групи порівняння. В той час як у пацієнтів, які отримували ДКС і горостен показники ЧАН та ІАН достовірно не відрізнялись ($p < 0,05$).

Протягом 28 днів лікування пацієнтів з ПіМ та Пі з використанням ДКС, горостену та ХГ виявили нормалізацію показників ЧАН та ІАН.

Результати досліджень розділу висвітлені у наукових працях [177, 209, 213 – 218].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом у міжнародній науковій медичній спільноті зріс інтерес до оптимізації методів профілактики і лікування інфекційно-запальних ускладнень, пов'язаних з одонтоімплантацією [219, 220]. Вченими доведено, що мікробна контамінація ділянки зчленування імплантату з абатментом чи оточуючими його тканинами є одним найбільш значимих факторів, які впливають на прогноз одонтоімплантації. Цьому сприяють анатомо-функціональні особливості періімплантатної ділянки хворого, які створюють відповідні передумови для колонізації мікроорганізмами, та подальшого розвитку інфекційно-запальних процесів [221 – 225].

Стає очевидним, що контроль мікробної контамінації періімплантатних тканин та стан гігієни ротової порожнини в післяопераційному періоді є запорукою успішної дентальної імплантації і зменшує імовірність розвитку ПіМ та ПІ. Саме тому, світовий досвід лікування та профілактики інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації включає використання антисептиків та антибіотиків. За даними закордонних та вітчизняних науковців і клініцистів, на початку 2000-х років ефективними в лікуванні ПіМ та ПІ вважали метронідазол, амоксицилін, азитроміцин, тетрациклін, ципрофлоксацин та оксацилін. Проте, на сьогодні науково доведено нераціональність та неефективність системного застосування антибіотиків при лікуванні ПіМ та ПІ, через формування антибіотикорезистентності збудниками інфекційних захворювань порожнини рота [6, 7, 39, 222, 226].

У зв'язку з цим пріоритетними вважають методи місцевої деконтамінації періімплантатної ділянки за допомогою антисептичних лікарських засобів. В Україні як і закордоном на даний час не існує уніфікованого протоколу ефективного лікування та профілактики інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, тому вибір антисептичних препаратів покладається виключно на лікаря. Широковживаними антисептиками в імплантології є ХГ, перекис водню, гіпохлорит натрію та повідон-йод [222, 226 – 230].

Однак, крім відомих побічних ефектів повідон-йоду, таких як ідіосинкразія та явища йодизму, описані випадки його неефективності щодо пародотогенних збудників. Тому, останнім часом даний лікарський засіб не рекомендують широко застосовувати в стоматології [45, 59, 60]. В свою чергу перекис водню швидко втрачає активність. Відомо, що даний антисептик активний щодо *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.* та деяких інших збудників. Проте, встановлена неефективність перекису водню щодо *S. sanguinis* та *S. epidermidis*, які є провідними серед мікроорганізмів за умов ПiМ та Пi. Крім цього, 6 % розчин перекису водню викликає опіки молодих клітин слизової оболонки, тому не може бути препаратом вибору при лікуванні ран на стадії грануляції та епітелізації [45, 64, 65, 228 – 231]. Гіпохлорит натрію володіє широким спектром протимікробної активності, який включає значимі у розвитку інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації збудників: *C. albicans*, *E. faecalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis* та *Prevotella intermedia*. Однак, доведено його шкідливий вплив через лужне рН, подразнюючу та цитотоксичну дію в терапевтичних концентраціях. Безумовно, це обмежує застосування гіпохлориту натрію в імплантології [231 – 235].

На сьогоднішній день ХГ займає лідируючі позиції у світі як антисептик для лікування і профілактики інфекційних захворювань порожнини рота. Про це свідчить невичерпна кількість наукових робіт, які вказують на його ефективність та широкий протимікробний спектр. Доведена ефективність ХГ щодо *S. sanguinis*, and *C. albicans* та *P. gingivalis* при ПiМ та Пi. Хоча за даними Pilar Valderrama (Valderrama P et al. Detoxification of implant surfaces affected by peri-implant disease: an overview of non-surgical methods. The Open Dentistry Journal. 2014. 8. 77–84.) встановлено відсутність лікувального ефекту ХГ в 32 % пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації. Раціональність застосування ХГ ставить під сумнів його цитотоксична дія в концентраціях 0,2-1% (експозиції більше 1 хв). Встановлено, що ХГ індукує апоптоз і некроз клітин через порушення функцій мітохондрій, внутрішньоклітинне збільшення Ca^{2+} та

активацію окислювального процесу. ХГ гальмує проліферацію клітин та синтез колагену [228, 229, 236 – 239].

Ряд недоліків та побічні ефекти при застосуванні даних антисептиків у імплантології підвищують зацікавленість стоматологічної спільноти у пошуку нових протимікробних препаратів. Так, добре себе зарекомендували нові вітчизняні антисептики з групи четвертинних амонієвих сполук на основі ДКМ (ДКС, горостен) [131, 138]. ДКМ проявляє високі протимікробні властивості щодо грампозитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних, спороутворюючих та аспорогенних бактерій (*Staphylococcus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella* та ін.) як у планктонній так і біоплівковій формах [101 – 106, 111, 112]. Дані препарати дозволені до застосування у стоматології для місцевого лікування гінгівіту, пародонтиту, запальних процесів слизової оболонки, пародонтозу в стадії загострення, грибкових стоматитів та антисептичної обробки корневих каналів [52, 136 – 143]. Протягом останніх років опубліковано ряд робіт щодо потужної протимікробної дії препаратів на основі ДКМ на пародонтогенні збудники. Доведена клінічна ефективність цих антисептиків у комплексному лікуванні хворих на гінгівіт та пародонтит [136 – 138, 145, 146, 176].

Таким чином, для лікування і профілактики інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації застосовують обмежений перелік АПБ, при чому жоден із них не забезпечує повноцінної деконтамінації періімплантатної ділянки з мінімальною кількістю побічних ефектів. Мікробіологічне дослідження властивостей нових антисептичних препаратів з метою підвищення ефективності лікування та профілактики ПіМ та Пі є актуальним, невирішеним питанням сучасної стоматології. Тому, дана робота присвячена оптимізації лікування та профілактики інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування застосування антисептичних засобів.

В дисертації представлені дані щодо етіологічної структури домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, їх біологічних властивостей під впливом антисептичних засобів (ДКС, горостен, ХГ). Об'єктами

дослідження були мікробна колонізація слизової оболонки ротової порожнини пацієнтів з ПіМ, Пі та вплив на мікроорганізми даного біотопу антимікробних засобів. Предметом дослідження була етіологічна структура, біологічні властивості, чутливість до антисептиків, антибіотиків збудників періімплантатного мукозиту, періімплантиту; вплив антисептичних препаратів ДКС, горостену, ХГ на формування біоплівки мікроорганізмами, їх адгезивну властивість; клінічне, мікробіологічне обстеження пацієнтів з ПіІ, ПіІІ; вплив антисептичних засобів на перебіг інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

У 2014 – 2017 рр. на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї ВДНЗУ «УМСА» обстежено 114 хворих (61 чоловік та 53 жінок, що склало 53,5% та 46,5% відповідно), 94 з яким було встановлено від одного до чотирьох розбірних титанових імплантатів за двоетапною методикою. Серед обстежених ПіМ було діагностовано у 66 осіб, а ознаки ПіІІ – у 28 осіб. Серед обстежених групу порівняння склали 20 осіб (10 чоловіків та 10 жінок), у яких не виявлено виражених соматичних патологій та уражень СОПР. Середній вік пацієнтів склав $(48 \pm 6,59)$ років. Досліджено 126 мазків, взятих зі СОПР періімплантатної ділянки та ясневих кишень пацієнтів, з яких виділено, ідентифіковано 310 клінічних штамів мікроорганізмів та досліджено їх біологічні властивості.

Результати досліджень засвідчили, що переважну більшість бактерій, що колонізують слизові оболонки за умов інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, становлять грампозитивні збудники *Staphylococcus spp.* (36,1%), *Streptococcus spp.* (15,5%) та дріжджоподібні гриби *Candida spp.* (23,9%). Грамнегативні бактерії загалом склали 9,4% від загальної кількості виділених мікроорганізмів, домінуючими серед яких були представники родів *Pseudomonas* (4,2%) та *Acinetobacter* (3,9%). Варто відмітити, що серед виділених збудників ПіМ та ПіІІ значну частку становили клінічні ізоляти *Kocuria spp.* (8,3%). Раніше представників цього роду вважали сапрофітами шкіри людини. Однак, в даний

час все частіше з'являються дані щодо їх участі у розвитку тяжких септичних станів у катетеризованих пацієнтів та осіб з імунодефіцитами [172, 240, 241].

Отримані результати підтверджують дані наукової літератури щодо гетерогенності етіологічної структури мікрофлори періімплантатної ділянки за умов інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації. При чому, переважну більшість складають умовно-патогенні представники нормофлори ротової порожнини, які за певних умов спричиняють інфекційно-запальні процеси тканин в ділянці остеоінтегрованого імплантату [2, 9, 171].

Відомо, що представники роду *Staphylococcus* входять до складу нормальної мікрофлори ротової порожнини не більше 30% людей [242]. Тому закономірним було виділення у групі здорових осіб стафілококів з частотою не більше 15 %. Однак, результати дослідження показали збільшення частоти виділення представників цього роду у пацієнтів за умов ПіМ (90,1%) та ПІ (82,1%). Подібну тенденцію до збільшення частоти виділення збудників при інфекційно-запальних ускладненнях дентальної імплантації прослідковували щодо дріжджоподібних грибів роду *Candida*. На противагу цьому, частота виділення *Streptococcus spp.* зменшувалася від 100 % групи порівняння до 87,9 % та 82,1 % у пацієнтів з ПіМ та ПІ відповідно. Варто відмітити, що НФГНБ виділяли досить рідко у здорових осіб (*Pseudomonas spp.* – 10%, *Acinetobacter spp.* – 5%). Проте, частота їх виділення суттєво зростала при наявності інфекційно-запальних процесів періімплантатної ділянки [170, 171].

Цікавою особливістю було зменшення частоти виділення даних збудників при ПІ у порівнянні з ПіМ. Так, частота виділення представників *Staphylococcus spp.* та *Streptococcus spp.* у пацієнтів з ПІ зменшилась на 8 % та 5,8 % відповідно. Це пояснюється зменшенням значимості даних збудників у етіології ПІ, оскільки при залученні у запальний процес кісткової тканини відбувається зміни складу мікрофлори періімплантатної ділянки від грампозитивних аеробних та факультативно-анаеробних збудників до грамнегативних анаеробних представників, так званих, пародонтогенних бактерій. Саме вони є провідними

мікроорганізмами, які викликають деструкцію альвеолярної кістки та домінують за умов ПІ [9, 168].

Розглядаючи видовий склад мікрофлори періімплантатної ділянки при інфекційно-запальних ускладненнях виявлено, що серед виділених стафілококів переважну кількість складала *S. aureus* (43,8%), в той час як на коагулазонегативні *Staphylococcus spp.* (*S. epidermidis*, *S. hominis* та *S. warneri*) припадало в загальному 56,2% ізолятів. Частка клінічних ізолятів *S. aureus* серед 310 виділених штамів становила 15,8%, що вказувало на етіологічну значимість даного виду збудників у розвитку ПІМ та ПІ.

Стрептококи були представлені *S. sanguinis* (7,7%) та *S. mitis* (2,9%), які виступали первинними колонізаторами твердих поверхонь ротової порожнини і, відповідно, ініціювали утворення зубної бляшки. Тому, домінування даних збудників у складі мікрофлори при ПІМ та ПІ є закономірним. Штами *S. salivarius* становили 2,3 %. Не дивлячись на те, що дані про їх зв'язок з розвитком інфекційних захворювань в стоматології не доведені остаточно, імовірним є участь *S. salivarius*, як головного колонізатора СОПР, у процесі утворення мікробної бляшки і розвитку ПІМ [168, 242].

Enterococcus spp. (6,8%), *Kocuria kristinae* (5,8%) та *Kocuria rosae* (2,6%) були виділені від пацієнтів з інфекційними ускладненнями одонтоімплантації в незначній кількості. Дані збудники найчастіше ізолюють з ротової порожнини хворих з імунодефіцитами та після медичних маніпуляцій. Крім того, ентерококи колонізують пародонтальні кишені, що, безумовно, вказує на зв'язок даних мікроорганізмів з розвитком інфекційно-запальних ускладнень після дентальної імплантації [240 – 242].

Серед грамнегативних бактерій домінуючими були *P. aeruginosa* (4,2 %) та представники *Acinetobacter spp.* (3,9 %). Дані збудники не відносять до типових представників мікробіоти порожнини рота, однак їх наявність у складі домінантних патогенів можна пояснити значущою роллю НФГНБ бактерій у формуванні біоплівки та розвитку хронічних запальних процесів [243 – 245].

Показники динамічних змін мікробіоценозу ротової порожнини за умов інфекційних захворювань, отримані в ході досліджень, вказували на закономірне збільшення мікробного заселення слизових оболонок періімплантатної ділянки аеробною та факультативно-анаеробною мікрофлорою, порівняно зі здоровими особами. При чому колонізація грампозитивними збудниками СОПР за умов ПіМ та ПІ достовірно збільшувалася у 2,7 та 3,3 рази відповідно, порівняно з контролем ($p < 0,05$). Поряд з цим, мікробне заселення періімплантатних ділянок пацієнтів грамнегативними мікроорганізмами при ПіМ збільшувалося лише у 0,2 рази щодо групи здорових осіб. Однак, колонізація даними збудниками слизових оболонок, що оточували імплантат, за умов ПІ достовірно перевищувала даний показник в групі порівняння (у 4,9 разів) та пацієнтів з ПіМ (у 3,7 разів) ($p < 0,05$), що підтверджує превалювання грамнегативних збудників у розвитку ПІ.

За даними ВООЗ, головною причиною зниження ефективності заходів боротьби з опортуністичними та нозокоміальними інфекціями є стрімкий розвиток антибіотикорезистентності мікроорганізмів. Враховуючи частоту незадовільних результатів терапії інфекційно-запальних захворювань порожнини рота вивчення чутливості домінуючих збудників ПіМ та ПІ до антибіотиків, антисептиків є важливим в обґрунтуванні використання антимікробних засобів на шляху до вдосконалення профілактики та лікування ускладнень в імплантології [246, 247].

Результатами досліджень виявлено оксацилінорезистентні штами *S. aureus* (36,78 %) серед виділених від хворих клінічних ізолятів. Золотистий стафілокок був малочутливим до даного АБП (26,53 %). Найвищу резистентність штамів *S. aureus* визначали до лінкозамідів (більше 60 %), аміноглікозидів (53,06 %), рифампіцину (51,02 %), левоміцетину (46,94 %) та макролідів (42,86 %). Найбільш чутливими штами *S. aureus* були до фторованих хінолонів. Так, серед *S. aureus* чутливість до левофлораксацину визначали у 93,88 % досліджуваних клінічних штамів, а резистентність не виявили в жодного ізоляту. Важливими були результати чутливості штамів *S. aureus* до глікопептидів, які є препаратами вибору при лікуванні інфекцій, викликаних оксацилінорезистентними

стафілококами. Ванкоміцин проявив потужні антибактеріальні властивості *S. aureus*, оскільки більше половини досліджуваних збудників (51,03 %) були чутливими до його дії, при чому резистентними були лише 12,24 %. Клінічні штами *S. aureus* мали низьку резистентність до тетрациклінів (близько 20 %), а чутливість – не перевищувала 16,33 %.

Чутливість до АБП коагулазонегативних стафілококів, що колонізували періімплантатні ділянки при інфекційно-запальних ускладненнях одонтоімплантації, була дещо іншою. Оскільки, частка оксацилінорезистентних мікрорганізмів серед них (25,40 %) була у 1,5 рази меншою, ніж серед коагулазопозитивних стафілококів. Найвищу резистентність коагулазонегативні стафілококи мали до еритроміцину (60,32 %), гентаміцину (52,38 %), хлорамфеніколу (49,21 %) та лінкозамідів (більше 40 %). Серед них переважна більшість ізолятів (більше 80 %), які не проявляли коагулазної активності, були чутливими до фторованих хінолонів II та III покоління (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Варто відмітити, що переважна більшість даних ізолятів стафілококі (76,19 %) виявляли чутливість до ванкоміцину.

Резистентність до ампіциліну клінічних штамів *Streptococcus spp.* (75 %) дозволила вважати їх резистентними до всіх бета-лактамів. Домінуюча більшість досліджуваних клінічних штамів роду *Streptococcus* були стійкими до макролідів (93,75 %), лінкозамідів (87,5 %), фторхінолонів II покоління (87,5 %), амфеніколів (72,92%) та тетрациклінів (68,75 %). Кількість чутливих до ванкоміцину штамів серед стрептококів (35,42 %), виділених від хворих на ПiМ та ПiІ, дорівнювала кількості резистентних. Найвищу чутливість клінічних ізолятів *Streptococcus spp.* виявляли до фторхінолонів IV покоління гатіфлоксацин, 85,42 %).

Чутливість представників нового роду *Kocuria* до АБП була подібною до результатів, які проявили у дослідженні коагулазонегативні стафілококи, що збігається з даними літератури про їх філогенетичну спорідненість [172, 248, 249]. Серед мікроорганізмів роду *Kocuria*, які колонізували СОПР при інфекційно-запальних ускладненнях дентальної імплантації, 23,08 % ізолятів була притаманна стійкість до оксациліну. Найвищу резистентність даних штамів визначали до дії

кліндаміцину (61,54 %), при чому даний показник щодо дії лінкоміцину був дещо нижчим (34,64 %). Більше половини представників *Kocuria spp.* (53,85 %) проявляли стійкість до еритроміцину та доксицикліну. Частка резистентних збудників до аміноглікозидів (26,92 %) перевищувала частку чутливих (15,39 %), що вказувало на низьку ефективність АБП даної групи при лікуванні інфекцій, викликаних представниками роду *Kocuria*. Проте, встановлено, що кокурії не сформували стійкості до фторхінолонів II та III покоління, їх чутливість до ципрофлоксацину (92,31%) та левофлоксацину (96,15%) була високою. При чому серед штамів *Kocuria spp.* не виявлено жодного резистентного. Варто відмітити, що серед препаратів вибору для лікування захворювань, спричинених кокуріями, можуть бути ванкоміцин та рифампіцин. Чутливість до їх дії проявила переважна більшість клінічних ізолятів (ванкоміцин – 84,61 %, рифампіцин – 76,92 %).

Результати досліджень чутливості НФГНБ до АБП демонстрували значущий розвиток антибіотикорезистентності, що збігалось з даними вітчизняної та закордонної літератури [250 – 253]. Серед АБП першого ряду найвищою активністю щодо представників *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.* володіли карбапенеми – іміпенем (76,0 %) та меропенем (68,0 %). Інші АБП, що були використані у дослідженні значно поступалися своєю активністю карбапенемам. Так, більше половини клінічних ізолятів були стійкими до дії ампіциліну (68,0 %), цефоперазону (56,0 %) та гентаміцину (60,0 %). Варто зауважити, що захищені пеніциліни мали дещо вищу активність щодо НФГНБ, порівняно з незахищеними. Частка резистентних до ампіциліну/сульбактаму збудників (40,0 %) була рівною кількості чутливих до нього штамів. Дослідженнями підтверджено розвиток резистентності серед НФГНБ до цефалоспоринів III покоління (цефтазидим – 44,0%, цефоперазон – 56,0%).

Останнім часом відмічається зменшення чутливості дріжджоподібних грибів *Candida spp.* до відомих антимікотиків [254]. Результати отримані нами підтверджують цей факт, адже частота розвитку резистентності представників даного виду збудників, виділених від хворих на ПiМ та ПiІІ, була високою. Найбільше резистентних штамів виявлено до дії клотримазолу (44,6 %) та

флуконазолу (41,89 %). Проте, половина досліджуваних кандид зберігала чутливість до клотримазолу. Найвищу активність щодо клінічних ізолятів роду *Candida* проявив ністатин (55,41%).

Очевидним є необхідність пошуку протимікробних препаратів з високою ефективністю щодо етіологічно значимих збудників ПiМ та Пi. Вагомий досвід місцевого застосування антисептиків у стоматологічній практиці спрямовує увагу науковців до їх можливої переваги при лікуванні та профілактиці інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

Результатами досліджень, представлених у даній роботі, доведено високу активність препаратів на основі декаметоксину (ДКС, горостен) щодо домінуючих збудників ПiМ та Пi. Потужною протимікробною дією дані антисептики володіли щодо клінічних штамів *S.aureus*, МiК яких (ДКС – $0,91 \pm 0,49$ мкг/мл; горостен – $0,95 \pm 0,51$ мкг/мл) достовірно перевищували МiК ХГ ($2,28 \pm 1,19$ мкг/мл). МБцК горостену щодо золотистого стафілококу ($1,34 \pm 0,68$ мкг/мл) була достовірно меншою за даних показник ХГ ($3,66 \pm 1,88$ мкг/мл) у 2,7 рази ($p < 0,05$). Коагулазонегативні стафілококи мали подібну чутливість до горостену (МiК – $1,11 \pm 0,72$ мкг/мл; МБцК – $1,51 \pm 0,93$ мкг/мл), активність якого перевищувала активність ХГ у 1,8 рази ($p < 0,05$).

Представники роду *Streptococcus* також найбільшу чутливість виявили до горостену (МiК – $1,18 \pm 0,72$ мкг/мл; МБцК – $1,64 \pm 0,92$ мкг/мл), а найменшу до ХГ (МiК – $1,65 \pm 0,88$ мкг/мл; МБцК – $2,55 \pm 1,34$ мкг/мл). Проте, достовірної значимості результати не мали.

Дані отримані при визначенні чутливості представників *Kocuria spp.* до антисептиків вказують на потужну активність останніх щодо даних збудників. ДКС та горостен пригнічували ріст та розвиток клінічних штамів роду *Kocuria* у присутності ($0,74 \pm 0,29$ мкг/мл) та ($0,75 \pm 0,36$ мкг/мл) відповідно, проте дані достовірно не відрізнялися від МiК ХГ ($1,07 \pm 0,47$ мкг/мл; $p > 0,05$).

Подібну тенденцію активності антисептиків на основі катіонних поверхнево-активних сполук спостерігали щодо штамів НФГНБ. Однак, клінічні штами *Pseudomonas spp.* були більш стійкими до дії досліджуваних

антисептичних лікарських засобів, ніж клінічні ізоляти *Acinetobacter spp.* Бактерицидна дія ДКС ($42,31 \pm 17,16$ мкг/мл) на збудників синьогнійної палички була у 1,5 рази вищою, а горостену ($61,30 \pm 30,32$ мкг/мл) у 1,9 рази вищою, ніж ХГ ($115,38 \pm 50,30$ мкг/мл). Бактерицидні властивості ХГ щодо штамів *Acinetobacter spp.* (МБцК $37,11 \pm 27,34$ мкг/мл) поступалися ДКС (МБцК $28,13 \pm 19,27$ мкг/мл) у 1,3 рази, горостену (МБцК $23,44 \pm 16,93$) – в 1,6 рази. В свою чергу МІК горостену ($12,04 \pm 6,19$ мкг/мл), ДКС ($13,28 \pm 5,86$ мкг/мл) та ХГ ($18,55 \pm 11,56$ мкг/мл) знаходилися в однакових межах.

Результати досліджень вказували на високу чутливість клінічних штамів *Candida spp.*, що були виділені від хворих на ПіМ та ПІ, до антисептичних засобів. Найактивнішим щодо клінічних ізолятів дріжджоподібних грибів був ХГ, який діяв фунгістатично ($1,54 \pm 0,71$ мкг/мл) та фунгіцидно ($2,39 \pm 1,07$ мкг/мл) у низьких концентраціях. Не дивлячись на достовірно вищі МІК та МБцК ДКС та горостену щодо клінічних ізолятів *C. albicans*, доведено їх потужні протигрибкові властивості.

Підсумовуючи результати вивчення чутливості домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації, стає очевидним, що етіологічно значимі ізоляти набули значної антибіотикорезистентності до основних АБП, що використовують у сучасній стоматологічній практиці. Однак, дані збудники залишаються чутливими до антисептичних засобів на основі катіонних поверхнево-активних сполук (ДКС, горостену та ХГ). При чому, за протимікробною активністю препарати на основі ДКС мали переваги над ХГ. Це вказує на доцільність застосування нових українських антисептиків ДКС та горостену в лікуванні та профілактиці ПіМ та ПІ.

На сьогоднішній день доведено, що етіологічна значимість умовно-патогенної мікрофлори у розвитку інфекційних захворювань пов'язана з наявністю у даних мікроорганізмів низки факторів патогенності. Ключову роль серед них відіграє адгезія, оскільки є важливою умовою для розмноження, прояву вірулентних властивостей збудника [185, 255]. Відомо, що більшість представників мікрофлори ротової порожнини володіють потужними

адгезивними властивостями, які обумовлюють їх роль в розвитку більшості інфекційно-запальних процесів щелепно-лищевої ділянки. Запорукою якісної профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини, в тому числі і ускладнень одонтоімплантації, є застосування препаратів, які здатні ефективно пригнічувати процес адгезії мікроорганізмів до чутливих клітин [256 – 258].

Результати досліджень, виконаних в рамках даної роботи, демонструють високу протиадгезивну дію сучасних антисептичних засобів. Так, представники *Staphylococcus spp.*, які колонізували періімплантантні ділянки хворих з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації, різнилися своїми адгезивними властивостями. Безумовно, найвищою здатністю прикріплюватися до еритроцитів людини володіли штами *S. aureus* (ІАМ – $4,79 \pm 1,10$). Високу здатність до адгезії даних збудників пояснює наявність низки поверхневих протеїнів (білок А, еластин-зв'язуючий білок, колаген-зв'язуючий білок, фібронектин-зв'язуючий білок, білок згортання), які приєднуються до рецепторів епітеліальних клітин СОПР [259].

В роботі доведено, що ДКС (0,78 мкг/мл), горостен (0,39 мкг/мл) та ХГ (1,95 мкг/мл) у концентраціях нижчих за МІК достовірно пригнічували адгезивність клінічних ізолятів *S. aureus* (ІАМ – $(3,79 \pm 0,85)$; $(3,58 \pm 0,86)$; $(3,64 \pm 0,36)$ відповідно), порівняно з контролем. При зменшенні концентрації антисептиків удвічі, в горостену (ІАМ – $(3,66 \pm 1,09)$) відмічали достовірно значиме пригнічення адгезивних властивостей золотистого стафілококу щодо контролю ($p < 0,05$).

Коагулазонегативні штами роду *Staphylococcus* володіли нижчими адгезивними властивостями, порівняно з коагулазопозитивними представниками роду. Адже більшість коагулазонегативних стафілококів не містять *ica* – оперону, який кодує продукцію полісахаридних позаклітинних адгезинів [260]. Серед них клінічні штами *S. warneri* (ІАМ – $(3,02 \pm 0,64)$) володіли найвищими адгезивними властивостями, що відповідали середньому рівню адгезії. Подібні низькі адгезивні

властивості виявили в *S. epidermidis* (ІАМ – $(1,76 \pm 0,58)$) та *S. hominis* (ІАМ – $(1,76 \pm 0,33)$).

Результати досліджень вказували на ефективну дію горостену на адгезивні властивості *S. warneri*, оскільки їх ІАМ при дії 0,78 мкг/мл антисептика ($2,06 \pm 0,33$) та 0,49 мкг/мл ($2,13 \pm 0,36$) достовірно знижувався в порівнянні з адгезією клінічних ізолятів без антисептиків. ХГ та ДКС подібно пригнічували здатність *S. warneri* прикріплюватися до поверхонь еритроцитів. ІАМ збудників достовірно зменшувався у присутності ХГ ($2,21 \pm 0,61$) та ДКС ($2,18 \pm 0,39$) у концентраціях, незначно нижчих від їх МІК. Однак, при зменшенні цих концентрації удвічі достовірного впливу ХГ та ДКС на адгезивність *S. warneri* не виявлено. Всі досліджувані антисептики (ДКС (0,39 мкг/мл, 0,78 мкг/мл), горостен (0,49 мкг/мл, 0,98 мкг/мл), ХГ (0,98 мкг/мл, 1,95 мкг/мл)) вірогідно не виявили значного впливу на адгезивність *S. epidermidis* та *S. hominis* ($p < 0,05$).

Стрептококи *S. sanguinis* (ІАМ – $(4,14 \pm 1,18)$) та *S. sobrinus* (ІАМ – $(4,20 \pm 0,66)$), виділені від хворих при інфекційно-запальних ускладненнях одонтоімплантації, володіли найвищою здатністю прикріплюватися до еритроцитів людини. Що співвідноситься з відомими високими адгезивними властивостями клінічних штамів *S. sanguinis* до епітеліальних клітин ротової порожнини. *S. sobrinus*, завдяки продукції позаклітинних полісахаридів може колонізувати тверді тканини порожнини рота та імпланти [261]. Дослідженнями достовірно встановлено потужний вплив низьких концентрацій антисептика горостену в концентрації 0,98 мкг/мл та 0,49 мкг/мл (*S. sanguinis* ІАМ – $(2,72 \pm 0,55)$; $(2,99 \pm 0,62)$; *S. sobrinus* ІАМ – $(2,43 \pm 0,52)$; $(2,67 \pm 0,50)$) на пригнічення адгезивних властивостей стрептококів в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). ДКС та ХГ виявили подібну активність щодо адгезивних властивостей *S. sanguinis*. Концентрації антисептиків, нижчі за МІК, достовірно знижували здатність ізолятів прикріплюватися до еритроцитів людини і майже не впливали при їх зменшенні удвічі. Варто відмітити, що ХГ дещо пригнічував адгезивність *S. sobrinus*, проте відсутність достовірної різниці щодо контролю вказувала на низьку ефективність препарату щодо стрептококів *Mutans*-групи ($p > 0,05$).

Антисептики на основі ДКМ достовірно знижували ІАМ клінічних штамів *S. sobrinus* у присутності концентрацій, нижчих за бактеріостатичні, порівняно з контролем ($p < 0,05$). Середньоадгезивні та низькоадгезивні властивості клінічних штамів *S. mitis* та *S. salivarius* пригнічувалися всіма антисептиками, що були використані у дослідженні, у майже однаковій мірі ($p > 0,05$).

Встановлено достовірне зниження адгезії клінічних ізолятів *Kocuria spp.*, під дією присутності суббактеріостатичних концентрацій ДКС (ІАМ – $(2,99 \pm 0,60)$; $(3,11 \pm 0,58)$), горостену (ІАМ – $(2,81 \pm 0,60)$; $(2,93 \pm 0,58)$) в порівнянні з контролем ($p < 0,05$). В той час, як в ХГ (1,95 мкг/мл) встановлено найнижчу дію на адгезивність *K. kristinae* (ІАМ – $(3,05 \pm 0,64)$), а при зменшенні концентрацій антисептика до 0,98 мкг/мл достовірного впливу на адгезивні властивості даного збудника (ІАМ $(3,22 \pm 0,49)$) не відмічали. Застосування суббактеріостатичних концентрацій досліджуваних антисептиків забезпечувало виражене пригнічення адгезивних властивостей *K. rosae*, проте, показники адгезивності клінічних штамів залишалися в межах середніх показників.

НФГНБ проявили різні адгезивні властивості. Так, представники роду *Pseudomonas* володіли високою адгезією до еритроцитів (ІАМ $(5,64 \pm 1,06)$), а *Acinetobacter spp.* (ІАМ $(3,55 \pm 0,76)$) – середньою. Результати досліджень продемонстрували достовірне пригнічення адгезивності клінічних штамів *P. aeruginosa* при дії ДКС та горостену в концентраціях, нижчих за МІК. Варто відмітити, що достовірний вплив ХГ на адгезію клінічних ізолятів *P. aeruginosa* спостерігали лише при концентрації препарату 62,5 мкг/мл (ІАМ $(4,71 \pm 0,63)$). Зменшення концентрації ХГ вдвічі навпаки сприяло посиленню адгезивних властивостей у *Pseudomonas spp.* ІАМ у цьому випадку $(6,02 \pm 0,89)$ достовірно у 1,1 рази перевищував ІАМ контролю ($p < 0,05$). Однак, результати не мали статистично достовірної різниці. Результати досліджень свідчили, що суббактеріостатичні концентрації ДКС, горостену та ХГ достовірно знижували ІАМ клінічних штамів *Acinetobacter spp.* Проте, під дією різних концентрацій антисептиків ІАМ ацинетобактерій, все одно, знаходився у межах середньої адгезивності.

Враховуючи високий адгезивний потенціал домінуючих збудників ПіМ та ПІ, беззаперечним є їх першочергова роль у формуванні біоплівки на поверхнях тканин макроорганізму, імплантатах та медичних матеріалах [190, 193, 262]. Клінічні штами *Staphylococcus spp.* за результати досліджень володіли високі біоплівкоутворюючими властивостями *S. aureus* ($0,293 \pm 0,13$ Од.ОЩ). Коагулазонегативні представники роду проявляли середню здатність формувати біоплівки. Закономірним було збільшення оптичної щільності біоплівки усіх ізолятів роду *Staphylococcus* протягом 24 годин культивування.

В присутності антисептичних препаратів встановлено достовірне зниження біоплівкоутворення клінічними ізолятами золотистого стафілококу на першу добу культивування на. Оптична щільність біоплівки при дії ДКС ($0,78$ мкг/мл) ($0,224 \pm 0,07$) Од.ОЩ) була меншою за контрольний показник у 1,3 рази. Горостен ($0,98$ мкг/мл) проявив найбільшу активність щодо біоплівкоутворення *S. aureus* ($0,212 \pm 0,07$) Од.ОЩ) в перші 24 години. У присутності ХГ ($1,95$ мкг/мл) оптична щільність біоплівки золотистого стафілококу ($0,240 \pm 0,07$) Од.ОЩ) недостовірно зменшувалася щодо контролю, і залишалася у межах високого рівня біоплівкоутворення ($p < 0,05$).

Вплив антисептиків на формування біоплівки штамами золотистого стафілококу при внесенні препаратів на другу добу культивування, антисептичні засоби пригнічували біоплівкоутворення, проте значення оптичної щільності біоплівки були вищими за даний показник на 24 години і мали достовірну значимість лише при дії горостену ($0,225 \pm 0,07$) Од.ОЩ; $p < 0,05$).

Клінічні штами *S. epidermidis* на першу добу культивування володіли середньою здатністю до утворення біоплівки ($0,224 \pm 0,08$) Од.ОЩ), збільшення даного показника на другу добу ($0,248 \pm 0,07$) Од.ОЩ) вказувало на високий рівень біоплівкоутворення. За результатами досліджень встановлено, що присутність суббактеріостатичних концентрацій антисептиків на основі ДКМ призводить до недостовірного зниження біоплівкоутворення *S. epidermidis* протягом 24 годин. В свою чергу, доведено, що присутність ХГ ($1,95$ мкг/мл) у першу добу відтворення

біоплівок достовірно стимулювало біоплівкоутворення клінічних штамів *S. epidermidis* ($0,259 \pm 0,08$) Од.ОЩ) щодо контролю ($p < 0,05$).

Не дивлячись на зниження оптичної щільності біоплівок *S. epidermidis* під дією ДКС ($0,225 \pm 0,07$ Од.ОЩ) та ХГ ($0,248 \pm 0,07$ Од.ОЩ) на другу добу культивування, недостовірність результатів щодо контролю свідчила про відсутність впливу суббактеріостатичних концентрацій даних антисептиків на сформовані біоплівки даного штаму ($p < 0,05$). При цьому, в присутності горостену доведено достовірне зменшення біоплівкоутворення *S. epidermidis* ($0,173 \pm 0,04$ Од.ОЩ), порівняно з контролем.

Встановлено, що представники виду *S. warneri* проявляли середні біоплівкоутворюючі властивості ($0,127 \pm 0,05$) Од.ОЩ). Застосування суббактеріостатичних концентрацій антисептиків при відтворенні біоплівок *S. warneri* протягом 24 годин призводило до зниження біоплівкоутворюючих властивостей штамів, однак достовірно значимості результати не мали. На другу добу культивування в присутності ХГ ($0,08 \pm 0,03$) Од.ОЩ) встановлено достовірне зниження показника оптичної щільності сформованих біоплівок *S. warneri* ($p < 0,05$).

Виділені від хворих на ПiМ, ПiІ штами *S. sanguinis* в ході досліджень виявили високу здатність до утворення біоплівок протягом 24 годин ($0,242 \pm 0,09$) Од.ОЩ) та 48 годин ($0,276 \pm 0,08$ Од.ОЩ). Антисептики на основі ДКМ проявили подібну активність щодо формування біоплівок штамми *S. sanguinis*. У присутності ДКС та горостену спостерігали достовірне зниження оптичної щільності біоплівок в 1,5 та 1,6 рази відповідно протягом першої доби культивування ($p < 0,05$). Подібну тенденцію впливу антисептиків на основі ДКМ встановлено на сформовану біоплівку через 48 годин відтворення, де показники оптичної щільності біоплівок *S. sanguinis* достовірно зменшувалися в 1,7 рази, порівняно з контролем ($p < 0,05$). Вплив ХГ на біоплівкоутворення штамів *S. sanguinis* суттєво відрізнявся в залежності від тривалості відтворення біоплівок. Так, ХГ достовірно пригнічував біоплівкоутворення *S. sanguinis* ($0,198 \pm 0,04$ Од.ОЩ) лише через 48 годин культивування у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Клінічні штами *S.mitis* проявляли середні біоплівкоутворюючі властивості ($0,203 \pm 0,06$ Од.ОЩ). Препарати на основі ДКМ забезпечували ефективно пригнічення формування біоплівок в 1,1 рази штамами *S.mitis* протягом 24 годин та на другу добу культивування. В присутності антисептика ХГ, навпаки, встановлено високий рівень біоплівкоутворення в клінічних штамів *S.mitis*, порівняно з контролем. Протягом 24 годин та 48 годин даний показник зростав у 1,2 рази щодо оптичної щільності біоплівок *S.mitis* без антисептиків, проте достовірної різниці встановлено не було ($p > 0,05$).

Низькі біоплівкоутворюючі властивості були притаманні для *S. salivarius* протягом 24 годин ($0,118 \pm 0,02$) Од.ОЩ), які майже не змінювалися на другу добу культивування ($0,120 \pm 0,03$) Од.ОЩ). За результатами досліджень доведено відсутність впливу суббактеріостатичних концентрацій досліджуваних антисептичних препаратів на здатність формувати біоплівки клінічними ізолятами *S. salivarius*. Оскільки показники оптичної щільності біоплівок мікроорганізмів даного виду протягом 24 годин та 48 годин при дії ДКС, горостену, ХГ достовірно не відрізнялися від контрольних і не виходили за межі низького рівня біоплівкоутворення ($p > 0,05$).

Високі біоплівкоутворюючі властивості встановлено в мікроорганізмів *S. sobrinus* ($0,241 \pm 0,03$) Од.ОЩ) протягом 24 годин та на другу добу культивування ($0,250 \pm 0,03$) Од.ОЩ). Встановлено, що в суббактеріостатичній концентрації ХГ не впливав на формування біоплівок даними клінічними ізолятами протягом 24 год, та на 48 год, про що свідчило недостовірне зниження оптичної щільності біоплівок щодо контрольних показників. В свою чергу, препарати на основі ДКМ показали значно краще пригнічення біоплівкоутворення штамами *S. sobrinus*. Найвищу активність щодо утворення біоплівок *S. sobrinus* на другу добу виявив горостен. Оптична щільність біоплівок у його присутності ($0,174 \pm 0,03$) Од.ОЩ) достовірно зменшувалась в 1,4 рази, порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Дослідження біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів *K. kristinae* встановили високі показники оптичної щільності ($0,241 \pm 0,09$) Од.ОЩ, ($0,267 \pm 0,08$) Од.ОЩ). ДКС, горостен та ХГ в суббактеріостатичних концентраціях

не мали суттєвого впливу на біоплівкоутворення *K. kristinae* протягом 24 годин відтворення біоплівок, оскільки достовірної різниці відносно контролю виявлено не було ($p > 0,05$). Проте, показники біоплівкоутворення *K. kristinae* в присутності антисептиків на другу добу відтворення біоплівок свідчили про виражений вплив антисептиків на сформовані біоплівки. Препарати на основі четвертинних амонієвих сполук достовірно пригнічували здатність клінічних ізолятів утворювати біоплівки. Найвищою активністю володів ДКС ($0,194 \pm 0,06$) Од.ОЩ).

Безумовно НФГНБ проявляли високі біоплівкоутворюючі властивості, показники оптичної щільності біоплівок, утворених представниками роду *Pseudomonas* протягом 24 год ($0,674 \pm 0,17$) та через 48 год ($0,709 \pm 0,15$) Од.ОЩ культивування перевищували відповідні показники в клінічних ізолятів *Acinetobacter spp.* ($0,506 \pm 0,19$) Од.ОЩ, ($0,553 \pm 0,16$) Од.ОЩ). Встановлено достовірний вплив суббактеріостатичної концентрації ДКС, горостену на біоплівкоутворення клінічних штамів *P. aeruginosa* протягом першої доби культивування, який проявлявся яких зменшенням оптичної щільності у 1,5 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Не дивлячись на зниження оптичної щільності біоплівок даними штамми під впливом ХГ ($0,485 \pm 0,13$) Од.ОЩ), недостовірність отриманих результатів вказувала на відсутність впливу даного антисептика на процес біоплівкоутворення. На другу добу відтворення біоплівок клінічних ізолятів *P. aeruginosa* встановлено достовірне пригнічення утворення біоплівок під впливом суббактеріостатичних концентрацій ДКС, горостену, ХГ ($0,509 \pm 0,13$) Од.ОЩ, ($0,532 \pm 0,14$) Од.ОЩ та ($0,538 \pm 0,16$) Од.ОЩ відповідно).

Результати досліджень свідчили про відсутність достовірного впливу ДКС, горостену та ХГ на процес утворення біоплівок штамми *A. baumannii* протягом 24 годин. Проте дані антисептики достовірно пригнічували процес біоплівкоутворення клінічними штамми *A. baumannii* на другу добу культивування. В присутності суббактеріостатичної концентрації ДКС оптична щільність біоплівок *A. baumannii* зменшувалася у 2,7 разів, при дії горостену – у 2,3 рази та ХГ – у 2,0 рази у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Аналізуючи вищевикладене, була встановлено сильний кореляційний взаємозв'язок між здатністю домінуючих збудників ПіМ та Пі утворювати біоплівки та їх адгезивними властивостями. Доведено наявність прямої кореляції між даними процесами клінічних ізолятів *S. aureus* (r-Пірсона +0,75), *S. epidermidis* (r-Пірсона +0,65), *S. sanguinis* (r-Пірсона +0,90), *K. kristinae* (r-Пірсона +0,87) та *Pseudomonas spp.* (r-Пірсона +0,83), виділених від хворих з інфекційно-запальними захворюваннями дентальної імплантації.

В дослідженні стоматологічного та імунологічного статусу пацієнтів серед 114 хворих, які були обстежені протягом 2014–2017 рр. на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї ВДНЗУ «УМСА» в пацієнтів групи порівняння (10 осіб) та в хворих спостереження (40 осіб) виявлено задовільний вихідний рівень ІГ до лікування, який був майже однаковим у всіх групах не залежно від обраного лікування і не відрізнявся від ІГ в групі порівняння ($1,1 \pm 0,32$). Проби Шіллера-Писарєва І групи ($5,60 \pm 1,92$), ІІ групи ($6,40 \pm 1,92$), ІІІ групи ($6,80 \pm 1,68$) відповідали інтенсивному процесу запалення і достовірно перевищували показник йодного числа Свракова (проба Шіллера-Писарєва) групи порівняння ($1,80 \pm 0,72$), $p < 0,05$). Пацієнтам всіх груп спостереження проведено лікування в залежності від встановленого діагнозу. Відмінність у лікуванні пацієнтів груп дослідження базувалася на використанні різних антисептичних препаратів. До І групи спостереження увійшли пацієнти з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації, при лікуванні яких застосовували ДКС. Пацієнтів ІІ групи спостереження лікували з використанням горостену. ХГ був використаний при лікуванні пацієнтів ІІІ групи спостереження. В групу порівняння залучали пацієнтів після проведеної дентальної імплантації без ознак ускладнень та вираженої соматичної патології.

Позитивна динаміка лікування спостерігалася на 5-й день лікування у всіх групах спостереження. Встановлено достовірне зниження проб Шіллера-Писарєва у пацієнтів ІІ ($2,60 \pm 0,84$) та ІІІ ($3,2 \pm 0,96$) груп спостереження у 2,5 та 2,1 рази відповідно, порівняно з даними показниками груп до початку лікування ($p < 0,05$).

Проба Шіллера-Писарева на 5-ту добу після лікування у пацієнтів I групи ($2,80 \pm 0,96$) була нижчою за йодне число Свракова цієї ж групи перед лікуванням у 2,0 рази ($p < 0,05$). Клінічні спостереження через 2 тижні після операції, свідчили про ефективність застосування антисептиків на основі катіонних поверхнево-активних сполук при лікуванні ПiМ та ПiI. Оскільки при об'єктивному обстеженні пацієнтів всіх трьох груп видимих відмінностей не виявлено. На зменшення інтенсивності запального процесу також вказувало повернення проб Шіллера-Писарева I ($1,9 \pm 0,74$), II ($1,80 \pm 0,72$) та III ($2,0 \pm 0,40$) груп до показників слабковираженого запального процесу, який був характерний пацієнтам групи порівняння.

Враховуючи, що деструктивні зміни періімплантаційної ділянки залежать від ступеню вираження і тривалості запального процесу, крім стандартних діагностичних параметрів клінічних методів дослідження важливо контролювати загальні функціональні механізми на різних етапах лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Важливу роль в імунному захисті відводять саме неспецифічним факторам, які виступають в якості потужного бар'єру, першими реагують на появу чужорідного агенту в порожнині рота і, відповідно, вказують на інтенсивність перебігу запального процесу [209, 210].

Ключову роль у неспецифічному захисті ротової порожнини відіграє лізоцим, який забезпечує протимікробний бар'єр у місцях контакту слизових оболонок з зовнішнім середовищем. Це обумовлює доцільність визначення показників активності лізоциму на різних етапах одонтоімплантації та при лікуванні пов'язаних з нею ускладнень [263].

Аналіз одержаних результатів клінічних спостережень продемонстрував достовірне однакове збільшення вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів яких лікували ДКС, горостеном та ХГ в 1,4 – 1,5 рази, порівняно з даним показником в групі порівняння ($15,9 \pm 2,08$ мкг/мл ($p < 0,05$)). Однак, на 5-ту добу лікування ПiМ та ПiI вірогідно значиме зниження кількості лізоциму щодо показника даної групи до лікування спостерігали виключно при застосуванні горостену ($19,0 \pm 0,80$ мкг/мл, ($p < 0,05$)). При лікуванні ПiМ та ПiI на 14 добу спостерігали значиму

тенденцію до зниження рівня лізоциму в ротовій рідині пацієнтів, яким застосовували ДКС ($17,6 \pm 1,00$ мкг/мл), горостен ($16,5 \pm 1,00$ мкг/мл) та ХГ ($17,1 \pm 0,74$ мкг/мл), в порівнянні з вмістом даного ферменту до лікування та через 5 днів спостереження ($p < 0,05$).

Дані результати вказують на тісний зв'язок показників активності лізоциму у ротовій рідині пацієнтів з інтенсивністю інфекційно-запальних процесів після дентальної імплантації та якістю їх лікування. Досить закономірним є збільшення даного показника у перші дні захворювання, що відповідало гострій фазі запалення. Однак при переході на макрофагічну фазу запалення та створення макрофагально-фібробластичного бар'єру навколо імплантату, починалась остання фібробластична фаза, яка супроводжувалась зниженням інтенсивності запалення у тканинах і, відповідно, рівня неспецифічних імунних факторів [264].

Пошкоджуюча дія клітин імунної системи і вивільнення ними значної кількості медіаторів впливає на тривалість і силу імунних реакцій та запалення. Для діагностики рівня неспецифічної імунної відповіді широко застосовують реакцію відновлення нейтрофілами та іншими фагоцитами нітросинього тетрозолію (НСТ –тест), який відображає стан бактерицидних пероксидазних систем фагоцитуючих клітин. Дана методика дозволяє оцінити ступінь антигенної подразливості неактивних гранулоцитів крові [209, 265, 266].

Дослідженнями доведено, що стан кисневозалежного механізму бактерицидності фагоцитів (НСТ-тест) у групі порівняння відповідав нормальним показникам ($10,9 \pm 1,9\%$). Закономірним було достовірне підвищення ЧАН у пацієнтів з ПіМ та Пі при застосуванні ДКС ($23,7 \pm 1,96\%$), горостену ($24,7 \pm 3,56\%$) та ХГ ($24,9 \pm 2,90\%$), ніж без застосування антисептичних лікарських засобів ($p < 0,05$). Однак, на 5-ту добу лікування ЧАН в крові пацієнтів, які отримували ДКС ($18,9 \pm 1,28\%$) та горостен ($17,0 \pm 1,20\%$) достовірно знижувалися у порівнянні з вихідними показниками до лікування в 1,3 та 1,5 раза відповідно ($p < 0,05$). В той же час, ЧАН у всіх трьох групах на 5-ту добу лікування залишалися достовірно вищими за показник групи порівняння ($p < 0,05$).

В свою чергу на 14-ту добу лікування визначали зниження ЧАН в крові пацієнтів всіх груп спостереження. У пацієнтів, які отримували ДКС ($12,8 \pm 1,64\%$) ЧАН достовірно знизилася у 1,9 разів порівняно з вихідним показником у групі та у 1,5 рази щодо ЧАН на 5-ту добу лікування. Крім цього, в пацієнтів, яких лікували горостеном ($11,5 \pm 0,80\%$), відмічали достовірне зменшення ЧАН на 14-ту добу спостереження в 2,1 рази в порівнянні з ЧАН даної групи до початку лікування та у 1,5 рази порівняно з результатами на 5-й добу застосування препарату ($p < 0,05$). У пацієнтів груп спостереження, лікування яких включало антисептики на основі ДКМ ЧАН на 14-й день лікування були достовірно подібними до таких показників у здорових осіб. У пацієнтів лікування яких проводили ХГ в цей час визначали достовірне зменшення ЧАН ($15,1 \pm 1,10\%$) у 1,6 рази щодо ЧАН цієї ж групи до лікування, проте даний показник залишався достовірно вищим у 1,4 рази за ЧАН групи порівняння ($p < 0,05$).

На 28-му добу встановлено повне повернення ЧАН до показників групи здорових осіб при застосуванні ДКС ($10,7 \pm 1,3\%$), горостену ($10,5 \pm 0,7\%$) та ХГ ($10,8 \pm 1,76\%$). Це свідчило про зменшення імунної відповіді на власне імплантат і запалення тканини, що його оточували, та вказувало на позитивний проноз лікування. Повернення показників функціональної активності нейтрофілів до рівня норми у групах спостереження, лікування яких включало препарати на основі ДКМ, відбувалося вже на 14 добу.

Таким чином, встановлено очевидну доцільність використання сучасних вітчизняних антисептиків ДКС та горостену для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Адже, мікробіологічні, клінічні та імунологічні методи дослідження свідчили про їх позитивний вплив при лікуванні ПіМ та ПШ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального завдання щодо підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоїмплантації шляхом мікробіологічного обґрунтування застосування антисептичних препаратів на основі декаметоксину. Визначено етіологічну структуру, вивчено біологічні властивості умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують ділянку дентальної імплантації. Досліджено дію антисептичних лікарських препаратів декасану, горостену, хлоргексидину на планктонну, плівкову форми збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоїмплантації.

1. На підставі мікробіологічних досліджень доведено, що у пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації в етіологічній структурі періімплантатного мікозиту та періімплантиту провідне місце належить грампозитивним бактеріям (90,6 %), домінуючими серед яких є *Staphylococcus spp.* (36,1 %), *Streptococcus spp.* (15,5 %), *Kocuria spp.* (8,3 %) та дріжджоподібним грибам *Candida spp.* (23,9 %). Грамнегативні збудники визначають значно рідше, серед яких переважають *Esherichia spp.* (6,8 %), *Pseudomonas spp.* (4,2 %), *Acinetobacter spp.* (3,9 %). Розвиток періімплантатного мукозиту та періімплантиту супроводжується збільшенням мікробної колонізації слизових оболонок періімплантатної ділянки за рахунок грампозитивних ((3,10±0,88) lg КУО/мл, (3,82±1,37) lg КУО/мл) та грамнегативних мікроорганізмів ((0,20±0,11) lg КУО/мл, (0,73±0,22) lg КУО/мл).

2. Умовно-патогенні грампозитивні мікроорганізми, які зумовлюють інфекційно-запальні ускладнення одонтоїмплантації, мають варіабельну чутливість до антибіотиків: бета-лактамів (12,5 – 44,44%), аміноглікозидів (15,39 – 20,41 %), фторхінолонів (0 – 96,15 %), тетрациклінів (8,33 – 30,77 %), макролідів (4,17 – 38,46 %), лінкозамідів (0 – 26,92 %), глікопептидів (35,42 – 84,61%), амфеніколів (15,39 – 25,0 %) та рифампіцинів (26,53 – 76,92 %). НФГНБ, що колонізують періімплантану ділянку хворих на ПіМ та Пі, чутливі до пеніцилінів,

в т.ч. захищених сульбактамом, (20,0 – 40,0 %), цефалоспоринів (20,0 – 24,0 %), карбапенемів (68,0 – 76,0 %), аміноглікозидів (28,0 %) та фторхінолонів (28,0 %). Дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявляють найбільшу чутливість до ністатину (55,41 %) та клотримазолу (50,0 %).

3. Антисептичні препарати на основі катіонних поверхнево-активних сполук (декасан, горостен, хлоргексидин) володіють високою протимікробною активністю щодо умовно-патогенних аеробних та факультативно-анаеробних бактерій, які виділяють від хворих з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації. декасан та горостен виявляють потужні антибактеріальні властивості щодо клінічних штамів *Staphylococcus spp.* ((0,91±0,49) мкг/мл, (0,95±0,51) мкг/мл), *Streptococcus spp.* ((1,44±0,72) мкг/мл, (1,18±0,72) мкг/мл), *Kocuria spp.* ((0,74±0,29) мкг/мл, (0,75±0,36) мкг/мл), *Pseudomonas spp.* ((42,31±17,16) мкг/мл, (39,06±20,43) мкг/мл), *Acinetobacter spp.* ((13,28±5,86) мкг/мл, (12,04±6,19) мкг/мл), *Candida spp.* ((4,71±2,39) мкг/мл, (2,99±1,48) мкг/мл).

4. Застосування антисептика декасану (0,39 – 25,0 мкг/мл) пригнічує здатність до адгезії грампозитивних збудників інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації у 1,1 – 1,7 рази, горостену (0,49 – 0,98 мкг/мл) – у 1,2 – 1,7 рази, хлоргексидину (0,98 – 1,95 мкг/мл) – у 1,1 – 1,4 рази, порівняно з показниками адгезивності ізолятів без антисептиків ($p < 0,05$). Антисептики на основі катіонних поверхнево-активних сполук у концентраціях, нижчих за їх мінімальні інгібуючі концентрації, майже в однаковій мірі знижують адгезивні властивості неферментуючих грамнегативних бактерій (у 1,1 – 1,2 рази) щодо вихідних показників адгезії даних штамів мікроорганізмів ($p < 0,05$).

5. Серед антисептиків (декасан, горостен, хлоргексидин), горостен володіє найвищою здатністю пригнічувати біоплівкоутворення етіологічно значимих збудників періімплантатного мукозиту та періімплантиту протягом 24 год та через 48 год культивування біоплівок. В свою чергу, декасан проявляє високу активність щодо біоплівкоутворюючих властивостей неферментуючих грамнегативних бактерій протягом 24 годин культивування біоплівок, знижуючи їх у 1,3 – 1,5 рази, а протягом 48 годин – у 1,4 – 2,7 рази, порівняно з вихідними

показниками даних клінічних ізолятів ($p < 0,05$). Застосування хлоргексидину сприяє зменшенню біоплівкоутворюючого потенціалу клінічних штамів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, проте негативно позначається на протимікробній активності щодо плівкових форм *K. kristinae* та *S. epidermidis*, оскільки призводить до посилення властивостей даних мікроорганізмів формувати біоплівки вже протягом перших 24 годин у 1,1 та 1,2 рази відповідно, в порівнянні з показниками їх біоплівкоутворення без антисептиків ($p < 0,05$).

6. Лікування пацієнтів з періімплантатним мукозитом та періімплантитом із застосуванням антисептиків на основі декаметоксину має позитивну динаміку на 5 добу за рахунок зменшення об'єктивних симптомів запалення слизових оболонок навколо імплантату (90 %), зменшення вмісту лізоциму в ротовій рідині пацієнтів у 1,2 рази, частки активних нейтрофілів – у 1,5 рази та індекс активності нейтрофілів – у 1,3 – 1,7 рази щодо вихідних показників до початку лікування ($p < 0,05$). Застосування сучасних вітчизняних антисептиків декасану та горостену забезпечує нормалізацію показників неспецифічної імунної відповіді пацієнтів на 14 добу лікування ($p < 0,05$), що обґрунтовує їх високу ефективність у профілактиці та лікуванні інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарські антисептичні препарати на основі декаметоксину **декасан** (Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 22.12.2016 р. № 1391, лікарський засіб декасан перереєстровано в Україні безстроково. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України необмежений), **горостен** (Реєстраційне посвідчення № UA/2048/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 19.05.2014 р. № 340; лікарський засіб горостен (розчин для зовнішнього застосування, 0,25 мг/мл) перереєстровано в Україні терміном на 5 років. Реєстраційне посвідчення діє на всій території України до 19.05.2019 р.). Інструкції по медичному застосуванню лікарських антимікробних препаратів декасану, горостену затверджено Фармакологічним центром МОЗ України. Лікарські препарати декасан, горостен рекомендовані для профілактики, лікування бактеріальних, вірусних, грибкових запальних захворювань та ускладнень різної локалізації, що обґрунтовує їх застосування в комплексній профілактиці, лікувальні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Таким чином, доцільним є застосування декасану та горостену для обробки періімплантатної ділянки у поєднанні з механічною обробкою операційного поля при лікуванні періімплантатного мукозиту та періімплантаїту та шляхом полоскання ротової порожнини пацієнтів після його проведення впродовж 10-14 діб тричі на день, що забезпечує високу ефективність профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

2. У комплексному обстеженні пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації та на етапах їх лікування доцільно визначати показники неспецифічної резистентності (функціональна активність нейтрофілів). Високі показники частки антивних нейтрофілів та індексу активності нейтрофілів вказують на активність неспецифічної імунної відповіді організму при інфекційному процесі, а їх зниження є прогностичним показником ефективності лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Колесов О. Ю. Анализ осложнений, встречающихся при протезировании с использованием имплантатов [Интернет] / О. Ю. Колесов, Т. В. Колесова // Здоровье и образование в XXI веке: Электронный научно-образовательный вестник. – 2012. – Т. 14, № 8. – С. 169–170. – Доступно : <https://elibrary.ru/item.asp?id=21484336>
2. Проблема воспаления в периимплантатных тканях и факторы, влияющие на его течение (обзор литературы) / Д. В. Михальченко, А. Т. Яковлев, Е. Ю. Бадрак, А. В. Михальченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4 (48). – С. 15–17.
3. Dental implant complications: etiology, prevention, and treatment / edit. S. J. Froum. – 2nd edit. – New Jersey : John Wiley & Sons., 2015. – 736 p.
4. Коннов В. В. Методы ортопедического лечения дефектов зубных рядов (обзор) / В. В. Коннов, М. Р. Арутюнян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 12 (3). – С. 399–403.
5. Ткаченко П. І. Планування дентальної імплантації при складних анатомо-топографічних умовах / П. І. Ткаченко, А. І. Панькевич, А. О. Саламаха // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1, т. 1 (126). – С. 371–375.
6. Тимофеев А. А. Профилактика воспалительных осложнений в дентальной имплантации / А. А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2015. – № 4. – С. 96–101.
7. Тимофеев А. А. Сравнительная оценка антисептических препаратов, используемых для полоскания полости рта после дентальной имплантации / А. А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2013. – № 1. – С. 94–100.
8. Нортон М. Лечение периимплантатного мукозита и периимплантита / М. Нортон // Стоматолог-практик. – 2013. – № 1. – С. 20–23.
9. Гударьян А. А. Роль аэробной и анаэробной микрофлоры в развитии дентального мукозита и дентального периимплантита / А. А. Гударьян // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вып. 2, т. 1 (107). – С. 132–136.

10. Ширинкин С. В. Комплексное лечение дентального мукозита / С. В. Ширинкин // Современная стоматология. – 2015. – № 5. – С. 75–79.
11. Rams T. E. Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota / T. E. Rams, J. E. Degener, A. J. Winkelhoff // Clinical oral implants research. – 2014. – Vol. 25 (1). – P. 82–90.
12. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання / М. В. Бондар, М. М. Пилипенко, М. Ю. Свінтуковський [та ін.] // МНС. – 2016. – № 3 (74). – С. 11–17.
13. Свіжак В. К. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми / В. К. Свіжак, С. Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 222–224.
14. Мороз В.М. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів / В.М.Мороз, Г.К.Палій, Ю.Л.Волянський // Вісник Вінниць. держ. мед. ун-ту. - 2000. - №2.- С. 260-264.
15. Сучасні аспекти застосування антисептиків для профілактики, лікування запальних захворювань порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова [та ін.] // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : I Міжнар. наук.-практ. конф. – Харків, 2017. – Т. 1. – С. 224–231.
16. Актуальные проблемы дентальной имплантации в контексте концепции оказания комплексной имплантологической помощи в Украине / Е. В. Диев, В. А. Лабунец, С. А. Шнайдер, Т. В. Диева // Інновації в стоматології. – 2014. – № 2. – С. 72–77.
17. Ефименко. А. С. Профилактика воспалительных осложнений при дентальной имплантации / А. С. Ефименко // Стоматологическая наука и практика. – 2015. – № 3/4 (8/9). – С. 15–17.
18. Столяр В.Г. Обґрунтування та оцінка ефективності лікувально-гігієнічних заходів на етапах імплантації та протезування пацієнтів похилого віку: дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.22 / В.Г. Столяр. – Київ, 2016. – 183 с.

19. Derks J. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology / J. Derks, C. Tomasi // *Journal of clinical periodontology*. – 2015. – Vol. 42 (16). – С. 158–171.

20. Гараев З. И. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации / З. И. Гараев, Р. А. Джавадов, Х. Б. Насирова // *Современная стоматология*. – 2014. – № 2 (59). – С. 74–76.

21. Исследование микрофлоры в области соединения дентального имплантата с абатментом / А. Т. Яковлев, Е. Ю. Бадрак, Д. В. Михальченко [и др.] // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2015. – № 1 (45). – С. 46–49.

22. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis - a review / R. Smeets, A. Henningsen, O. Jung [et al.] // *Head face medicine*. – 2014. – Vol. 10. – P. 34.

23. Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with peri-implantitis / M. Albertini, L. López-Cerero, M. G. O'Sullivan [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2015. – Vol. 26 (8). – С. 937–941.

24. Ardila M. C. M. Gram-Negative Enteric Rods Associated to Early Implant Failure and Peri-Implantitis: Case Report and Systematic Literature Review / M. C. M. Ardila, A. Y. Villa-correa // *Int. J. Odontostomat*. – 2015. – Vol. 9 (2). – С. 329–336.

25. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis / S. Jepsen, T. Berglundh, R. Genco [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2015. – Vol. 42 (16). – P. S152–S157.

26. Renvert S. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review / S. Renvert, M. Quirynen // *Clinical oral implants research*. – 2015. – Vol. 26, Suppl 11. – С. 15–44.

27. Панин А. М. Антибактериальная профилактика инфекционно-воспалительных осложнений при амбулаторных стоматологических операциях / А. М. Панин, Г. Д. Ахмедов, Т. В. Царёва // *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина*. – 2010. – № 4. – С. 149–152.

28. Study regarding antibiotic resistance of prevotella species in peri-implantitis / B. F. Ciprian, A. Caraiane, C. Nuca [et al.] // 2nd International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM2015, (Aug 26-Sept 01, 2015) : SGEM Conference Proceedings. – 2015. – Book 1, Vol. 1. – P. 931–936. – URL: www.sgemsocial.org.

29. Penesyan A. Antibiotic discovery: combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities / A. Penesyan, M. Gillings, I. T. Paulsen // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20 (4). – С. 5286–5298.

30. Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm / K. W. K. Lee, S. Periasamy, M. Mukherjee [et al.] // *The ISME journal*. – 2014. – Vol. 8 (4). – С. 894–907.

31. Тончева К. Д. Біоплівка в стоматології / К. Д. Тончева // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2015. – Т. 15, Вип. 4 (52). – С. 338–343.

32. Preliminary study on some microorganisms isolated from peri-implant diseases (infections) resistance to antibiotics / T. Bodnar, D. Bodnar, A. Temelcea [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2015. – Vol. 26. – P. 361. – URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.352_12679/full

33. Чутливість до антибіотиків планктонних та біоплівкових культур *Staphylococcus epidermidis* / О. І. Сідашенко, О. С. Воронкова, Т. М. Шевченко, О. А. Сірокваша // *Мікробіологія і біотехнологія*. – 2014. – № 1. – С. 63–71.

34. Вплив фторхінолонів на біоплівки *Staphylococcus epidermidis* / О. І. Сідашенко, Т. М. Шевченко, О. С. Воронкова [та ін.] // *Мікробіологія і біотехнологія*. – 2014. – № 3. – С. 77–85.

35. Шакун О. А. Проблема антибіотикорезистентності в Україні та перспективні шляхи її подолання / О. А. Шакун, Т. І. Антушева // *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : VIII Нац. з'їзд фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. : тези доп. – Х., 2016. – Т. 2. – С. 128.

36. Кочнева О. В. Вивчення шляхів подолання резистентності мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів / О. В. Кочнева, Л. О. Петренко

// Медицина третього тисячоліття : міжвуз. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19 січня 2016 р. : тези доп. – Х., 2016. – С. 37.

37. Селюк М. Н. Пути решения антибиотикорезистентности / М. Н. Селюк, Н. Н. Козачок, О. В. Селюк // Семейная медицина. – 2013. – №. 2. – С. 28–33.

38. Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success / L. J. Heitz-Mayfield, G. E. Salvi, A. Mombelli [et al.] // Clinical oral implants research. – 2018. – Vol. 29 (1). – P. 1–6.

39. Heitz-Mayfield L. J. The therapy of peri-implantitis: a systematic review / L. J. Heitz-Mayfield, A. Mombelli // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2014. – Vol. 29. – P. 325–345.

40. Олійник А. Г. Досвід лікування пацієнтів з периімплантними запальними змінами розчином діоксиду титану в озонованій дистильованій воді / А. Г. Олійник // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1, т. 2 (127). – С. 256–262.

41. Борисенко А. В. Гігієнічний стан порожнини рота у пацієнтів похилого віку у віддалені терміни після імплантації / А. В. Борисенко, В. Г. Столяр // Новини стоматології. – 2014. – №. 2. – С. 62–64.

42. Поддерживающее лечение после дентальной имплантации / Ю. Ю. Яров, Ю. И. Силенко, В. М. Дворник, П. В. Куц // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 5/6. – С. 71–74.

43. Antimicrobial effect of chlorhexidine on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* biofilms associated with peri-implantitis / Z. Kadkhoda, Z. Amarlu, S. Eshraghi, N. Samiei // J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. – 2016. – Vol. 10 (3). – P. 176–180.

44. Машковский Д. М. Лекарственные средства: пособие для врачей / Д. М. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая Волна, 2008. – 1206 с.

45. Фармакологія : підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів / [І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 432 с.
46. Декаметоксин і хлоргексидин на вітчизняному фармацевтичному ринку / Л. Л. Давтян, В. П. Попович, З. В. Малецька, Д. В. Рева // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 28–33.
47. Антимікробні властивості генериків декаметоксину® / Антимікробні властивості генериків декаметоксину® / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 43–46.
48. Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. В. Бобир [та ін.] // Мікробіологія і біотехнологія. – 2015. – №. 4 (32). – С. 67–74.
49. Мазур И. П. клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта / И. П. Мазур, Н. А. Бакшутова, Д. М. Ставская // Современная стоматология. – 2014. – № 1. – С. 32–38.
50. Етіологічна структура та чутливість до антибіотиків, антисептиків збудників гнійно- запальних захворювань / Г. Г. Назарчук, М. І. Гуменюк, О. А. Назарчук, І. М. Коваленко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2016. – № 26. – С. 29–33.
51. Шманько В. В. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота / В. В. Шманько, М. І. Котик, М. В. Микитів // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 4. – С. 71–74.
52. Бірюкова М. М. Дезінфекція кореневих каналів: методи та засоби : навч.-метод. посібник / М. М. Бірюкова, І. І. Соколова, М. Б. Худякова. – Харків : ХНМУ, 2016. – 64 с.
53. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів / за ред. В. П. Широбокова. – вид. 2-е. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 952 с.

54. Кудыкин М. Н. Повидон-йод в основе лечения инфицированных ран / М. Н. Кудыкин // РМЖ. – 2013. – № 34. – С. 1755–1756.
55. Povidone-iodine gel and solution as adjunct to ultrasonic debridement in nonsurgical periodontitis treatment: an RCT pilot study / P. Sahrman, T. Imfeld, V. Ronay [et al.] // Quintessence International. – 2014. – Vol. 45. – P. 281–290.
56. Clinical and Microbiological Evaluation of Povidone-Iodine 10% as an Adjunct to Nonsurgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial / F. A. Perrella, E. da Silva Rovai, A. C. De Marco [et al.] // Journal of the International Academy of Periodontology. – 2016. – Vol. 18 (4). – P. 109–119.
57. Evaluation of a unique subgingival irrigation with 10% povidone-iodine after scaling and root planing: A randomized clinical trial / E. M. Denez, S. Toma, J. F. Lasserre, M. C. Brex // Quintessence Int. – 2016. – Vol. 47 (7). – P. 549–558.
58. Профилактика и лечение альвеолита после сложного удаления третьего моляра нижней челюсти [Интернет] / Н. Г. Радзиевская, С. В. Сирак, Е. В. Щетинин [та ін.] // Современные проблемы науки и образования: Электронный научный журнал – 2014. – № 4. – Доступно: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14442>
59. Герке А. Н. Основные принципы местной антимикробной терапии в дерматологии / А. Н. Герке // VetPharma. – 2015. – № 1 (23). – С. 66–75.
60. Trevor Anthony J. Pharmacology: examination & board review / Trevor Anthony J., Bertram G. Katzung, Susan B. Masters. - New York [etc]: McGraw-Hill, 2010. – 631 p.
61. Костюк І. Р. Вплив патології періодонта на загальний стан організму. Сучасні методи медикаментозного лікування періодонтиту постійних зубів: переваги та недоліки (огляд літератури) / І. Р. Костюк // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 3 (71). – С. 199–205.
62. Каськова Л. Ф. Методи лікування флюорозу в дітей / Л. Ф. Каськова, Н. В. Янко // Современная стоматология. – 2014. – № 5. – С. 42–45.
63. Brostek A. Поліпшення результатів відбілювання зубів за допомогою GC MI Paste Plus Поліпшення результатів відбілювання зубів за допомогою GC

MI Paste Plus™ / A. Brostek // Современная стоматология. – 2016. – № 3. – С. 12–14.

64. Wright P. P. Optimizing Antimicrobial Agents in Endodontics / P. P. Wright, L. J. Walsh // Antibacterial Agents / edit. by R. N. Kumavath. – InTech, 2017. –DOI: 10.5772/67711

65. Палій Г. К. Характеристика сучасного арсеналу дезінфекційних засобів та проблеми дезінфектології / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, Н. С. Фоміна // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 22. – С. 82–85.

66. Винник Ю. С. Методы эрадикации возбудителей хирургических инфекций в составе микробных биопленок / Ю. С. Винник, О. В. Теплякова, А. М. Плахотникова [та ін.] // Анналы хирургии. – 2014. – № 3. – С. 5–12.

67. Михалик О. І. Про рідкі лікарські форми антисептичної дії / О. І. Михалик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 1. – С. 107–114.

68. Погосян М. А. Хлоргексидин – антисептик, не приводящий к бактериорезистентности [Интернет] / М. А. Погосян // Практическая биофизика – 2015 : Всеросс. молодежная науч. школа-конференция. – Доступно: <https://medconfer.com/node/5066>

69. Lakade L. S. Comparison of antimicrobial efficacy of chlorhexidine and combination mouth rinse in reducing the Mutans streptococcus count in plaque / L. S. Lakade, P. Shah, D. Shirol // J Indian Soc Pedod Prev Dent. – 2014. – Vol. 32 (2). – P. 91–96.

70. Effect of Fluoride and Chlorhexidine Varnish on Biofilm formation of Streptococcus mutans / E. Suman, J. C. Devrari, U. Umesh [et al.] // Int. Res. J. Biological Sci. – 2015. – Vol. 4 (7). – P. 4–7.

71. Roghmann M. C. et al. Microbiological effect of mupirocin and chlorhexidine for Staphylococcus aureus decolonization in community and nursing home based adults / M. C. Roghmann, A. D. Lydecker, P. Langenberg [et al.] // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2017. – Vol. 88 (1). – P. 53–57.

72. Машковский Д. М. Лекарственные средства : пособие для врачей / Д. М. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна, 2012. – 1216 с.

73. Тверскова В. Ю. Влияние хлоргексидина на микробный состав дна отпрепарированной кариозной полости [Интернет] / В. Ю. Тверскова // Молодые ученые – здравоохранению : 75-я студ. межрегиональная науч.-практ. конф. – Доступно: <https://medconfer.com/node/3876>

74. Савичук Н. О. Інноваційні підходи до профілактики карієсу зубів у дітей і вагітних жінок / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2013. – №. 5. – С. 50–55.

75. Гализина О. А. Особенности лечения и профилактики начального кариеса и хронического катарального гингивита / О. А. Гализина // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П Павлова. – 2013. – № 2. – С. 142–148.

76. Геранін С. І. Антибактеріальна активність ендодонтичних іригантів та гемостатичних засобів при різних формах пульпітів / С. І. Геранін // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, Вип. 3. – С. 4–7.

77. Гажва С. И. Медикаментозные схемы консервативного лечения хронических форм пародонтитов / С. И. Гажва, А. И. Воронина, Д. А. Кулькова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5 (ч. 1). – С. 55–57.

78. Balagopal S. Chlorhexidine: the gold standard antiplaque agent / S. Balagopal, R. Arjunkumar // J Pharm Sci Res. – 2013. – Vol. 5 (12). – С. 270–274.

79. Use of nystatin and chlorhexidine in oral medicine: Properties, indications and pitfalls with focus on geriatric patients / E. Scheibler, M. C. R. Garcia, M. da Silva R. [et al.] // Gerodontology. – 2017. – Vol. 34 (3). – P. 291–298.

80. Effects of green tea, calcium hydroxide and chlorhexidine on chemical structure and tooth discoloration / M. Vatanpour, S. Esmaili, P. M. Dar, H. Z. Pour // Biosci. Biotech. Res. Comm. – 2017. – Vol. 10 (2). – P. 202–207.

81. An in vitro analysis model for investigating the staining effect of various chlorhexidine-based mouthwashes / A. A. Kouadio, X. Struillou, C. Bories [et al.] // *J Clin Exp Dent.* – 2017. – Vol. 9 (3). – P. e410–e416.

82. Chlorhexidine as an Antimicrobial Agent in Dentistry—A Review / Parappa Sajjan, Nagesh Laxminarayan, Prem Prakash Kar, Mangala sajjanar // *OHDM.* – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 93–100.

83. Аванесов А. М. Сравнительная оценка иммунологической эффективности препаратов мирамистин и хлоргексидин у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести / А. М. Аванесов, Г. К. Калантаров // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 4. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9516>.

84. Мамедов А. М. Лечение заболеваний пародонта / А. М. Мамедов, Ф. Ю. Мамедов // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 48–54.

85. Cetylpyridinium chloride and miramistin as antiseptic substances in chronic wound management—prospects and limitations / C. Fromm-Dornieden, J. D. Rembe, N. Schäfer [et al.] // *J Med Microbiol.* – 2015. – Vol. 64 (Pt 4). – P. 407–414.

86. Krivorutchenko I. L. Prospects of using miramistin for individual prevention of sexual HIV transmission / I. L. Krivorutchenko, I. B. Andronovskaia // *Likars'ka sprava.* – 2013. – № 2. – С. 117–123.

87. Дунаевский А. М. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы / А. М. Дунаевский, И. М. Кириченко // *Поликлиника.* – 2013. – № 5. – С. 6–12.

88. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств / В. В. Багаева, В. М. Попова, Г. С. Пашкова [и др.] // *Research'n Practical Medicine Journal.* – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 35–42.

89. Флейшер Г. М. Оценка эффективности комплексного лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта с применением мирамистина / Г. М. Флейшер // Стоматолог-практик. – 2015. – № 2. – С. 24–28.

90. Будзинский Н. Э. Особенности лечения хронического верхушечного периодонтита с использованием мирамистина, иммобилизованного на композиционном полисорбе / Н. Э. Будзинский, С. В. Сирак // Современные проблемы науки и образования.– 2013. – № 3. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9259>.

91. Лук'янчук В. Д. Сучасний стан питання патогенезу пародонтиту та його фармакокорекції (огляд літератури) / В. Д. Лук'янчук, Д. О. Гордійчук // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 2. – С. 14–22.

92. Аванесов А. М. Влияние антисептиков мирамистин и хлоргексидин на местный иммунитет полости рта при хроническом генерализованном катаральном гингивите / А. М. Аванесов, Г. К. Калантаров // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2013. – № 3. – С. 68–72.

93. Nazaryan R. S. Multipurpose treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis in children with cystic fibrosis / R. S. Nazaryan, M. V. Tkachenko, V. V. Kuzina // Bulletin of problems biology and medicine. – 2017. – Issue 1 (135). – P. 365–368.

94. Визначення антибактеріальної дії компонентів медикаментозної композиції з аргініном для лікування хворих із захворюваннями пародонта / А. В. Борисенко, О. С. Куваєв, Г. Л. Лєснухіна, Г. В. Відерська // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2 (3). – С. 306–311.

95. Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин[®] / В. Г. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, К. І. Яковець // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21, № 1 (81). – С. 100–105.

96. Назарчук О. А. Сучасні аспекти дослідження і використання антисептиків в медицині / О. А. Назарчук // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 23. – С. 29–35.

97. Назарчук О. А. Антисептики: сучасна стратегія боротьби зі збудниками інфекційних ускладнень / О. А. Назарчук // Клінічна хірургія. – 2016. – № 9. – С. 59–61.

98. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин[®] / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 1 (42). – С. 74–77.

99. Antimicrobial properties of antiseptics, containing menthol, quinoline / G. Paliy, O. Nazarchuk, D. Paliy [et al.] // Journal of Health Sciences. – 2014. – Т. 4, Z. 16. – S. 53–62.

100. Дослідження чутливості до антибіотиків, антисептиків штамів ешерихій, виділених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук [та ін.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. – № 1-д. – С 341–343.

101. Бойко В. В. Застосування розчину декаметоксину в лікуванні розповсюджених форм перитоніту / В. В. Бойко, В. К. Логачов, М. Є. Тимченко // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 3 (60). – С. 88–92.

102. Береза Б. М. До питання фізико-хімічної, мікробіологічної характеристики антисептиків Декаметоксину, Декасану, Мірамістину / Б. М. Береза, О. О. Гончар, О. М. Зарицький // Вісник морфології. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 236–239.

103. Визначення *in vitro* віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних вірусів - як можливих тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми / О. П. Трохименко, С. І. Панчук, М. І. Гуменюк, І. В. Дзюблик // Профілактична медицина. – 2013. – № 3-4. – С. 78–84.

104. Пат. u201401245 Україна, А61 К 31/00. Антимікробний засіб асперсепт плюс / Палій Г. К., Назарчук О. А., Береза Б. М. [та ін.] ; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № 92800 ; заявл. 10.02.2014 ; опубл. 10.09.2014, Бюл. № 17.

105. Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. В. Бобир [та ін.] // Мікробіологія і біотехнологія. – 2015. – № 4 (32). – С. 67–74.

106. Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин® / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 74–77.

107. Вивчення впливу умов білкового навантаження та зміни рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 125–128.

108. Вивчення впливу умов різного мікробного навантаження на антимікробну активність антисептичного препарату декаметоксину при створенні антисептик-фіксуючої композиції / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. І. Кулаков [та ін.] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 77–81.

109. The new attempt to investigate antiseptic-fixative composition, resistant to conditions of different microbial load / O. A. Nazarchuk, G. K. Paliy, D. V Paliy, I. M. Vovk // 29th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. The Hague, The Netherlands, 2011 June 7-11. – URL: <http://espid.kenes.com/Documents/ESPID2011%20ABSTRACTS.pdf>

110. Чутливість *S. Aureus* до композиції на основі декаметоксину в умовах різного мікробного навантаження / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук, В. В. Сухляк // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3-4. – С. 244–247.

111. Ковальчук В. П. Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 22. – С. 92–95.

112. Панчук С. І. Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми / С. І. Панчук, М. І. Гуменюк, В. П. Ковальчук // Медицина транспорту України. – 2014. – № 1. – С. 37–42.

113. Вивчення протимікробних властивостей антисептиків в різних умовах дослідів / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, Б. М. Береза [та ін.] // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 57–60.

114. Дія антисептичних препаратів з динатрієм едетатом на добові біоплівки й на здатність до формування біоплівок *S. Aureus* / М. М. Попов, С. Г. Маланчук, М. М. Мішина, М. О. Ляпунов // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Вип. 3 (3). – С. 249–253.

115. Нові властивості декаметоксину: антигрипозна і протигерпетична дія *in vitro* та *in vivo* / Т. Л. Гридїна, В. П. Лозицький, Ю. А. Бощенко, В. Г. Палій / *Вісник морфології*. – 2004. – № 10 (1). – С. 166–169.

116. Противірусна дія біс-четвертинних солей амонію у відношенні збудників масових захворювань людей та птиці з групи міксовірусів / В. П. Лозицький, Т. Л. Гридїна, Ю. А. Бощенко [та ін.] // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2004. – № 8 (2). – С. 437–440.

117. Гридїна Т. Л. Протигрипозна дія етонію *in vitro* та *in vivo* / Т. Л. Гридїна // *Одеський медичний журнал*. – 2004. – № 5 (85). – С. 4–7.

118. Противірусна дія біс-четвертинних солей амонію у відношенні збудників вірусу грипу птахів *in vitro* / Т.Л.Гридїна, В.П.Лозицький, В.Г.Палій, А.С.Федчук, Ю.А.Бощенко // *Вісник морфології*. – 2006. – № 12 (1). – С. 7–11.

119. Antiviral action of the bis-quarternary ammonium bases / V. Lozitsky, T. Gridina, Yu. Boschenko [et al.] // *Antiviral research*. – 2005. – Vol. 65 (3). – P. 64.

120. Назарчук О. А. Прогностичні показники чутливості неферментуючих бактерій до меропенему, шляхи їх покращення / О. А. Назарчук // *Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2017 р. : тези доп.* – Тернопіль, 2017. – С. 195–197.

121. Ефективність антибактеріальної дії антибіотиків, антисептика декаметоксину та псевдомонадного бактеріофагу на клінічні штами *pseudomonas aeruginosa* / Г. К. Палій, І. М. Вовк, І. М. Коваленко [та ін.] // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2016. – Т. 20, № 1 (1). – С. 16–21.

122. Nazarchuk O. A. Substantiation of overcoming of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical strains by usage of decamethoxinum / O. A. Nazarchuk, D. V. Paliy // *Annals of Mechnikov's Institute*. – 2017. – № 2. – P. 28–33.

123. Вивчення протимікробних властивостей антимікробного засобу палісепт плюс / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, В. Г. Палій [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2014. – Т. 18, № 3 (71). – С. 114–118.

124. Руденко С. С. Ступінь впливу гетероциклічних похідних аміноцукрохінолінію на елімінацію плазмід антибіотикорезистентності мікроорганізмів / С. С. Руденко // *Annals of Mechnikov's Institute*. – 2008. – № 4. – С. 69–79.

125. Назарчук О. А. Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, Г. Г. Назарчук // *Annals of Mechnikov's Institute*. – 2012. – № 4. – С. 133–139.

126. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. А. Назарчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. – Вип. 4, т. 2 (125). – С. 282–285.

127. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О Гончар, Г. Г. Назарчук [та ін.] // *Вісник морфології*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 286–289.

128. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій / [за ред. академіка АН ВШ України, засл. діяча науки і техніки України проф. Г. К. Палія]. – К. : Здоров'я, 1997. – 201 с.

129. Трофіменко Ю. Ю. Біологічні властивості мікрофлори, що колонізує ендотрахеальні інтубаційні трубки у відділеннях інтенсивної терапії : дис. ... канд. мед. наук : спец. 03.00.07 / Ю. Ю. Трофіменко. – Вінниця, 2015. – 127 с.

130. Стукан О. К. Резистентність клінічних штамів бактерій до антисептиків / О. К. Стукан, Н. В. Задерей, Є. Ф. Макац // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013 р. : тези доп. – Ялта, 2013. – С. 332.

131. Палій Д. В. Дослідження антисептиків в умовах формування резистентності у мікроорганізмів / Д. В. Палій, О. К. Стукан // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 54–57.

132. Бузинна Ю. Б. Вплив четвертинних амонієвих сполук на процес елімінації плазмід антибіотикорезистентності E.COLI / Ю. Б. Бузинна, Б. І. Гушилик, А. В. Парусов // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013р. : тези доп. – Ялта, 2013. – С. 225.

133. Ковальчук В. П. Шляхи посилення протимікробної активності лізоциму / В. П. Ковальчук, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013 р. : тези доп. – Ялта, 2013. – С. 261.

134. Исследование всасывания декаметоксина в кишечнике у крыс и его влияние на активность холинэстеразы в крови кроликов / Н. Н. Деркач, С. Ю. Штрыголь, О. О. Койро, Н. Е. Блажеевский // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 45–51.

135. Панчук С. И. Характеристики цитотоксического действия декаметоксина в разных культурах клеток / С. И. Панчук, Е. П. Трохименко // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. – 2014. – № 2 (17). – С. 69–73.

136. Береза Б. М. Дослідження ефективності лікувальної композиції з декаметоксином для місцевого лікування гінгівіту / Б. М. Береза, О. А. Назарчук, Л. І. Чепель // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 169–172.

137. Вивчення клінічної ефективності лікувальної композиції з декаметоксином у хворих хронічним генералізованим катаральним гінгівітом та хронічним генералізованим пародонтитом / Б. М. Береза, Л. І. Чепель, Є. М. Береза, Н. М. Шевчук // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2016. – № 26. – С. 149–154.

138. Палій Г.К. Антимікробний лікарський препарат декасан: стратегія і тактика застосування для профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань / Г.К. Палій // *Укр. хі-міотерапевт. ж.* – 2004. – № 1-2. – С. 83-85.

139. Воробьева Т. В. Обзор лекарственных средств (таблеток для рассасывания), представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь и применяющихся при лечении заболеваний ротовой полости / Т. В. Воробьева, Н. А. Сахарук, Ю. Р. Еленская // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 72-й науч. сес. сотр. ун-та, 25-26 янв. 2017 г. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 111–112.

140. Верещакина В. В. Опыт использования небулайзерной терапии «Декасана» в сочетании с лазеротерапией в комплексном лечении пародонтита у пациентов, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС / В. В. Верещакина, Л. М. Дончак // Стан здоров'я, лікування та реабілітація осіб, що постраждали від наслідків іонізуючого випромінювання при аварії на ЧАЕС у віддалений період : II наук.-практ. конф. : тези доп. – Харків, 2013. – С. 24–25.

141. Береза Б. М. Мікробіологічне обґрунтування використання антисептиків для лікування гінгівіту та пародонтиту : дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / Б. М. Береза. – Вінниця, 2016. – 161 с.

142. Барило О. С. Комплексне лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки / О. С. Барило, Н. В. Склярчук, Р. Л. Фурман // Вісник морфології. – 2014. – № 2 (20). – С. 504–509.

143. Применение Тантум Верде® в комплексной терапии грибковых поражений слизистой оболочки полости рта / Т. П. Скрипникова, Г. А. Лобань, Е. П. Ступак, О. В. Ганчо // Современная стоматология. – 2016. – № 2. – С. 42–45.

144. Дослідження протимікробних властивостей засобу з декаметоксином / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2 (44). – С. 146–148.

145. Котельбан А. В. Оцінка ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей за умов цукрового діабету / А. В. Котельбан // Клінічна стоматологія. – 2017. – № 1. – С. 39–44.

146. Ткаченко П. І. Найближчі наслідки комплексного лікування хронічного дифузного катарального гінгівіту в дітей / П. І. Ткаченко,

Н. М. Лохматова, Н. М. Коротич // Світ медицини та біології. – 2015. – № 3(52). – С. 44–47.

147. Ata-Ali J. Treatment of periimplant mucositis: a systematic review of randomized controlled trials / J. Ata-Ali, F. Ata-Ali, P. Galindo-Moreno // *Implant Dent.* – 2015. – Vol. 24 (1). – P. 13–18.

148. Bidra A. S. Nonsurgical management of inflammatory periimplant disease caused by food impaction: a clinical report / A. S. Bidra // *J Prosthet Dent.* – 2014. – Vol. 111 (2). – P. 96–100.

149. Use of Chlorhexidine in Implant Dentistry / H. M. Abraham, J. M. Philip, J. Kruppa [et al.] // *Biomedical & Pharmacology Journal.* – 2015. – Vol. 8 (Oct. Spl. Edn.). – P. 341–345.

150. Effect of chlorhexidine in preventing plaque biofilm on healing abutment: a crossover controlled study / E. Bressan, F. Tessarolo, L. Sbricoli [et al.] // *Implant dentistry.* – 2014. – Vol. 23 (1). – P. 64–68.

151. Муллоджанов Г. Э. Результаты клинической оценки состояния мягких тканей периимплантатной зоны у соматических больных с частичными дефектами зубных рядов / Г. Э. Муллоджанов, Г. Г. Ашуров // Научно-практический и теоретический журнал непрерывного последипломного образования ТИППМК, Душанбе. – 2014. – № 2. – С. 30–34.

152. Чумакова Ю. Г. Сравнительная оценка антимикробной активности препаратов на основе хлоргексидина на микрофлору пародонтальных карманов / Ю. Г. Чумакова, Д. И. Бороденко // *Современная стоматология.* – 2016. – № 2. – С. 33–37.

153. Davda L. S. Implant dentistry: Periodontal and restorative factors in a multidisciplinary approach / L. S. Davda S. V. Davda // *Journal of Interdisciplinary Dentistry.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 3–7.

154. Antimicrobial mouthrinse use as an adjunct method in peri-implant biofilm control / V. Pedrazzi, E. C. Escobar, J. R. Cortelli [et al.] // *Brazilian Oral Research.* – 2014. – Vol. 28 (Spec No). – pii: S1806.

155. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г Палій, В. В. Сухляк, Д. В. Палій [та ін.] // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2014. – № 22. – С. 44–47.

156. Фоміна Н. С. Антимікробна характеристика сучасних антисептичних препаратів / Н. С. Фоміна // *Вісник морфології*. – 2014. – № 1. – С. 119–122.

157. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» : прийнята 18-ою Генеральною асамблеєю ВМА, Гельсінкі, Фінляндія, червень 1964 р. ; редакція від 01.10.2008 [Електронний ресурс] // Законодавство України. – Доступно: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/990_005

158. Бактеріологія і вірусологія: зб. нормативних документів / МОЗ України ; ред. В. М. Заболотько. – Київ : МНІАЦ медичної статистики ; Медінформ, 2004. – 560 с.

159. Бактеріологічний контроль поживних середовищ : інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670. – Київ, 2000.

160. Funke G. Performance of the new Vitek 2 GP card for identification of medically relevant Gram-positive cocci in a routine clinical laboratory / G. Funke, P. Funke-Kissling // *J Clin Microbiol*. – 2005. – Vol. 43 (1). – P. 84–88.

161. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ № 167 від 05.04.2007 р. [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України // Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Доступно: <http://mozdoks.kiev.ua/view.php?id=6958>

162. Методи вивчення адгезії мікроорганізмів / Н. М. Семенко, Д. О. Степанський, Н. Г. Смотрова [та ін.] // *Morphologia*. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 7–11.

163. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices / G. D. Christensen, W. A. Simpson, J. J. Younger [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 1985. – Vol. 22 (6). – P. 996–1006.

164. Чеботарь И. В. Биопленки *Staphylococcus aureus*: структурно-функциональные характеристики и взаимоотношения с нейтрофилами : дисс. ... доктора мед. наук : 03.02.03 / И. В. Чеботарь. – Нижний Новгород, 2014. – 239 с.
165. Дорофейчук В. Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом / В. Г. Дорофейчук // Лабораторное дело. – 1968. – № 1. – С. 28–30.
166. Пинегин Б. В. Нейтрофилы: структура и функция / Б. В. Пинегин, А. Н. Маянский // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 374–382.
167. Стоматология : учебник / под ред. В. Н. Трезубова, С. Д. Арутюнова. – Москва : Медицинская книга, 2003. – 580 с.
168. Oral Microbiology / P. D. Marsh, M. V. Martin, M. A. O. Lewis, D. W. Williams. – 5th ed. – Churchill Livingstone, 2009. – P. 106–112.
169. Oral Microbiology and Immunology / R. J. Lamont, R. Burne, M. Lantz, D. Leblanc. – 1 ed. – Wiley-Blackwell, 2006. – 484 p.
170. Фаустова М. О. Якісний склад мікрофлори періімплантаційної ділянки при дентальному мукозиті / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2017 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. – С. 215–217.
171. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників періімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 652–657.
172. *Kocuria rosea*, *kocuria kristinae*, *leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora / M. M. Ananieva, M. O. Faustova, I. O. Basarab, G. A. Loban' // *Wiadomosci Lekarskie* – 2017 – Т. 70 (2 pt 2). – S. 296–298.
173. Черета В. В. Діагностичне значення мікроекологічних порушень порожнини рота у прогнозуванні запальних захворювань ясен осіб молодого віку : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / В. В. Черета. – Полтава, 2015. – 244 с.

174. Faustova M. O. Sensitivity of dominant pathogens of infectious and inflammatory complications after dental implantation to antibiotics and antiseptics / M. O. Faustova // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2017. – № 2. – С. 68.

175. Фаустова М. О. Протистрептококова активність антибіотиків і антисептиків / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2017. – Вип. 2 (58), т. 17 – С. 58–60.

176. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясневих борізд хворих гінгівітом / О. А. Назарчук, В. Г. Палій, Б. М. Береза [та ін.] // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 370–375.

177. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2016. – Вип. 2 (3). – С. 220–225.

178. Фаустова М. О. Фунгіцидна активність декасану, та горостену щодо грибів *Candida spp.* / М. О. Фаустова, М. М. Ананьєва, Я. О. Басараб // *Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : VI Міжнародний медичний конгрес, 25-27 квіт. 2017 р. : тези доп.* – Київ, 2017. – С. 23–24.

179. Палій Г. К. Протимікробна активність декасану® та горостену® щодо клінічних штамів мікроорганізмів, виділених у пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : I Міжнародна наук.-практ. конф. : тези доп.* – Харків, 2017. – Т. 2. – С. 255–256.

180. Фаустова М. О. Дослідження протигрибкової дії горостену® та декасану® / М. О. Фаустова // *Перший крок в науку–2017 : XIV Міжнародна наук. конф. студентів та молодих вчених, 26-27 квіт. 2017 р. : тези доп.* – Вінниця, 2017. – С. 93.

181. Фаустова М. О. Чутливість до Декасану, Горостену мікроорганізмів періімплантатної ділянки в пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями /

М. О. Фаустова, О. А. Назарчук // Матеріали 40-вої ювілейної наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика з міжнар. участю, присвяч. Дню науки. – Київ, 2017. – С. 116–117.

182. Фаустова М. О. Чутливість домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації до антисептиків / М. О. Фаустова / Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : Всеукр. наук.-практ. конф., присвяч. 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ, 25–26 трав. 2017 р. – Суми : СумДУ, 2017. – С. 279–281.

183. Vegetable microbiomes: is there a connection among opportunistic infections, human health and our 'gut feeling'? / G. Berg, A. Erlacher, K. Smalla, R. Kraus^e // *Microbiol. biotechnology*. – 2014. – Vol. 7 (6). – P. 487–495.

184. Kawamata H. Association of the oral bacteria with onset of the infective endocarditis / K. Hakata, M. Okubo, D. Uchida // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2015. – Vol. 44. – P. e240.

185. Адгезивні властивості штамів *Staphylococcus aureus*, виділених з різних еконіш / С. В. Пономаренко, Т. П. Осолодченко, О. В. Порт, О. В. Менкус // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Вип. 2, Т. 3 (109). – С. 230–233.

186. Multifactorial mechanisms of the pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus hominis* isolated from bloodstream infections / E. Szczuka, S. Krzysińska, N. Bogucka, A. Kaznowski // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 2017 Dec 20. – doi: 10.1007/s10482-017-1007-3.

187. Гончар О. О. Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій / О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій // *Світ медицини та біології*. – 2015. – № 4 (54). – С. 109–112.

188. Методи вивчення адгезії мікроорганізмів / Н. М. Семенко, Д. О. Степанський, Н. Г. Смотрова [та ін.] // *Morphologia*. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 7–11.

189. Гостев В. В. Бактериальные биопленки и инфекции / В. В. Гостев, С. В. Сидоренко // *Журнал инфектологии*. – 2010. – № 2 (3). – С. 4–15.

190. *Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy* / ed.: J. L. Pace, M. E. Rupp, R. G Finch. – Taylor & Francis Group, 2006. – 495 p.

191. Голуб А. В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? / А. В. Голуб // *Клиническая микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 23–29.

192. Vasanthi R. Study of biofilm production and antimicrobial resistance pattern of the bacterial isolates from invasive devices / R. Vasanthi, D. Karthikeyan, M. Jeya // *International Journal of Research in Health Sciences*. – 2014. – Vol. 2 (1). – P. 274–280.

193. Назарчук О.А. Біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів грам-позитивних мікроорганізмів / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. - 2017. – № 29. – С. 7-10.

194. Назарчук О.А. Мікробіологічне дослідження властивостей грам-позитивних збудників інфекційно-запальних періімплантаційних ускладнень / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // *Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66.*

195. Фаустова М.О. Вивчення адгезивних властивостей стійких до антибіотиків грам-позитивних мікроорганізмів / М.О. Фаустова // *Матеріали Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету*. – Суми. – 2017. – С. 84.

196. Фаустова М.О. Біоплівкоутворюючі властивості грам-негативних збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності»*. – Чернівці. – 2018. – С. 98-99.

197. Фаустова М. О. Властивості домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень імплантації / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук // *Матеріали V науково-практичної конференції “Ушкодження: соціальні, морфологічні та клінічні аспекти,”* 1 грудня 2017 р.: тези доп. – Вінниця, 2017. – С. 52-53.

198. Воробей Є. С. Бактеріальні біоплівки. Quorum sensing – «Відчуття кворуму» у бактерій в біоплівках / Є. С. Воробей, О. С. Воронкова, А. І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2012. – Вип. 2, № 1. – С. 13–22.

199. Sankar Ganesh P. Attenuation of quorum-sensing-dependent virulence factors and biofilm formation by medicinal plants against antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* / G. P. Sankar, R. V. Ravishankar // J traditional and complement medicin. – 2017. – Vol. 8 (1). – P. 170–177.

200. Temperature, pH and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Are Potent Inhibitors of Biofilm Formation by *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates / M. Biočanin, H. Madi, Z. Vasiljević [et al.] // Pol J Microbiol. – 2017. – Vol. 66 (4). – P. 433–438.

201. Harding C. M. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence / C. M. Harding, S. W. Hennon, M. F. Feldman // Nat Rev Microbiol. – 2018. – Vol. 16 (2). – P. 91–102.

202. Бадрак Е. Ю. Обоснование методов профилактики вторичных воспалительных осложнений дентальной имплантации : дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Бадрак Е. Ю. – Волгоград, 2017. – 129 с.

203. Wallowy Ph. Periimplantäre Entzündungen [Electronic resource] // ZWP online. – 2012. – Available on : <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/problemmanagement/periimplantaere-entzuendungen>

204. Сравнительная патогенетическая оценка факторов постимплантационных осложнений и их коррекция с помощью современных методов профилактики заболеваний полости рта / Н. А. Хачикян, О. В. Леонтьев, А. В. Дергунов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-7. – С. 1462–1465.

205. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnosis, clinical implications, and a report of treatment using a combined therapy

approach / P. P. Poli, M. Cicciu, M. Beretta, C. Maiorana // J Oral Implantol. – 2017. – Vol. 43 (1). – P. 45–50.

206. Investigation of the association between cement retention and prevalent peri-implant diseases: A cross-sectional study / G. A. Kotsakis, L. Zhang, P. Gaillard [et al.] // J Periodontol. – 2016. – Vol. 87 (3). – P. 212–220.

207. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis / S. Jepsen, T. Berglundh, R. Genco [et al.] // J Clin Periodontol. – 2015. – Vol. 42, № 16. – P. S152–S157.

208. Antiseptics and microcosm biofilm formation on titanium surfaces / G. Verardi, M. S. Cenci, T. T. Maske [et al.] // Braz Oral Res. – 2016. – Vol. 30. – pii: S1806-83242016000100225.

209. Назарчук О.А. Клініко-імунологічне дослідження ефективності застосування антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // Biomedical and Biosocial Anthropology – Вінниця, 2017. - №28. – С. 63-66.

210. Гударьян А. А. *Клинико-морфологические и иммунологические критерии обратимости воспалительного процесса периимплантационной области* / А. А. Гударьян, С. В. Ширинкин // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 1. – С. 76–82.

211. *Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis.* S. Jepsen, T. Berglundh, R. Genco [et al.] // J Clin Periodontol. – 2015. – Vol. 42 (16). – P. S152–S157.

212. *Романова Ю. Г. Гомеостаз полости рта и зубное протезирование* / Ю. Г. Романова // Одесский медицинский журнал. – 2011. – Т. 3 (125). – С. 69–75.

213. Фаустова М.А. Изменение активности лизоцима ротовой жидкости при дентальной имплантации / М.А. Фаустова, О.В. Добровольская, А.В. Добровольский // Стоматологическая наука и практика. – Полтава, 2015. - №3-4 (8-9). – С.22-25.

214. Бутулай Б.І. Оцінка активності лізоциму ротової рідини на різних етапах імплантації зубів / Б.І. Бутулай, І.М. Давиденко, М.О. Фаустова // // Хист.

Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених. – Чернівці, 2015. – №17. – С. 346.

215. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / Faustova M.O. [et al.] // *Wiadomości lekarskie*. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

216. Faustova M. O. The comparative evaluation of neutrophil activity depending in time of peri-implantitis development / M.O. Faustova, O.A. Nazarchuk, M.M. Ananieva // *International conference of young scientists “Modern problems of microbiology and biotechnology”*, - Odesa, 2017. – P. 93-95.

217. Давиденко І.М. Визначення функціональної активності нейтрофілів у хворих з частковою адентією на різних етапах імплантації зубів / І.М. Давиденко, Б.І. Бутулай, М.О. Фаустова // *Хист. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених*. – Чернівці, 2016. – №18. – С. 517.

218. Бутулай Б.І. Зміни активності нейтрофілів при однотоїмплантації в залежності від хімічного складу імплантату / Б.І. Бутулай, М.О. Фаустова, О.В. Добровольська // *Матеріали 73-ї Всеукраїнської наукової конференції «Погляд майбутніх лікарів на сучасну медицину»*. – Полтава. – 2017. – С. 62.

219. *Implantology and Periodontal Disease: The Panacea to Problem Solving?* / G. Matarese, L. Ramaglia, L. Fiorillo [et al.] // *Open Dent J*. – 2017. – Vol. 11. – P. 460–465.

220. EuroPerio8, (june 3-6, 2015, ExCel, London, UK) : programme [Internet]. – Available on : <https://www.efp.org/europerio8/programme/>

221. A randomized clinical trial about presence of pathogenic microflora and risk of peri-implantitis: comparison of two different types of implant-abutment connections / F. Mencio, F. De Angelis, P. Papi [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2017. – Vol. 21. – N. 7. - P. 1443-1451.

222. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis – a review / R. Smeets, A. Henningsen, O. Jung [et al.] // *Head Face Med*. – 2014. – Vol. 10. – P. 34.

223. Histological and immunohistochemical evaluation of the peri-implant soft tissues around machined and acid-etched titanium healing abutments: a prospective randomised study / M. Degidi, L. Artese, A. Piattelli [et al.] // Clin Oral Investig. – 2012. – Vol. 16. – P. 857–866.

224. Zitzmann N. U. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Periimplantitis – eine Übersicht // N. U. Zitzmann, C. Walter, T. Berglundh // Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. – 2006. – Vol. 61 (12). – P. 642–649.

225. Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study / L. Xu, Z. Yu, H.-M. Lee [et al.] // Acta Odontol Scand. – 2008. – Vol. 66 (4). – P 219–224.

226. Decontamination of dental implant surface in peri-implantitis treatment: A literature review / A. Mellado-Valero, P. Buitrago-Vera, M. F. Solá-Ruiz, J. C. Ferrer-García // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2013. – Vol. 18 (6). – P. e869–e876.

227. Machtei E. E. Treatment Alternatives to Negotiate Peri-Implantitis / E. E. Machtei // Adv Med. – 2014. – ID 487903. doi: 10.1155/2014/487903.

228. Detoxification of Implant Surfaces Affected by Peri-Implant Disease: An Overview of Non-surgical Methods / P. Valderrama, J. A. Blansett, M. G. Gonzalez [et al.] // Open Dent J. – 2014. – Vol. 8. – P. 77–84.

229. The effect of various topical peri-implantitis antiseptics on *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, and *Streptococcus sanguinis* / R. Bürgers, C. Witecy, S. Hahnel, M. Gosau // Arch Oral Biol. – 2012. – Vol. 57 (7). – P. 940–947.

230. Prathapachandran J. Management of peri-implantitis / J. Prathapachandran, N. Suresh // Dent Res J (Isfahan). – 2012. – Vol. 9 (5). – P. 516–521.

231. Chen C-J. Effectiveness of Hypochlorous Acid to Reduce the Biofilms on Titanium Alloy Surfaces in Vitro / C-J. Chen, C-C. Chen, S-J. Ding // Int J Mol Sci. – 2016. – Vol. 17 (7). – P. 1161.

232. Chau N. P. T. Relationships between the antibacterial activity of sodium hypochlorite and treatment time and biofilm age in early *Enterococcus faecalis* biofilms / N. P. T. Chau, N. H. Chung, J. G. Jeon // Int. Endod. J. – 2015. – Vol. 48. – P. 782–789.

233. Pullar J. M. Living with a killer: The effects of hypochlorous acid on mammalian cells / J. M. Pullar, M. C. M. Vissers, C. C. Winterbourne // *IUBMB Life*. – 2000. – Vol. 50. – P. 259–266.

234. Gallo J. Antibacterial surface treatment for orthopaedic implants / J. Gallo, M. Holinka, C. S. Moucha // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 13849–13880.

235. Clinical response to 2 different therapeutic regimens to treat peri-implant mucositis / R. Porras, G. B. Anderson, R. Caffesse [et al.] // *J Periodontol.* – 2002. – Vol. 73 (10). – P. 1118–1125.

236. Bone microbial decontamination agents in osseous grafting: an in vitro study with fresh human explants / F. Verdugo, A. Sáez-Rosón, A. Uribarri [et al.] // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82 (6). – P. 863–871.

237. Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: a molecular and ultrastructural investigation / M. Giannelli, F. Chellini, M. Margheri [et al.] // *Toxicol In Vitro.* – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 308–317.

238. Cytotoxicity of chlorhexidine on human osteoblastic cells is related to intracellular glutathione levels / T. H Lee, C. C. Hu, S. S. Lee [et al.] // *Int Endod J.* – 2010. – Vol. 43 (5). – P. 430–435.

239. Chlorhexidine: the gold standard in chemical plaque control / S Mathur, T Mathur, R Srivastava, R. Khatri // *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* – 2011. – Vol. 1 (2). – P. 45–50.

240. *Kocuria rosea*: An emerging pathogen in acute bacterial meningitis - Case report / Mousumi Paul, Renu Gupta, Suman Khushwaha, Rajeev Thakur // *Journal of microbiology and antimicrobial agents.* – 2015. – Vol. 1 (1). – P. 4–7.

241. Szczerba I. Occurrence and number of bacteria from genera *Micrococcus*, *Kocuria*, *Nesterenkonia*, *Kytococcus* and *Dermacoccus* on human skin and mucous membranes / I. Szczerba // *Medycyna doświadczalna i mikrobiologia.* – 2003. – № 55 (1). – S. 67–74.

242. Лобань Г. А. Мікробіологія, вірусологія та імунологія порожнини рота / Г. А. Лобань, В. И. Федорченко // *Полтава : Верстка, 2004.* – 123 с.

243. Molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolated from Iraqi hospital environment / I. M. S. AL-Kadmy, A. N. M. Ali, I. M. A. Salman, S. S. Khazaal // *New Microbes and New Infections*. – 2018. – Vol. 21. – P. 51–57.

244. Outbreak of hospital infection from biofilm-embedded pan drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, due to a contaminated bronchoscope / N. Alipour, A. Karaqoz, A. Taner [et al.] // *Journal of Preventive Medicine*. – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 1–4.

245. Балко О. Б. Структурні компоненти і особливості організації біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* / О. Б. Балко, Л. В. Авдєєва // *Мікробіологічний журнал*. – 2010. – Т. 72, № 4. – С. 28–33.

246. Антибіотикорезистентність основних збудників нозокоміальних гнійно-запальних інфекцій у стаціонарах хірургічного профілю / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, С. І. Доан [та ін.] // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можяєва*. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 106–112.

247. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – 2001. – 168 с. – Доступно: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf.

248. Kooken J. M. Characterization of *Micrococcus* strains isolated from indoor air / J. M. Kooken, K. F. Fox, A. Fox // *Mol Cell Probes*. – 2012. – Vol. 26 (1). – P. 1–5.

249. Tang J. S. Reclassification of ATCC 9341 from *Micrococcus luteus* to *Kocuria rhizophila* / J. S. Tang, P. M. Gillevet // *Int J Syst Evol Microbiol*. – 2003. – Vol. 53 (Pt. 4). – P. 995–997.

250. Association between *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion, antibiotic resistance, and clinical outcome: a review / T. Sawa, M. Shimizu, K. Moriyama, J. P. Wiener-Kronish // *Crit Care*. – 2014. – Vol. 18 (6). – P. 668.

251. Li X. Z. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria / X. Z. Li, P. Plésiat, H. Nikaido // *Clin Microbiol Rev*. – 2015. – Vol. 28 (2). – P. 337–418.

252. Лазоришинець В. В. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* у хірургічних стаціонарах України в 2009 році /

В. В. Лазоришинець, В. Ф. Марієвський, А. Г. Салманов // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 6. – С. 71–75.

253. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013–2014 / М. В. Эйдельштейн, М. В. Сухорукова, Е.Ю. Скленова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37–41.

254. Коваленко Н. І. Вивчення динаміки поширеності та резистентності до антимікотиків грибів роду *Candida* при інфекційних захворюваннях ЛОР-органів / Н. І. Коваленко, Т. М. Замазій, Т. В. Дідова // Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики : збірник тез наукових робіт учасників міжнар. наук.-практ. конференції, Одеса, 16-17 верес. 2016 р. – Одеса, 2016. – С. 38–42.

255. Жорняк О. І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій / О. І. Жорняк, О. К. Стукан, В. В. Сухляк // Annals of Mechnikov Institute. – 2010. – № 4. – С. 53–58.

256. Impact of acquired pellicle modification on adhesion of early colonizers / Z. Cheaib, E. Rakmathulina, A. Lussi, S. Eick / Caries research. – 2015. – Vol. 49 (6). – P. 626–632.

257. Nakata K. Implication of the oral bacteria on the onset of infective endocarditis / K. Nakata, H. Kawamata, Y. Imai // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2014. – Vol. 72 (9). – P. e86.

258. Павленко О. В. Клініко-мікробіологічні аспекти перебігу флегмон обличчя та шиї / О. В. Павленко, Р. Ю. Біда // Архів клінічної медицини. – 2015. – № 2. – С. 46–49.

259. Fibronectin-binding protein A of *Staphylococcus aureus* has multiple, substituting, binding regions that mediate adherence to fibronectin and invasion of endothelial cells / R. C. Massey, M. N. Kantzanou, T. Fowler [et al.] // Cellular microbiology. – 2001. – Vol. 3, № 12. – P. 839–851.

260. The *ica* Operon and Biofilm Production in Coagulase-Negative Staphylococci Associated with Carriage and Disease in a Neonatal Intensive Care Unit /

G. D. I. de Silva, M. Kantzanou, A. Justice [et al.] // J Clinical Microbiol. – 2002. – Vol. 40 (2). – P. 382–388.

261. Pili of oral *Streptococcus sanguinis* bind to fibronectin and contribute to cell adhesion / N. Okahashi, M. Nakata, A. Sakurai [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2010. – Vol. 391, № 2. – P. 1192–1196.

262. Biofilms Made Easy / P. L. Phillips, R. D. Wolcott, J. Fletcher, G. S. Schultz // Wounds International. – 2010. – Vol. 1, Is. 3. – P. 1–6.

263. Юань И. Сравнительный анализ активности лизоцима и уровня цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-8) в ротовой жидкости пациентов с переломами нижней челюсти при разных способах мобилизации // И. Юань, И. Г. Трофимов, В. Г. Аветикян // Ученые записки. – 2010. – № 3, т. 17. – С. 63–66.

264. Шехтер А. Б. Тканевая реакция на имплантат. Гл. 4. / А. Б. Шехтер, И. Б. Розанова // Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – Москва : ИЦВНИИ геосистем, 1999. – С. 174–211.

265. Романова Ю. Г. Гомеостаз полости рта и зубное протезирование // Одесский медицинский журнал. – 2011. – № 3 (125). – С. 69–75.

266. The effect of short-term oral treatment with omeprazole or pantoprazole on the function of polymorphonuclear neutrophils / M. Kostrzewska, M. Garley, W. Ratajczak-Wrona [et al.] // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 2017. – Vol. 95, № 6. – P. 675–680.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Фаустова М.А. Изменение активности лизоцима ротовой жидкости при дентальной имплантации / М.А. Фаустова, О.В. Добровольская, А.В. Добровольский // Стоматологическая наука и практика. – Полтава, 2015. - №3-4 (8-9). – С.22-25. (Особистий внесок – визначення активності лізоциму, статистичний аналіз, участь у написанні статті).

2. Дослідження ефективності антимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г.К. Палій, О.А. Назарчук, М.О.Фаустова, В.Г. Палій, О.В. Яцула // Вісник проблем біології та медицини – Полтава, 2016, - випуск 2, - т.1. – С. 220-225. (Особистий внесок – виконання клінічних обстеження пацієнтів, участь у аналізі результатів та підготовці статті до друку).

3. Дослідження властивостей мікрофлори зубо-ясневих борізд хворих гінгівітом / О.А. Назарчук, В.Г. Палій, Б.М. Береза, О.В. Яцула, Н.В. Задерей, О.О. Гончар, В.П. Сорокоумова, М.О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2016. – №2 (т.20). – С. 370-375. (Особистий внесок – дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, узагальнення результатів, оформлення статті).

4. Фаустова М.О. Протистрептококова активність антибіотиків і антисептиків / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук, М.М. Ананьєва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник ВДНЗУ «Української медичної стоматологічної академії». – Полтава, 2017. – Т.17, В. 2(58). – С. 58-60.(Особистий внесок – проведення досліджень, статистичний аналіз результаів та написання статті).

5. Фаустова М.О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників периімплантатного мукозиту / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук, М.М. Ананьєва // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – №. 5. –

С. 652-657. (Особистий внесок – проведення досліджень, статистичний аналіз результатів та написання статті).

6. Назарчук О.А. Клініко-імунологічне дослідження ефективності застосування антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // *Biomedical and Biosocial Anthropology* – Вінниця, 2017. – №28. – С. 63-66. (Особистий внесок – клінічне, імунологічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, написання статті).

7. Назарчук О.А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних періімплантаційних ускладнень / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // *Вісник Вінницького національного медичного університету* – Вінниця, 2017. – №2. – С. 392-396. (Особистий внесок – проведення досліджень чутливості до антибіотиків клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів, їх адгезивні властивості, статистичний аналіз результатів та підготовка статті до друку).

8. Назарчук О.А. Біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів / О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2017. – № 29. – С. 7-10. (Особистий внесок – експериментальне відтворення біоплівок, статистичний аналіз, написання статті).

9. *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, *Leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora / М.М. Ananieva, М.О. Faustova, Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // *Wiadomości lekarskie*. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 2 cz II. – P. – 296-298. (Особистий внесок – виділення та ідентифікація збудників, літературний пошук та написання статті).

10. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / М.О. Faustova, М.М. Ananieva, Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // *Wiadomości lekarskie*. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924. (Особистий внесок – клінічне та імунологічне дослідження пацієнтів, статистична обробка, узагальнення та аналіз результатів, написання статті).

11. Сучасні аспекти застосування антисептиків для профілактики, лікування запальних захворювань порожнини рота / Г.К. Палій, М.О. Фаустова, О.А. Назарчук, Д.В. Палій // Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 2017. – Т.1. – С. 224-231. (Особистий внесок – літературний пошук, аналіз та узагальнення, участь у написанні статті).

12. Faustova M. O. The comparative evaluation of neutrophil activity depending in time of peri-implantitis development / M.O. Faustova, O.A. Nazarchuk, M.M. Ananieva // International conference of young scientists “Modern problems of microbiology and biotechnology”, – Odesa, 2017. – P. 93-95.(Особистий внесок – клінічне обстеження пацієнтів, визначення активності нейтрофілів, підготовка матеріалів до друку).

13. Бутулай Б.І. Оцінка активності лізоциму ротової рідини на різних етапах імплантації зубів / Б.І. Бутулай, І.М. Давиденко, М.О. Фаустова // // Хист. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених. – Чернівці, 2015. – №17. – С. 346. (Особистий внесок – визначення активності лізоциму, узагальнення та написання тез).

14. Давиденко І.М. Визначення функціональної активності нейтрофілів у хворих з частковою адентією на різних етапах імплантації зубів / І.М. Давиденко, Б.І. Бутулай, М.О. Фаустова // ХИСТ. Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених. – Чернівці, 2016. – №18. – С. 517. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, обробка даних, написання тез).

15. Фаустова М.О. Фунгіцидна активність декасану, та горостену щодо грибів *Candida spp.* / М.О. Фаустова, М.М. Ананьєва, Я.О. Басараб // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». – Київ, 2017. – С. 23-24. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

16. Палій Г.К. Протимікробна активність декасану[®] та горостену[®] щодо клінічних штамів мікроорганізмів, виділених у пацієнтів із запальними

захворюваннями слизової оболонки порожнини рота / Г.К. Палій, О.А. Назарчук, М.О. Фаустова // Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 2017. – Т.2. – С. 255-256. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

17. Бутулай Б.І. Зміни активності нейтрофілів при однотоїмплантації в залежності від хімічного складу імплантату / Б.І. Бутулай, М.О. Фаустова, О.В. Добровольська // Матеріали 73-ї Всеукраїнської наукової конференції «Погляд майбутніх лікарів на сучасну медицину». – Полтава. – 2017. – С. 62. (Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, узагальнення, написання тез).

18. Фаустова М.О. Якісний склад мікрофлори періімплантаційної ділянки при дентальному мукозиті / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я», за ред. Проф. Вадзюка С.Н. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2017. – С. – 215-217. (Особистий внесок – виділення, ідентифікація мікроорганізмів; аналіз результатів, написання тез).

19. Фаустова М.О. Дослідження протигрибкової дії горостену[®] та декасану[®] / М.О. Фаустова // Збірник матеріалів XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2017» - Вінниця. – 2017. – С. 93. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення результатів та написання тез).

20. Фаустова М.О. Чутливість до декасану, горостену мікроорганізмів періімплантатної ділянки в пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки. – Київ, 2017. – С. 116-117. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення даних, написання тез).

21. Фаустова М.О. Чутливість домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоїмплантації до антисептиків / Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матеріали Всеукраїнської науково-практичної

конференції. – Суми, 2017. – С. 279-281. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

22. Faustova M.O. Sensitivity of dominant pathogens of infectious and inflammatory complications after dental implantation to antibiotics and antiseptics / M.O. Faustova // *Annals of Mechnikov Institute*. – Харків, 2017. – №2. – С. 68. (Особистий внесок – визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків, узагальнення результатів та написання тез).

23. Фаустова М.О. Вивчення адгезивних властивостей стійких до антибіотиків грампозитивних мікроорганізмів / М.О. Фаустова // Матеріали Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету. – Суми. – 2017. – С. 84. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, узагальнення та написання тез).

24. Фаустова М. О. Властивості домінуючих збудників інфекційно-запальних ускладнень імплантації / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук // Матеріали V науково-практичної конференції “Ушкодження: соціальні, морфологічні та клінічні аспекти,” 1 грудня 2017 р.: тези доп. – Вінниця, 2017. – С. 52-53. (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, написання тез).

25. Фаустова М.О. Біоплівкоутворюючі властивості грамнегативних збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності». – Чернівці. – 2018. – С. 98-99. (Особистий внесок – експериментальне відтворення біоплівок, аналіз та узагальнення результатів, написання тез).

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково - практичних конференціях різного рівня:

1. Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука у практику охорони здоров'я» (Полтава, 2015р., форма участі – публікація тез);

2. II Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «Пріоритети і перспективи молодіжної науки» (Чернівці, 2015р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

3. III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих вчених «Пріоритети і перспективи молодіжної науки» (Чернівці, 2016р., форма участі – публікація тез);

4. Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» присвяченій 150-річчю з Дня народження Данила Кириловича Заболотного (Вінниця, 2016р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

5. I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017р., форма участі – усна доповідь, публікація статті, публікація тез);

6. 73-й Всеукраїнській науковій конференції «Погляд майбутніх лікарів на сучасну медицину» (Полтава, 2017р., форма участі – публікація тез);

7. Науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2017р., форма участі – публікація тез);

8. XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017» (Вінниця, 2017р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

9. 40-вій ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки (Київ, 2017р., форма участі – публікація тез);

10. Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2017р., форма участі – публікація тез);

11. International conference of young scientists «Modern problems of microbiology and biotechnology» (Одеса, 2017р., форма участі – публікація статті);

12. Всеукраїнській науково-методичній конференції присвяченій 25-ти річчю медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2017р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

13. Науково-практичній конференції «Ушкодження: соціальні, морфологічні та клінічні аспекти» (Вінниця, 2017р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

14. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності» (Чернівці, 2018р., форма участі – публікація тез).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи Вінницького
національного медичного університету
ім. М. І. Пирогова МОЗ України
професор

Ю. Й. Гумінський

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

Розробник: Фаустова Марія Олексіївна.

Джерела інформації:

1. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова, В. Г. Палій, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип. 2, Т.3 (130). С. 220-225

2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників періімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорозький медичний журнал. 2017. Т. 19, № 5 (104). С. 652 - 657.

3. Назарчук О. А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних періімплантаційних ускладнень / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету. Вінниця, 2017. №2. С.63-66.

4. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. Poland, 2017. t. LXX, nr 5. P. 921-924.

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра мікробіології.

3. Результати застосування пропозиції: матеріали використовуються в навчальному процесі (лекції, практичні заняття) кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

4. Ефективність впровадження: покращено якість знань про біологічні властивості збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

5. Зауваження, пропозиції: не вносили.

6. Затверджено на засіданні кафедри 23 січня 2018 р. (протокол засідання № 8).

Відповідальний за впровадження: к. мед. н., доцент І. М. Вовк

Завідувач кафедри мікробіології

Вінницького національного

медичного університету ім. М. І. Пирогова,

доктор медичних наук, професор

В. П. Ковальчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького, професор



 М.Р. Гжегоцький

2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

Розробник: Фаустова Марія Олексіївна.

3. Джерело інформації

1. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова, В. Г. Палій, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т.3 (130). – С. 220-225

2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників періімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 652 – 657.

3. Назарчук О. А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних періімплантаційних ускладнень / О. А. Назарчук, М.О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66..

4. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол засідання № 8 від 02. 01. 2018 р.).

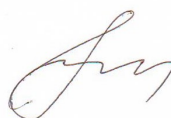
5. Ефективність впровадження: покращено якість знань студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів ФПДО про біологічні властивості збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження: доц., к. мед. н. Л.П. Козак



Голова комісії

завідувач кафедри епідеміології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор



Н.О. Виноград

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професор



M. P. Gzhegotskiy
М.Р. Гжегоцький
« 01 » _____ 2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

Розробник: Фаустова Марія Олексіївна.

3. Джерело інформації

1. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова, В. Г. Палій, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т.3 (130).– С. 220-225

2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників періімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьева // Запорозький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 652 – 657.

3. Назарчук О. А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних періімплантаційних ускладнень / О. А. Назарчук, М.О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66..

4. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол засідання № 1 від 9 січня 2018 р.)

5. Ефективність впровадження: покращено якість знань про біологічні властивості збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження:

O.P. Korniychuk

проф. О.П.Корнійчук

Голова комісії
завідувач кафедри мікробіології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор

O.P. Korniychuk

О.П. Корнійчук



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Ужгородського національного
університету

професор І. П. Студеняк

2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Розробник: Фаустова Марія Олексіївна.

3. Джерело інформації

1. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова, В. Г. Палій, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т.3 (130).– С. 220-225

2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників періімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 652 – 657.

3. Фаустова М. О. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних періімплантаційних ускладнень / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66..

4. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

4. Де введено. Введено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного ф-ту Ужгородського національного університету (протокол засідання № 6 від 04.01. 2018 р.)

5. Ефективність впровадження: покращено якість знань про біологічні властивості збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження: доц. Пантьо В. В., доц. Когутич А. І.

Голова комісії

завідувач кафедри мікробіології, вірусології
епідеміології з курсом інфекційних хвороб
медичного факультету

Ужгородського національного університету
доктор медичних наук, професор

Г. М. Коваль

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет» МОЗ України

к.мед.н., доцент  І.В. Геруш

« 19 » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукових досліджень

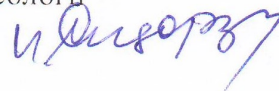
1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Фаустова Марія Олексіївна.
4. **Джерело інформації:**
 1. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова, В. Г. Палій, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т.3 (130).– С. 220-225.
 2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників періімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьева // Запорозький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 652 – 657.
 3. Назарчук О. А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних періімплантатійних ускладнень / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66..
 4. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.
5. **Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол засідання № 26 від 17.01.2018 р.).
6. **Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Голова комісії
завідувач кафедри мікробіології та
вірусології ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»
доктор медичних наук, професор



С. С. Дейнека

Відповідальний за впровадження
професор кафедри мікробіології та вірусології
доктор медичних наук, професор



І. Й. Сидорчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України» д.мед.н., проф.

 Л. Ю. Науменко

2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Розробник: Фаустова Марія Олексіївна.

4. Джерело інформації:

1. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова, В. Г. Палій, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т.3 (130). – С. 220-225

2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників периімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорозький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 652 – 657.

3. Назарчук О. А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних периімплантатійних ускладнень / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66..

4. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

5. Де введено. Введено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол засідання № 1 від 05.01.2018 р.).

6. Ефективність впровадження: покращено якість знань про біологічні властивості збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження: доцент Д.О. Степанський

Голова комісії

завідувач кафедри мікробіології,

вірусології, імунології та епідеміології

ДЗ «ДМАМОЗ України»

кандидат медичних наук, доцент


Члени комісії:

доцент

доцент

 Д. О. Степанський

 Т.Ю. Крушинська

 Г.М. Дараган

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-дослідної роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

д.біол.н., професор  І. М. Кліщ

«» 2018 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

Розробник: Фаустова Марія Олексіївна.

3. Джерело інформації

1. Дослідження ефективності протимікробних препаратів у пацієнтів із запальними захворюваннями порожнини рота / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, М. О. Фаустова, В. Г. Палій, О. В. Яцула // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, Т.3 (130).– С. 220-225

2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біолгічні властивості домінуючих збудників периімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорозжский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 652 – 657.

3. Назарчук О. А. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних периімплантаційних ускладнень / О. А. Назарчук, М.О. Фаустова // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66..

4. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

4. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол засідання №7 від 26.01.2018 р.)

5. Ефективність впровадження: покращено якість знань про біологічні властивості збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації та можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних препаратів.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри мікробіології, вірусології
та імунології ДВНЗ «Тернопільський
державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
доктор медичних наук, професор

 С.І. Климнюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор Вишого державного
навчального закладу України«Українська медична стоматологічна
академія»

професор

В.М.Бобирьов



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

2. Установа, її адреса, виконавці: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56; здобувач кафедри мікробіології Фаустова Марія Олексіївна.

3. Джерела інформації:

1. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників перімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорозький медичний журнал. — 2017. — Т. 19, № 5 (104). — С. 652—657.

2. Фаустова М. О. Мікробіологічне дослідження властивостей грампозитивних збудників інфекційно-запальних перімплантатійних ускладнень / М.О. Фаустова, О.А. Назарчук // Вісник Вінницького національного медичного університету – Вінниця, 2017. - №2. – С. 63-66.

3. Faustova M.O. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / M.O. Faustova, Ananieva M.M., Ya.O. Basarab, G.A. Loban' // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

4. Впроваджено: на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Вишого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

5. Включено: у лекційний курс і практичні заняття за темами «Хіміотерапевтичні препарати. Антибіотики.», «Фактори неспецифічного захисту організму від мікроорганізмів», «Стафілококи і стрептококи. Мікробіологічна діагностика захворювань, спричинених стафілококами і стрептококами.», «Мікробіологічні та імунологічні аспекти етіології та патогенезу уражень слизової оболонки порожнини рота.»

6. Результати впровадження: отримані в науковому дослідженні М.О. Фаустової дані та їх використання у навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про роль представників аеробної та факультативно анаеробної мікрофлори порожнини рота у розвитку інфекційно-запальних захворювань слизових оболонок.

7. Термін впровадження: грудень 2017 р.- січень 2018 р.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Пропозиція для впровадження обговорена і затверджена на засіданні кафедри мікробіології, вірусології та імунології від 27.12.17, протокол №9.

Члени комісії:

д.мед.н., професор

доцент, к.мед.н.

доцент, к.мед.н.

Г.А. Лобань Г.А. Лобань
М.М. Ананьєва М.М. Ананьєва
В.І. Федорченко В.І. Федорченко

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
ВДНЗУ “УМСА”
проф Бобирьов В.М.

„ 9 ” 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота.
- 2. Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; здобувач кафедри мікробіології Фаустова Марія Олексіївна.
- 3. Джерело інформації:** Фаустова М.О. Протистрептококова активність антибіотиків і антисептиків / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – Вип. 2 (58), Т. 17 – С. 58–60.
- 4. Автори:** М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва
- 5. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології Вищого державного навчального закладу України “Українська медична стоматологічна академія”.
- 6. Термін впровадження:** вересень 2017 р.- січень 2018 р.
- 7. Форма впровадження:** лекції та практичні заняття для студентів 4, 5 курсів за темами профілактики та лікування інфекційно-запальних захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота із застосуванням антисептичних препаратів.
- 8. Ефективність впровадження:** поглиблення уявлення про роль представників аеробної та факультативно анаеробної мікрофлори порожнини рота у розвитку інфекційно-запальних захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота, підвищує ефективність їх профілактики та лікування при застосуванні сучасних антисептичних лікарських засобів.
- 9. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, пропонується подальше впровадження в навчальний процес.

Затверджено на засіданні кафедри терапевтичної стоматології (протокол № 8 від 8.02.18)

Відповідальні за впровадження



проф. Петрушанко Т.О.



доц. Іленко Н.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор Вищого державного
навчального закладу України
«Українська медична стоматологічна
академія»
професор В.М.Бобирьов
« 26 » _____

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

2. Установа, її адреса, виконавці: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; здобувач кафедри мікробіології Фаустова Марія Олексіївна.

3. Джерела інформації:

1. Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / Faustova M.O. [et al.] // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.

2. Фаустова М. О. Етіологічна структура, біологічні властивості домінуючих збудників періімплантатного мукозиту / М. О. Фаустова, О. А. Назарчук, М. М. Ананьєва // Запорозький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 652 – 657.

3. Назарчук О. А. Клініко-імунологічне дослідження ефективності застосування антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Biomedical and biosocial anthropology. – 2017. – № 28. – С. 63 – 66.

4. Впроваджено: на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

5. Включено: у лекційний курс і практичні заняття Модулю 5 за темою «Біологічні основи дентальної імплантації, показання та обстеження хворих перед хірургічним етапом дентальної імплантації. Ускладнення дентальної імплантації».

6. Результати впровадження: отримані в науковому дослідженні М.О. Фаустової дані та їх використання у навчальному процесі дозволяє розширити уявлення про роль представників аеробної та факультативно анаеробної мікрофлори порожнини рота у розвитку інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації та відкриває нові можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептичних лікарських засобів.

7. Термін впровадження: січень 2018 р.- лютий 2018 р.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Пропозиція для впровадження обговорена і затверджена на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї від 25.01.18, протокол №10.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лищевої хірургії
з пластичною та реконструктивною
хірургією голови та шиї
д.мед.н., професор


_____ Д.С. Аветіков

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Комунальної установи
«Полтавський обласний центр стоматології –
стоматологічна клінічна поліклініка»
Полтавської обласної ради

П.М. Скрипников
“ 4 ” _____ 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Джерело інформації:
 - 1). Назарчук О. А. Клініко-імунологічне дослідження ефективності застосування антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації / О. А. Назарчук, М. О. Фаустова // Biomedical and biosocial anthropology. – 2017. – № 28. – С. 63 – 66.
 - 2). Bactericidal activity of neutrophils in stages of a dental implantation with different systems depending on their chemical compositions / Faustova M.O. [et al.] // Wiadomości lekarskie. – Poland, 2017. – t. LXX, nr 5. – P. – 921-924.
4. Впроваджено по плану впровадження 2017р. - 2018р. Місце впровадження: Комунальна установа «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради, хірургічне відділення.
5. Строк впровадження: з 1 січня 2017р. по 1 лютого 2018р.
6. Загальна кількість спостережень: 30.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критерієм, викладеним у джерелі інформації: покращена ефективність лікування інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації шляхом застосування сучасних вітчизняних антисептичних препаратів.
8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
з пластичною та реконструктивною хірургією
голови та шиї, д.мед.н., проф.

“ 4 ” _____ 2018 р.

Аветіков Д.С.