

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris:

C.Z.U.: 616.311.2-002.18-07-08(043.2)

MUSTEAȚĂ OLESEA

**PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ȘI DE
TRATAMENT ÎN GINGIVITA HIPERTROFICĂ**

323.01. STOMATOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată la Catedra de odontologie, parodontologie și patologie orală “Sofia Sirbu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Conducător științific

Ciobanu Sergiu, dr. hab. șt. med., conf. universitar, șef catedră, Catedra de odontologie, parodontologie și patologie orală “Sofia Sirbu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Referenți oficiali:

Porosencova Tatiana, dr. șt. med., conf. univ. Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Șurlin Petra, doctor în medicină, profesor universitar, șefă de departament, Departamentul de Parodontologie, Facultatea de Medicină Dentară, UMF Craiova, România

Componenta Consiliului științific specializat:

Chele Nicolae, dr. hab. șt. med., prof. universitar, șef catedră, Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan”, USMF “N. Testemițanu”

Spinei Aurelia, dr. hab. șt. med., conf. univ., Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodontie „Ion Lupan”, USMF “N. Testemițanu”

Burlacu Valeriu, dr. șt. med., prof. universitar, Catedra de stomatologie terapeutică, USMF “N. Testemițanu”

Avornic Lucia, dr. șt. med., conf. universitar, Catedra de ortodonție, USMF “N. Testemițanu”

Pîrgari Andrei, doctor în medicină, Clinica Stomatologică “GrandisMedozon”, Brașov, România

Susținerea va avea loc la 09.10.2024, ora 14.00, în ședința Consiliului științific specializat (D 323.01-24-52) în cadrul USMF “N. Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204.

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expediat la 10.09.2024.

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat:

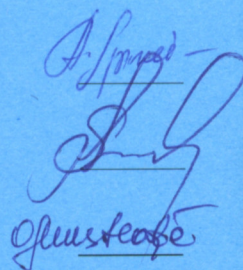
Spinei Aurelia, doctor habilitat în științe medicale, conf. univ.

Conducător științific:

Ciobanu Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, conf. univ.

Autor

Musteață Olesca



CUPRINS

1. REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGARE	11
2.1. Caracteristica grupelor de pacienți incluși în studiu.....	11
2.2. Examenul citologic în diagnosticul gingivitei hipertrofice	17
2.3. Examenul morfologic prin biopsie	18
2.4. Metoda funcțională în diagnosticarea gingivitei hipertrofice.....	18
2.5. Analiza statistică a datelor	21
3. REZULTATELE PROPRIILOR INVESTIGAȚII	22
3.1. Rezultatele evaluării comparative în funcție de vârstă, formă și gen per loturi.....	22
3.2. Rezultatele evaluării comparative a indicilor clinici și funcționali per loturi.....	24
3.3. Rezultatele evaluării comparative a indicilor în dinamică în loturi.....	31
3.4. Rezultatele studiului citologic în gingivita hipertrofică	41
3.5. Rezultatele studiului morfologic.....	42
4. DELIBERAREA REZULTATELOR OBȚINUTE	46
4.1. Analiza corelațională a indicilor clinici și funcționali în lotul de control.....	46
4.2. Analiza corelațională a indicilor clinici și funcționali în lotul de studiu.....	47
4.3. Cazul clinic Nr.1.....	49
4.4. Cazul clinic Nr.2.....	50
CONCLUZII GENERALE	52
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	52
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	53
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE.....	55
LISTA ABREVIERILOR.....	58
ADNOTARE.....	59

1. REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualmente, stomatologia deține progrese considerabile datorate dezvoltării parodontologiei și a implantologiei orale, prin păstrarea integrității arcadelor dentare și a aparatului dento-maxilar, cu restabilirea funcțiilor de masticație, estetică și de stabilitate a țesuturilor parodontale [7,8,12].

Gingivita hipertrofică (GH) în contextul bolilor parodontale (BP), reprezintă un proces patologic cronic de tip proliferativ, cu implicarea epitelului și a țesutului conjunctiv al mucoasei gingivale. Această afecțiune determină un defect estetic, cu pierderea aspectului anatomic al gingiei și cu lipsa proceselor distructive în țesutul osos. Frecvența GH constituie circa 3-5% din volumul total al patologiei orale, preponderent afectează persoane tinere și are un impact nociv asupra sănătății orale și calității vieții pacientului [18,20,30].

Conform opiniei Sîrbu S. (2002), Ciobanu S. (2012), Чумакова Ю. (2019), GH este definită drept un proces inflamator cronic, asociat cu creșterea reactivă a elementelor fibroase ale corionului gingival, a elementelor celulare și a stratului bazal al epitelului gingival, care constituie aproximativ 24,8% din structura gingivitelor [2,6,11,31].

În literatura de specialitate națională și internațională, GH este denumită diferit: *hipertrofie neobișnuită, hipertrofie gingivală, hiperplazie gingivală, mărimi de volum gingival, fibromatoză gingivală, hiperplazie medicamentoasă, gingivita juvenilă, gingivita hormonală, gingivita hipertrofică a gravidelor, hiperplazia de contact a gingiei marginale*. La baza acestor denumiri sunt procesele de hipertrofie-hiperplazie și cele clinice, manifestate prin tumefacție gingivală. Este important de menționat faptul că termenul de *hipertrofie gingivală* definește o mărire în dimensiune a elementelor celulare constituente ale gingiei, ca urmare a creșterii metabolismului, iar *hiperplazia* reprezintă o creștere numerică a elementelor componente ale gingiei, ca urmare a accelerării ritmului mitotic. De fapt, denumirea afecțiunii nu întotdeauna oglindește esența procesului patologic, caracterizat prin diferite manifestări ale hipertrofiei și hiperplaziei gingivale, deseori acestea asociindu-se [3,4,5,25,28,30].

Sănătatea orală este parte integrantă a întregului organism și se presupun reciproc [10]. Conform datelor prezente în literatura de specialitate, într-un mg de placă bacteriană se conține de la 5 până la 800 mln de microorganisme, reprezentate prin fungi, viruși și bacterii simple [13,14,15,16,17]. Din această perspectivă, drept cauză a GH este prezența și activitatea nedorită a bacteriilor. Bacteriile se organizează sub forma unei mase specifice, numită *placă bacteriană*. Dacă placa rămâne în adiacența gingiei, aceasta va provoca, inevitabil, un răspuns inflamator, în special, din cauza toxinelor bacteriene. Potențialul patologic al plăcii bacteriene variază de la un individ la altul și de la o zonă la alta a CO (cavității orale). Inflamația este un mecanism de protecție; totuși, este supus studiului faptul dacă răspunsul organismului diferă, în special, prin

decompensare de la un grup bacterian la altul. Placa bacteriană se constituie dintr-un biofilm, cu o structură complexă, care se depune pe suprafețele dentare, obturații debordante, pe margini ascuțite ale cavităților carioase, la nivelul lucrărilor protetice existente și, odată formată, aceasta nu poate fi îndepărtată prin gargare bucale, dar necesită aplicarea mijloacelor profesionale.

Microbiocenoza în GH este reprezentată de speciile gram+ (56%), gram– (44%), facultative (59%) și anaerobe (41%). În gingivita pubertară, este caracteristică implicarea speciei *Capnocytophaga*; în gingivita de sarcină – speciile anaerobe, cum ar fi *Prevotella intermedia* (Pi), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Bacteroides*. În lichidul gingival, crește cantitatea de hormoni steroizi (progesteron, estradiol). Microorganismele anaerobe îi implică, în calitate de factori favorizanți, în instalarea de hipertrofie a papilei gingivale și hemoragii gingivale [1,33]. Carența sau absența igienei bucale, timp de câteva ore, favorizează dezvoltarea bacteriilor în concentrație de 10^3 - 10^4 /mm³, pe suprafața dentară, cu o creștere de 10-1000 de ori în 24 de ore; astfel, în 3-4 zile se instalează gingivita [13,14,15,21,30,33].

Printre factorii favorizanți locali, cu o influență nemijlocită, imediată și directă, se menționează tartrul dentar subgingival, anomalia de ocluzie (adâncă, deschisă, încrucișată, prognatie), obturații incorect adaptate, lucrări protetice incorect realizate, aparate ortodontice, marginea ascuțită a dintelui cariat, croșeta protezei, trauma ocluzală și altele. Afecțiunea se poate manifesta, de asemenea, la persoane de diferite vârste, cu o incongruență dento-maxilară, însoțită de îngheșuirea dinților frontali, dinți supranumerari, anomalie de poziție a dinților și distopie care compromit eficiența tehnicilor de curățare și induc patologia parodontului. Hipertrofia se instalează acolo, unde există mai mulți factori iritanți (coroane dentare, obturații proximale, anomalii dento-maxilare); astfel, sub influența traumatismului mecanic, se formează pungi gingivale (PG), în care se depozitează resturi alimentare, loc de dezvoltare a microorganismelor [18,24].

După părerea autorilor Калинин В.И., Губаревская В.Л. (1986) și Барер Г.М., Лемецкая Т.И. (1996) prevalența GH reprezintă 3-11% din toate BP și se înregistrează de 3-4 ori mai frecvent în perioada prepubertară (8-12 ani), ulterior în perioada pubertară (12-15 ani) și adolescență (18-20 de ani), în funcție de influența hormonilor de dezvoltare sexuală asupra epitelului gingival, cu implicarea țesutului conjunctiv și a fibromucoasei gingivale, de la hipercreștere minimă până la acoperirea completă a coroanei anatomice a dintelui, influențând funcția de masticatie și cea estetică.

Astfel, este bine cunoscut faptul că GH precede gingivita catarală (GC); sub influența factorilor menționați anterior, procesul în gingie capătă un caracter cronic, iar în tabloul morfologic al inflamației, începe a prevala proliferarea [18]. Din perspectivă morfopatologică, în GH se atestă

modificări la nivel de pat sangvin, cu o stază venoasă cronică în țesutul proliferativ, dilatarea vaselor sangvine, ceea ce impune necesitatea unui studiu aprofundat [30].

Conform opiniei Овруцкий Г.Д. *et al.* (1991), Безруков В.М. (1998), un rol semnificativ în instalarea GH îl dețin factorii sistemici fiziologici, la care este supus fiecare organism feminin: pubertatea, sarcina, administrare de preparate contraceptive, menopauza; și factorii sistemici patologici, cum ar fi: diabetul zaharat, leucemia, devierile hormonale (în special, dereglările funcționale ale glandelor sexuale și a celor endocrine), carența de vitamina C, boala Wilson, fibromatoza ereditară, sindromul antifosfolipidic, antagoniștii de calciu, antiepilepticele, imunosupresantele [18,19,20,89,23,24]. Studiile recente au demonstrat faptul că în perioada de graviditate, se mărește nivelul hormonului estrogen care, respectiv, influențează creșterea epitelului și a țesutului conjunctiv, însoțită de dilatarea vaselor periferice, clinic manifestată prin GH; stare care se normalizează imediat după naștere [20,21].

Conform conceptului, etiologia BP pune sub accent răspunsul imun al organismului. Numeroase studii au raportat o incidență sporită a hiperplaziei gingivale, induse medicamentos, sub acțiunea unor preparate care influențează sistemul nervos central (SNC), favorizând manifestarea proceselor proliferative în gingie. Proliferarea gingiei, drept răspuns la o anumită medicație sistemică, însoțită de administrarea de lungă durată, susceptibilitatea la preparate, deseori asociată cu deficiența igienei bucale, solicită metoda chirurgicală în restaurarea conturului gingival. De exemplu, tratamentul epilepsiei cu preparatele hidantoinice (antiepileptice, anticonvulsivante, psihotrope), cum ar fi: *Difenina, Dilantina, Hidantoina, Difenil-hidantoina de sodiu, Aminazina, Fenitoina, Carbamazepina, Succinimida, Sodiu valproat* a fost raportat în 50% din cazuri de apariție a hiperplaziei gingivale (Glickman I., *et al.*) [32,34,35,36,37,38,40].

În caz de administrare a grupului de preparate ca antagoniștii de calciu (blocante de potasiu), frecvența GH este de 25% din cazuri de administrare a *Nifedipinei (Procardia)*; după opinia Болярова Т. *et al.* (2005), GH se instalează în 14,5-83% din cazuri; Махтай Э. *et al.* (1988) atestă o frecvență de 1-80% și o incidență de 20-25% din cazuri; iar Петрикас А. și Кычакова С. (1993) consideră *Nifedipina, Adalatul, Corinfarul, Cordipina, Cordafenul, Verapamilul, Cardizemul* induc o frecvență a GH de 6,5-14,7% din cazuri. Astfel s-a stabilit că Dehydropyridina, derivatul Isradipinei, poate înlocui Nifedipina și nu produce GH [116,117,119,127,132]. Dintre preparatele imunosupresante se enumeră *Ciclosporina, Sandimmun Neoral (Germania), SangCya (preparat generic)* cu o frecvență de 75%, la persoanele de sub 35 de ani sau variază între 8-70 % după această vârstă [34,35,38,39].

Frecvent diagnosticarea GH nu prezintă dificultăți, deoarece semnele clinice sunt evidente. De aceea în aprecierea statusului stomatologic sunt suficiente anamneza, examenul clinic intraoral, palparea PG și proba Schiller-Pisarev (în forma edematoasă). În opinia cercetătorilor, tuturor

pacienților se indică ortopantomografia (OPG) întru stabilirea și confirmarea gradului de pierdere a țesutului osos. O importanță majoră are efectuarea hemoleucogramei, pentru excluderea eventualelor patologii ale sângelui, care în 25% cazuri se datorează medicului stomatolog în diagnosticarea timpurie a unor forme de leucemie. De asemenea, este necesară consultația medicilor specialiști de profil general (ginecolog-obstetrician, endocrinolog, hematolog, psihiatru, cardiolog, hepatolog) și studierea aprofundată a statusului hormonal al pacientului [21,22].

Datele din literatura de specialitate națională și internațională, referitoare la GH sunt extrem de modeste. Metodele de tratament, existente până la moment sunt cele conservative, chirurgicale și fizioterapeutice, selectate în funcție de forma clinică a GH. Acestea în mare parte, sunt imperfecte, iar după un tratament administrat, deseori apar recidive. Măsurile conservative se limitează la lichidarea procesului inflamator în gingie, sclerozarea sectoarelor hipertrofiate prin administrarea diferitor preparate medicamentoase și cu ajutorul factorilor fizici. Крекшина В. Е. și Лукьяненко В. И. (1978) descriu metodele de sclerozare superficială (*sol. Sulfat de Cupru de 5%, Iodură de Kalium, Piodil, Maraslavin*) și de sclerozare profundă, cu injectarea în PG a soluțiilor sclerozante (*sol. Glucoză de 60%, H₂O₂ de 10%, Chinină-uretan, Embichină*). Conform opiniei acestor autori, metodele sus-numite pot fi realizate doar la o parte dintre bolnavi, cu un grad ușor de afectare, în formele edematoasă și granulomatoasă ale GH. Totuși, în pofida aplicării cu succes a acestor metode, peste un interval scurt de timp, de obicei, se reinstalează acutizarea procesului.

Царинский М. М. *et al.* (1989) sunt adepți ai intervenției chirurgicale, care constă în excizia și diatermocoagularea sectoarelor hipertrofiate ale fibromucoasei gingivale. Acestea sunt metode radicale de tratament, care de regulă, după intervenție remarcă deformarea marginii gingivale, spațiile interdentare se dovedesc a fi larg deschise; drept consecință este inevitabilă pătrunderea alimentelor, ceea ce creează dificultăți în actul de masticație. Rezultatele obținute în aspect estetic ale acestor intervenții sunt, de asemenea, puțin satisfăcătoare [28,29].

Luând în considerare etiologia complexă și multifactorială a GH, aceasta impune un tratament complex, îndreptat spre eliminarea și diminuarea factorilor locali, în special, a germenilor microbieni de la nivelul plăcii bacteriene – cauză a instalării bolii, a tartrului și a dezechilibrelor ocluzale, care vizează componenta hiperplazică a gingiei afectate, după remiterea componentei hipertrofice, în urma unui tratament antimicrobial complet. Însă tratamentul administrat nu întotdeauna are o reușită scontată; în 40% din cazuri survin recidive posttratament [26,27,30].

Problema sănătății și a esteticului argumentează necesitatea utilizării pe larg în diferite domenii medicale (cosmetologie, dermatologie, proctologie, cardiologie și stomatologie) a unei metode actuale precum este ozonoterapia (OT). Ozonul medical (OM), forma alotropă posedă efecte antioxidant, antimicrobial, antiinflamator, imunomodulator, antihipoxic, de dezintoxicare,

antiviral, antifungic, stimulează procesele metabolice și îmbunătățește proprietățile reologice ale sângelui [9].

Modificările la nivel de pat sangvin, cât și eficacitatea tratamentului pot fi monitorizate cu ajutorul *metodei de fluxmetrie cu laser Doppler (LDF)*. Tratamentul cu metode tradiționale este de durată, anevoios și scrupulos, frecvent însoțit de acutizări repetate la scurt timp după tratamentul administrat. Din aceste considerente, s-a recurs la analiza metodelor moderne de tratament, de aceea propunem administrarea OT și aprecierea eficacității tratamentului cu ajutorul LDF pretratament, posttratament, la 1 lună și la 3 luni posttratament care a fost obiectul de studiu al acestei teze.

În vederea perfecționării metodelor de tratament existente, a prevenirii dezvoltării complicațiilor, recidivelor posttratament, dar și în vederea prelungirii perioadei de remisiune, până la însănătoșire completă, s-a elaborat un algoritm optim în tratamentul complex al pacienților cu GH, cu implementarea în practică a metodei non-invazive, conservative, non-chirurgicale de ozonoterapie.

Scopul cercetării. Studiul particularităților morfo-funcționale, de diagnostic și tratament complex al gingivitei hipertrofice prin utilizarea ozonului medical.

Pentru realizarea scopului au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Evaluarea particularităților manifestărilor clinice caracteristice gingivitei hipertrofice.
2. Studiarea particularităților morfologice în gingivita hipertrofică în dependență de factorul etiologic.
3. Aprecierea efectului în timp a ozonului medical și utilizarea metodei funcționale de fluxmetrie cu laser Doppler în tratamentul gingivitei hipertrofice.
4. Elaborarea unui algoritm optim în schema tratamentului complex al pacienților cu gingivită hipertrofică.

Ipoteza de cercetare

Aceasta reiese din scopul studiului și presupune că la pacienții cu gingivită hipertrofică au loc modificări din aspecte clinice, morfologice și funcționale; fapt care este confirmat prin evaluarea rezultatelor obținute a indicilor clinici și funcționali și a examenului histopatologic, utilizând metoda de fluxmetrie cu laser Doppler și care a atestat modificări ale valorilor în dependență de tratamentul administrat.

Sinteza metodologiei de cercetare științifică și justificarea metodelor de cercetare

În această cercetare s-au analizat sursele bibliografice naționale și internaționale cu referire la gingivita hipertrofică, s-a atras atenție la particularitățile de manifestare clinică care s-au luat în calcul la examenul clinic parodontal. La fel diagnosticul clinic de gingivită hipertrofică s-a pus în baza ortopantomografiei iar examenul funcțional a permis evaluarea în dinamică a eficacității

tratamentului administrat. Studiul a cuprins 2 loturi identice de pacienți după numărul de pacienți, diagnosticul clinic și forma de gingivită hipertrofică.

Noutatea și originalitatea științifică:

1. În premieră a fost utilizat ozonul medical în tratamentul complex al gingivitei hipertrofice, datorită proprietăților antibacteriene și antiinflamatorii cu diminuarea semnelor clinice de edem și hipertrofie gingivală, lichidarea pungilor gingivale și restabilirea țesutului gingival sănătos.
2. În premieră a fost studiată minuțios și elucidată etiologia și patogeniza gingivitei hipertrofice cu evaluarea factorilor favorizanți și determinanți, particularitățile morfologice și funcționale și cele de tratament.
3. În premieră s-a elaborat un algoritm optim în tratamentul complex al pacienților cu gingivită hipertrofică.
4. În premieră s-a realizat evaluarea la distanță a eficacității tratamentului complex cu ozon medical utilizând metoda funcțională de fluxmetrie cu laser Doppler la pacienți cu gingivită hipertrofică.

Importanța practică. Datorită informației acumulate, proprietăților și efectelor descoperite pe care le exercită ozonul medical asupra țesuturilor, acesta s-a confirmat ca opțiune de succes în tratamentul gingivitei hipertrofice obținând rezultate pozitive în dinamică. Administrarea locală a ozonului medical în tratamentul complex al gingivitei hipertrofice s-a soldat cu succes, eficiența fiind confirmată prin examenul clinic, paraclinic și funcțional. Astfel este soluționată problema apariției recidivelor în tratamentul gingivitei hipertrofice și prevenirea apariției complicațiilor.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele lucrării științifice au fost implementate în cadrul Catedrei de odontologie parodontologie și patologie orală „Sofia Sîrbu”, USMF „Nicolae Testemițanu,, (act nr.2, din 22.01.2024, act nr.1, din 22.01.2024) și Clinica Stomatologică Universitară (act nr.1, din 22.01.2024).

Aprobarea rezultatelor studiului. Rezultatele lucrării științifice au fost prezentate și comunicate la **19** participări active și publicații științifice, dintre care **13** articole în: reviste științifice de peste hotare (indexate în ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale) – **3**; în reviste din Registrul Național – **3**; articole în culegeri științifice internaționale – **1**; naționale cu participare internațională – **1**; teze în culegeri științifice în lucrările conferințelor științifice internaționale - **4** și naționale cu participare internațională - **1**; participări active la lucrările conferințelor științifice - **8** (**3** – internaționale: INTERNATIONAL HALICH CONGRESS ON MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC RESEARCH. Istanbul, TURKEY, 2021; 6TH ASIA PACIFIC INTERNATIONAL MODERN SCIENCES CONGRESS, *LEUKEMIAS*”. Delhi, India, 2021; Congress of Dental Medicine, Iași, România, 2024; **5** – naționale: Conferința științifică anuală USMF „N. Testemițanu” (2014, 2018, 2020, 2023, Chișinău); Conferința științifică „Actualități în

stomatologia multidisciplinară”, dedicată aniversării de 80 de ani a domnului profesor Burlacu Valeriu, Chișinău, 2024).

Publicații la tema tezei. Rezultatele tezei au fost publicate în 13 lucrări științifice (9 monoautor și 4 lucrări cu coautori). Pe baza rezultatelor cercetărilor au fost obținute 1 brevet de invenție, 1 adeverință drept de autor și 2 acte de implementare în practică.

Volumul și structura tezei. Textul tezei este expus pe 124 pagini de text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 166 surse și 8 anexe. Materialul ilustrativ include 69 figuri, 1 tabel și 1 formulă.

Cuvinte cheie: gingivită hipertrofică, ozon medical, metoda fluxmetriei cu laser Doppler, citologie exfoliativă, histopatologie.

2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGARE

2.1. Caracteristica grupelor de pacienți incluși în studiu

Studiul s-a efectuat în cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica stomatologică universitară Nr.1, Catedra Stomatologie Terapeutică/ Odontologie, parodontologie și patologie orală „Sofia Sîrbu”/Cabinetul stomatologic „GrandisMedozon”, pe perioada 2009-2021. În conformitate cu scopul și obiectivele de investigare propuse în lucrare, în studiul dat au fost incluși 148 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18-40 ani, dintre care 81 femei (54.7%) și 67 bărbați (45.3%) cu diagnosticul clinic de Gingivită hipertrofică, forma edematoasă. În această lucrare științifică s-a efectuat un studiu clinic controlat al pacienților.

Numărul necesar de pacienți cu GH pentru a determina eficacitatea tratamentului s-a apreciat prin următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Proporția pacienților cu GH conform datelor bibliografice [20,23,31,51] tratați prin metoda tradițională la care complicațiile apar în mediu în 40.0%, ($P_0=0.40$).

P_1 = Proporția pacienților cu GH în lotul de cercetare la care se v-a administra ozon medical și complicațiile vor apărea în 15.0% cazuri ($P_1=0.15$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.275$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.275 \times 0.725}{(0.40 - 0.15)^2} = 74$$

Așa dar, după criteriul de tratament administrat pacienții au fost divizați în 2 loturi de cercetare egale: lotul de studiu (L_1) care va include nu mai puțin de 74 de pacienți (50.0%) și se v-a administra OM și lotul de control (L_0) care va include nu mai puțin de 74 pacienți (50.0%) și vor fi tratați prin metoda tradițională (standard) (figura 2.1).

Luând în considerare că noua clasificare internațională a bolii parodontale și periimplantare (Amsterdam, 2018) și aprobată spre utilizare în R.Moldova la Congresul al XX-lea național cu participare internațională al ASRM, noiembrie, 2022, nu specifică GH ca unitate nosologică separată, considerăm necesar de a prezenta clasificarea GH (Воблова Т., 2002; Eni A., 2007), care simplifică considerabil stabilirea diagnosticului clinic și diferențial: 1. în funcție de acțiunea factorilor cauzali: de sine stătătoare (factori locali), simptomatică (factori generali); 2. în funcție de forma clinică de manifestare: inflamatorie (edematoasă), fibroasă, granuloasă; 3. în funcție de severitate: incipientă, ușoară, medie, severă; 4. în funcție de evoluție: cronică, remisivă, însănătoșire; 5. în funcție de localizare: localizată, generalizată.

Repartizarea pacienților în funcție de gradul de severitate al afecțiunii s-a realizat identic, atât pentru lotul de studiu cât și pentru lotul de control. Astfel din 74 pacienți examinați, GH localizată forma ușoară (grad I) prezentau – 16 pacienți, forma medie (grad II) – 12 pacienți, forma severă (grad III) – 9 pacienți. Pentru GH generalizată s-a realizat o divizare similară. În momentul examinării, pacienții prezentau acuze la mărirea gingiilor în volum și sângerări gingivale; prezența PG, starea generală stabilă, lipsa afecțiunilor (antecedente, asociate, ereditare), obiceiuri vicioase, factori profesionali nefavorabili, tratamentul petrecut anterior și eficacitatea lui. Datele pacientului au fost înregistrate în Fișa medicală a bolnavului stomatologic, formular Nr. 043/e, în baza căreia s-a întocmit chestionarul de evaluare (Anexa 2).

Criterii de includere a pacienților în studiu:

1. pacienți cu GH nespecifică, de etiologie bacteriană;
2. pacienți cu GH care prezintă unul din factorii etiologici locali (placa bacteriană, tartru dentar, carii proximale, obturații debordante, lucrări protetice și ortodontice);
3. pacienți de vârstă tânără 18-40 ani; de ambele genuri;
4. pacienți sănătoși, care nu suportă maladii sistemice condiționate obligator;
5. pacienți sănătoși, care nu suportă maladii specifice;
6. pacienți fără stări fiziologice (sarcină, ciclul menstrual, menopauză).

Criterii de excludere a pacienților în studiu: 1. pacienți cu GH specifică; 2. pacienți care suportă maladii sistemice; 3. pacienți de vârstă >45 ani; 4. pacienți cu schimbări radiologice ale osului alveolar pe OPG (resorbție osoasă, mixtă, orizontală). 5. GH forma fibroasă, cu indicație la tratament chirurgical.

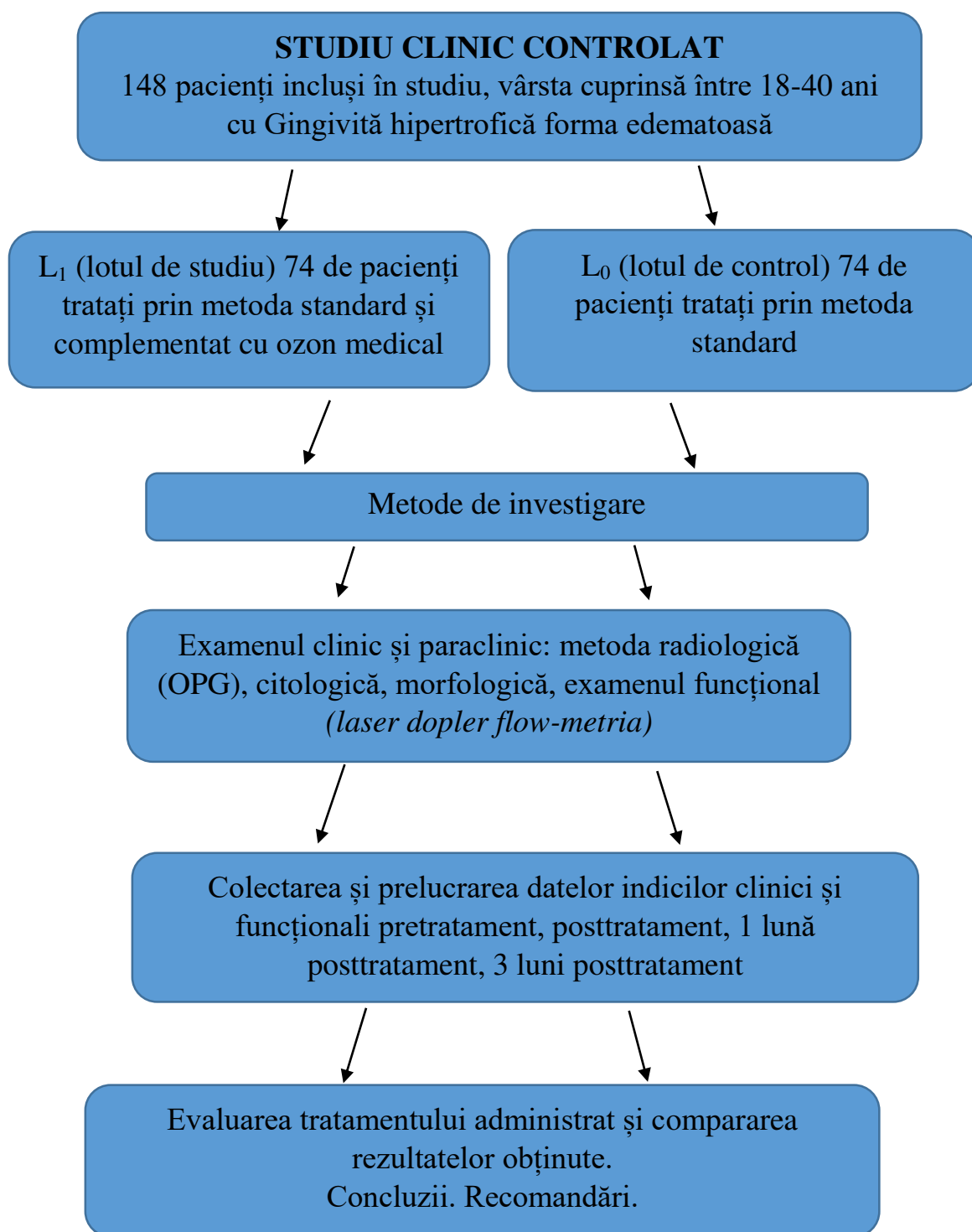


Fig. 2.1. Design-ul studiului

Metode de examinare a pacienților cu GH:

1. metode clinice: colectarea acuzelor și datelor anamnezice ale bolii, examenul clinic parodontal (indici gingivali: indicele igienic II, IHG, IG, ISG, IPPG; culoarea gingiei; consistența gingiei; caracterul inflamației; sângerarea gingiei; adâncimea PG și caracterul exsudatului; numărul de dinți cariati și obturați; prezența mobilității dentare; starea punctului de contact; proba Schiller-Pisarev); morfometria papilei gingivale hipertrofiate;
2. metode paraclinice: radiologică (OPG, Tomografia Computerizată), citologică, morfologică; examenul funcțional (*laser dopler flow-metria, sonda laser He-Ne, indici funcționali*).

Indicii de examinare a pacientului cu GH au fost grupați în:

1. Indicii clinici (gingivali):

IHG – indicele de hipertrofie gingivală

II – indicele igienic

ISG – indicele de sângerare gingivală

IG – indicele gingival

IPPG – indicele de prezență a pungilor gingivale

2. Indicii funcționali (paraclinici):

IEM – indicele eficacității microcirculației

M – media aritmetică a nivelului de microcirculație (indicele de microcirculație)

ALF - amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine cu frecvență joasă

ACF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine de puls

AHF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine cu frecvență înaltă

Înregistrarea indicilor clinici (gingivali) și funcționali (paraclinici) s-a efectuat la etapa pretratament, posttratament, la 1 lună posttratament și la 3 luni posttratament.

Examinarea pacientului cu GH se efectuează atent, minuțios și cu precauție având drept scop determinarea prezenței depozitelor dentare dure subgingivale și interdentare înainte de a fi îndepărtate și după manopera de detartraj manual și/sau cu ultrasunet. Au fost utilizați detectori de placă, sonde explorer (figura 2.2.b) și jetul de aer suflat în PG care îndepărtează gingia hipertrofiată, realizează vizibilitate și creează acces la depunerile dentare dure. Morfometria papilei gingivale hipertrofiate (Brevet de invenție Nr. 1724; codul Y, BOPI 11/2023) reprezintă o metodă de determinare a gravității GH care constă în măsurarea grosimei gingiei hipertrofiate cu pensa stomatologică gradată (figura 2.2.a), iar înălțimea și lățimea se determină cu sonda parodontală UNC 15 (figura 2.2.b).



Fig. 2.2. a - pensă stomatologică gradată pentru determinarea gradului de hipertrofie gingivală; b - sonde explorer utilizate în diagnosticarea gingivitei hipertrofice

Tabelul 2.1. Tratamentul pacienților cu gingivită hipertrofică

Algoritmul optim în tratamentul complex al pacienților cu GH	
<p>Lotul de control (standard)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Completarea chestionarului; ✓ Ex. R-grafic (OPG) pretratament ✓ Înregistrarea LDF-gramei pretratament ✓ Prelucrarea mucoasei gingivale și orale cu sol. antiseptice (H_2O_2 3%); <i>igienizarea profesională prin</i> detartraj cu US, periaj profesional, Air flow; chiuretaj gingival ✓ Hemostază la necesitate ✓ Instilație în PG/badijonarea gingiei hipertrofiate cu combinație de produse farmaceutice de origine vegetală ✓ Recomandări la domiciliu ✓ Înregistrarea LDF-gramei posttratament, la 1 lună și la 3 luni posttratament 	<p>Lotul de studiu (standard + complementat cu ozon medical)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Infiltrații submucoase cu ozon medical cu o concentrație de 5-10 mg/ml O_2-O_3, la fiecare 3-4 zile (de la 5-10 proceduri, în funcție de evoluția procesului) ✓ Perfuzie sau administrare i/v cu O_2-O_3 în sol. NaCl 0.09%, nr. 10-14, de 2 ori pe săptămână

Criterii de apreciere a eficacității tratamentului:

1. Reducerea edemului până la dispariția completă; proba Schiller-Pisarev negativă;
2. Micșorarea în volum a papilelor gingivale și a marginii gingivale hipertrofiate;
3. Lipsa gingivoragiei spontane, la atingere pe gingie și la periajul dentar;
4. Lipsa mirosului din CO;
5. Reducerea și înlăturarea completă a PG, păstrarea integrității epiteliului joncțional;
6. Lipsa exsudatului din PG; stabilizarea indicilor igienici și gingivali;
7. Însușirea și respectarea metodei și tehnicii de igienă orală;
8. Control repetat, regulat, sistematic la medicul parodontolog;
9. Durata și prelungirea perioadei de remisiune posttratament de la 3 luni până la 2 ani;
10. Lipsa recidivelor posttratament;
11. Lipsa complicațiilor posttratament.

În tabelul 2.1 este reprezentat schematic algoritmul optim în tratamentul complex al pacienților cu gingivită hipertrofică, pentru lotul de control și de studiu. În pungile gingivale, chiuretajul gingival s-a realizat cu chiurete universale Columbia Everedge: a - chiuretă universală Columbia, pentru dinții frontali; b - scaler pentru dinții posteriori; c - scaler Hygienist pentru dinții frontali; d - chiuretă universală Columbia, pentru dinții posteriori (figura 2.3), și hemostază la necesitate. Ulterior s-a realizat procedura de air flow la un maxilar sau la ambele maxilare cu aparatul AIR-FLOW Handy 3.0 Plus, compania EMS și praf Air-flow supragingival clasic sau soft.



Fig. 2.3. Set de instrumente supragingivale (Everedge), scalere și chiurete Columbia



Fig. 2.4. Combinație de produse farmaceutice de origine vegetală

În PG s-a realizat instilație, badijonare sau aplicație cu combinație de produse farmaceutice de origine vegetală omologate cu formula (romaniță, coarjă de stejar, salvie, arnica, air, mintă, chimen) și anestetic (benzocaina)/ alcool de 70-90%. Preparatul cu denumirea Stomatofit A - suspensie (figura 2.4.a), Stomatofit - extract lichid cu alcool de 70% (figura 2.4.b) și Stomatofit expert - conținut de etanol 90% (figura 2.4.c) cu acțiune antiinflamatorie, astringentă, antiseptică, anestetică și reduce sângerarea gingiilor.

2.2. Examenul citologic în diagnosticul gingivitei hipertrofice

Metoda citologică este bazată pe studierea particularităților elementelor celulare din focar cu scop diagnostic, cât și pentru aprecierea eficacității tratamentului. Materialul pentru efectuarea acestei examinări este utilizat ca: frotiu-direct, frotiu dublu gumă-sticlă, frotiu scarificat (exfoliativ) – de pe suprafața MO [21]. În studiul nostru metoda citologică a fost folosită la cercetarea conținutului PG. Pungile gingivale se spală preventiv cu soluție fiziologică NaCl 0,09%, cu un ac endodontic și meșă sterilă se colectează materialul și se transferă pe lama de sticlă. Preparatul se fixează cu amestec Nichiforov și se colorează după Gram și Romanovski-Ghimza. Se determină cantitativ și calitativ starea componentelor materialului colectat – celule, microbi, fungi, ș.a. prin microscopie cu imersie.

Toate etapele de preparare, colorare, studiere și descriere detaliată a frotiurilor s-au efectuat la Catedra de histologie, citologie și embriologie în cadrul IP USMF “Nicolae Testemițanu”, pe perioada anilor 2009-2021.

2.3. Examenul morfologic prin biopsie

Biopsia reprezintă metoda care constă în recoltarea probelor de țesut modificat și cercetarea lor patomorfologică cu scopuri diagnostice. Biopsia permite diagnosticul mai precis al procesului patologic, întrucât materialul prelevat pentru cercetare, fiind procesat corect, reflectă starea obiectivă a țesuturilor. La biopsie se recurge când stabilirea diagnosticului prin alte metode eșuează sau în cazurile când este necesară excluderea unui proces neoplasic. Pentru biopsie este suficient să se preleve un fragment de țesut de câțiva mm³, materialul se plasează imediat după colectare în soluție de fixare și se îndreaptă la cercetare histologică.

Pentru cercetarea morfologică a papilelor gingivale hipertrofiate, s-a colectat materialul primar din regiunea dinților maxilarului superior și inferior. Biopsiile prelevate prin incizie, s-au fixat imediat în formalină neutră de 10% și s-au transportat la laborator pentru a fi procesate. Materialul a fost inclus în parafină, secțiunile au fost colorate cu hematoxilină și eozină, studiate la microscop și documentate prin fotografii pe suport digital.

Toate etapele de preparare a materialului de studiu: colectarea, fixarea, deshidratarea, clarifierea, includerea în parafină, confecționarea secțiunilor, deparafinare, colorare și studierea preparatelor histologice la microscopul optic cu descriere detaliată s-au efectuat la Catedra de histologie, citologie și embriologie în cadrul IP USMF “Nicolae Testemițanu”, pe perioada anilor 2009-2021.

2.4. Metoda funcțională în diagnosticarea gingivitei hipertrofice

În patogeneza BP, tulburările de microcirculație, care joacă un rol-cheie în aprovizionarea trofică a țesuturilor, ocupă unul dintre locurile de frunte în stomatologie. Înregistrarea obiectivă a stării de microcirculație este posibilă utilizând *metoda fluxmetriei cu laser Doppler (LDF)*, care este utilizată pe scară largă în practica clinică. Metoda LDF ne permite să determinăm nivelul de perfuzie a fluxului sangvin în țesuturi [47].

Indicații de utilizare a tehnologiei medicale: 1. Evaluarea nivelului de microcirculație în țesuturile parodontale (în normă, gingivită, parodontită); 2. Studiul referitor la dinamica afecțiunilor; 3. Monitorizarea eficacității măsurilor terapeutice implementate și prognosticarea rezultatelor scontate ale tratamentului. **Contraindicații** relative: 1. Bolile însoțite de febră (în stare de febrilitate a corpului). 2. Intervențiile chirurgicale în zona parodontală. Nu există contraindicații absolute.

Iradieră monocromatică a *laserului cu heliu-neon* ajunge la zona studiată printr-o sondă cu fibră optică. Reflectându-se de la eritrocite, aceasta suportă modificări de frecvență (efectul Doppler) direct proporțională vitezei lor de mișcare. Radiația reflectată de la eritrocite intră în dispozitiv printr-o sondă de ghidare a luminii pentru o procesare ulterioară. La ieșirea din dispozitiv, se generează un semnal analog proporțional cantității de perfuzie a fluxului sangvin în

microvasculație sau indicelui de microcirculație (M). Valoarea M este o caracteristică integrală a microcirculației, proporțională concentrației de eritrocite (N_0) din volumul măsurat de țesut ($1-1,5 \text{ mm}^3$) și vitezei rădăcină-medie-pătrat a mișcării lor. Modalitatea de apreciere a fluxului sangvin capilar constă în următoarele: senzorul dispozitivului este instalat pe zona examinată a gingiei, asigurând contactul părții distale a sondei cu suprafața gingiei. Afișajul luminos al dispozitivului atestă valorile M în unități de perfuzie. Totodată în această situație pe ecranul computerului se înregistrează imaginea grafică *Doppler* (dopplerograma).

Pentru a determina cele mai complexe caracteristici ale microcirculației din țesuturile parodontale, indicii LDF sunt înregistrați în partea frontală a crestei alveolare de pe ambele maxilare, inclusiv în regiunea dinților posteriori, la nivelul pliului de tranziție. Înregistrarea, în fiecare zonă a gingiei, se efectuează timp de cel puțin 2 minute. În prezența unei „derive” de fundal LDF-gramei, în zonele dificil accesibile (parodonțiul din regiunea dinților posteriori), este necesară o serie de măsurători a câte 30 de secunde, în decurs de 2 minute. Calculele măsurătorilor se cer a fi făcute în medie per serie de măsurători. În analiza standard a LDF-gramei, valorile statistice medii în perfuzia tisulară cu sânge sunt determinate de:

M – media aritmetică a nivelului de microcirculație (unități de perfuzie);

σ – deviația rădăcină-medie-pătrat a amplitudinii fluctuațiilor fluxului sangvin (unități de perfuzie), care caracterizează variabilitatea temporară a microcirculației sau fluctuația eritrocitară, notată în semantica microvasculației drept „flux”.

Kv – coeficientul de variație – raportul perfuzia tisulară și valoarea variabilității (fluxul) caracterizează activitatea vasomotorie a microvaselor ($K = \sigma/M \times 100\%$).

În afară de calculul de caracteristici statistice ale fluxului de eritrocite în țesuturi, analizatorul laser al fluxului sangvin capilar LAAK-02 (SPE “LAZMA”, Moscova) face posibilă cu ajutorul programei speciale, bazate pe utilizarea aparatului matematic Fourier, identificarea de transformări și analiza ritmică a modificărilor de flux (figura 2.5).

În rezultatul descompunerii spectrale a LDF-gramei în componente armonioase ale oscilațiilor fluxului sangvin tisular, devine posibilă diferențierea diferitor componente fluxmotrice (fluxmotion), importantă în diagnosticarea tulburărilor de modulare a fluxului sangvin. Fiecare componentă ritmică, în analiza spectrală a LDF-gramei, se caracterizează prin doi parametri: frecvența (F) și amplitudinea (A).



Fig. 2.5. Analizatorul laser-Doppler al microcirculației sanguine LAKK-02, SPE “LAZMA”

Cei mai semnificativi în diagnosticare sunt indicatorii:

- undele lente fluxmotrice – zona de ritm LF (interval de frecvență 0,02-0,2 Hz; 1,2-12 vibrații/minut) sau vibrații de frecvență joasă;
- undele rapide – zona de ritm HF (interval de frecvență 0,2-0,4 Hz; 12-14 vibrații/minut) sau unde de înaltă frecvență;
- undele de impuls fluxmotrice – zonă de ritm CF sau ritm cardiac (interval de frecvență 0,8-1,5 Hz, 50-90 vibrații/minut).

În *mecanismul activ* de modulare a fluxului sangvin, în sistemul de microcirculație, sunt implicați, de regulă, doi factori: activitatea miogenă și activitatea neurogenă a vasomotorilor precapilari (Kozlov V.I., 1999): 1. Activitatea miogenă sau activitatea vasomotrică este denumită de raportul ALF/σ , unde: ALF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor fluxului sangvin cu frecvență joasă,

σ – abaterea standard a fluctuațiilor sangvine; 2. Activitatea neurogenă sau tonusul vascular sunt determinate de raportul σ/ALF .

Mecanismul pasiv al modulațiilor de flux sangvin, în sistemul de microcirculație, include alți doi factori (Kozlov V.I., 1999): fluctuațiile de puls la nivel de flux sangvin, sincronizate cu ritm cardiac, determinate prin raportul ACF/σ , unde: ACF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine de puls; fluctuațiile sangvine, sincronizate cu ritmul respirator, determinate de raportul AHF/σ , unde:

AHF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine cu frecvență înaltă.

Caracteristica integrală a raportului dintre mecanismele de modulare activă și pasivă a fluxului sangvin este IEM – indicele eficacității microcirculației (fluxmotrice): $IEM = ALF/AHF+ACF$ [47].

Rezistența intravasculară este determinată de raportul ACF/M, unde: ACF – amplitudinea maximă a oscilațiilor pulsului; M – indicele de microcirculație.

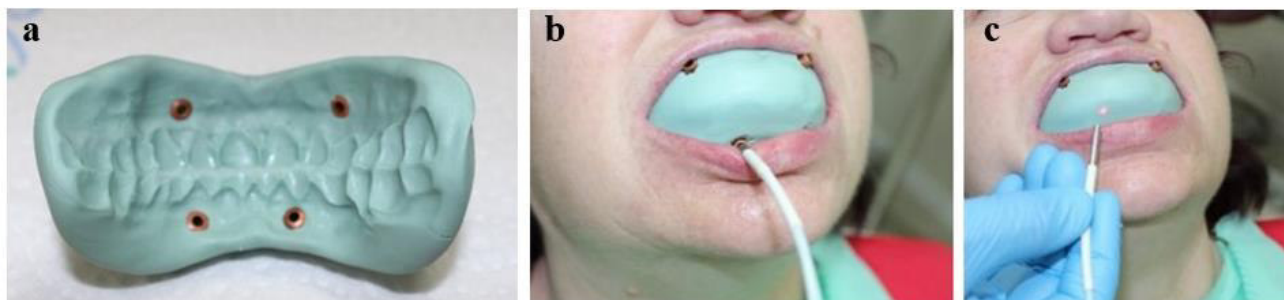


Fig. 2.6. Înregistrarea datelor LDF cu sonda laser (după Varunee Kerdvongbundit et al., 2002, modificată de Pîrgari A., 2017) : a – amprentă-block cu 4 tuburi de ghidare din cupru; b,c – aplicare intra-orală

Înregistrarea LDF-gramei s-a realizat cu sonda laser în 4 puncte: maxilă dreapta, maxilă stânga, mandibulă stânga, mandibulă dreapta (figura 2.6. a,b,c).

2.5. Analiza statistică a datelor

Datele colectate au fost prelucrate prin intermediul softului RStudio ([rstudio.com.netlify.app](https://www.rstudio.com/netlify.app)), aceasta permite de a obține o analiză statistică care poate fi reprodusă. Pentru variabilele numerice au fost estimate următoarele statistici descriptive: valoarea minimală, valoarea maximală, valoarea medie cu abaterea standard, valoarea medianei cu abaterea intercuartilă. Evaluarea comparativă pentru variabilele numerice între lotul de control și lotul de studiu a fost efectuată prin intermediul testului neparametric pentru grupele independente (criteriul Mann-Whitney-Wilcoxon), completat de estimarea mărimii efectului (corelarea rank biserial) cu 95% interval de încredere (ÎI 95%), vizualizarea acestora fiind realizată prin intermediul *box-plot* combinat cu *jitter-plot* și *scatter-plot*. Totodată, pentru evaluarea comparativă în interiorul loturilor pentru măsurări repetate a fost aplicat testul ANOVA (variante pentru loturile dependente, corecții pentru comparații multiple după Holm), indicatorul pentru mărimea efectului a fost omega patrată parțial (ω_p^2), completată cu 95% interval de încredere. Pentru variabilele dihotomice au fost estimate frecvențele absolute, frecvențele relative, completate cu 95% intervale de încredere pentru frecvențele relative. Vizualizarea a fost realizată prin intermediul graficelor *barplot*. Testarea ipotezelor a fost efectuată prin intermediul testului Pearson's Chi-square, varianta corecții pentru continuitate. Pentru a aprecia mărimea efectului a fost estimat criterial V Cramer cu 95% interval de încredere. Analiza corelațională a fost efectuată prin intermediul testului Spearman. Pentru totalitatea testelor statistice aplicate în cadrul lucrării actuale, valoarea prag (α) a fost considerată valoarea 0.05.

3. REZULTATELE PROPRIILOR INVESTIGAȚII

3.1. Rezultatele evaluării comparative în funcție de vârstă, formă și gen per loturi

O variabilă semnificativă în prelucrarea statistică a datelor obținute reprezintă vârsta, aproximativ identică, în lotul de control și în lotul de studiu. Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de vârstă a relevat următoarele valori: Mediana =22 *versus* Mediana =24 (*Testul Mann-Whitney* =3236.5, $p = 0.05$), respectiv mărimea efectului fiind una redusă (r *rank biserial* =0.18, cu \hat{I} de 95%, în limita $-2.54e-03$, 0.35). Acest rezultat relevă o diferență statistic ne semnificativă, în funcție de vârstă și permite a constata omogenitatea per loturi după acest parametru (figura 3.1).

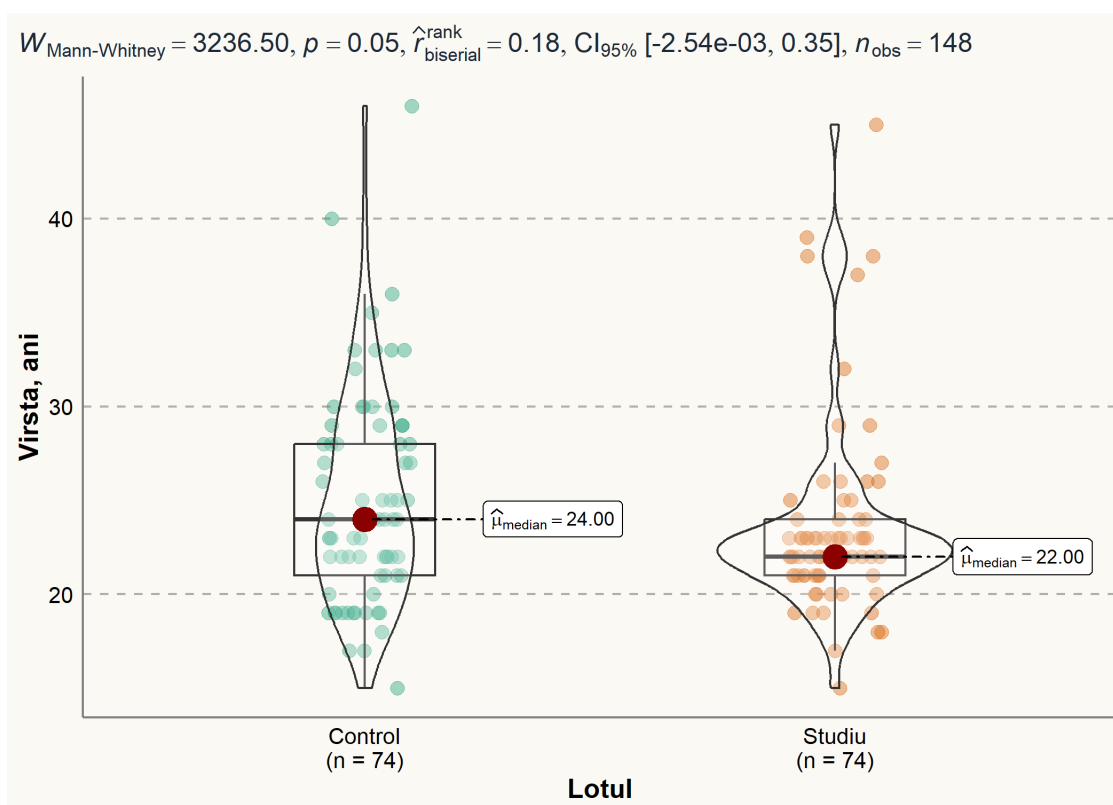


Fig. 3.1. Evaluarea comparativă în funcție de vârstă între loturi

Evaluarea comparativă, în funcție de forma clinică de GH, la nivelurile de lot de studiu ($n = 74$) și lot de control ($n = 74$), denotă repartizarea egală și uniformă a pacienților cu GH localizată (50%) și a pacienților cu GH generalizată (50%), ceea ce nu a influențat prelucrarea statistică a datelor, dar, dimpotrivă, a favorizat colectarea informației statistic veridice (*Testul χ^2 Pearson* (1) =0.00 și $p = 1.00$); efectul *Vcramer* fiind unul redus (95% \hat{I} 0, 1.0) (figura 3.2).

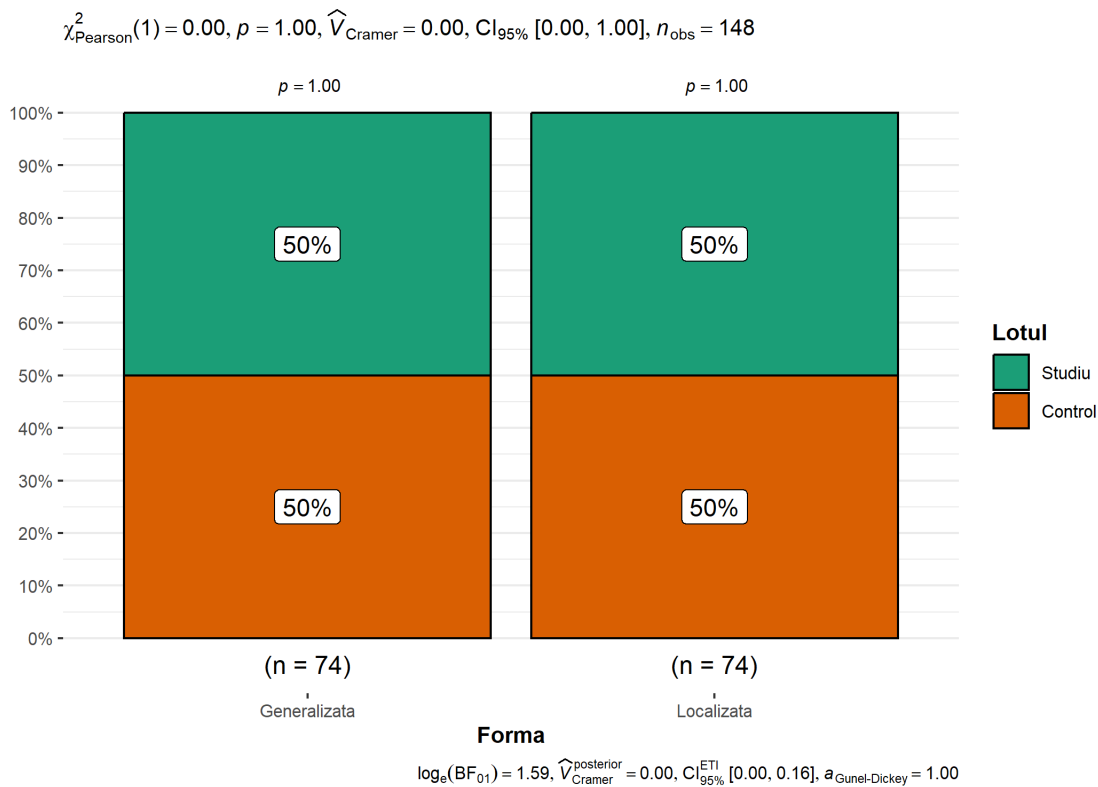


Fig. 3.2. Evaluarea comparativă în funcție de forma clinică de GH între loturi

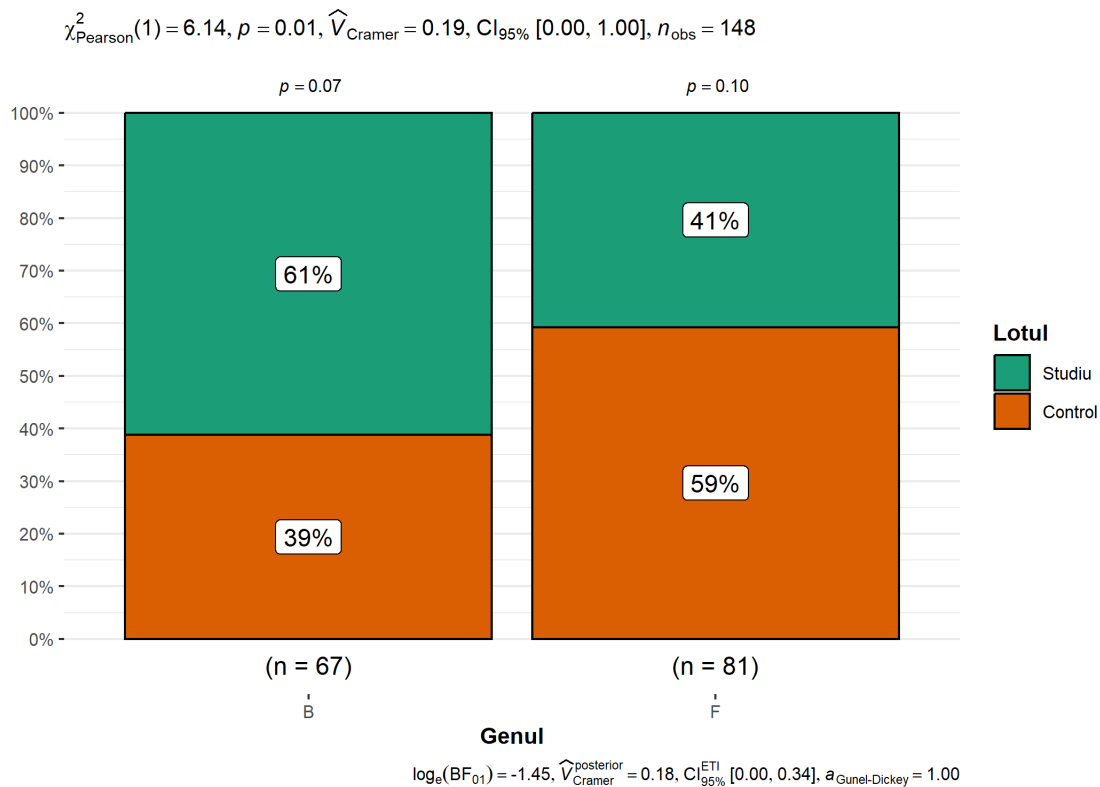


Fig. 3.3. Evaluarea comparativă în funcție de genul pacienților între loturi

Analizând datele, în funcție de genul pacienților cu GH, în ambele loturi, putem constata că în lotul de studiu, distribuția a fost – 61% bărbați, și respectiv în lotul de control – 39% bărbați; pentru lotul de studiu - 41% femei și pentru lotul de control - 59% femei (Testul χ^2 Pearson (1) =6.14 și $p = 0.01$), efectul V_{cramer} a fost de 0.19 (95Î % 0.00, 1.0) (figura 3.3).

3.2. Rezultatele evaluării comparative a indicilor clinici și funcționali per loturi

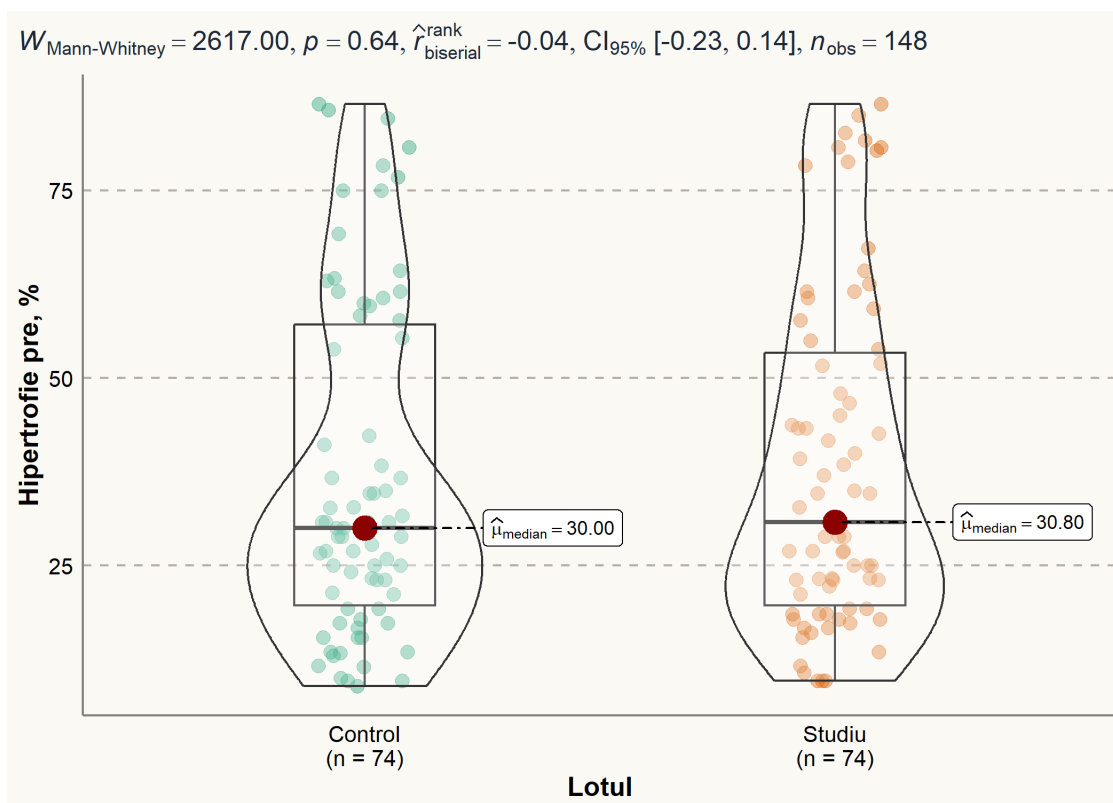


Fig. 3.4. Evaluarea comparativă a indicelui IHG pretratament între loturi

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele IHG pretratament (Mediana =30.80 versus Mediana =30.00, respectiv), prezintă diferențe statistic ne semnificative (Testul *Mann-Whitney*=2617.00, $p = 0.64$), efectul fiind egal ($r_{rank\ biserial} = -0.04$, cu Î de 95%, în limita -0.23, 0.14). Acest rezultat, în funcție de indicele IHG pretratament, ne permite să constatăm omogenitatea per loturi (figura 3.4).

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele IHG la 3 luni posttratament (Mediana =1.78 versus Mediana =17.30, respectiv), arată diferențe statistic semnificative (*Testul Mann-Whitney*=5451.00, $p = 1.46e-25$), efectul fiind unul sporit ($r_{rank\ biserial} = 0.99$, cu Î de 95%, în limita 0.99, 0.99). Acest rezultat atestă, în lotul de studiu, un nivel scăzut, iar în lotul de control – un nivel sporit al indicelui, ceea ce ne permite să constatăm neomogenitatea per loturi (figura 3.5).

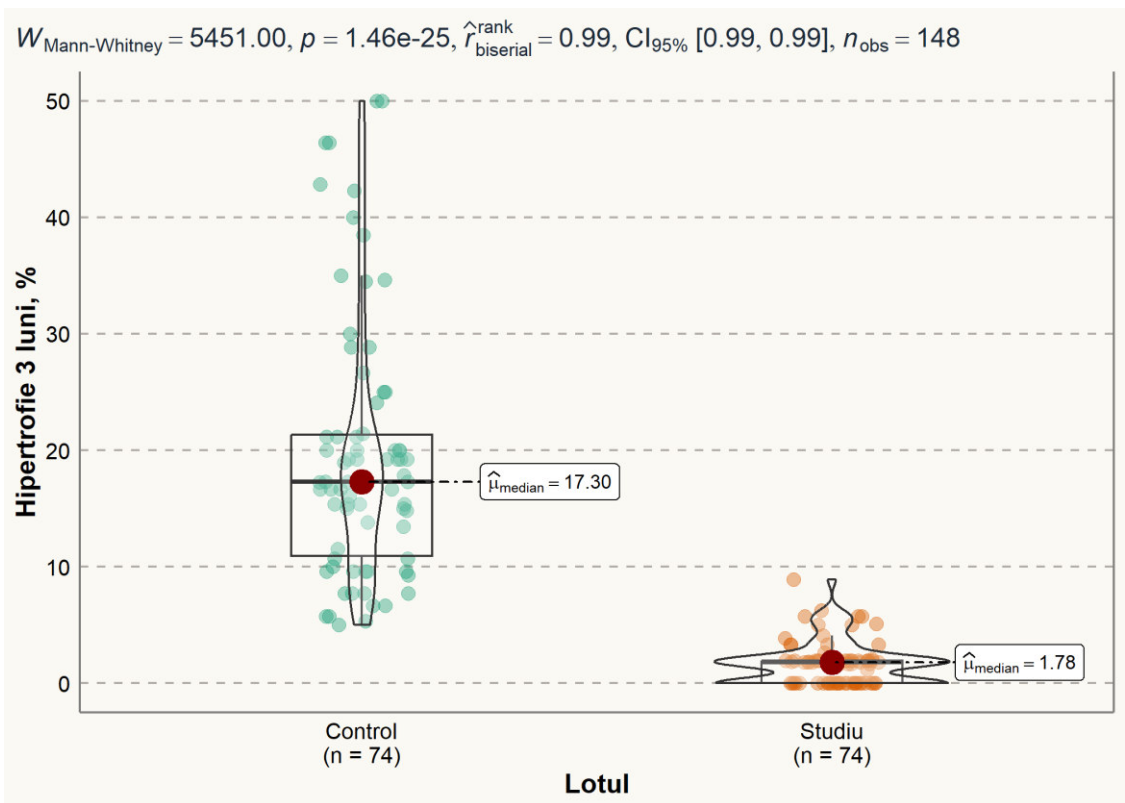


Fig. 3.5. Evaluarea comparativă a indicelui IHG la 3 luni posttratament între loturi

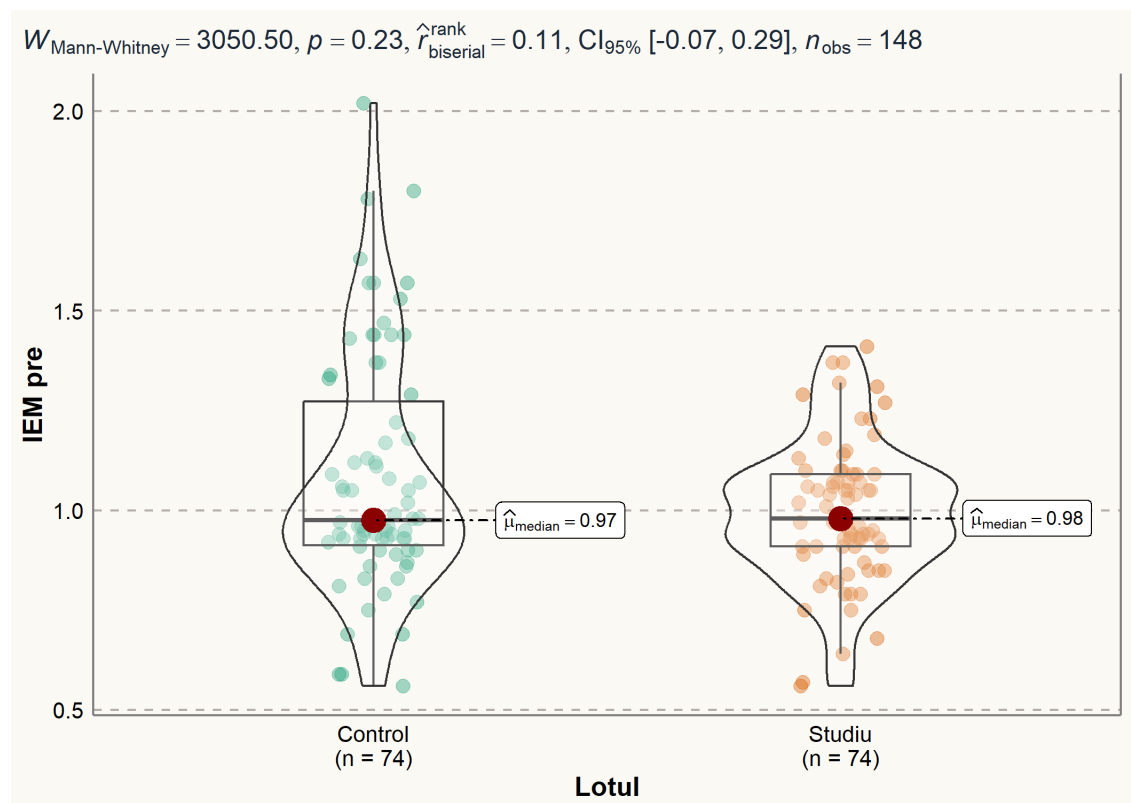


Fig. 3.6. Evaluarea comparativă a indicelui IEM pretratament între loturi

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele IEM pretratament (Mediana =0.98 *versus* Mediana =0.97, respectiv), atestă diferențe statistic ne semnificative (*Testul Mann-Whitney* =3050.50, $p = 0.23$), efectul fiind unul redus (r *rank biserial* =0.11, cu Î de 95%, în limita -0.07, 0.29). Acest rezultat, în funcție de indicele IEM pretratament, ne permite să constatăm omogenitatea per loturi (figura 3.6).

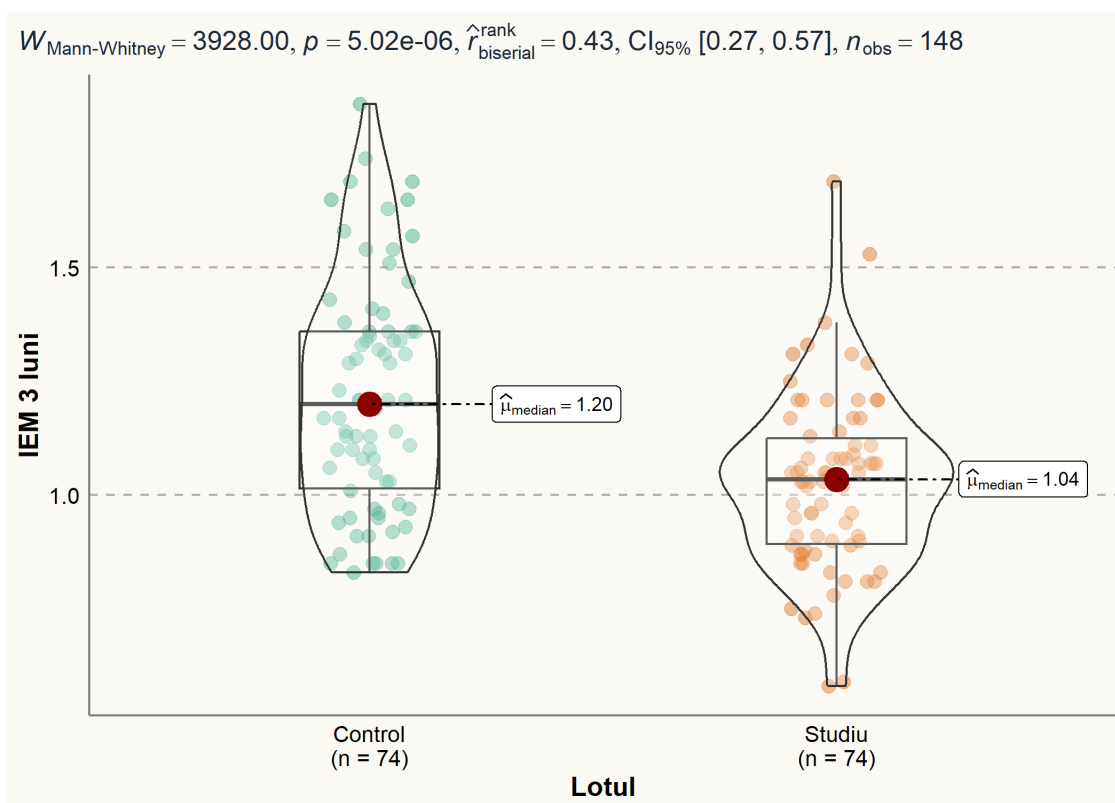


Fig. 3.7. Evaluarea comparativă a indicelui IEM la 3 luni posttratament între loturi

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele IEM la 3 luni posttratament (Mediana =1.04 *versus* Mediana =1.20, respectiv), demonstrează diferențe statistic semnificative (*Testul Mann-Whitney*=3928.00, $p = 5.02e-06$), efectul fiind unul sporit (r *rank biserial* =0.43, cu Î de 95%, în limita 0.27, 0.57). Acest rezultat, ne permite să constatăm neomogenitatea per loturi (figura 3.7).

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele M pretratament (Mediana =12.12 *versus* Mediana =12.48, respectiv), arată diferențe statistic ne semnificative (*Testul Mann-Whitney* =2783.00, $p = 0.86$), efectul fiind unul redus (r *rank biserial* = 0.02, cu Î de 95%, în limita -0.17, 0.20). Acest rezultat, în funcție de indicele M pretratament, ne permite să constatăm omogenitatea per loturi (figura 3.8).

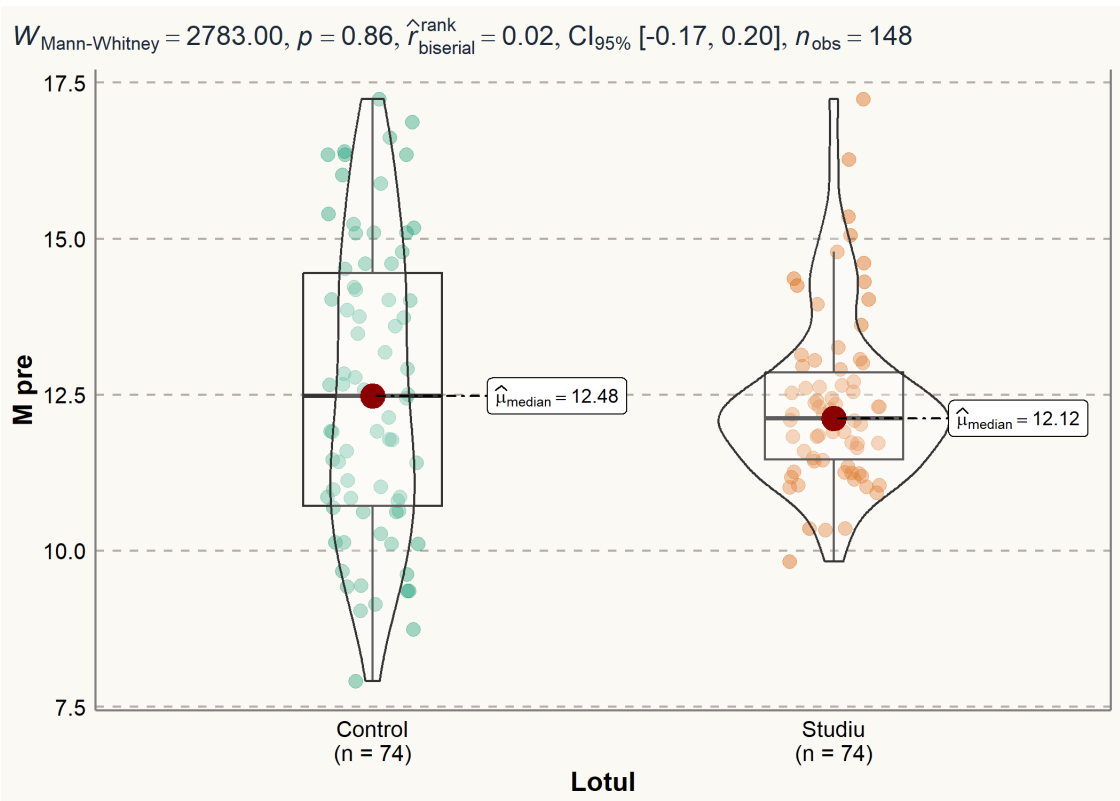


Fig. 3.8. Evaluarea comparativă a indicelui M pretratament între loturi

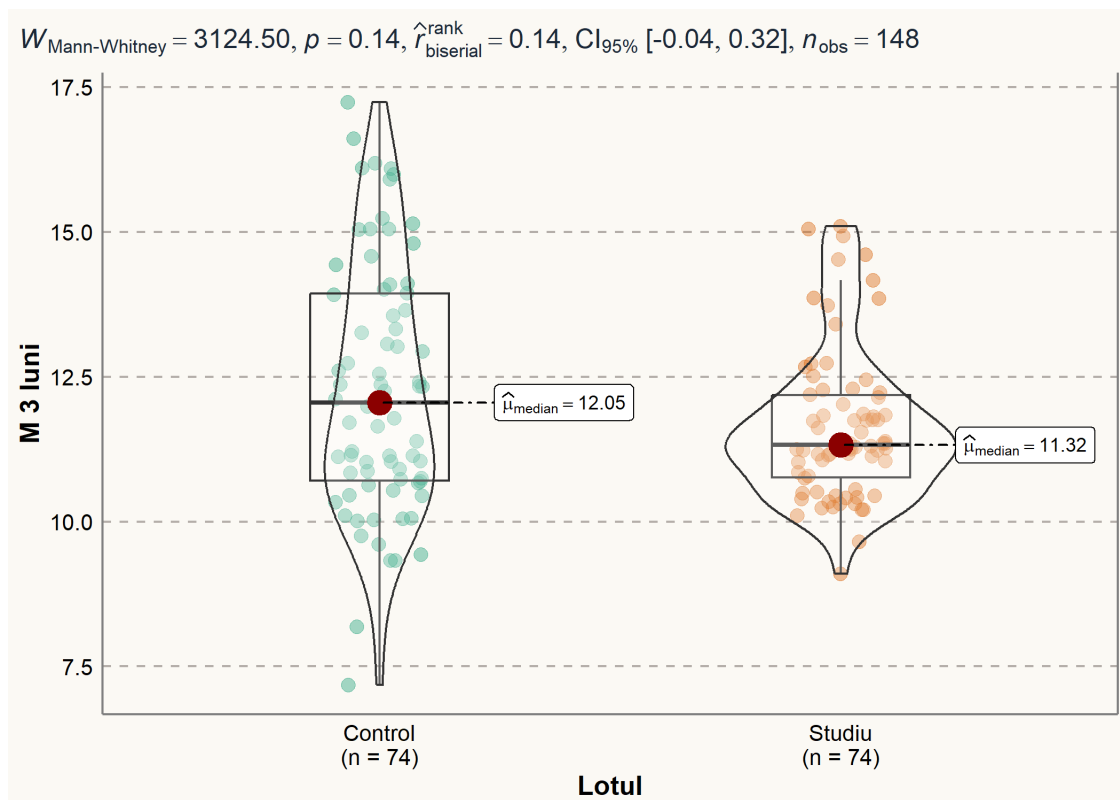


Fig. 3.9. Evaluarea comparativă a indicelui M la 3 luni posttratament între loturi

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele M la 3 luni posttratament (Mediana =11.32 *versus* Mediana =12.05, respectiv), atestă diferențe statistic ne semnificative (*Testul Mann-Whitney*=3124.50, $p=0.14$), efectul fiind unul redus ($r_{\text{rank biserial}}=0.14$, cu Î de 95%, în limita -0.04, 0.32). Acest rezultat, ne permite să constatăm omogenitatea per loturi (figura 3.9).

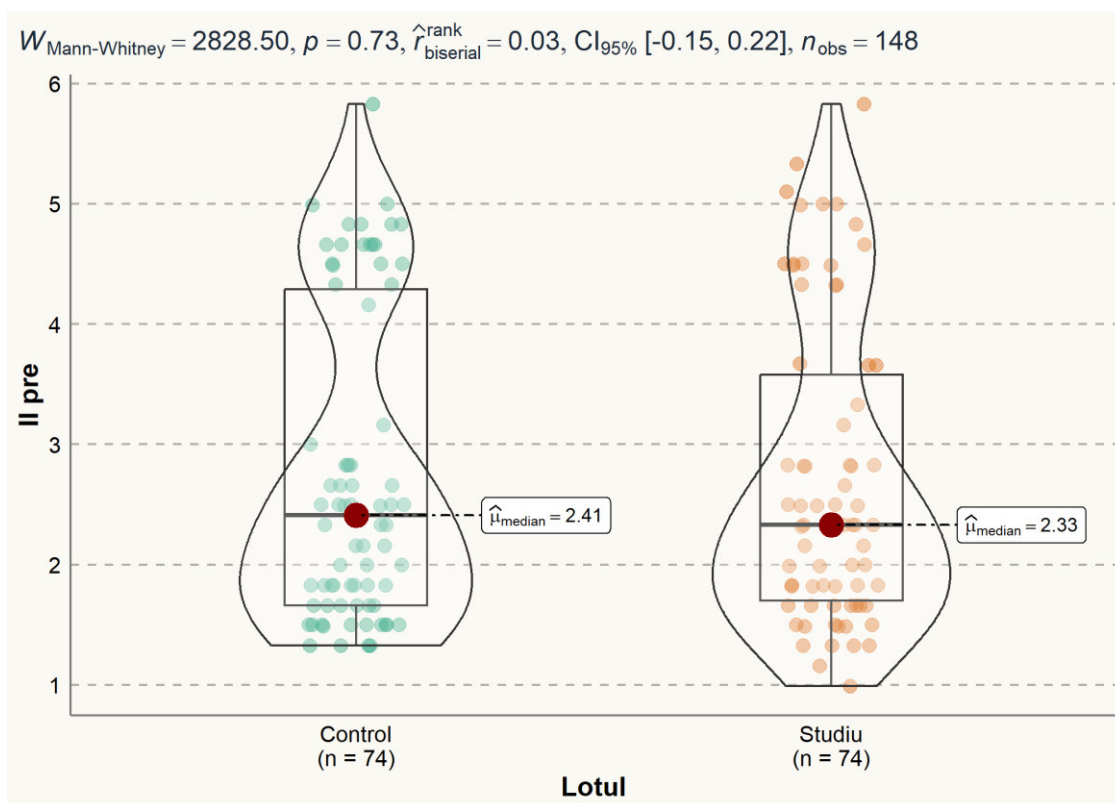


Fig. 3.10. Evaluarea comparativă a indicelui II pretratament între loturi

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele II pretratament (Mediana =2.33 *versus* Mediana =2.41, respectiv), atestă diferențe statistic ne semnificative (*Testul Mann-Whitney* =2828.50, $p=0.73$), efectul fiind unul redus ($r_{\text{rank biserial}}=0.03$, cu Î de 95%, în limita -0.15, 0.22). Acest rezultat, în funcție de indicele II pretratament, ne permite să constatăm omogenitatea per loturi (figura 3.10).

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele II la 3 luni posttratament (Mediana =0.16 *versus* Mediana =1.16, respectiv), relevă diferențe statistic semnificative (*Testul Mann-Whitney* =5402.00, $p=2.10e-25$), efectul fiind unul sporit ($r_{\text{rank biserial}}=0.97$, cu Î de 95%, în limita 0.96, 0.98). Acest rezultat, ne permite să constatăm neomogenitatea per loturi (figura 3.11).

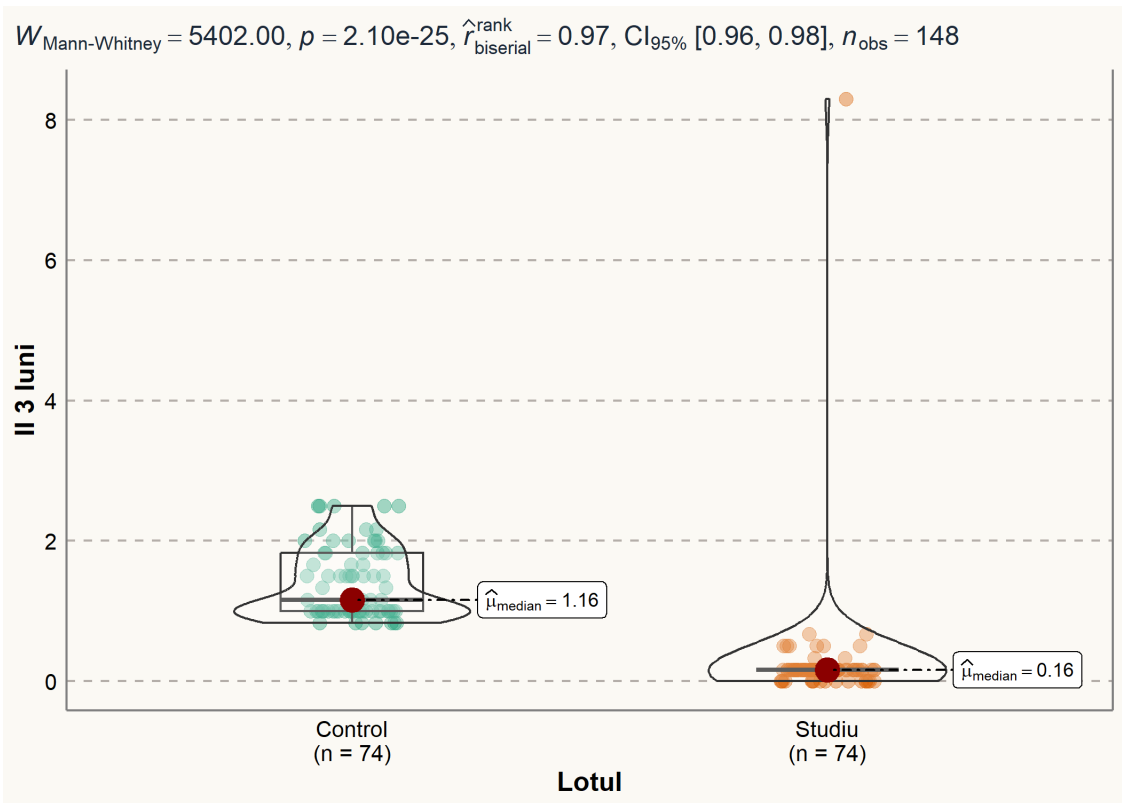


Fig. 3.11. Evaluarea comparativă a indicelui II la 3 luni posttratament între loturi

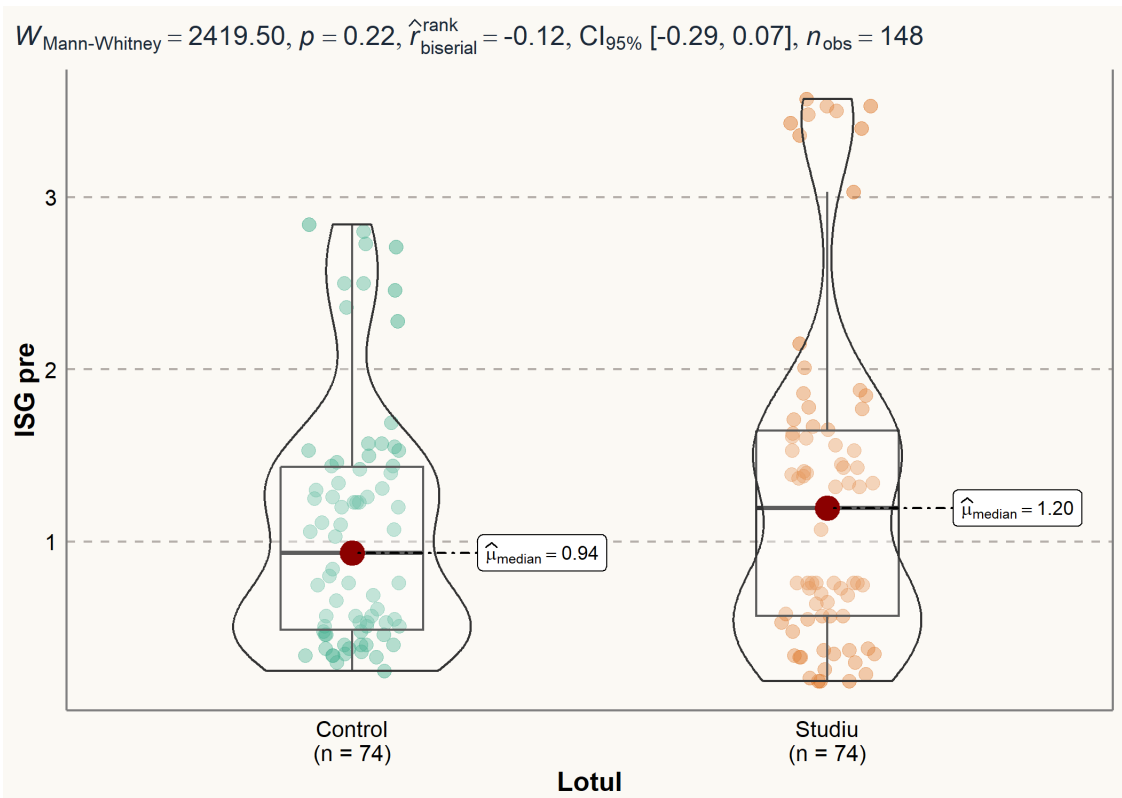


Fig. 3.12. Evaluarea comparativă a indicelui ISG pretratament între loturi

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele ISG pretratament (Mediana =1.20 *versus* Mediana =0.94, respectiv), relevă diferențe statistic ne semnificative (*Testul Mann-Whitney* =2419.50, $p = 0.22$), efectul fiind unul redus ($r_{\text{rank biserial}} = -0.12$, cu Î de 95%, în limita -0.29, 0.07). Acest rezultat, în funcție de indicele ISG pretratament, ne permite să constatăm omogenitatea per loturi (figura 3.12).

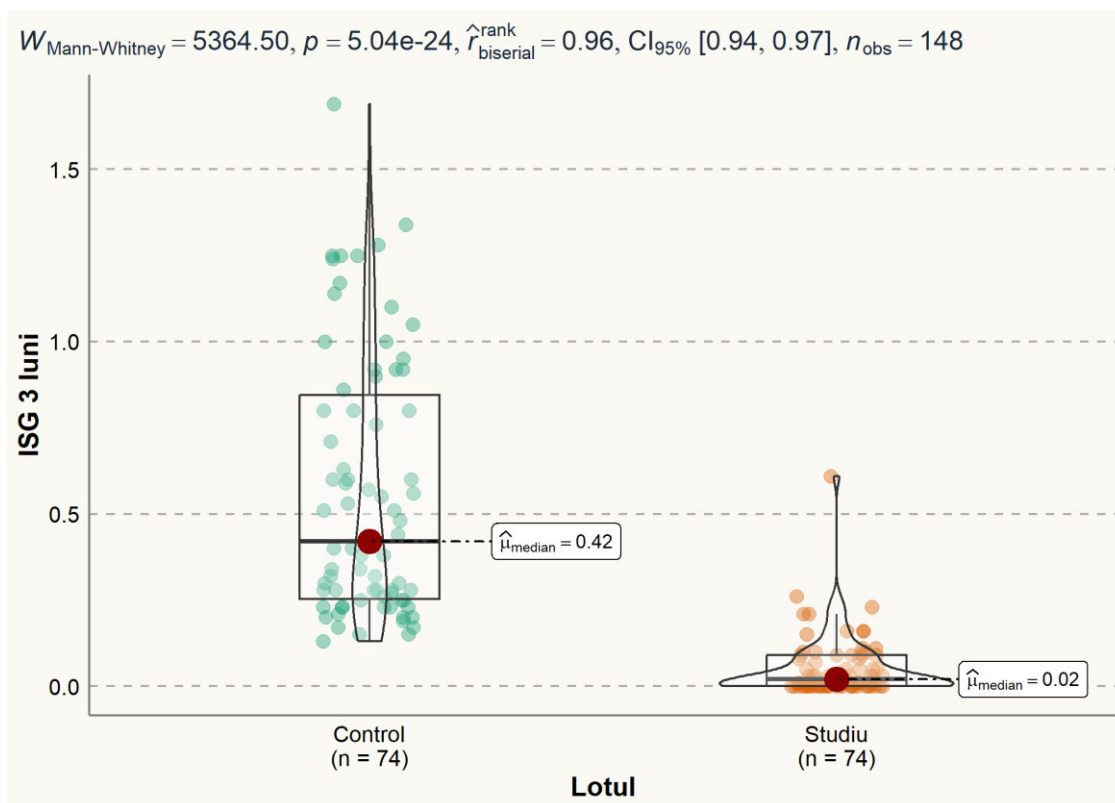
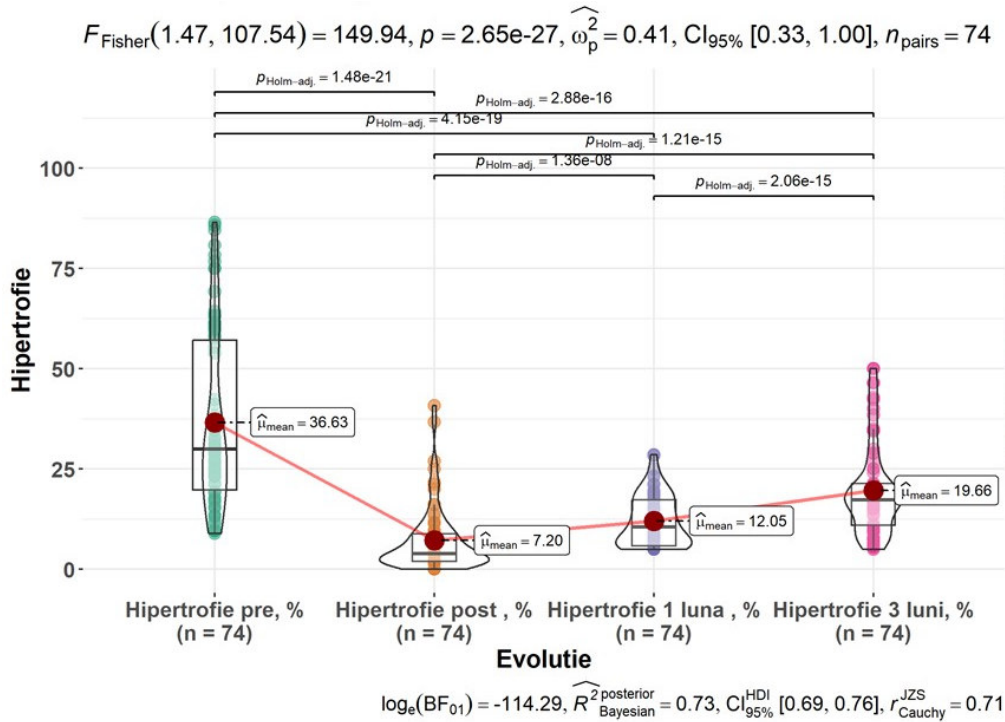


Fig. 3.13. Evaluarea comparativă a indicelui ISG la 3 luni posttratament între loturi

Evaluarea comparativă, la nivelurile de lot de studiu și lot de control, în funcție de indicele ISG la 3 luni posttratament (Mediana =0.02 *versus* Mediana =0.42, respectiv), indică diferențe statistic semnificative (*Testul Mann-Whitney* =5364.50, $p = 5.04e-24$), efectul fiind unul sporit ($r_{\text{rank biserial}} = 0.96$, cu Î de 95%, în limita 0.94, 0.97). Acest rezultat, ne permite să constatăm neomogenitatea per loturi (figura 3.13).

Rezultatele evaluării comparative a valorilor de: vârstă, formă, gen între lotul de control și lotul de studiu nu s-au deosebit considerabil. După datele obținute indicele IHG pretratament a demonstrat valori egale, iar posttratament a înregistrat deosebiri evidente, astfel putem constata rezultate îmbunătățite ale indicelui IHG, înregistrate cu valori statistic semnificative ($p\text{-value} < 0.001$).

3.3. Rezultatele evaluării comparative a indicilor în dinamică în loturi



Evaluarea comparativă a indicelui IHG, în lotul de control, în patru momente de timp și anume: înainte de procedură (Mediana =36.63), imediat după procedură (Mediana =7.20), peste 1 lună de la tratament (Mediana =12.05) și peste 3 luni de la tratament (Mediana =19.66), a arătat modificările statistic semnificative cel puțin dintre 2 momente cercetate (Testul *Fisher* =149.94, $p = 2.65e-27$). Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția *Holm*, pentru comparații multiple, au prezentat diferențe statistic semnificative pentru valorile indicelui IHG în dinamică, având reducerea imediat după procedură ($p = 1.48e-21$, pentru IHG pretratament și IHG posttratament) și creșterea acestuia în dinamică ($p = 1.36e-08$, pentru IHG posttratament și IHG 1 lună posttratament) și un nivel ridicat la 3 luni posttratament ($p = 2.06e-15$, pentru IHG 1 lună posttratament și IHG 3 luni posttratament). Totodată, este important de menționat că nivelul de hipertrofie la 3 luni posttratament a fost redus față de valoarea inițială ($p = 2.88e-16$). În plus, se atestă modificări practic semnificative, mărimea efectului fiind mare ($\omega^2 = 0.41$, Î 95%, 0.33, 1.00). Această evoluție este semnificativă, deoarece indicele IHG scade, și treptat în doi timpi crește, iar după 3 luni de la tratament există probabilitatea ca nivelul indicelui IHG să revină (în relativitate) la valorile inițiale (figura 3.23).

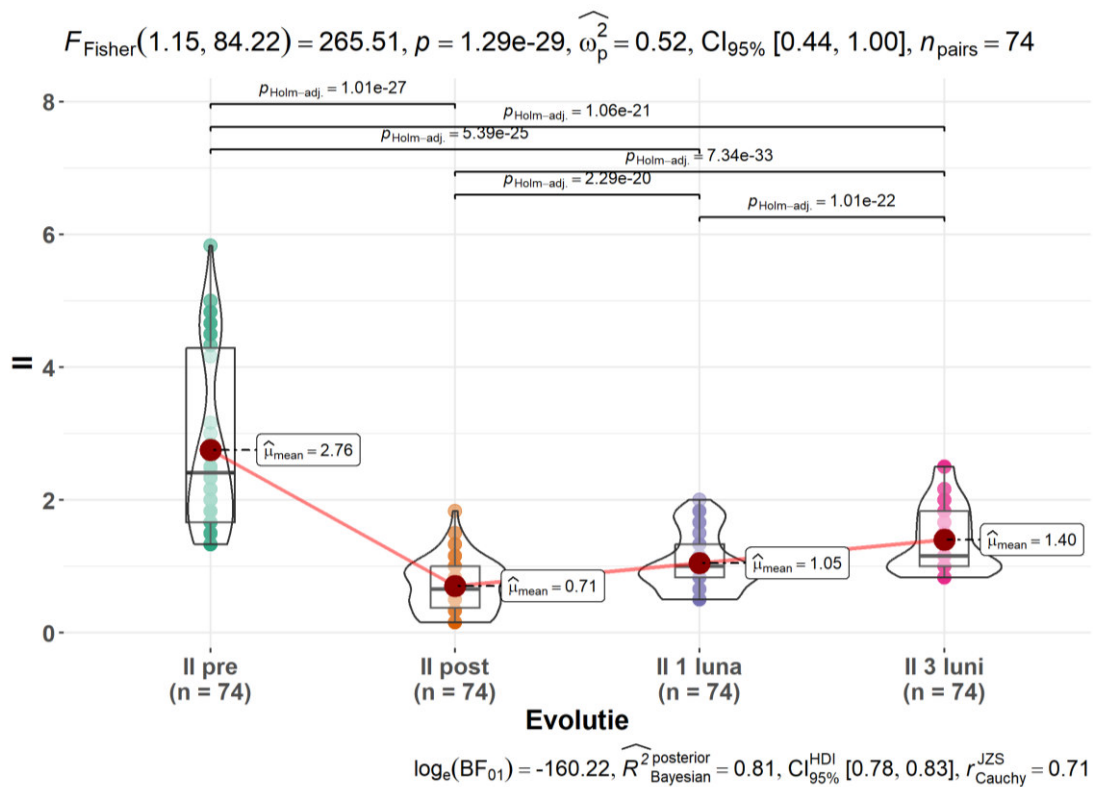


Fig. 3.24. Evaluarea comparativă a indicelui II în evoluție, în lotul de control

Analizând evoluția în dinamică a indicelui II, în lotul de control, putem constata următoarele: indicele II pretratament (Mediana =2.76), posttratament (Mediana =0.71), la 1 lună posttratament (Mediana =1.05) și, respectiv la 3 luni posttratament (Mediana =1.40), care demonstrează modificări statistic semnificative la fiecare etapă de evaluare (Testul Fisher =265.51, $p = 1.29\text{e-}29$). Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția Holm, în comparații multiple, au prezentat diferențe statistic semnificative în valorile indicelui II în dinamică, cu o reducere imediată posttratament ($p = 1.01\text{e-}27$, în indicele II pretratament și în indicele II posttratament), o creștere în dinamică la 1 lună posttratament ($p = 2.29\text{e-}20$, în indicele II posttratament și în indicele II la 1 lună posttratament), și cu valori crescute, $p = 1.01\text{e-}22$ (în indicele II la 1 lună posttratament și în indicele II la 3 luni posttratament). Totodată, este important de menționat că nivelul de indice II la 3 luni posttratament, s-a redus față de valoarea inițială ($p = 1.06\text{e-}21$). În plus, se atestă modificări veridic semnificative, mărimea efectului fiind unul sporit ($\omega^2 = 0.52$, ÎI 95%, 0.44, 1.00). Această evoluție este evidentă, deoarece indicele II scade posttratament, și treptat crește, la 1 lună și la 3 luni posttratament, de aceea există probabilitatea ca nivelul de indice II să revină (în relativitate) la valorile inițiale (figura 3.24).

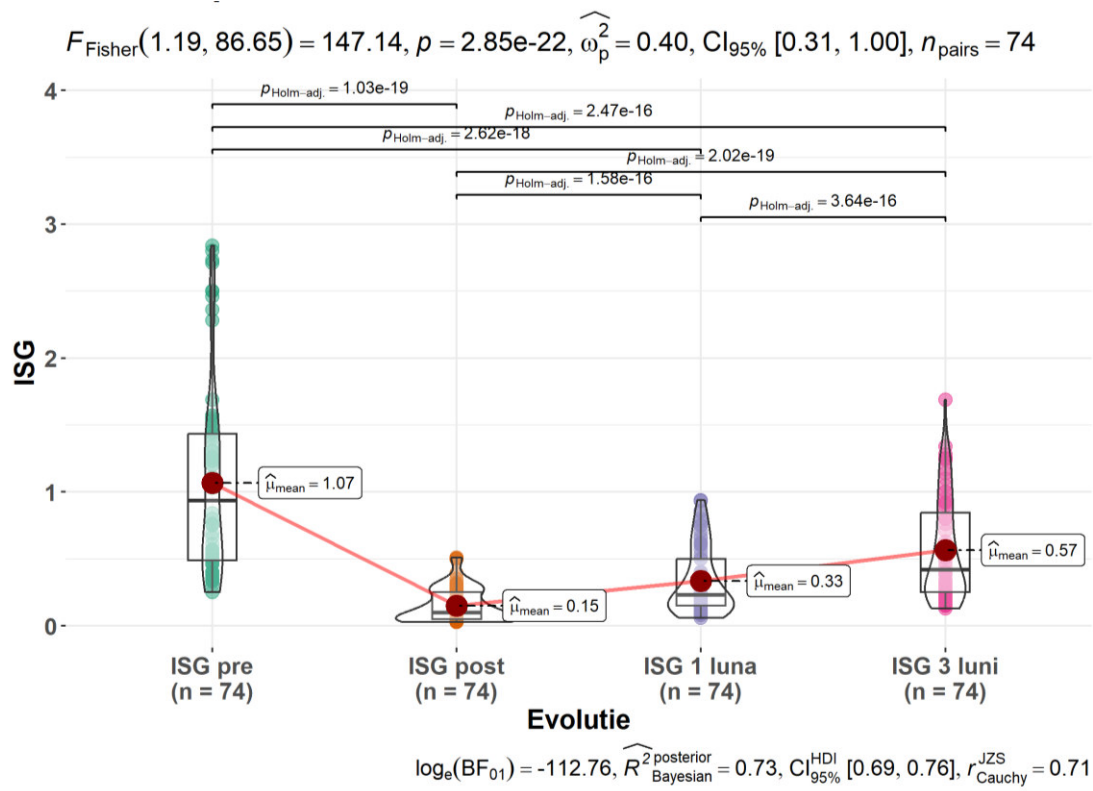


Fig. 3.25. Evaluarea comparativă a indicelui ISG în evoluție, în lotul de control

Evaluarea comparativă în dinamică a indicelui ISG, în lotul de control, în patru timpuri de cercetare constată: ISG pretratament (Mediana =1.07), posttratament (Mediana =0.15), la 1 lună posttratament (Mediana =0.33) și la 3 luni posttratament (Mediana =0.57) care a arătat modificări statistice semnificative la etapele de cercetare posttratament (Testul Fisher =147.14, $p = 2.85e-22$). Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția Holm, în comparații multiple, au înregistrat diferențe statistice semnificative pentru valorile ISG în dinamică, cu reducerea posttratament ($p = 1.03e-19$, în ISG pretratament și în ISG posttratament), și o creștere treptată ($p = 1.58e-16$, în ISG posttratament și în ISG la 1 lună posttratament) atestând valori crescute în dinamică ($p = 3.64e-16$, în ISG la 1 lună posttratament și în ISG la 3 luni posttratament).

Totodată, este necesar de menționat faptul că nivelul de ISG, la 3 luni posttratament, s-a redus față de valoarea inițială ($p = 2.47e-16$). În plus, se atestă modificări veridice semnificative, efectul fiind unul mare ($\omega^2 = 0.40$, $\hat{\text{I}}_{95\%} [0.31, 1.00]$). Această evoluție este semnificativă, deoarece indicele ISG scade, și treptat crește în următorii doi timpuri, iar după 3 luni posttratament există probabilitatea ca nivelul indicelui ISG să revină la valorile inițiale (figura 3.25).

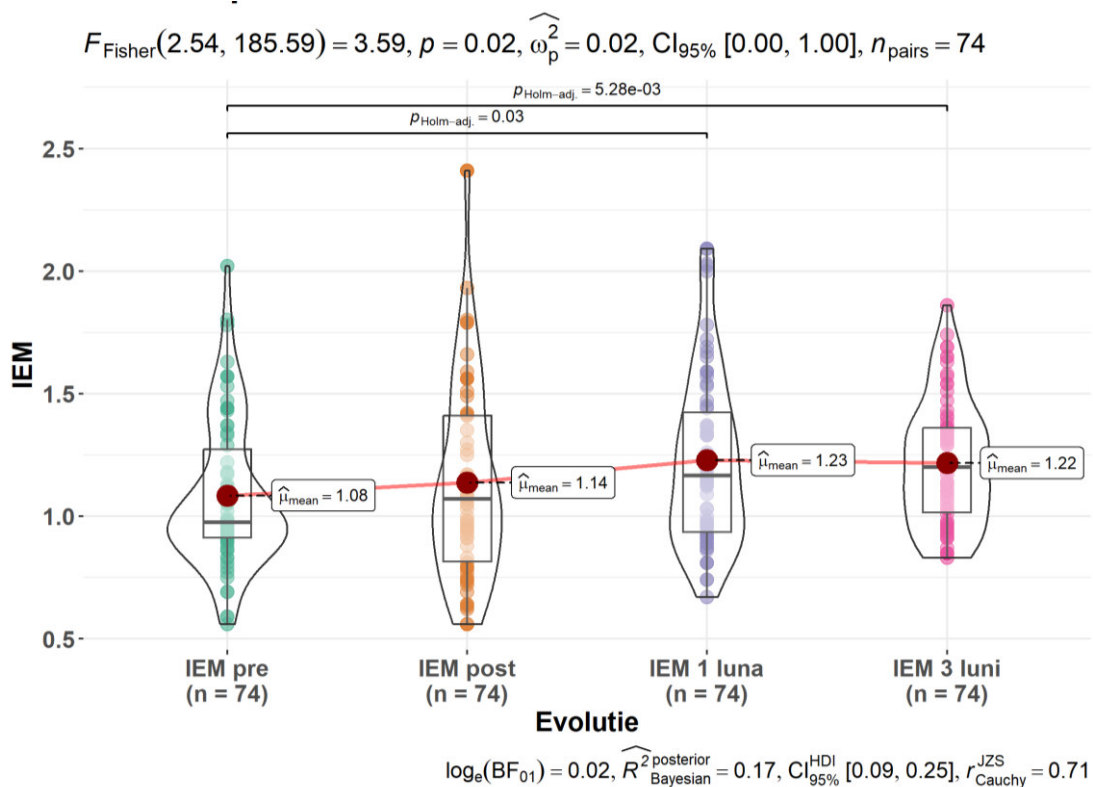


Fig. 3.27. Evaluarea comparativă a indicelui IEM în evoluție, în lotul de control

Analizând evoluția în dinamică a indicelui IEM în lotul de control, în patru timpuri, putem constata următoarele date: înainte de tratament (Mediana = 1.08), după tratament (Mediana = 1.14), peste 1 lună (Mediana = 1.23) și peste 3 luni de la tratament (Mediana = 1.22), ceea ce reprezintă o modificare a indicelui *versus* valoarea inițială și a arătat modificările statistice semnificative în momentele de cercetare posttratament (Testul *Fisher* = 3.59, $p = 0.02$).

Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția *Holm*, în comparații multiple, au prezentat diferențe statistice nesemnificative pentru valorile indicelui IEM în dinamică ($p = 0.03$ pentru IEM pretratament și IEM 1 lună posttratament) și valori statistice semnificative ($p = 5.28 \times 10^{-3}$ pentru IEM pretratament și IEM 3 luni posttratament). Totodată trebuie de menționat faptul că se observă o creștere treptată și lentă a acestor valori în dinamică.

Astfel, există cel puțin un grup care se deosebește în funcție de valoarea acestui indice. În plus, nu se atestă modificări, efectul fiind unul redus ($\omega^2 = 0.02$, IÎ 95%, 0.00, 1.00) (figura 3.27).

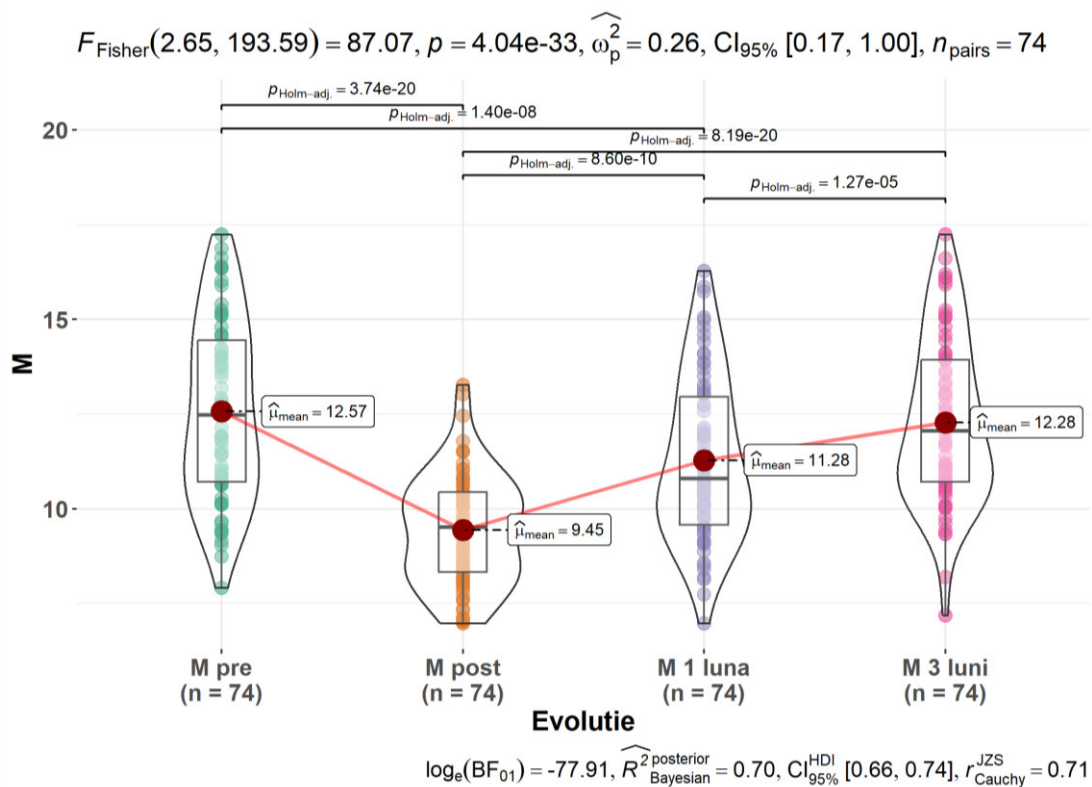


Fig. 3.28. Evaluarea comparativă a indicelui M în evoluție, în lotul de control

Evaluarea comparativă a indicelui M în lotul de control, în patru timpi putem constata următoarele valori, și anume: pretratament (Mediana =12.57), posttratament (Mediana =9.45), la 1 lună posttratament (Mediana =11.28) și, respectiv la 3 luni posttratament (Mediana =12.28), a arătat modificările statistic semnificative în cel puțin dintre 2 momente de cercetare (Testul Fisher =87.07, $p = 4.04e-33$).

Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția Holm, în comparații multiple, au relevat diferențe statistic semnificative pentru valorile indicelui M în dinamică, cu o reducere imediat după procedură ($p = 3.74e-20$ pentru M pretratament și M posttratament), și creșterea acestuia în dinamică ($p = 8.60e-10$ pentru M posttratament și M la 1 lună posttratament; $p = 1.27e-05$ pentru M 1 lună posttratament și M 3 luni posttratament). De altfel, ținem să menționăm valoarea redusă a indicelui M posttratament față de valoarea inițială ($p = 1.40e-08$ pentru M pretratament și M 1 lună posttratament, și $p = 8.19e-20$ pentru M posttratament și M 3 luni posttratament), ceea ce indică revenirea în relativitate a indicelui la valoarea inițială.

În plus, se atestă modificări veridic semnificative, efectul fiind unul sporit ($\omega^2 = 0.26$, ÎI 95%, 0.17, 1.00) (figura 3.28).

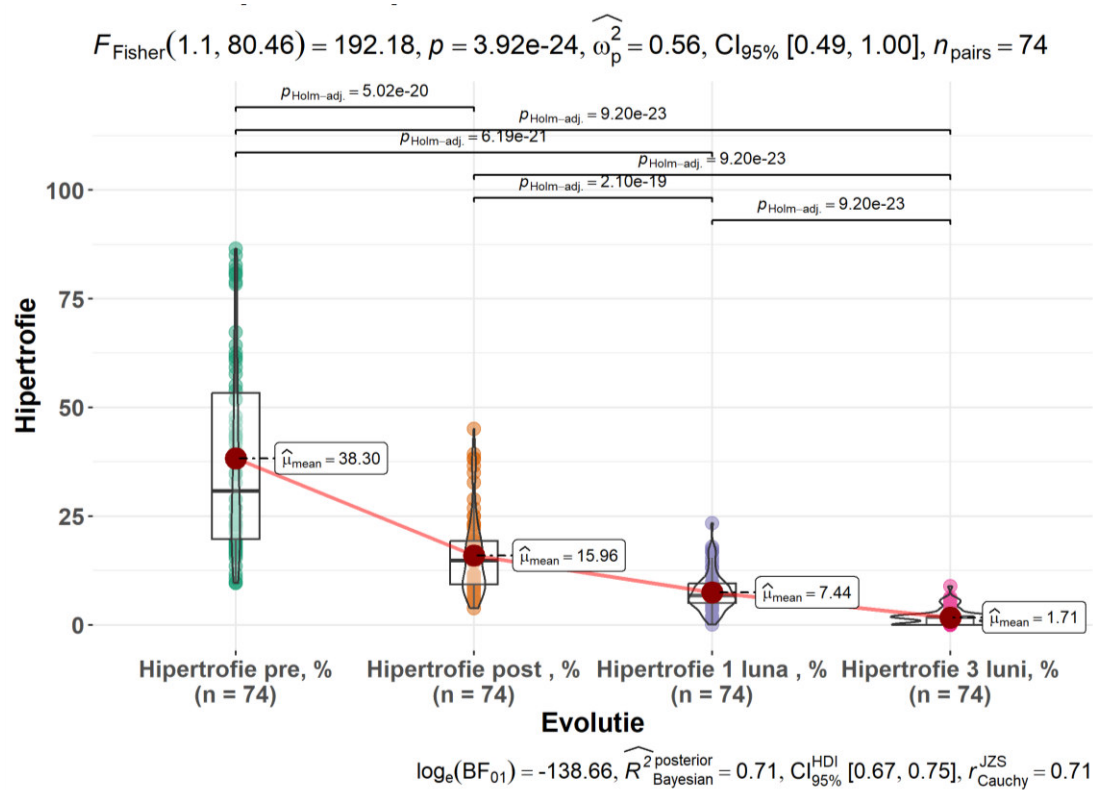


Fig. 3.32. Evaluarea comparativă a indicelui IHG în evoluție, în lotul de studiu

Evaluarea comparativă a indicelui IHG, în lotul de studiu, în dinamică, în patru timpuri, a arătat următoarele valori: pretratament (Mediana =38.30), posttratament (Mediana =15.96), la 1 lună posttratament, diferență de timp (Mediana =7.44) și, la 3 luni posttratament distanță (Mediana =1.71), au demonstrat modificările statistice semnificative în 3 puncte de cercetare (Testul Fisher =192.18, $p = 3.92e-24$).

Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția Holm, în comparații multiple, au prezentat diferențe statistice semnificative în valorile IHG, în dinamică, cu o reducere posttratament ($p = 5.02e-20$ pentru IHG pretratament și IHG posttratament) și cu o reducere treptată atingând valoarea ($p = 2.10e-19$ pentru IHG posttratament și IHG 1 lună posttratament; $p = 9.20e-23$ pentru IHG 1 lună posttratament și IHG 3 luni posttratament).

Totodată, este de menționat faptul că nivelul de IHG la 3 luni posttratament, s-a redus *versus* valoarea inițială ($p = 9.20e-23$). Astfel, putem constata modificările veridice semnificative, efectul fiind unul sporit ($\omega^2 = 0.56$, $\hat{I} 95\%$, 0.49, 1.00). Această evoluție este semnificativă, deoarece indicele IHG scade treptat și de aceea nu există probabilitatea ca acest indice să crească în următoarea perioadă (figura 3.32).

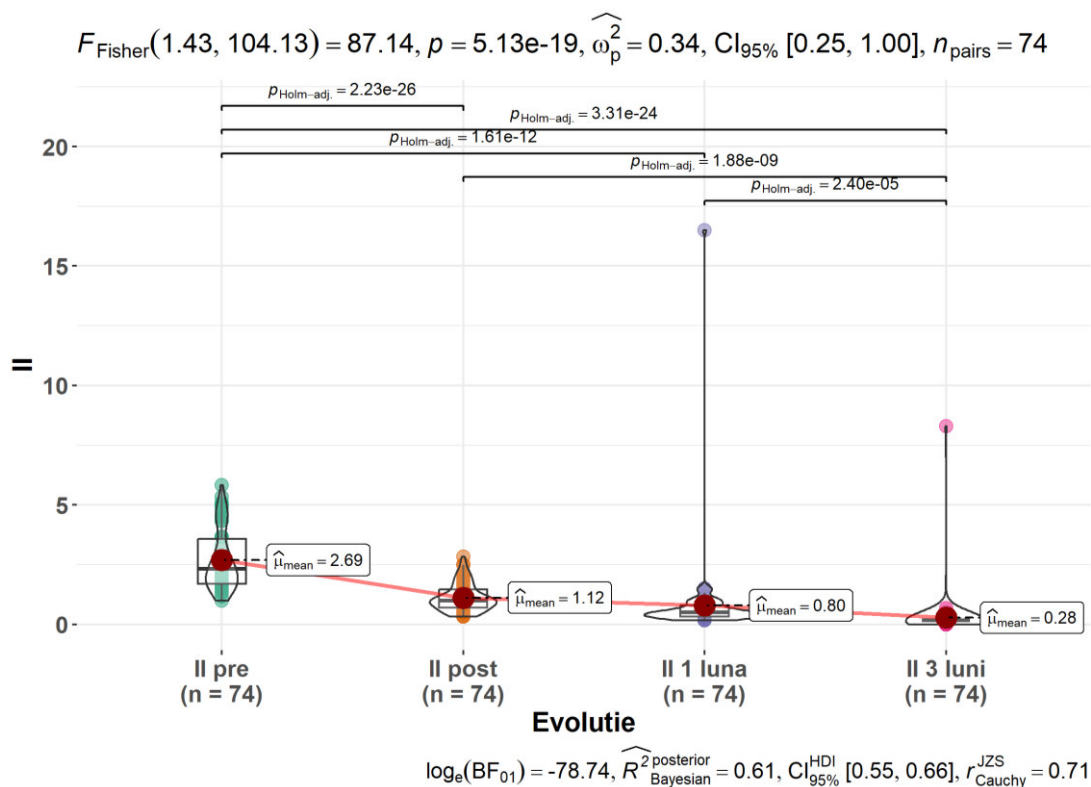


Fig. 3.33. Evaluarea comparativă a indicelui II în evoluție, în lotul de studiu

Evaluarea comparativă a indicelui II, în lotul de studiu, în patru timpi, la distanță, a relevat următoarele valori: pretratament (Mediana =2.69), posttratament (Mediana =1.12), la 1 lună posttratament (Mediana =0.80) și, la 3 luni posttratament (Mediana =0.28), s-au determinat modificări marcante (Testul *Fisher* =87.14, $p = 5.13e-19$). Astfel, testele *post hoc*, folosind corecția *Holm*, în comparații multiple, au prezentat diferențe statistic semnificative, în valorile II în dinamică, cu o reducere imediat după procedură ($p = 2.23e-26$ pentru II pretratament și II posttratament), și cu o scădere în dinamică ($1.61e-12$ pentru II pretratament și II 1 lună posttratament; $p = 1.88e-09$ pentru II posttratament și II 3 luni posttratament) și o reducere considerabilă ($p = 2.40e-05$ pentru II 1 lună posttratament și II 3 luni posttratament).

Totodată, este important faptul că nivelul indicelui II la 3 luni posttratament, s-a redus *versus* valoarea inițială ($p = 3.31e-24$). În plus, se atestă modificări veridic semnificative, efectul fiind unul sporit ($\omega^2 = 0.34$, $\hat{I} 95\% [0.25, 1.00]$). Această evoluție este marcantă, deoarece indicele II scade treptat, în trei timpi, și la 3 luni posttratament, nu mai există probabilitatea ca acest indice să crească (figura 3.33).

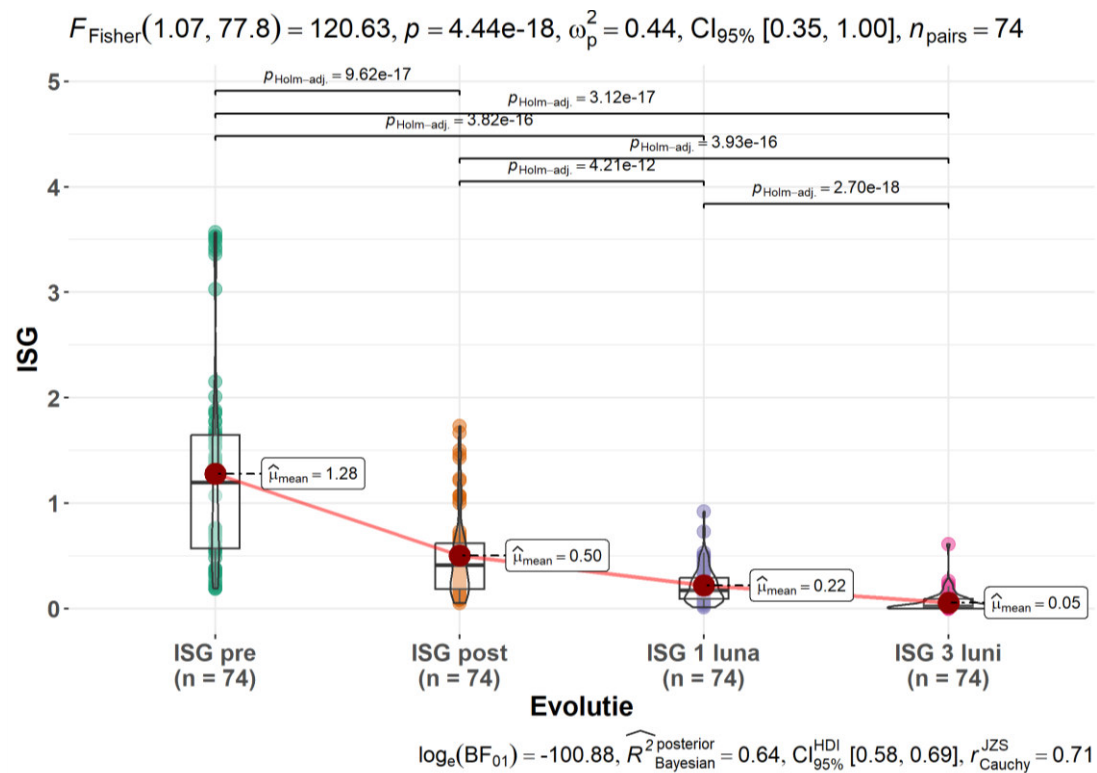


Fig. 3.34. Evaluarea comparativă a indicelui ISG în evoluție, în lotul de studiu

Analizând dinamica indicelui ISG, în lotul de studiu, putem constata următoarele valori: pretratament (Mediana =1.28), posttratament (Mediana =0.50), la 1 lună posttratament (Mediana =0.22) și la 3 luni posttratament atinge nivelul (Mediana =0.05), ceea ce reprezintă o scădere treptată a indicelui *versus* valoarea inițială (Test *Fisher* =120.63, $p = 4.44\text{e-}18$). Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția *Holm*, în comparații multiple, au prezentat diferențe statistice semnificative în valorile ISG, în dinamică, cu o reducere imediat după procedură ($p = 9.62\text{e-}17$ pentru ISG pretratament și ISG posttratament) și cu o reducere în dinamică ($p = 4.21\text{e-}12$ pentru ISG posttratament și ISG 1 lună posttratament; $p = 2.70\text{e-}18$ pentru ISG 1 lună posttratament și ISG 3 luni posttratament). Corecția *Holm*, în ISG pretratament și ISG 1 lună posttratament a fost de $p = 3.82\text{e-}16$ pentru indicele ISG posttratament și ISG 3 luni posttratament a fost de $p = 3.93\text{e-}16$.

Totodată, menționăm nivelul indicilor ($p = 3.12\text{e-}17$ pentru ISG pretratament și ISG 3 luni posttratament) mai redus decât valoarea inițială. În plus, se atestă modificări veridice semnificative, efectul fiind unul sporit $\omega^2 = 0.44$ (Î 95%, 0.35, 1.00) și nu mai există probabilitatea ca indicele ISG ulterior să crească (figura 3.34).

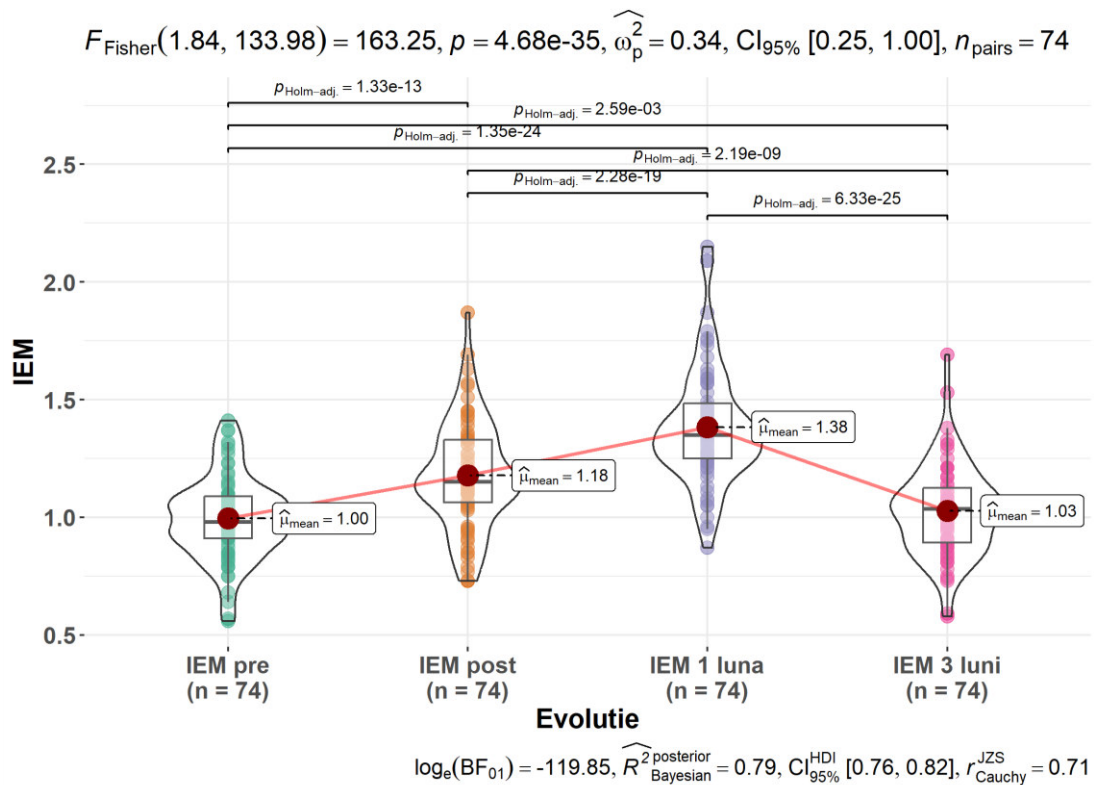


Fig. 3.36. Evaluarea comparativă a indicelui IEM în evoluție, în lotul de studiu

Analizând dinamica indicelui IEM, în lotul de studiu, putem constata următoarele valori: pretratament (Mediana = 1.00), posttratament (Mediana = 1.18), apoi la 1 lună posttratament, treptat atinge nivelul (Mediana = 1.38), iar la 3 luni posttratament, scade (Mediana = 1.03), ceea ce arată că indicele a atins un nivel relativ egal cu valoarea inițială (Testul Fisher = 163.25, $p = 4.68e-35$). Testele *post hoc*, efectuate folosind corecția Holm, în comparații multiple, au prezentat diferențe statistic semnificative în valorile IEM, în dinamică, cu o creștere imediat după procedură ($p = 1.33e-13$ pentru IEM pretratament și IEM posttratament) și cu o creștere în dinamică ($p = 2.28e-19$ pentru IEM posttratament și IEM 1 lună posttratament) și o revenire la o valoare egală de cea inițială ($p = 6.33e-25$ pentru IEM 1 lună posttratament și IEM 3 luni posttratament). Corecția Holm, în indicele IEM pretratament și IEM 1 lună posttratament a constituit ($p = 1.35e-24$); pentru indicele IEM posttratament și IEM 3 luni posttratament, reprezintă ($p = 2.19e-09$).

Totodată, este important de menționat nivelul redus de IEM pretratament și IEM la 3 luni posttratament *versus* valoarea inițială ($p = 2.59e-03$). În plus, se atestă modificări veridic semnificative, efectul fiind unul sporit $\omega^2 = 0.34$, \hat{I} 95%, 0.25, 1.00) (figura 3.36).

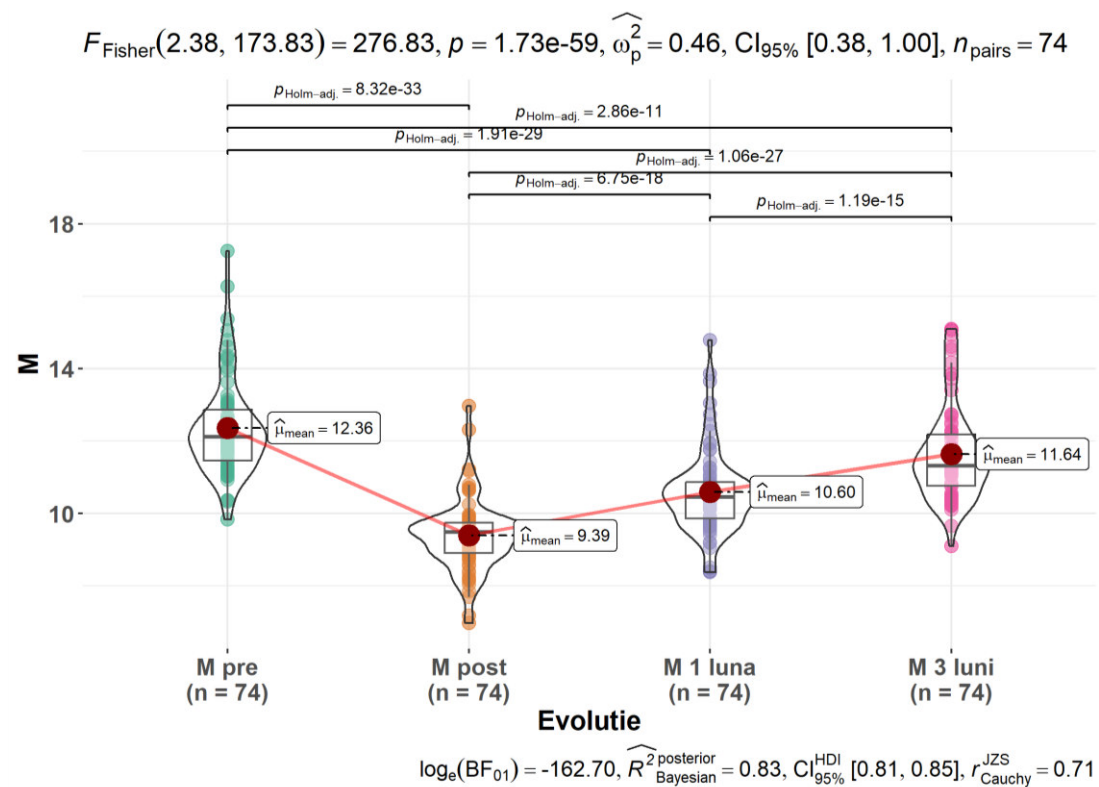


Fig. 3.37. Evaluarea comparativă a indicelui M în evoluție, în lotul de studiu

Evaluarea comparativă a indicelui M, în lotul de studiu, în patru timpi, la distanță, a relevat următoarele valori: pretratament (Mediana =12.36), posttratament (Mediana =9.39), la 1 lună posttratament (Mediana =10.60) și la 3 luni posttratament (Mediana =11.64); au demonstrat modificări evidente (Test Fisher =276.83, $p = 1.73e-59$). Astfel, testele *post hoc*, folosind corecția Holm, în comparații multiple, au prezentat diferențe statistic semnificative pentru valorile indicelui M, în dinamică, cu o reducere imediat posttratament ($p = 8.32e-33$ pentru M pretratament și M posttratament) și cu o creștere în dinamică ($p = 1.91e-29$ pentru M pretratament și M 1 lună posttratament; $p = 1.06e-27$ pentru M posttratament și M 3 luni posttratament), și cu o reducere considerabilă în M 1 lună posttratament și M 3 luni posttratament ($p = 1.19e-15$). Corecția Holm, în indicele M posttratament și M 1 lună posttratament, a constituit $p = 6.75e-18$.

Totodată, este de menționat că nivelul M pretratament și M 3 luni posttratament a înregistrat valori ($p = 2.86e-11$) mai reduse *versus* valoarea inițială. În plus, se atestă modificări veridic semnificative, efectul fiind unul sporit ($\omega^2 = 0.46$, Î 95%, 0.38, 1.00) (figura 3.37).

Parametrii clinici și funcționali în evoluție: IEM, II, ISG, IG, ALF, ACF, AHF au prezentat dinamica pozitivă în ambele loturi, în lotul de studiu cu utilizarea ozonului fiind mai eficiente. Conform acestor parametri, rezultatele au o valoare statistic semnificativă, iar valoarea indicelui M (p -value =0.14), explică capacitatea ozonului medical de a acționa benefic și de a îmbunătăți troficitatea țesuturilor.

3.4. Rezultatele studiului citologic în gingivita hipertrofică

În total au fost examinate 49 imagini citologice prelevate de la 148 pacienți cu gingivită hipertrofică, forma edematoasă. Analiza microscopică a frotiurilor confecționate din conținutul pungilor gingivale ale pacienților cu gingivită hipertrofică, demonstrează în majoritatea cazurilor, prezența unui proces inflamator însoțit de afecțiuni ale epitelului sulcular cu acumulare de exsudat. În preparate se conțin celule epiteliale solitare (33%) sau în grupuri mici cu origine din straturile superficiale, dar, uneori, se depistează și celule parabazale (41,6%). O parte din celule sunt cu manifestări degenerative, altele – au structura păstrată, cu nucleu conturat însă cu cromatina slab structurată, de regulă fără nucleol. Citoplasma celulelor din straturile superficiale este slab colorată și vacuolizată, a celor parabazale – ușor bazofilă. În majoritatea frotiurilor se conține un număr mare de leucocite neutrofile (100%) cu nucleu segmentat integre, dar și dezintegrate (figura 3.38.A,B; figura 3.39.A).

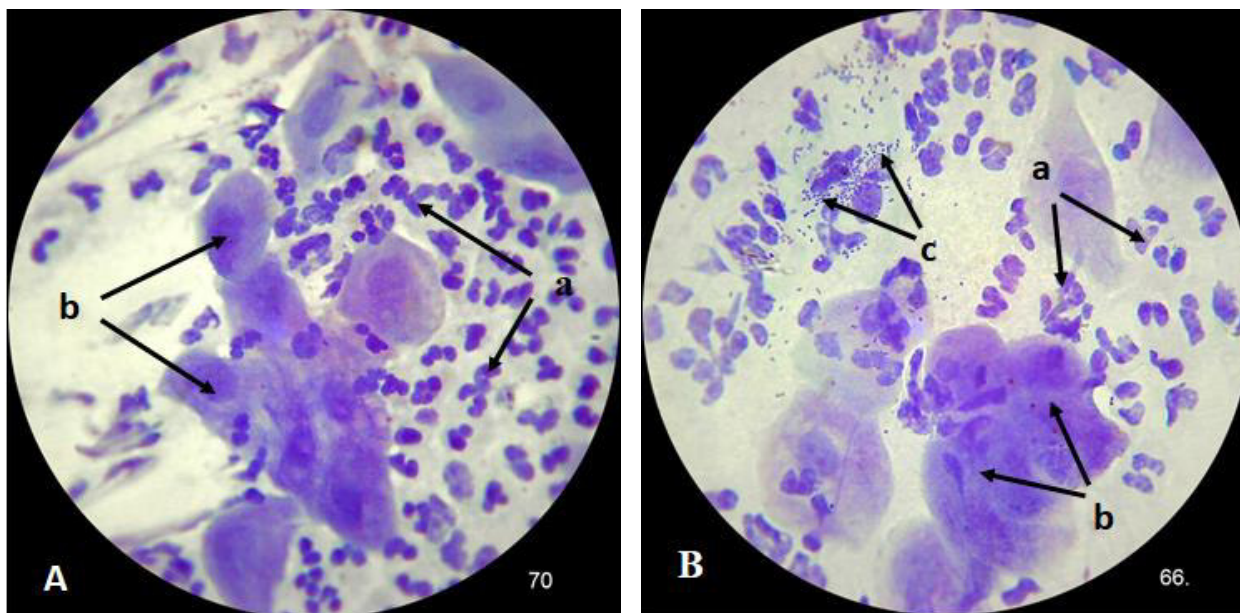


Fig. 3.38. Frotiu din punga gingivală: A - ob 100x; B - ob. 100x, col. H-E. Numeroase leucocite granulocite neutrofile (a), puține limfocite, celule epiteliale din straturile intermediare (b) și colonii mici de coci (c)

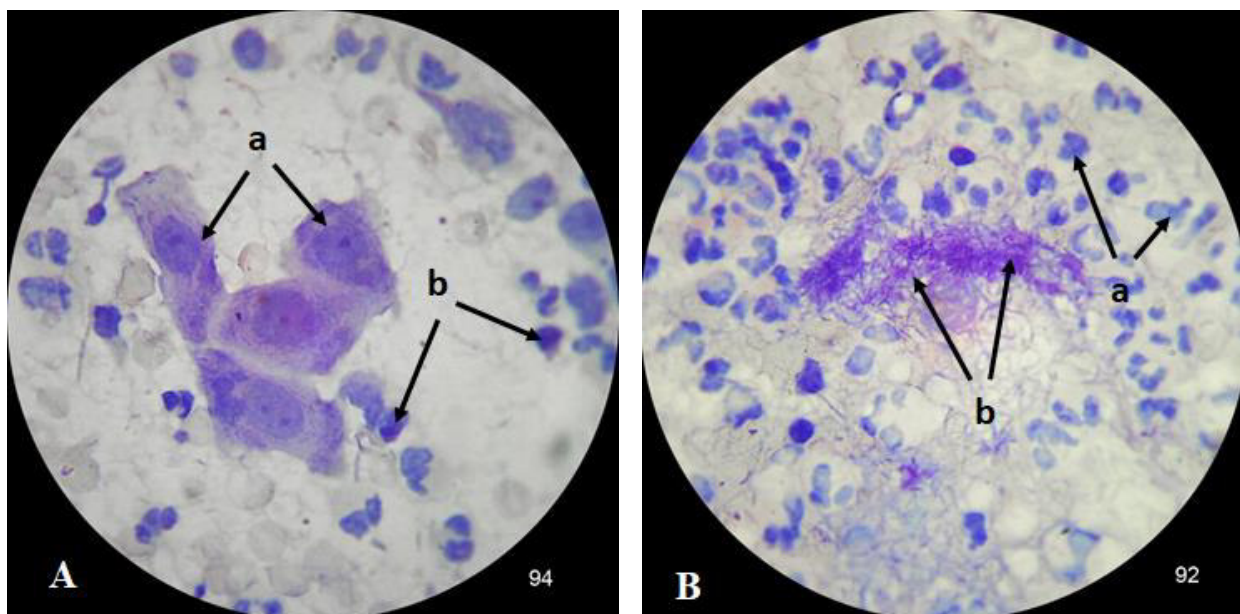


Fig. 3.39. Frotiu din punga gingivală: A - celule epiteliale parabazale (a) cu structura bine păstrată, nucleele cu nucleoli, citoplasmă bazofilă. În câmp neutrofile (b) și eritrocite modificate. Col. H-E, ob. 100^x; B - numeroase leucocite (a) modificate (în stare de descompunere) – carioliză, dezmembrarea citoplasmei și hife micotice (b) pe fundal de fibrină. Col. H-E, ob. 100^x

În unele preparate printre granulocite (50%) apar și limfocite (8,3%), însă mai puțin numeroase ca neutrofilele. Fundalul multor frotiuri este prezentat de câmpuri de fibrină (8,3%) în care găzduiesc colonii de microorganisme – coci (75%) dar și hife de fungi (candida), în 50% cazuri (figura 3.39.B). Uneori în frotiuri pot fi depistate eritrocite (91,6%) slab modificate, care pot fi rezultatul hemoragiei spontane sau ca urmare a manipulării în șanțul gingival la colectarea materialului.

Gingivita hipertrofică este însoțită de procese inflamatorii cu descumarea epitelului sulcular uneori până la straturile profunde cu acumularea în pungile gingivale a exsudatului bogat în fibrină, leucocite și conținut de microbi și fungi.

3.5. Rezultatele studiului morfologic

În total au fost examinate 157 imagini morfologice colectate de la 148 pacienți, care au fost diagnosticați cu gingivită hipertrofică indusă de placa bacteriană. Rezultatele sunt prezentate parțial sub formă de tabel în anexe. Materialul histologic de studiu s-a prelevat în 2 situații: în momentul executării chiuretajului gingival și în cazurile suspecte la prezența procesului displazic în gingie. Din punct de vedere clinic pacienții prezentau tablou clinic asemănător având factorul etiologic (infecțios, traumatic), fapt care a fost confirmat la examenul histopatologic prin prezența procesului inflamator și hiperplazic în țesuturile gingivale. Astfel, putem concluziona că aceasta a fost inclusă ca metodă de investigație cu prelevarea biopatateilor din zona afectată, și respectiv nu s-a confirmat prezența displaziei gingivale. În 5 cazuri (25%) din 20 s-a determinat hipertrofie

gingivală și în 4 cazuri (20%) acantoză (creșterea în grosime a epitelului), care din punct de vedere clinic confirmă prezența GH.

Pentru *procesul cronic* în GH este caracteristică sclerozarea corionului (fibroză în corion), determinată în doar 4 cazuri din 20 (20%), vase sangvine cu perete îngroșat, un număr mare de macrofagi (histiocite) și mase necrotice. De asemenea, în 16 cazuri din 20 (80%), corionul este infiltrat cu leucocite, predominant infiltrat limfo-plasmocitar, ceea ce demonstrează evoluția cronică a procesului inflamator în țesuturile gingivale. În aspect histologic al GH, hipertrofia gingivală asociată cu hiperplazia epitelului, și ulterior cu persistarea celei de mai apoi, duce la displazia țesuturilor gingivale, confirmată prin prezența simptomelor clinice. Cronicizarea procesului este însoțit de creșterea masei de țesut conjunctiv și fibrozarea corionului, astfel din punct de vedere clinic exprimat prin deformarea țesuturilor gingivale (aspect bulbar).

Pentru *inflamația acută* este caracteristică migrarea granulocitelor. *Acutizarea procesului* se petrece pe fon de inflamație cronică, din punct de vedere clinic se manifestă prin hiperemie, edem, tumefiere, iar în aspect morfologic cu vase sangvine dilatate, infiltrat predominant granulocitar și edem în corion. Într-o treime cazuri, la 7 din 20 cazuri (35%) s-a determinat elemente hemoragice în corion, și la doar 5 cazuri din 20 (25%) a fost pus în evidență edem în corion. În majoritatea cazurilor 10 din 20 (50%), în corion s-a observat țesut de granulație bogat în vase sangvine dilatate (neocapilare), iar în 8 cazuri din 20 (40%), infiltrat limfo-granulocitar în corion, ceea ce încă odată confirmă tabloul clinic de acutizare a procesului. Prezența infiltratului cu leucocite (leucocite segmentate) este caracteristic pentru procesul acut și cronic în acutizare.

Analiza microscopică a țesuturilor papilelor interdente înălțurate cu scop de tratament de la pacienții cu gingivită hipertrofică demonstrează modificări severe, în majoritatea cazurilor, atât din partea epitelului mucoasei dar și a corionului subiacent. Stratul superficial de celule este supus parakeratozei și doar rareori – ortokeratozei. Modificări se produc și în stratul spinos – acantoză cu focare de acantoliză care în unele cazuri evoluează până la spongioză. Epiteliul manifestă semne evidente de acantoză – creșterea numărului de rânduri de celule din stratul intermediar spinos cu formare de cordoane adânci în corionul cu papile lungi și subțiri – tabloul hipertrofiei pseudoepiteliomatoase (figura 3.40.A). În majoritatea cazurilor studiate acantoza epitelului mucoasei cu manifestări distrofice a fost însoțită de modificări și a structurii corionului. Țesutul fibros lax a stratului papilar, de regulă, era cu edem și slab infiltrat cu leucocite (figura 3.40.C).

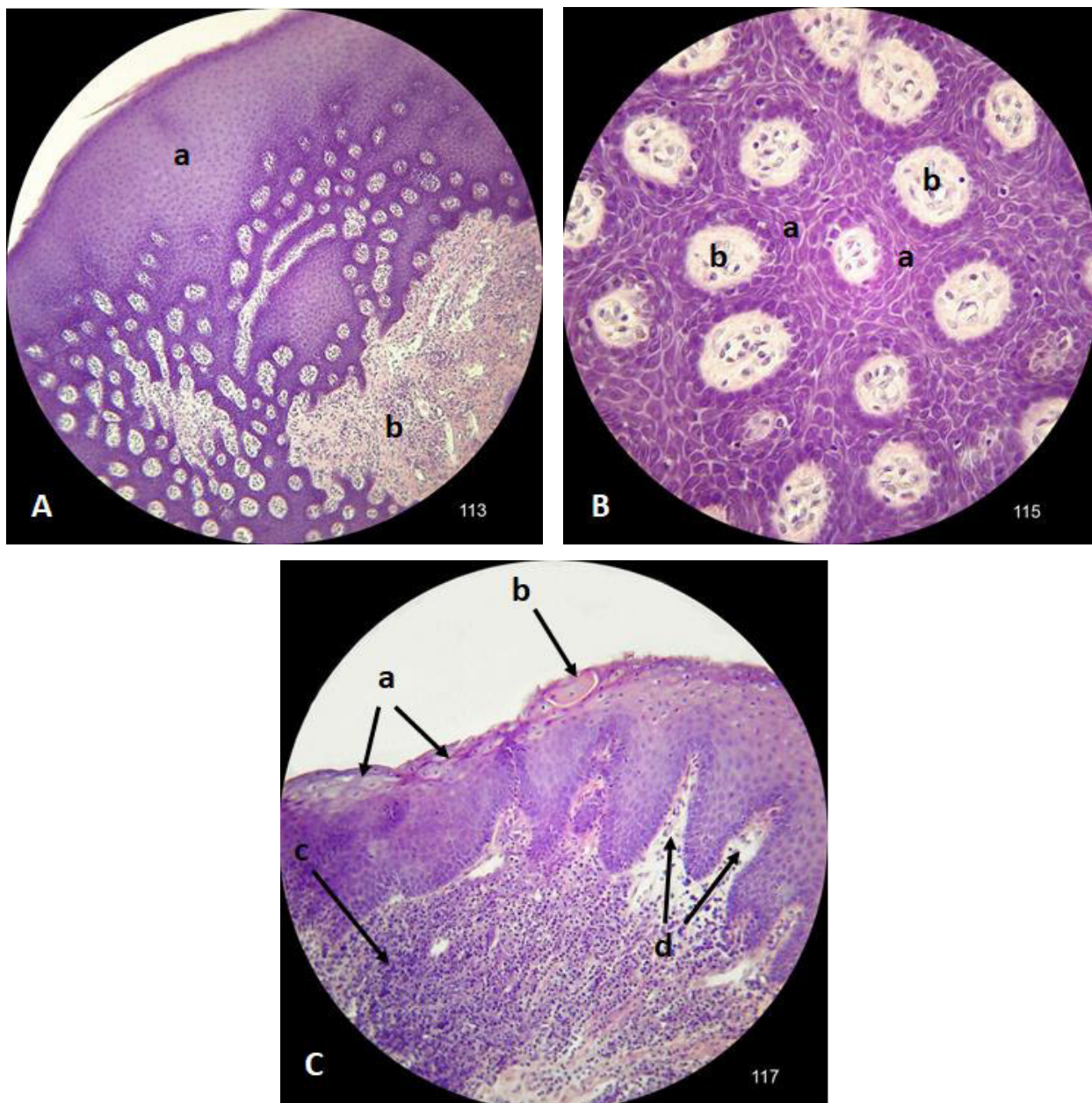


Fig. 3.40. Examenul morfologic: A - acantoză și hiperplazie pseudopapilomatoasă a epitelului mucoasei (a), corionul reprezentat de țesut conjunctiv tânăr cu numeroase vase sangvine (b). Col. H-E, ob.10^x; B - hiperplazie pseudopapilomatoasă a epitelului mucoasei (cordoane adânci de epiteliu printre papilele lungi și subțiri ale corionului (b), în papile vase sangvine mici cu endoteliu tumefiat). Col. H-E, ob.40^x; C - fragment din mucoasa gingivală cu distrofie hidropică a epitelocitelor din straturile superficiale (a), acantoliză cu formare de vezicule intraepiteliale mici (b), infiltrat limfocitar pronunțat al corionului (c), zone de edemațiere a stratului papilar. Col. H-E, ob.20^x

În multe cazuri în stratul intermediar în profunzime, dar în special la suprafață, sub celulele cu parakeratoză, epitelocitele suferă de o distrofie hidropică pronunțată, uneori cu formarea de bule intraepiteliale. În 2 cazuri din cele studiate, epitelium a fost distrus cu păstrarea doar a unor insule ale stratului bazal – aceasta fiind însoțită de un proces inflamator pronunțat în corion cu

infiltrare leucocitară masivă (figura 3.41.A). Stratul profund al corionului însă fiind infiltrat cu granulocite și cu vase sangvine dilatate (figura 3.41.B).

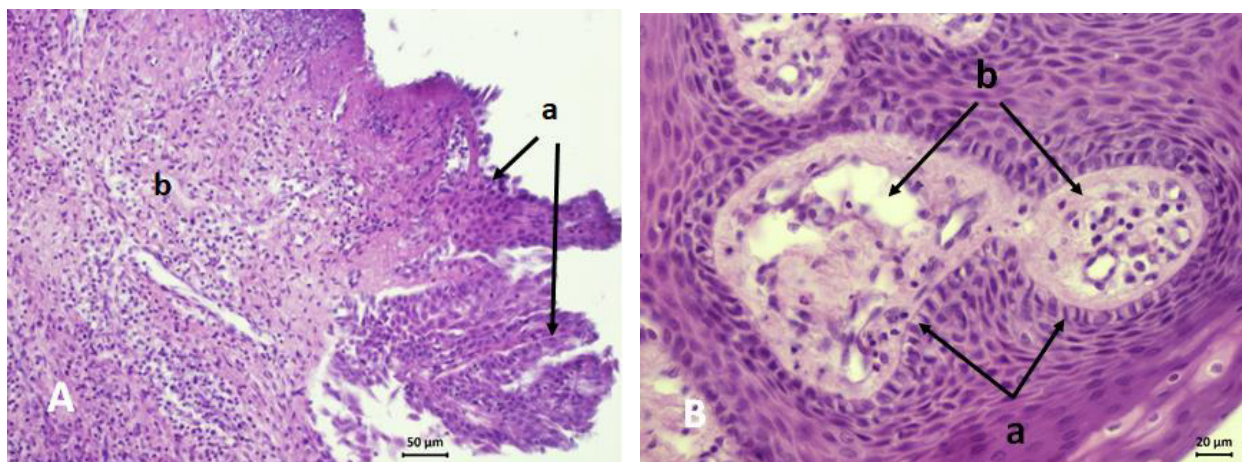


Fig. 3.41. Examenul morfologic: A - porțiune a mucoasei cu un fragment de epiteliu parțial dezmembrat și necrotizat, și infiltrat cu leucocite (a). Corionul cu aspect de țesut de granulație bogat în vase sangvine și infiltrat cu leucocite – predominant limfocite (b). Col. H-E, ob.20^x; B - distrofie vacuolară a epitelocitelor stratului bazal (a), edem moderat a stratului papilar al corionului (b). Col. H-E, ob.40^x

Gingivita hipertrofică este însoțită nu numai de acantoză – proliferarea stratului intermediar al epitelului, dar și de acantoliză, spongioză, pseudopapilomatoză, cât și de inflamația corionului.

4. DELIBERAREA REZULTATELOR OBTINUTE

4.1. Analiza corelațională a indicilor clinici și funcționali în lotul de control

În studiul respectiv, la pacienții cu GH din lotul de control, s-a realizat o analiză corelațională (corelație neparametrică, testul Spearman) între toți parametrii studiați: indicii clinici (IHG, II, ISG, IG, IPPG) și funcționali (IEM, M, ALF, ACF, AHF) la diferite etape de tratament (pretratament, posttratament, 1 lună posttratament și 3 luni posttratament), unde s-au obținut diferite valori ale coeficientului de corelație, care semnifică că între fenomene există o legătură de corelație (pozitivă, negativă) sau lipsește. În (figura 4.1) sunt evidențiate doar asocierile cu semnificația statistică ($p < 0.01$). În cercetarea dată ne-am propus să evaluăm următorii parametri și corelația acestora: IHG cu II, IHG cu ISG, II cu ISG, și IHG cu IEM și IHG cu M și am găsit o asociere pozitivă între aceste valori.

Datele obținute pot fi interpretate în relație corelațională - pacientul cu o igienă deficitară dezvoltă o infecție bacteriană, inflamație și mărire de volum gingival și vice versa - pe măsură ce are loc menajarea igienei orale, elementele de hipertrofie se reduc. Cu alte cuvinte putem afirma că: cu cât igiena orală este mai deficitară, cu atât hipertrofia gingivală este mai pronunțată. O hipertrofie gingivală este asociată cu sângerarea gingivală și durere, ceea ce face dificilă alimentația pacientului, astfel pe măsură ce crește hipertrofia, se intensifică sângerarea. Din perspectivă clinică, o dată cu menajarea riguroasă a igienei cavității bucale, concomitent se modifică indicii IHG și ISG, aceștia fiind într-o conexiune majoră. Cu cât igiena este mai deficitară cu atât este mai afectată hemodinamica microcirculației sangvine și sângerarea este mai pronunțată.

O hipertrofie gingivală este asociată de inflamație și sângerare gingivală, pacientul prezintă dureri, discomfort și are o alimentație și o igienă îngreunată, ceea ce induce un cerc vicios - intensificând astfel inflamația și hipercreșterea gingivală. Această situație clinică poate fi caracteristică pentru ambele perioade de monitorizare posttratament (1 și 3 luni). Astfel pe măsură ce hipertrofia gingivală crește, eficacitatea microcirculatorie este mai afectată, iar în microcirculația sangvină se determină stază sangvină, care îi atribuie gingiei nuanța cianotică. Între indicele clinic IHG și indicele funcțional M, analiza corelațională lipsește.

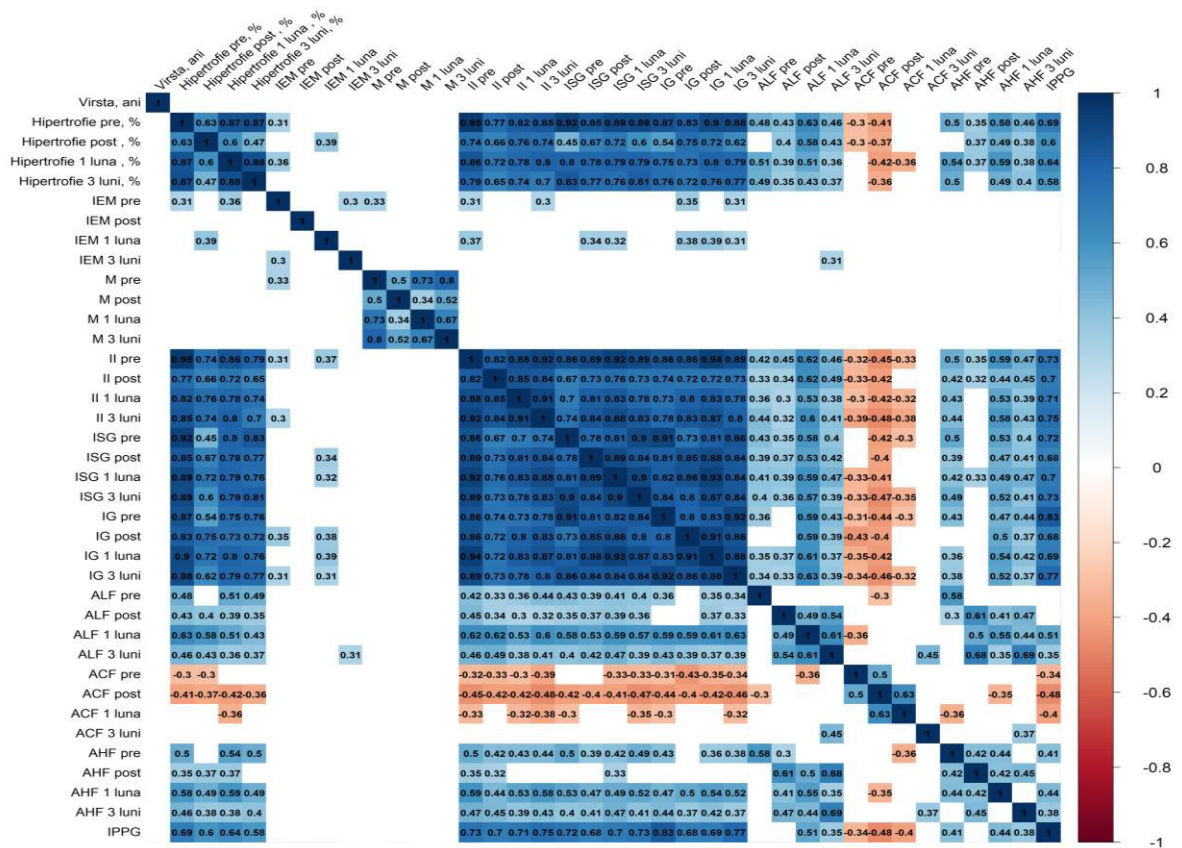


Fig. 4.1. Matricea corelațională a indicilor clinici și funcționali în lotul de control

4.2. Analiza corelațională a indicilor clinici și funcționali în lotul de studiu

Pentru pacienții cu GH din lotul de studiu, similar celor din lotul de control, s-a realizat o analiză corelațională (corelație neparametrică, testul Spearman) între toți parametrii studiați: indicii clinici (IHG, II, ISG, IG, IPPG) și funcționali (IEM, M, ALF, ACF, AHF) la etapa pretratament, posttratament, 1 lună și 3 luni posttratament. În (figura 4.2) sunt evidențiate doar asocierile cu semnificația statistică ($p < 0.01$). În cercetarea dată ne-am propus să evaluăm următorii parametri și corelația acestora: IHG cu II, IHG cu ISG, II cu ISG, și IHG cu IEM și IHG cu M și am găsit o asociere multiplă și pozitivă între aceste valori, care semnifică că între fenomene există o legătură de asociere de intensitate sporită.

Rezultatele analizei corelaționale obținute între valoarea indicelui IHG și indicele II, demonstrează că la intervalul de 1 lună și 3 luni posttratament, lipsește corelația între fenomene, fapt care explică că hipertrofia gingivală s-a redus o dată cu corecția igienei orale și se restabilește integritatea țesutului gingival. Valorile care sunt prezentate în analiza corelațională dintre variabile IHG și ISG sunt în descreștere, astfel o dată cu reducerea hipertrofiei gingivale se micșorează sângerarea gingivală. O dată cu corecția igienei se reduce sângerarea, care este un semn clinic evident în procesul de însănătoșire. Analiza corelațională a indicilor IHG și IEM, demonstrează reduceri semnificative în dinamica a valorilor obținute în evoluția tratamentului, îmbunătățirea

circulației sanvină se reduce inflamația și hipertrofia gingivală, ceea ce denotă o creștere semnificativă și restabilirea microhemodinamicii la nivelul țesutului gingival. Analiza corelațională între valoarea indicelui de hipertrofie IHG și de microcirculație M, a stabilit o asociere de intensitate redusă, care semnifică micșorarea componentei hipertrofice și restabilirea nivelului de microcirculație (M) și atestă o eficacitate ridicată a tratamentului administrat.

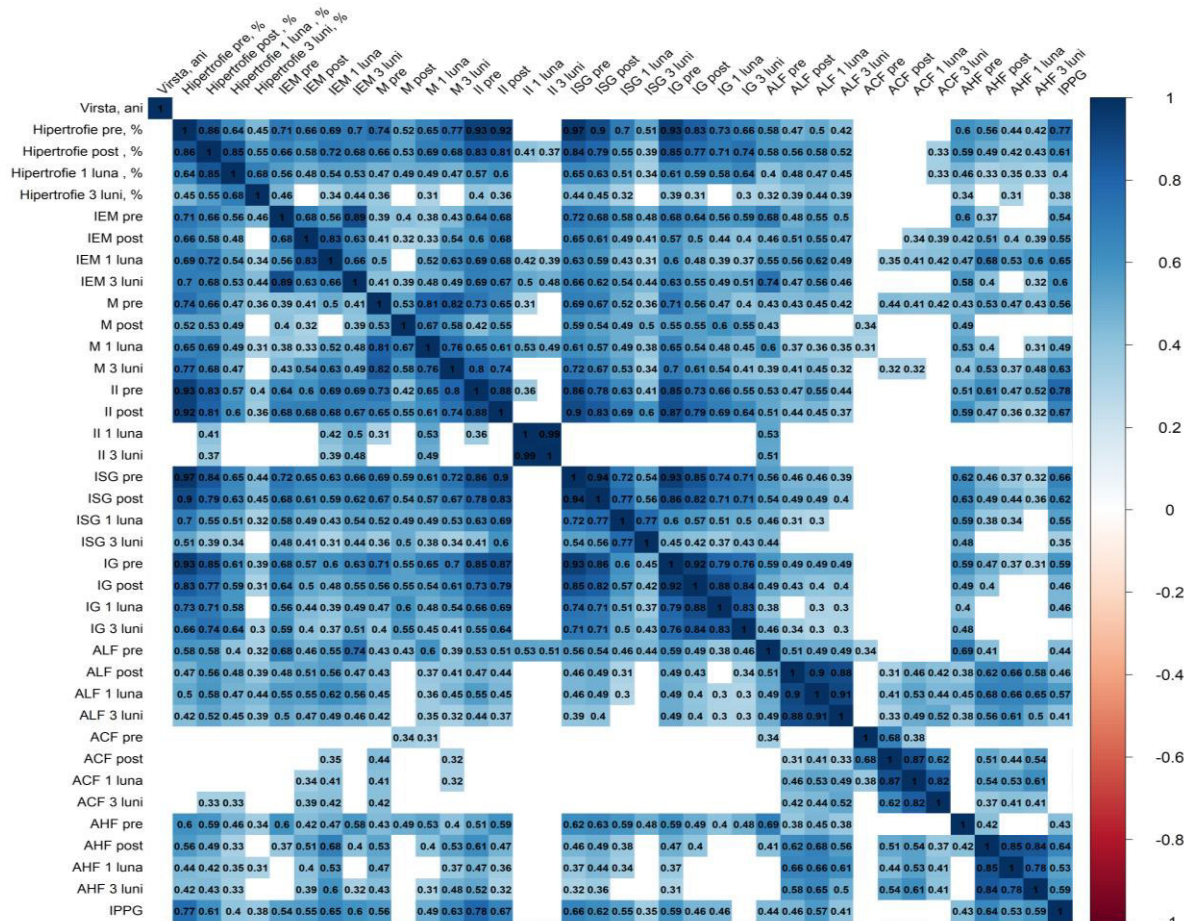


Fig. 4.2. Matricea corelațională a indicilor clinici și funcționali în lotul de studiu

În prezenta cercetare rezultatele obținute a parametrilor studiați, din punct de vedere practic și a mecanismului de apariție a GH pot fi explicați prin: a constata că la pacienții cu GH în grupul de control (figura 4.1), analiza corelațională a parametrilor clinici și funcționali ce indică efectul tratamentului de scurtă durată, ca număr este mai redus, și de o intensitate scăzută. Pe de altă parte la pacienții cu GH, grupul de studiu, în (figura 4.2) se observă corelații multiple și de o intensitate sporită a indicilor clinici și funcționali, ce sugerează că efectul tratamentului cu ozon medical la pacienții din acest grup, constă în refacerea morfologică și funcțională a țesutului gingival cu menținerea efectului tratamentului în timp.

4.3. Cazul clinic Nr.1

Etapele de examinare și tratament a pacientului cu gingivită hipertrofică:

1. Aspect clinic pretratament al pacientului cu gingivită hipertrofică forma edematoasă, lotul de studiu (figura 4.3). Tratamentul sa realizat conform algoritmului optim în tratamentul complex al pacienților cu gingivită hipertrofică (tabelul 2.1).
2. Pentru a obține date stabile în evaluarea microcirculației sangvine capilare s-a obținut amprenta aradelor dentare în ocluzie, apoi în 6 puncte care urmau a fi examinate: maxilă lateral dreapta, maxilă frontal, maxilă lateral stânga, mandibulă lateral dreapta, mandibulă frontal, mandibulă lateral stânga și s-a introdus câte un tub de ghidare (figura 4.4. a,b) din cupru pentru sonda laser Doppler [47,164,165,166] (figura 4.4. c).
3. Studiul microcirculației sangvine capilare în țesutul hipertrofiat s-a realizat prin metoda fluxmetriei laser-Doppler la pacienții cu GH, utilizând ozonoterapia (figura 4.5) ca metodă de tratament. Modificările fluxului sangvin cât și aprecierea eficacității tratamentului au fost monitorizate cu ajutorul laser Doppler flow metriei (LDF), pretratament, posttratament la 1 lună și la 3 luni posttratament.
4. Ulterior la pacienții din grupul de studiu s-a realizat în prealabil prelucrarea mucoasei gingivale cu H₂O₂ 3%, înlăturarea depozitelor dentare supragingivale și subgingivale cu instrumente manuale și cu ultrasunet peeso electric (Woodpecker), periaj profesional, resturile de tartru și placă au fost înlăturate cu aparatul de profilaxie Air-Flow Handy 3.0 EMS, sanarea cavitații bucale, instructajul igienei cavitații bucale.
5. Injecții submucos cu O₂-O₃ 8-10 mg/mL s-au efectuat la fiecare 3-4 zile (de la 5-10 proceduri, în dependență de gravitatea procesului și însănătoșire), perfuzie sau injecție intravenos cu O₃ în sol. NaCl 0,09%, nr.10 - 14, de 2 ori pe săptămână (în dependență de gravitatea procesului și însănătoșire).



Fig. 4.3. Pacenta X.Y. 19 ani. Aspect clinic intraoral pretratament a pacientei cu gingivită hipertrofică cronică localizată, forma edematoasă – lotul de studiu

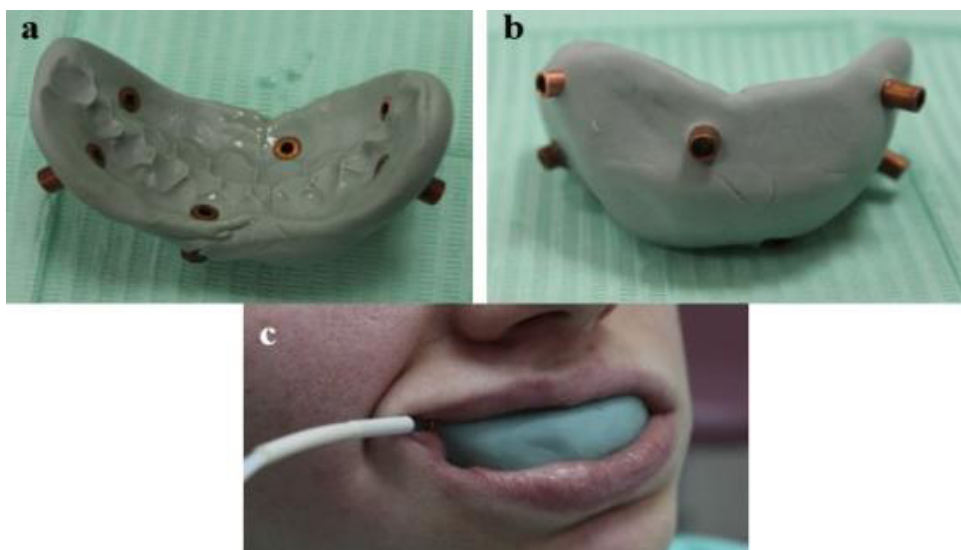


Fig. 4.4. Amprenta arcadei dentare în ocluzie cu 6 tuburi de ghidare (a,b) pentru sonda laser-Doppler (c) cu înregistrarea LDF-gramei

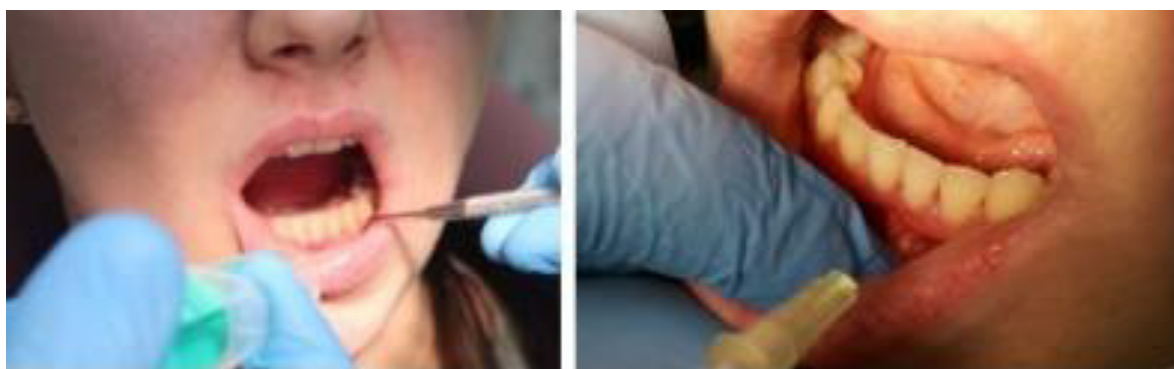


Fig. 4.5. Injectarea ozonului (O_2-O_3 0,8-10 mg/mL) în regiunea gingiei hipertrofiat



Fig. 4.6. Aspectul clinic al gingiei: a - posttratament; b - la 1 lună și c - la 3 luni posttratament

4.4. Cazul clinic Nr.2

1. Aspect clinic pretratament al pacientului cu gingivită hipertrofică forma edematoasă, lotul de studiu (figura 4.7). Tratamentul sa realizat conform algoritmului optim în tratamentul complex al pacienților cu gingivită hipertrofică (tabelul 2.1).



Fig. 4.7. Pacienta Z.O. 18 ani. Aspect clinic intraoral pretratament a pacientei cu gingivită hipertrofică cronică generalizată forma edematoasă, grad mediu - lotul de studiu



Fig. 4.8. Imagine radiografică inițială



Fig. 4.9. Aspectul clinic al gingiei hipertrofiate posttratament și la 1 lună posttratament

CONCLUZII GENERALE

1. Modificările clinice caracteristice gingivitei hipertrofice sunt evoluția treptată și îndelungată: aspectul neobișnuit al gingiei, defect estetic, gingivoragie, dureri la alimentație/periaj dentar, deformarea papilelor gingivale, cu localizarea preferabilă la dinții frontali la mandibulă, premolarii și molarii superiori.
2. Cercetările morfologice efectuate la pacienții cu gingivită hipertrofică au pus în evidență edemul corionului papilelor interdente, hipertrofia vaselor periferice, edemul fibrelor de colagen și infiltrația limfo-plasmocitară și parakeratoza. Gingivita hipertrofică este însoțită de procese inflamatorii cu descumarea epiteliului sulcular uneori până la straturile profunde cu acumularea în pungile gingivale a exsudatului bogat în fibrină, leucocite și conținut de microbi și fungi. Gingivita hipertrofică este însoțită nu numai de acantoză – proliferarea stratului intermediar al epiteliului, dar și de acantoliză, spongioză, pseudopapilomatoză.
3. Evaluarea eficacității ozonului medical în tratamentul gingivitei hipertrofice s-a determinat conform parametrilor studiați II, IHG, ISG, M, IEM la pacienții din lotul de studiu; la diferite perioade de monitorizare posttratament, valorile medianei au variat între: $1.0 \pm 0.8 - 14.8\% \pm 10.0$ ($p\text{-value} < 0.001$); la 1 lună posttratament – de la $0.5 \pm 0.5 - 10.5 \pm 1.0$ ($p\text{-value} < 0.001 - 0.12$); la 3 luni posttratament - $0.0 \pm 0.1 - 1.8\% \pm 1.9$ ($p\text{-value} < 0.001 - 0,2$), iar indicele de microcirculație (M) atinge valoarea maximă de 11.3 ± 1.4 , ($p\text{-value} = 0.14$), ce confirmă eficiența net-superioară a ozonului medical.
4. Algoritmul optim elaborat v-a contribui esențial la eficientizarea etapizării diagnosticului și tratamentul net-superior a pacienților cu gingivită hipertrofică, totodată v-a preveni apariția recidivelor posttratament și v-a prelungi perioada de remisiune.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Luând în considerare eficacitatea ozonului medical, se recomandă includerea în schema tratamentului complex a gingivitei hipertrofice conform algoritmului stabilit.
2. Monitorizarea în timp a pacienților cu gingivită hipertrofică este recomandată a fi realizată pe perioada a 2 ani posttratament.
3. Pentru menținerea rezultatelor obținute se recomandă motivarea pacientului pentru o igienă satisfăcătoare a cavității orale și vizitele profilactice la medicul specialist.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BRENICI, Olesea. *Clasificări actuale ale gingivitei hipertrofice*. Anale științifice. Ediția a IX-a, volumul 4, Probleme clinico-chirurgicale, Chișinău, 2009, pagina 431-435.
2. CIOBANU, Sergiu. *Tratamentul complex în reabilitarea pacienților cu parodontita marginală cronică*. Chișinău, 2012. 190 p. ISBN 978-9975-9975-0-8.
3. CRĂIȚOIU, S., FLORESCU, M., CRĂIȚOIU, M. Cavitatea orală. Morfologie normală și patologică. Editura Medicală, București, 348 p.
4. DUMITRIU, H., DUMITRIU, S. *Parodontologie*. Editura Viața Medicală Românească, București, 1997, 351 p.
5. DUMITRIU, A.S., PĂUNICĂ, S., GIURGIU, M.C., CUREU, M. *Măriri de volum gingival: clinică și principii de tratament*. București: Editura Didactică și Pedagogică, 2009. 207 p. ISBN: 978-973-30-2464-4.
6. GHICAVÎI, V., NECHIFOR, M., SÂRBU, S. *Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice (Ghid) – Ed. a 3-a, rev. și compl.* Chișinău: S. n., 2014. 624 p. ISBN 978-9975-53-363-8.
7. MUSTEAȚĂ, Olesea. *Diagnosticul și tratamentul gingivitei hipertrofice. Prezentare de caz clinic*. În: *Medicina Stomatologică*. 2020, vol. 2(55), pp. 20-26. ISSN 1857-1328.
8. MUSTEAȚĂ, Olesea, NICOLAU, Gheorghe, CIOBANU, Sergiu. *Evaluarea eficacității ozonoterapiei în tratamentul gingivitei hipertrofice*. În: *Medicina Stomatologică*. 2020, vol. 3(56), pp. 57-61. ISSN 1857-1328.
9. PÎRGARI, A. *Efectul oxigenului activ în forma sa alotropă în tratamentul complex al parodontitelor marginale*: teză de doct. în medicină. Chișinău, 2017. 162 p.
10. POROSENCOVA, T. *Diagnostic timpuriu al parodontitei marginale cronice incipiente și măsuri de prevenție a avansării ei*: teză de doct. în medicină. Chișinău, 2017. 150 p.
11. SÂRBU, S., ȘCERBATIUC, D., GHICAVÎI, V., BACINSCHI, N. *Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice (Ghid)*, Chișinău, 2002, 628 p.
12. SCULEAN, Anton. *Terapie parodontală regenerativă*. București: Q Publishing & Education, 2013. 294 p. ISBN 978-606-93405-0-9.
13. ȘURLIN, Petra. *Parodontologie*. Vol.1, Ediția a 2-a. Craiova: Aius PrintEd, 2011. 140 p. ISBN 978-606-562-162-6. Bibliogr. Vol. 1: ISBN 978-606-562-167-1.
14. ȘURLIN, P., BOGDAN, M., DIACONU, O., POPESCU, M. R., CIOLOCA, D., PITRU, A., RAUTEN, A. M., ȚUCULINA, M. J. *Boala parodontală în contextul patologiei orale*. Craiova: Aius PrintEd, 2014. 110 p. ISBN 978-606-562-461-0.
15. ȘURLIN, Petra, ANDREI, Victoria. *Curs de parodontologie*. Craiova: Editura Medicală Universitară, 2005. 48 p. ISBN 973-7757-87-4.
16. ȚOVARU, Ș., ȚOVARU, M., DEMAROSI, F., MIHAI, L., BOLD, A., GHEORGHE, C. et al. *Medicină și patologie orală. Volumul II*. București: Q Publishing & Education, 2014. 341 p. ISBN 978-606-93405-1-6.
17. ȚOVARU, Ș., ȚOVARU, M., COSTACHE, M., DEMAROSI, F., MIHAI, L. *Medicină și patologie orală. Volumul I*. București: Q Med Publishing, 2012. 259 p. ISBN 978-973-88795-2-2.
18. БАРЕР, Г.М., ЛЕМЕЦКАЯ, Т.И. *Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение*. Москва, 1996, ВУНМЦ, с. 39-44.
19. БЕЗРУКОВ, В.М. *Справочник по стоматологии*. Москва, Медицина, 1998.
20. БОРОВСКИЙ, Е. В., ГРОШИКОВ, М. И., ПАТРИКЕЕВ, В. К., БАРЫШЕВА, Ю. Д., ЛЕМЕЦКАЯ, Т. И. *Терапевтическая стоматология - 3-е издание, переработанное и дополненное*. Москва: Медицина, 1982. 560 с. Б $\frac{4119000000-140}{039(01)-82}$ 16-82.
21. НИКОЛАЕВ, А. И., ЦЕПОВ, Л. М. *Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие – 9-е издание, переработанное и дополненное*. Москва: «МЕДпресс-информ», 2010. 928 с. ISBN 5-98322-642-8.
22. НИКОЛАЕВ, А. И., ЦЕПОВ, Л. М. *Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие – 4-е издание, переработанное и дополненное*. Москва: «МЕДпресс-

- информ», 2005. 547 с. ISBN 5-98322-126-4.
23. ОВРУЦКИЙ, Г.Д., ГОРЯЧЕВ, Н.А., МАЙОРОВ, Ю.Ф. «Клиника терапевтической стоматологии». Казань, 1991, с.115-117.
 24. ПЕККЕР, Р.Я. *Болезни зубов и полости рта*. Москва: Медицина, 1986. 208 с.
 25. ПЕТРУХИН, А.Г. *Локальная гипотермия охлажденным кислородом при лечении хронического катарального и хронического гипертрофического гингивитов*: автореферат дисс. канд. мед. наук. Киев, 1991. 22 с.
 26. САМОЙЛОВ, К.О., ШКУРУПИЙ, В.А., ВЕРЕШАГИНА, Г.Н. *Цитоморфологические аспекты хронического катарального гингивита при дисплазии соединительной ткани*. Новосибирск: НГМА, 2000. 176 с. ISBN 5-85979-054-6.
 27. ХИТРОВ, В. Ю. *Диагностика и лечение хронического воспаления заболеваний пародонта*. Казанский медицинский журнал, 1995, Т.76, №2, с. 141-145.
 28. ЦАРИНСКИЙ, М.М. *Терапевтическая стоматология: учебник для студентов стоматологических факультетов, врачей-интернов и практических врачей*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2008. 508 с. ISBN 978-5-222-12694-3.
 29. ЦАРИНСКИЙ, М.М. *Комплексный метод лечения гипертрофического гингивита. Методические рекомендации*. Краснодар, 1989, 12 с.
 30. ЧЕСТНЫХ, Елена. *Гипертрофический гингивит, вызванный циклоспорином*: дисс. канд. мед. наук. Тверь, 2000. 106 с.
 31. ЧУМАКОВА, Ю.Г., БОРОДЕНКО, Д.И. *Сравнительная оценка антимикробной активности препаратов на основе хлогексидина на микрофлору пародонтальных карманов*. Современная стоматология. №2, 2016. Стр. 33-37.
 32. САМАЧО-ALONSO, F., SALMERON-LOZANO, P., MARTINEZ-BENEYTO, Y. *Effects of photodynamic therapy, 2 % chlorhexidine, triantibiotic mixture, propolis and ozone on root canals experimentally infected with Enterococcus faecalis: an in vitro study*. In: Odontology. 2017 Jul, vol. 105, issue 3, pp. 338-346. Disponibil: doi: 10.1007/s10266-016-0271-4. Epub 2016 Oct 22.
 33. CARRANZA, Fermin A., NEWMAN, Michael G. *Clinical periodontology, 8th edition*. USA: WB Saunders Co, 1996. 782 pages. ISBN-10: 0721667287. ISBN-13: 978-0721667287.
 34. CHAPPLE, Mealey, et al. 2018 Consensus Rept; Trombelli et al. 2018 Case definitions. [https://www.efp.org.\(PDF\)](https://www.efp.org.(PDF))
 35. CHAVAN, Mahesh, SUBRAMANIAM, Arun, JHAVERI, Hiral. *Acute myeloid leukemia: a case report with palatal and lingual gingival alterations*. In: Brazilian Journal of Oral Sciences. January/March 2010, vol. 9, nr. 1, pp. 67-69. ISSN 1677-3225.
 36. CLEREHUGH, Valerie, TUGNAIT, Aradhna, GENCO, Robert J. *Periodontology at a glance*. England, Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. 93 p. ISBN 978-1-4051-2383-9.
 37. CLOCHERET, K., DEKEYSER, C., CARELS, C., WILLEMS, G. *Idiopathic gingival hyperplasia and orthodontic treatment: a case report*. In: J Orthod. 2003 Mar, vol. 30, issue 1, pp. 13-19. Disponibil: Doi: 10.1093/ortho/30.1.13. ISSN 1305-7456.
 38. DIZ DIOS, Pedro, SCULLY, Crispian, PAES DE ALMEIDA, Oslei, BAGAN, Jose V., TAYLOR, Adalberto Mosqueda. *Oral Medicine and Pathology at a Glance. Second edition*. England, Oxford: John Wiley&Sons, 2016. 130 p. ISBN 978-1-119-12134-3. Disponibil: DOI: [10.1111/j.1754-4505.2008.00039.x](https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2008.00039.x)
 39. GUPTA, G., MANSI, B. *Ozone therapy in periodontics*. In: J Med Life. 2012 Feb. 22, vol. 5, issue 1, pp. 59-67. Epub. 2012 Mar. 5.
 40. HJELLE, Sigrun M., FORTHUN, Rakel B., HAALAND, Ingvild et al. *Clinical proteomics of myeloid leukemia. Review*. In: Genome medicine. 2010, vol. 2, issue 41, pp.1-10. Bergen, Norway. ISSN: 1756-994X.
 41. SOAMES, J.V., SOUTHAM, J.C. *Oral pathology. Fourth Edition*. UK: Oxford medical publications. 278 p. ISBN 13: 978-0-19-852794-7. ISBN 10: 978-0-19-852794-2.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE
Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice

ale Dnei **Musteață Olesea**, absolventa doctoratului, Catedra odontologie, parodontologie și patologie orală „Sofia Sîrbu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, publicate la tema tezei de doctor în științe medicale „Particularități morfo-funcționale și de tratament în gingivita hipertrofică”, specialitatea 323.01-Stomatologie

Lucrări științifice

Articole în reviste științifice

1.1. în reviste internaționale din bazele de date Web of Science, Google Scholar și Scopus

- 1.1.1. MUSTEATA, O. Hyperplastic gingivitis in acute leukemias: review of the literature and report of the case. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2013, 48(3), pp. 156-158. ISSN 1584-9244, ISSN-L 1584-9244.
- 1.1.2. MUSTEATA, O. Diagnosis and management of hyperplastic gingivitis in acute leukemias. In: *IKSAD Journal*. 2022, 8(31), pp. 13-17. ISSN 2630-6166.
- 1.1.3. MUSTEATA, O. Treatment options in hyperplastic gingivitis: ozone therapy updates. In: *German International Journal of Modern Science*. 2023, 55, pp. 13-16. ISSN (Print) 2701-8369. ISSN (Online) 2701-8377.

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- categoria B

- 1.2.1. MUSTEAȚĂ, O. Diagnosticul și tratamentul gingivitei hipertrofice. Prezentare de caz clinic. În: *Medicina Stomatologică*. 2020, 2(55), pp. 20-26. ISSN 1857-1328.
- 1.2.2. MUSTEAȚĂ, O. Evaluation of ozone therapy effectiveness in hypertrophic gingivitis treatment. În: *Medicina Stomatologică*. 2020, 3(56), pp. 57-61. ISSN 1857-1328.
- 1.2.3. MUSTEAȚĂ, O., CIOBANU, S. Modificările morfologice ale țesutului gingival în gingivita hipertrofică. În: *Medicina Stomatologică*. 2024, 1(66), pp. 56-57. ISSN 1857-1328.

2. Articole în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 2.1.1. MUSTEATA, O. Ozone Therapy Efficiency in Treatment of Hypertrophic Gingivitis. In: *International Halich Congress on Multidisciplinary Scientific Research. Proceedings*. October 29-30, 2021, Istanbul. Istanbul, Turkey, 2021, pp. 132-137. ISSN 2630-6166. ISBN: 978-625-7464-45-1.

2.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

- 2.2.1. MUSTEATA, V., CIOBANU, V., SIMASCO, D., FINCIUC, V., DUDNIC, C., MUSTEATA, O. Innovation and education for the development and piloting of smart care and healthcare models in the Republic of Moldova. In: *EUSHARE: European economic integration of the Republic of Moldova through EU shared values: education – research – innovation. Conference Proceedings*. 16-17 May, 2022. Chișinău, 2022, pp. 13-19. ISBN 978-9975-165-03-7.

3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 3.1.1. MUSTEATA, O. A case presentation of hyperplastic gingivitis in acute leukemia. In: *Journal of Blood Disorders and Transfusion*. 2013, 4(5), p. 133. ISSN 2155-9864.

- 3.1.2. MUSTEATA, O. Hyperplastic gingivitis in acute leukemia: diagnosis and treatment approaches. In: *Eurasian Oncological Journal*. 2016, supplement, p. 664. ISSN 2309-7485 (Print), 2414-2360 (Online).
- 3.1.3. MUSTEATA, V., CIOBANU, S., MUSTEATA, O., NICOLAU, G. Acute Non-Lymphoblastic Leukemias Presenting with Gingival Hyperplasia: Diagnosis and Management Updates. In: *Blood*. 2023, 142, supplement 1, p. 5860. ISBN 0006-4971.
- 3.1.4. MUSTEATA, O. Hyperplastic gingivitis in non-lymphoblastic acute leukemias: insights into diagnosis and interdisciplinary management. In: *Balkan Medical Union. Abstract book*, June 7-9, 2023, page 69. ISSN 1584-9244.

3.1. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

- 3.2.1. MUSTEAȚĂ, O., NICOLAU, GH., CIOBANU, S. Gingivita hipertrofică: incursiuni în diagnostic și management. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „N. Testemițanu”, În: *Moldovian Journal of Health Science*. Culegere de rezumate. Chișinău, 18-20 octombrie, 2023. Vol.10, 3/2023, p. 720. ISSN 2345-1467.

4. Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

- 4.1. Musteață Olesea, Nicolau Gheorghe. Metodă de determinare a gravității gingivitei hipertrofice. Brevet de invenție MD 1724 Y (BOPI nr. 11/2023).
- 4.2. Musteață Olesea, Nicolau Gheorghe. Fortificarea managementului terapeutic a gingivitei hipertrofice. Certificat cu drept de autor OȘ 7362 din 30.11.2022 (cerere depusă la 23.11.2022 cu nr. 2146 în Registrul AGEPI).
- 4.3. Musteață Olesea, Nicolau Gheorghe. Metodă de determinare a gravității gingivitei hipertrofice. Act de implementare a invenției în procesul științifico-practic nr.1 din 22.01.2024.
- 4.4. Musteață Olesea, Nicolau Gheorghe. Metodă de determinare a gravității gingivitei hipertrofice. Act de implementare a invenției în procesul științifico-didactic nr.2 din 22.01.2024.

5. Participări cu comunicări la forumuri științifice:

5.1. Internaționale

- 5.1.1. Musteață Olesea. Ozone therapy efficiency in treatment of hypertrophic gingivitis. II. INTERNATIONAL HALICH CONGRESS ON MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC RESEARCH. Istanbul, TURKEY, 29-30 October, 2021. Meeting ID: 854 8845 4693. Passcode: 028191.
- 5.1.2. Musteață Olesea. Diagnosis and treatment of hyperplastic gingivitis in acute leukemias. 6TH ASIA PACIFIC INTERNATIONAL MODERN SCIENCES CONGRESS, "LEUKEMIAS". Mata Sundri College for Women, University of Delhi, Delhi, India. December 15-16, 2021. Meeting ID: 83971648548. Passcode: 060606.
- 5.1.3. Musteață Olesea, Ciobanu Sergiu, Cucu Dragoș. Aspecte clinico-morfologice în hipercreșteri gingivale. Congress of Dental Medicine "Impactul tehnologiilor digitale în stomatologia contemporană". Iași, România, 14-16 martie, 2024.

5.2. naționale

- 5.2.1. Musteață Olesea. Metode de diagnostic și tratament al gingivitelor hipertrofice. Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 15-17 octombrie, 2014.
- 5.2.2. Musteață Olesea, Nicolau Gheorghe, Ciobanu Sergiu. Evaluarea eficacității ozonoterapiei în tratamentul gingivitei hipertrofice. *Congresul consacrat*

aniversării a 75-a de la fondarea USMF „N. Testemițanu”. Chișinău, 21-23 octombrie, 2020.

- 5.2.3. Musteață Olesea, Ciobanu Sergiu. Modificări morfologice în gingivita hipertrofică. *Conferința științifică „Actualități în stomatologia multidisciplinară”, dedicată aniversării de 80 de ani a domnului profesor Burlacu Valeriu*. Chișinău, 22 februarie, 2024.

6. Participări cu postere la foruri științifice:

6.1. Naționale

- 6.1.1. Musteață Olesea. Metode de diagnostic și tratament al gingivitelor hipertrofice. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 15-19 octombrie, 2018.
- 6.1.2. Musteață Olesea, Nicolau Gheorghe, Ciobanu Sergiu. Gingivita hipertrofică: incursiuni în diagnostic și management. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 18-20 octombrie, 2023.

LISTA ABREVIERILOR

GH – gingivita hipertrofică	II – indicele igienic
BP – boala parodontală	IDD – indicele depozitului dentar
CO – cavitatea orală	ITD – indicele de tartru dentar
PG – pungă gingivală	ISG – indicele de sângerare gingivală
GC – gingivită catarală	IG – indicele gingival
SNC – sistemul nervos central	IPPG – indicele de prezență a pungilor gingivale
OPG – ortopantomografia	IHG – indicele de hipertrofie
OT – ozonoterapia gingivală	
OM – ozonul medical	
LDF – metoda fluxmetriei cu laser Doppler	
PMC – parodontita marginală cronică	
MO – mucoasa orală	
PPr – pungă parodontală	
GUN – gingivita ulcero-necrotică	
LG – lichidul gingival	
M – indicele de microcirculație	
ALF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine de frecvență joasă	
ACF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine de puls	
AHF – amplitudinea maximă a fluctuațiilor sangvine de frecvență înaltă	
IEM – indicele eficacității microcirculației	
IÎ 95% – interval de încredere	
DS – abaterea standard	
AIQ – abaterea intercuartilă	
OMS – Organizația Mondială a Sănătății	
CHX – digluconat de clorhexidină	
NaOCl – hipoclorit de sodiu	
H₂O₂ – peroxid de hidrogen	
a-PDT – terapia antimicrobiană fotodinamică	
PBM – terapia biofotomodulatoare	

ADNOTARE
Musteață Oleşea
„Particularități morfo-funcționale și de tratament în gingivita hipertrofică”
Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024

Structura tezei: Textul tezei este expus pe 124 pagini de text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 166 surse și 8 anexe. Materialul ilustrativ include 69 figuri, 1 tabel și 1 formulă. Rezultatele tezei au fost publicate în 13 lucrări științifice. Pe baza rezultatelor cercetărilor au fost obținute 1 brevet de invenție, 1 adeverință drept de autor și 2 acte de implementare în practică.

Cuvinte cheie: gingivită hipertrofică, ozon medical, metoda fluxmetriei cu laser Doppler, citologie exfoliativă, histopatologie.

Domeniul de studiu: 323.01 – Stomatologie

Scopul cercetării: Studiul particularităților morfo-funcționale, de diagnostic și tratament complex al gingivitei hipertrofice prin utilizarea ozonului medical.

Obiectivele studiului: Evaluarea particularităților manifestărilor clinice caracteristice gingivitei hipertrofice. Studiarea particularităților morfologice în gingivita hipertrofică în dependență de factorul etiologic. Aprecierea efectului în timp a ozonului medical și utilizarea metodei funcționale de fluxmetrie cu laser Doppler în tratamentul gingivitei hipertrofice. Elaborarea unui algoritm optim în schema tratamentului complex al pacienților cu gingivită hipertrofică.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră a fost utilizat ozonul medical în tratamentul complex al gingivitei hipertrofice, datorită proprietăților antibacteriene și antiinflamatorii cu diminuarea semnelor clinice de edem și hipertrofie gingivală, lichidarea pungilor gingivale și restabilirea țesutului gingival sănătos. În premieră a fost studiată minuțios și elucidată etiologia și patogeneza gingivitei hipertrofice cu evaluarea factorilor favorizanți și determinanți, particularitățile morfologice și funcționale și cele de tratament. În premieră s-a elaborat un algoritm optim în tratamentul complex al pacienților cu gingivită hipertrofică. În premieră pe un lot semnificativ de pacienți cu gingivită hipertrofică s-a realizat evaluarea la distanță a eficacității tratamentului complex cu ozon medical utilizând metoda funcțională de fluxmetrie cu laser Doppler la pacienți cu gingivită hipertrofică.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante: Administrarea locală a ozonului medical în tratamentul complex al gingivitei hipertrofice s-a soldat cu rezultate pozitive, eficiența fiind confirmată prin examenul clinic, paraclinic și funcțional. Astfel este soluționată problema apariției recidivelor în tratamentul gingivitei hipertrofice și prevenirea apariției complicațiilor.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă: Datorită informației acumulate, proprietăților și efectelor descoperite pe care le exercită ozonul medical asupra țesuturilor, acesta s-a confirmat ca opțiune de succes în tratamentul gingivitei hipertrofice obținând rezultate pozitive în dinamică.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele acestei lucrări științifice au fost implementate în cadrul Catedrei de odontologie, parodontologie și patologie orală „Sofia Sîrbu”, USMF „Nicolae Testemițanu” (act nr.2, din 22.01.2024; act nr.1, din 22.01.2024) și Clinica Stomatologică Universitară (act nr.1, din 22.01.2024).

АННОТАЦИЯ

Мустьяцэ Олеся

„Морфо-функциональные особенности при лечении гипертрофического гингивита”
Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинёв,
2024

Структура диссертации: Текст диссертации представлен на 124 основных страницах текста, обработанных на компьютере, и состоит из: списка сокращений, введения, 4 глав, общих выводов, практических рекомендаций, библиографии из 166 источников и 8 приложений. Иллюстративный материал включает 69 рисунков, 1 таблицу и 1 формулу. Результаты диссертации опубликованы в 13 научных работах. По результатам исследований получен 1 патент на изобретение, 1 авторское свидетельство и 2 документа внедрения в практику.

Ключевые слова: гипертрофический гингивит, медицинский озон, лазерная доплерография, эксфолиативная цитология, гистопатология.

Область изучения: 323.01 – стоматология

Цель исследования: Изучение морфо-функциональных особенностей, диагностики и комплексного лечения гипертрофического гингивита с использованием медицинского озона.

Задачи исследования: Оценка особенностей клинических проявлений, характерных для гипертрофического гингивита. Изучение морфологических особенностей при гипертрофическом гингивите в зависимости от этиологического фактора. Оценка влияния медицинского озона и использования функционального метода лазерного доплера при лечении гипертрофического гингивита. Разработка оптимального алгоритма в схему комплексного лечения пациентов с гипертрофическим гингивитом.

Научная новизна и оригинальность: Впервые медицинский озон был использован в комплексном лечении гипертрофического гингивита благодаря антибактериальным и противовоспалительным свойствам с уменьшением клинических признаков отека и гипертрофии десен, ликвидацией десневых карманов и восстановлением здоровой ткани десны. Таким же образом были тщательно изучены и уточнены этиология и патогенез гипертрофического гингивита с оценкой благоприятствующих и определяющих факторов, морфофункциональных и лечебных особенностей. Таким образом, разработан оптимальный алгоритм комплексного лечения больных с гипертрофическим гингивитом. Впервые проведена дистанционная оценка эффективности комплексного лечения медицинским озоном с использованием функционального метода Лазерной доплерографии у больных с гипертрофическим гингивитом.

Полученные результаты которые способствуют решению важной научной задачи: местное применение медицинского озона в комплексном лечении гипертрофического гингивита подтвердило положительные и эффективные результаты путем клинического, параклинического и функционального обследования. Таким образом, решается проблема рецидивов лечения гипертрофического гингивита и профилактики осложнений.

Теоретическая значимость и прикладная ценность: благодаря накопленным сведениям о действии и свойствах медицинского озона на ткани это позволило его успешное использование в лечении гипертрофического гингивита с получением положительных результатов в динамике.

Внедрение научных результатов: результаты научной работы внедрены на кафедре одонтологии, пародонтологии и патологии полости рта «София Сырбу», УМФ «Николае Тестемицану» (акт №2, от 22.01.2024; акт №1 от 22.01.2024) и Университетской стоматологической клиники (акт №1 от 22.01.2024).

ANNOTATION

Musteata Olesea

„Morpho-fuctional and treatment features of hypertrophic gingivitis”

Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2024

Structure of doctoral thesis: The text of the thesis is presented on 124 basic text pages, processed on the computer, consisting of: list of abbreviations, introduction, 4 chapters, general conclusions, practical recommendations, bibliography from 166 sources and 8 appendices. The illustrative material includes 69 figures, 1 table and 1 formula. The results of the thesis were published in 13 scientific works. Based on the research results, 1 invention patent, 1 copyright certificate and 2 acts in practical implementation were obtained.

Key words: hypertrophic gingivitis, medical ozone, laser Doppler flow measurement (LDF), exfoliative cytology, histo-pathology.

Field of study: 323.01 – Dentistry

The purpose of the research: Study of the morpho-functional features, diagnosis and complex treatment of hypertrophic gingivitis using medical ozone.

Objectives of the study: Evaluation of the particularities of the clinical manifestations characteristic of hypertrophic gingivitis. Study of morphological features in hypertrophic gingivitis depending on the etiological factor. Appreciation of the effect of medical ozone and use of the functional method of laser doppler in the treatment of hypertrophic gingivitis. Elaboration of an optimal algorithm in the complex treatment of patients with hypertrophic gingivitis.

Scientific novelty and originality: For the first time, medical ozone was used in the complex treatment of hypertrophic gingivitis, due to antibacterial and anti-inflammatory properties with the reduction of clinical signs of edema and gingival hypertrophy, the eradication of gingival pockets and the restoration of healthy gingival tissue. In the same way, the etiology and pathogenesis of hypertrophic gingivitis was thoroughly studied and elucidated with the evaluation of the favoring and determining factors, the morphological and functional features and those of treatment. Thus, an optimal algorithm in the complex treatment of patients with hypertrophic gingivitis was elaborated. For the first time, the remote evaluation of the effectiveness of the complex treatment with medical ozone has been carried out, using the functional method Laser Doppler flow-metry in patients with hypertrophic gingivitis.

The obtained results contributing to the solution of the important scientific problem: The local administration of medical ozone in the complex treatment of hypertrophic gingivitis led the positive results, and its efficiency was proved by the clinical, paraclinical and functional examinations. Thus, the problem of relapses in hypertrophic gingivitis treatment and prevention of complications has been solved.

Theoretical significance and application value: due to the accumulated information, discovered features and effects of medical ozone on tissues, it has been proved as a successful option in treatment of hypertrophic gingivitis, achieving positive results in dynamics.

Implementation of the scientific results: The results of this scientific work were implemented within the frame of Department of Odontology, Periodontology and Oral Pathology "Sofia Sîrbu", USMF "Nicolae Testemițanu" (act №2, dated 22.01.2024; act №1, dated 22.01.2024) and University Dental Clinic (act №1, dated 22.01.2024).

MUSTEAȚĂ OLESEA

PARTICULARITĂȚI MORFO-FUNCȚIONALE ȘI DE TRATAMENT ÎN GINGIVITA HIPERTROFICĂ

323.01 - STOMATOLOGIE

Aprobat spre tipar: 10.09.2024 Hârtie ofset. Tipar digital. Coli de tipar: 4.0	Formatul hârtiei 60x84 1/6 Tiraj: 100 Comanda nr.: 32
--	---

S.C. TIPOGRAFIA NR.1

MD-2001, mun. Chișinău,

sect. Centru, str. 31 August 1989, 46, ap.(of.) 9,

Tel. +373 69104435, +373 79471245