

УДК 616.311.2-085:615.831

## ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСУ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ОЗОНОТЕРАПІЇ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мочалов Ю.О., Тукало І.В.

Ужгородський національний університет

Описано роль мікроорганізмів в розвитку запальних захворювань пародонту, основні методики лікування та їх недоліки. Дано характеристику альтернативним методам протимікробного впливу – фотодинамотерапії та озонотерапії, описано принципи їх дії, біологічні ефекти на організм, переваги й недоліки їх застосування в ході комплексного лікування захворювань пародонту та, зокрема, антибактеріальний ефект на бактерії «червоного» комплексу. Дано оцінку ефективності використання розглянутим немедикаментозним засобам впливу.

**Ключові слова:** фотодинамотерапія, озонотерапія, «червоний» комплекс, пародонтит, антибіотикорезистентність

**Постановка проблеми.** Серед захворювань порожнини рота на першому місці разом з карієсом стоять запальні захворювання пародонту. Перші ознаки захворювання частіше проявляються у віці між 10 та 20 роками, а поширена деструкція тканин спостерігається після 40. За даними ВООЗ, 35 країн світу відносять до

країн з дуже високою поширеністю захворювань пародонту (більше 75%), висока поширеність (40-73%) у 13 країнах та помірна (менше 40%) у 15 країнах світу. За даними літератури, поширеність захворювань пародонту в різних регіонах України коливається від 10% до 99%. За даними А.П. Канканяна та В.К. Леонтьєва, гінгівіт ви-

являється вже у дітей молодше 5 років. Поширеність у цій віковій групі складає від 1-2% до 30-40%. За даними А.М. Політун, розповсюдженість захворювань пародонта у школярів становила 39%. Смоляр Н.І. наводить наступні дані: хвороби пародонта виявлені у 6% 3-6 річних дітей та у 90% підлітків у віці 12-17 років. Комплексне обстеження молоді показало, що більше половини молодого населення країни має захворювання пародонта: у осіб віком 15-17 років хвороби пародонта було діагностовано у 60% випадків, у 20-24 захворюваність становить 67%, у групі 34-44 роки ураженість зростає до 89% [3]. Незважаючи на значні розбіжності у наведених даних, результати численних досліджень свідчать, що генералізований пародонтит є найбільш поширеним захворюванням людства.

Генералізований пародонтит – багатофакторне запально-деструктивне захворювання тканин пародонту, як правило, викликане зростанням бактеріальної інфекції в ясенних кишнях, що призводить до руйнування сполучної тканини і втрати альвеолярної кістки [1]. Slots та колеги у 1977 році показали колосальні зміни бактеріального складу ротової рідини під час захворювання. Результати вказували на умовно-патогенну мікробіоту, котра була відсутня, чи неможлива для виявлення у здоровому організмі. Використовуючи полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) та шахову ДНК-ДНК гібридизацію, була дана характеристика мікробним колоніям порожнини рота на базі кольором кодованої системи, котра відображала кластерний аналіз, класифікацію штамів мікроорганізмів та пов'язану з ними важкість захворювання (S. Socransky, 1998; S.C. Holt, J.L. Ebersole, 2005). Два комплекси були явно пов'язані з особливо агресивним протіканням пародонтальної хвороби: «червоний комплекс», що складається з *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* та *Treponema denticola* і «помаранчевий комплекс», який включає *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens* і *Parvimonas micra*. Кількість Бактерій корелювала з глибиною пародонтальних кишень та кровоточивістю при зондуванні. Наявність інших мікробних комплексів у пародонтальних кишнях («зелений комплекс» (*E. corrodent*, *Carpocytophaga* spp., *A. actinomycetemcomitans*), «жовтий комплекс» (*S. mitis*, *S. israelis*, *S. sanguis*), «фіолетовий комплекс» (*V. parvula*, *A. Odontolyticus*) була індивідуальна і залежала від загально соматичного здоров'я пацієнта. Відповідно до гіпотези біоплівки, в здорових умовах існує симбіотичний баланс між організмом-господарем та всіма мікроорганізмами. Проте, зміна кількості патогенних або корисних бактерій і їх балансу, або зміна/активація відповіді господаря може привести до виникнення пародонтиту [2; 4].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Дослідження останнього десятиріччя довели, що пародонтопатогенний штам *P. gingivalis* виділяє нетиповий ліпополісахарид з 4-ацил-монофосфатом ліпиду А, фрагмент якого має потужну імуносупресивну дію, на відміну від сильних прозапальних ліпополісахаридів більшості інших грам-негативних бактерій (S.R. Coatsi, 2009; R.P. Darveau, 2010). *Porphyromonas gingivalis* може проникати і виживати в клітинах ясенного

епітелію. Такі бактерії індукують антиапоптозний процес, активують «prosurvival phenotype» (S. Mao, 2007; L. Cubanova, 2008) і пригнічують експресію бактеріальних прозапальних компонентів, таких як фібрилярні білки і протеази (Xia, 2007; Хендріксон, 2009). Більш того, на відміну від інших бактерій, які стимулюють вироблення інтерлейкіну-8 з ясенних епітеліальних клітин, *P. Gingivalis* насправді гальмує виробництво цього прозапального хемокіна за допомогою сироваткової фосфатази [4; 6]. Суміжна культура *P. gingivalis* FDC 381 і *T. denticola* ATCC 35405 індукують синергічну формацію біофільму і агрегацію до тканин зуба. Hashimoto та колеги, використовуючи двовимірний електрофорез, довели, що поодинокі ці два організми пригнічують вірулентні здатності один одного, але разом здатні ізолювано здатні виживати в під'ясенному зубному нальоті [9]. *P. gingivalis* FDC 381 або його зовнішні мембранні везикули посилюють адгезію та пришвидшують інвазію *T. forsythia* ATCC 43037 в епітеліальні клітини. Зовсім недавно, дослідження проведені на людях, показали, що прогресування хронічного пародонтиту залежить від рівня *P. gingivalis* і *T. denticola* в під'ясенному зубному нальоті (P.M. Byrne, 2009).

**Формування цілей статті.** Метою роботи було провести аналіз інформації, представленої в літературних джерелах, щодо мікробіологічної ефективності використання фотодинамотерапії та озонотерапії в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонту.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Терапія уражених тканин пародонту завжди розділена на пре-хірургічну або гігієнічну фазу та хірургічну або коригуючу (Ramfjord, Ash 1979). Перша фаза полягає в усуненні всіх місцевих подразників (контактний карієс, нависаючі краї пломб, не функціональні ортопедичні конструкції), пришліфовуванні супраконтактів задля усунення травматичної оклюзії, медикаментозне лікування направлене проти гінгівіту та зменшення глибини пародонтальних кишень. Друга фаза залежить від важкості прогресування захворювання та включає хірургічне втручання (залежно від глибини кишні: 3-4 мм – кюретаж, гінгівотомія, при численних кишнях – клаптеві операції, направлена остеорегенерація; зуби із рухомістю III ступеня при хронічному перебігу підлягають видаленню), тимчасове шинування, постійне шинування і раціональне протезування. При вираженому загостренні хвороби призначають антибіотики групи макролідів або пеніцилінового ряду [1].

За даними R. Andersen санація порожнини рота у формі ультразвукового скейлінгу та оброблення поверхні коренів є найбільш ефективним методом лікування цього захворювання. Беручи до уваги появу резистентних штамів мікроорганізмів через широке застосування антибіотиків, M.P. Rethman, в 2003 році, запропонував використання фотодинамічної терапії, як альтернативу фармакотерапевтичним лікарським засобам в загальній схемі лікування пародонтиту.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) – є формою фототерапії, при якій для досягнення ефекту застосовують когерентне випромінювання низької частоти та медикаментозний препарат – фото-

сенсibiliзатор. Основний феномен вимагає наявність фотосинтетайзера (малахітовий зелений, толуїдиновий синій, фенотизан і метиленовий синій) в uszkodжених тканинах пародонту та світлової активації (довжини хвиль лазера варіює від 685/690 до 660/670 нм) або збуджується від його так званої основної або синглетної стану в дублетній чи триплетній. Це призводить до передачі енергії (електронів), що випадають в осад під час переходу із синглетної форми кисню, які є цитотоксичними, тим самим забезпечуючи бактерицидну дію. Цитотоксичні продукти мають короткий період напіврозпаду (0,04 мс) і обмежений радіус ефекту (0,02 мкм). Через обмежену міграцію кисню з зони дії, основне місце пошкодження клітин буде залежати від локалізації локальної агрегації фотосенсибилизатора. Як результат, ФДТ ідеально підходить для місцевого застосування без додаткового ураження оточуючих тканин [5].

Озон – нестабільний газ, котрий швидко виділяє атомарний кисень, завдяки чому широко використовується в медицині як потужний бактерицидний, фунгіцидний та антипротозойний засіб. Протимікробний ефект є результатом його дії на мікроорганізм, шляхом пошкодження його цитоплазматичної мембрани та внаслідок озонолізу подвійних зв'язків, а також озон-індукованої модифікації внутрішньоклітинного вмісту (окислення білків, втрата функцій органел) через ефекти вторинних окислювачів. Ця дія є неспецифічна і селективна по відношенню до мікробних клітин; він не пошкоджує клітини людського тіла через виражені антиоксидантні можливості. Застосування озону є надзвичайно ефективним проти антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, які значно поширені в теперішній практиці. Стимулює проліферацію імунокомпетентних клітин і синтез імуноглобулінів. Він також активує функцію макрофагів і підвищує чутливість мікроорганізмів до фагоцитозу. Озон активує синтез біологічно активних речовин, таких як інтерлейкіни, лейкотрієни і простагландини, які мають позитивний вплив на зниження запалення і загоєння ран. Покращує транспортування кисню в крові, що призводить до зміни клітинного метаболізму – активації аеробних процесів. Багаторазове використання низьких доз озону призводить до активації ферментів: супероксиддисмутази, каталази, дегідрогенази, і глутатіонпероксидази, які захищають організм від дії безкисневих радикалів. Запобігає агрегації еритроцитів і підвищує площу контактної поверхні для перенесення кисню. Під час використання активізуються механізми синтезу білка, збільшується кількість рибосом і мітохондрій в клітинах. Ці зміни на клітинному рівні пояснюють підвищення функціональної активності і регенераторний потенціал тканин і органів.

Огляд літератури показав брак клінічних даних які б говорили про використання газоподібного озону в періодонтальній хворобі. Інгаляція газоподібного озону може викликати надмірну дратівливість, головний біль, нудоту, епіфору, токсичні ураження пульмо-коронарного комплексу. Через ризик використання газоподібного озону в періодонтальних кишнях було запропоновано використання озонової води або озо-

нованих масел в боротьбі з захворюванням [8]. Nagayoshi та колеги показали, що Грам-негативні анаероби, такі як *Porphyromonas endodontalis* і *Porphyromonas gingivalis* були більш чутливими до озонової води, ніж грам-позитивні стрептококи в чистій культурі. Крім того озонована вода показала сильну бактерицидну активність проти бактерій в біоплівці та пригнічення агрегації в експериментальній зубній бляшці. D. Kshitish і V.K. Laxman продемонстрували, що використання зрошень порожнини рота при пародонтиті озномом та хлорексидином не дало антибактеріального ефекту на *Porphyromonas gingivalis* і *Tannerella forsythia*. Під час дослідження не було виявлено ніякої противірусної активності у разі використання озонової води в порівнянні з використанням розчину хлорексидину. В порівнянні з класичними методами дезінфекції, такими як антибіотикотерапія та інші дезінфікуючі засоби, озонотерапія є зовсім недорогою, передбачуваною і консервативною альтернативою. Лікування пацієнтів за допомогою озону скорочує час лікування, є абсолютно безболісним та прийнятним для пацієнтів. Незважаючи на вищевказані переваги, даний метод лікування виявився неефективним в боротьбі з бактеріями «червоного» комплексу, присутність яких є ключовим фактором в особливо агресивному протіканні захворювань пародонту. У 2010 році R.R. de Oliveira та колеги вивчали експериментальний вплив ФДТ в порівнянні з ультразвуковим скейлінгом та обробкою поверхні коренів (ОПК) на 40 видів бактерій порожнини рота. Після 4 тижнів, було відмічено поновлення росту або повторну колонізацію штамів *Porphyromonas gingivalis* та *Treponema denticola* у всіх моделях лікувальних тестів. Значення кількості *T. forsythia* залишалося високим протягом всього курсу дослідження. При порівняльній характеристиці результатів лікування у групах із застосуванням ФДТ та без нього, рівень *P. gingivalis* був значно знижений в обох групах. Значного скорочення *T. forsythia* та *T. denticola* не спостерігалось в обох групах, хоча всі клінічні параметри показали позитивні зміни (R. Polansky, M. Haas, A. Heschl, G. Wimmer, 2009). Схоже дослідження проводилось P. Chondros, де оцінювались зразки із бактеріальних комплексів за Socransky. Бактерії «зеленого» та «помаранчевого» комплексів показували нижчі рівні кількості в порівнянні з вихідними даними протягом подальших 3 і 6 місяців контрольних визначень. Бактерії «червоного» комплексу продемонстрували незначне зниження кількості в перші дні після дії ФДТ (Fotosan, 630 nm). Через 3 місяці показники кількості залишались такими ж, як і в перші дні, однак рівень кількості *Treponema denticola* збільшився на 24%, в порівнянні з контрольною групою. Значення кількості *T. forsythia* були ідентичні показникам, отриманих в групі пацієнтів, що лікувались тільки за допомогою ультразвукового скейлінгу і обробки поверхні коренів. Через 6 місяців показники кількості *P. gingivalis* були на 19% вищими ніж в контрольній групі; показники кількості *T. forsythia* залишались на тому ж рівні початкового дослідження, а показники рівня *T. denticola* були на 112% вищими ніж у контрольній групі [9].

Метод ФДТ виявився дієвим у боротьбі з пародонтопатогенами «помаранчевого» (*P. intermedia*, *F. nucleatum*, *P. nigrescens*), «жовтого» (*S. mitis*, *S. israilis*, *S. Sanguis*) та «зеленого» (*A. actinomycetemcomitans*) комплексів, але нездатний протидіяти синергічному співіснуванню *P. gingivalis*, *T. forsythia* та *T. Denticola*. За даними аналізованої літератури, фотодинамотерапія не показала значної ерадикації бактерій «червоного» комплексу в пародонтальних кишнях.

**Висновок.** Отже, розробка альтернативних методів антибактеріального впливу є виправданною потребою у лікуванні запальних та запально-дистрофічних захворюваннях тканин пародонта. Описані немедикаментоз-

ні засоби впливу показали свої переваги над сучасними недоліками лікарських препаратів, довели сприятливий вплив на захисні сили організму, на нормалізацію мікроциркуляції, регуляцію метаболічних процесів. Однак, враховуючи вже відомі патогенні фактори та синергічні можливості вищеописаних мікроорганізмів, описані антибактеріальні фактори впливу показали свою низьку ефективність в боротьбі з ними. Резюмуючи сказане, можна зробити висновок, що на даному етапі розвитку застосування фотодинамічної та озонотерапії проти грам-негативних бактерій «червоного» комплексу потребує подальшого вивчення та вдосконалення методик використання.

### Список літератури:

1. Данилевський М. Ф. Терапевтична стоматологія: Підручник: В 4 т. – Т. 3. Захворювання пародонта / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, А. М. Політун [та ін.]. – К.: Медицина, 2008. – 614 с.
2. Darveau R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis / R. P. Darveau // *Nat Rev Microbiol.* – 2010. – P. 481–490.
3. Малий Д. Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект / Д. Ю. Малий, М. Ю. Антоненко // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* – 2013. – № 4. – С. 41–43.
4. Loozen G. Inter-bacterial correlations in subgingival biofilms: a large-scale survey / G. Loozen, C. Godts // *Journal of clinical periodontology.* – 2014. – № 41 (1). – P. 1–10.
5. Chondros P. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial / P. Chondros, D. Nikolidakis // *Lasers in Medical Science.* – 2009. – № 24. – P. 681–688.
6. Hajishengallis G. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology / G. Hajishengallis, R. G. Lamont // *Molecular oral microbiology.* – 2012. – № 27 (6). – P. 409–419.
7. Dodd M. C. Oxidation of antibacterial molecules by aqueous ozone: moiety-specific reaction kinetics and application to ozone-based wastewater treatment / M. C. Dodd, M. O. Buffle, U. von Gunten // *Environ Sci Technol.* – 2006. – № 40 (6). – P. 69–77.
8. Hansen S. K. Evolution of species interactions in a biofilm community / S. K. Hansen, P. B. Rainey, J. A. Haagensen, S. Molin // *Nature.* – 2007. № 44. – P. 533–536.
9. Abiko Y. Profiling of subgingival plaque biofilm microflora from periodontally healthy subjects and from subjects with periodontitis using quantitative real-time PCR / Y. Abiko, T. Sato, G. Mayanagi, N. Takahashi // *J Periodontal Res.* – 2010. – № 45. – P. 389–395.
10. Braun A. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial / A. Braun, C. Dehn, F. Krause, S. Jepsen // *J Clin Periodontol.* – 2008. – № 35 (10). – P. 79–84.

**Мочалов Ю.А., Тукало И.В.**

Ужгородский национальный университет

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ОЗОНОТЕРАПИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### Аннотация

Описана роль микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний пародонта, основные методики лечения и их недостатки. Дана характеристика альтернативным методам противомикробного действия – фотодинамотерапии и озонотерапии, описаны принципы их действия, биологические эффекты на организм, преимущества и недостатки их применения в ходе комплексного лечения заболеваний пародонта и, в частности, антибактериальный эффект на бактерии «красного» комплекса. Дана оценка эффективности использования рассмотренных немедикаментозных средств воздействия.

**Ключевые слова:** фотодинамотерапия, озонотерапия, «красный» комплекс, пародонтит, антибиотико-резистентность.

**Mochalov Iu.O., Tukalo I.V.**

Uzhgorod National University

**THEORETICAL REASONING OF PHOTOACTIVATED THERAPY  
AND OZONE THERAPY USAGE FOR PERIODONTAL FLAMMATORY  
DISEASES TREATMENT (LITERATURE REVIEW)**

**Summary**

Article presents role of microorganisms in pathological process of inflammatory periodontal disease, the main methods of treatment and their shortcomings. It describes the alternative antimicrobial methods – photoactivated therapy and ozone therapy, the mechanism of action, biological effects on host-organism, the advantages and disadvantages of their use in the combined treatment of periodontal disease, and in particular, the antibacterial effect on bacteria of «red» complex. Efficiency of using alternative non-surgical antibacterial methods was estimated.

**Keywords:** photoactivated therapy, ozone therapy, «red» complex, periodontitis, antimicrobial resistance.