

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ПИНДУС Тетяна Олексіївна

УДК 616.31-08-039.71:[616.31-002+577.121]

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПАРОДОНТА ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
НАМН України», м. Одеса, директор

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Куцевляк Валентина Федорівна**,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
професор кафедри стоматології, терапевтичної стоматології
- доктор медичних наук, професор **Петрушанко Тетяна Олексіївна**,
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична
стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри
терапевтичної стоматології
- доктор медичних наук, професор **Глазунов Олег Анатолійович**,
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
завідувач кафедри стоматології факультету післядипломної освіти

Захист відбудеться 1 жовтня 2018 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 29 серпня 2018 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. За даними ВООЗ поширеність захворювань пародонту з віком досягає до 100 % і в структурі стоматологічної захворюваності поступається лише карієсу зубів (Пинелис Ю.І. з співавт., 2009; Соколова І.І., Савельєва Н.Н., 2013).

Протягом останніх декількох років вчених привернула проблема вивчення взаємозв'язку метаболічного синдрому (МС) і захворювань пародонту (Ковалева О.Н. с соавт., 2008; Кондаков И.К. с соавт., 2009; Прасол А.С. с соавт., 2013; Романенко И.Г., Крючков Д.Ю., 2011; Ogawa Y. et al., 2009; Morita T. et al., 2010; Timonen P. et al., 2010; Williams A.M. et al., 2014; Choi Y.H. et al., 2014; Watanabe K., Cho Y.D., 2014; Thanakun S. et al., 2016).

Метаболічний синдром, оцінюючи динаміку поширеності якого фахівці ВООЗ назвали «пандемією ХХІ століття», в останні роки привертає все більшу увагу лікарів усього світу, що пов'язано з його широким розповсюдженням: 25-30% в популяції дорослого населення і більшого поширення з віком (Жданов Д.Д., 2007; Звенигородская Л.А., 2007; Боднар П.М., Скрипник Н.В., 2010; Решетняк М.В. с соавт., 2011; Gorbachisky I. et al., 2010; de Sousa S.M. et al., 2016; Hanefeld M. et al., 2016). Частота появи МС продовжує зростати, досягаючи в групі середнього і старшого віку 40-50 % (Amirkalali B. et al., 2015; Villena J.E., 2015).

Ризики, асоційовані з різними метаболічними порушеннями, стали одними з найважливіших тем досліджень в пародонтології.

Серед хворих з метаболічними порушеннями (метаболічний синдром, цукровий діабет та ін.) велике поширення мають запально-деструктивні захворювання пародонтального комплексу. У дослідженнях багатьох авторів відзначається взаємозв'язок патологічного процесу в пародонті з супутніми серцево-судинними захворюваннями, причому найбільш часто пародонтопатії зустрічаються при гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, метаболічному синдромі (Цепов Л.М. с соавт., 2000; Борисенко А.В. з співавт., 2002; Денєга І.С., 2003; Мащенко І.С., 2003; Цепов Л.М., Николаєв А.И., 2003; Горбачева И.А. с соавт., 2004; Григорьян А.С. с соавт., 2004; Лепилин А.В. с соавт., 2004; Пожарицкая М.М. с соавт., 2004; Абдул Гафар, Ентони Р., 2005; Цимбалістов А.В., Робакидзе Н.С., 2005; Гросси Сара Г., 2006; Елизарова В.М. с соавт., 2006; Майбородин И.В. с соавт., 2006; Колесова Н.А. с соавт., 2006; Ярова С.П., Мозгова Н.В., 2006, 2008; Bartold P.M. et al., 2003; Volkman Peter - Naugen, 2003). При цьому МС лежить в основі порушень вуглеводного обміну, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії (АГ), що мають в даний час характер епідемії. Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як вік хворих, ступінь тяжкості захворювань, проведена терапія. Виходячи з цього, актуальним і необхідним слід визнати вивчення особливостей клінічного прояву пародонтиту у початковій стадії

розвитку МС для своєчасного і успішного проведення патогенетичної терапії та профілактики ускладнень в порожнині рота.

Одними з чинників, що впливають на розвиток МС, є генетичні чинники. Визначено ряд генів, що пов'язані з підвищеною вірогідністю розвитку МС або обумовлюють знижену толерантність до харчового навантаження (Larder R. et al., 2014; Morelli A. et al., 2016; Ziki M.D., Mani A., 2016).

У формуванні МС відіграє роль гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і симпатоадреналових реакцій, які посилюють інсуліно-резистентність і знижують вироблення адипонектину (Hsueh W.A., Bruemmer D., 2004; Psaty V.M., Furberg C.D., 2007).

У ході накопичення знань відбувається розширення поняття «МС». Крім порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, в критерії МС включають гіпертрофію міокарда, гіперурикемію, підвищення концентрації фібриногену в крові, мікроальбумінурію, підвищення адгезивної та агрегаційної здатності тромбоцитів, дисфункцію ендотелію, збільшення активності білків гострої фази, активності інгібіторів тканинного активатора плазміногену, підвищення тонуусу симпатичної нервової системи, порушення продукції регуляторних пептидів адіпоцитарного походження – ліпокінів (Зайчик А.Ш. с соавт., 2007).

Основні прояви МС, зокрема хронічний тривалий персистуючий запальний синдром, інсулінорезистентність, ангіопатії, атеросклероз судин і хронічні захворювання пародонту, мають подібні патогенетичні механізми та взаємообтяжуючий вплив. З урахуванням цього логічним є проведення експериментальних та клінічних досліджень в галузі можливого взаємозв'язку компонентів МС і захворювань пародонту.

Існує велика кількість інформації щодо можливих проявів МС, але до теперішнього часу відсутня загальноприйнята доведена концепція його патогенезу (Бутрова С.А., 2001; Чазова І.Е., Мичко В.В., 2002).

Виходячи із аналізу даних літератури, часто суперечливих, вважаємо необхідним розробку власної патогенетично обґрунтованої концепції стоматологічного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП) на фоні метаболічного синдрому.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України»: «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами» (ДР № 0113U000532); «Удосконалити профілактику та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та ендокринною патологією» (ДР № 0110U000271).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було підвищення ефективності лікування та профілактики ускладнень захворювань пародонту при метаболічному синдромі за рахунок оптимізації діагностики, уточнення

пускового механізму каскаду порушень та патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, який включає препарати протизапальної, детоксикантної дії, що знижують холестерин, регулюють ліпідний обмін та покращують обмін речовин.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити частоту та структуру стоматологічних захворювань у пацієнтів з метаболічним синдромом.

2. Провести молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) й дати оцінку генетичних порушень жирового, вуглеводного обміну та ендотелію судин у пацієнтів з метаболічним синдромом.

3. Провести епігенетичні дослідження на тканинах пародонту та сироватці крові за допомогою метилювання для оцінки вродженого імунітету у пацієнтів з метаболічним синдромом.

4. Оцінити в ротовій рідині пацієнтів з метаболічним синдромом біохімічні маркери запалення, переокисного окислення ліпідів, мікробіоценозу, неспецифічної резистентності, жирового обміну (тригліцериди) та антиоксидантної системи.

5. Експериментально на різних моделях метаболічного синдрому оцінити вплив МС на біохімічні показники тканин пародонту (включаючи кісткові тканини), сироватки крові, печінки, а також ефективність лікувально-профілактичного комплексу та його складових.

6. Провести морфологічні дослідження впливу моделювання МС у щурів на стан тканин пародонту та його мікрокапілярного русла, а також оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів.

7. Провести клінічну оцінку ефективності розроблених для пацієнтів з ХГП і МС лікувально-профілактичних заходів.

8. Оцінити біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з МС у процесі профілактики та лікування захворювань пародонту.

9. Провести корекцію, за допомогою розробленого ЛПК, функціонального стану прозапальних генів в тканинах ясен пацієнтів при ХГП на фоні МС.

10. Провести у пацієнтів з ХГП і МС клініко-лабораторну оцінку впливу лікувально-профілактичних заходів на жировий обмін в організмі, кістковий метаболізм, функціональний стан мікрокапілярного русла, бар'єрну проникність слизової ясен та ступінь запалення в них.

Об'єкт дослідження – захворювання пародонту на тлі метаболічного синдрому.

Предмет дослідження – комплексне лікування і профілактика ускладнень захворювань пародонту при метаболічному синдромі.

Методи дослідження: епідеміологічні – для оцінки структури та поширеності стоматологічних захворювань у пацієнтів з метаболічним синдромом; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії препаратів на моделі метаболічного синдрому; клінічні – для вивчення

ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведена оцінка стоматологічного статусу пацієнтів із ХГП на тлі МС в порівнянні з середніми показниками по Україні вперше показала істотні відмінності у них тяжкості та структури уражень порожнини рота (РМА,% – в 1,34 рази, проба Ш-П – в 1,4 рази, кровоточивість – в 1,54 рази, глибина зондування пародонтального карману – в 2,18 рази, втрата епітеліального прикріплення – в 1,48 раз, ускладнений карієс – в 1,64 рази, індекси гігієни Silness-Loe і Stallard – в 1,36 і 1,52 рази відповідно) та необхідність вивчення механізмів каскаду порушень в тканинах пародонту при цьому.

Вперше за результатами молекулярно-генетичних досліджень, проведених на клітинах букального епітелію пацієнтів із ХГП та МС, запропоновано комплекс генетичних маркерів (PPARGC1A, FTO, PAI-1) для оцінки прогнозу порушень жирового, вуглеводного обміну та ендотелію судин, що дозволяє підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів при лікуванні ХГП на тлі МС (гетерозиготи і мутації цих генів становили відповідно 89,3%, 68% і 96,3%).

Вперше показано, що вміст у тканинах ясен пацієнтів з ХГП та МС метильованої ДНК гена IFN γ ($62,1\% \pm 4,1\%$) і гена TLR2 ($3,7\% \pm 1,5\%$) в 1,26 рази і в 1,4 рази відповідно менший, ніж в тканинах пародонту без патології МС ($78,3\% \pm 3,2\%$ і $5,2\% \pm 1,7\%$ відповідно), що свідчить про посилення генетично детермінованого хронічного запального процесу в пародонті і зниження протизапальних можливостей організму при наявності соматичної МС.

Вперше показано, що в нестимульованій слині пацієнтів з МС та ХГП II-III ступеня тяжкості вміст прозапальних цитокінів IL-1 β і IL-2 в 2,1 рази і 3,94 рази відповідно перевищує цей показник при ХГП поч.-I ступеня тяжкості, а цитокінів IL-8 і IL-12 - відповідно в 1,78 рази і в 1,54 рази, що дозволяє використовувати їх як маркери прогнозу появи хронічного пародонтиту та його прогресування при МС.

Вперше показано, що вміст метильованої ДНК в гені TLR-2 у пацієнтів при наявності соматичної патології МС в тканинах пародонту був в 1,4 рази, а в крові – 1,17 рази менший, ніж при відсутності цієї соматичної патології, що свідчить про додаткове зниження при наявності МС протизапальних можливостей організму, і це слід враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Вперше у пацієнтів з ХГП на фоні МС епігенетично в тканинах ясен вивчено функціональний стан прозапальних цитокінів IFN γ і IL-6 (жировий і вуглеводний обмін) і показана можливість керувати при цьому за допомогою лікувально-профілактичних заходів їх експресією і вмістом метильованої ДНК, тобто їх функціональним станом.

Вперше показано, що у пацієнтів в ротовій рідині з ХГП I-II ступеня на тлі МС показники вмісту тригліцеридів ($0,23 \pm 0,03$ ммоль/л), холестерину ($0,28 \pm 0,03$ ммоль/л), глюкози ($1,17 \pm 0,12$ ммоль/л), а також активність уреаз ($0,41$

$\pm 0,06$ мк-кат/л), лізоциму (74 ± 9 од/л), еластази ($4,27 \pm 0,45$ мк-кат/л), ступеня дисбіозу ($10,25 \pm 1,32$), значно відрізнялися від норми, що необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Вперше експериментально на різних моделях МС показано, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс та його складові ефективно знижували у щурів вісцеральне ожиріння, число і глибину каріозних уражень, активність в кісткових тканинах кислій фосфатази (КФ), в сироватці крові вміст тригліцеридів, холестерину, глюкози, сечової кислоти, малонового діальдегіду (МДА), активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), уреазу, і підвищували в кісткових тканинах вміст фосфору, загального оксипроліну, глюкозаміногліканів (ГАГ), активність каталази, лужної фосфатази (ЛФ), глутатіон-пероксидази (ГПО), в сироватці крові вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), а в яснах – вміст загального оксипроліну, гіалуронової кислоти, активність каталази і ГПО, лізоциму. Крім того, лікувально-профілактичний комплекс знижував морфологічні патологічні зміни в тканинах пародонту, в мікроциркуляторному руслі і в кістковій тканині тварин. Отримані результати дають підставу використовувати запропонований лікувально-профілактичний комплекс препаратів в клінічній практиці у пацієнтів при патології в тканинах пародонту на фоні МС.

Показано, що розроблений патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс дозволив при ХГП на фоні МС в основній групі пацієнтів через рік спостережень поліпшити стоматологічний статус (знизилися: індекс РМА% – в 7,3 рази, індекс кровоточивості – в 2,5 рази, проба Шиллера-Писарева (Ш-П) – в 8,4 рази, індекси гігієни Silness-Loe і Stallard – в 2,6 рази), біохімічні показники ротової рідини (знизилися: активність уреазу – в 4 рази, еластази – в 4,7 рази, ступінь дисбіозу – в 6,2 рази, підвищилася активність лізоциму – в 1,6 рази), функціональний стан мікрокапілярного русла в тканинах пародонту (зникло спазмування капілярів при жувальному навантаженні), бар'єрний захист слизової ясен (на 20% зменшилося профарбовування ясен розчином Ш-П), а також функціональний стан прозапальних генів IFN γ і IL-6 (вміст метильованої ДНК IFN γ збільшилася в 1,63 рази, IL-6 – в 1,12 рази), зменшити показники галітозу в порожнині рота в 1,87 рази).

Вперше денситометричними дослідженнями доведено, що при ХГП і МС найбільшої зміни зазнає архітектоніка кісткових тканин (BUA на 47% нижче норми), а не їх мінералізація (SOS на 1,8% нижче норми), і що під дією ЛПК також структура кісткових тканин в цьому випадку зазнає найбільших змін (BUA збільшився на 22,7%, SOS – на 1,5%, BQI – індекс якості кістки – на 19,5%).

Використані при діагностиці показники стоматологічного статусу, генетичні, епігенетичні, біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, кісткових тканин, тканин пародонту та показників жирового обміну в організмі пацієнтів при поєднанні ХГП і МС дозволили уточнити механізми порушень

при цьому і спрямувати лікувально-профілактичні заходи на найбільш уразливі ланки патологічного процесу при ХГП.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена патогенетично обґрунтована схема лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з метаболічним синдромом дозволяє істотно підвищити ефективність лікування захворювань пародонту та профілактики ускладнень при цьому.

Досліджені генетичні, епігенетичні, біохімічні та біофізичні показники тканин пародонту, крові та ротової рідини можуть бути використані в якості чутливих інформативних біомаркерів для діагностики та підвищення ефективності лікування патологічних уражень тканин пародонту при метаболічному синдромі.

Результати дослідження включені в навчальний процес стоматологічного факультету ТзОВ «Львівський медичний інститут», кафедри терапевтичної стоматології ОНМедУ, кафедри терапевтичної стоматології ДВНЗ «УНУ», кафедри хірургічної стоматології, імпланталогії та пародонтології ДЗ «ДМА МОЗ України» та впроваджені в клінічну практику консультативно-поліклінічного відділу ДУ «ІСЦЛХ НАМН», м. Одеса, відділення терапевтичної стоматології №1 Стоматологічного центру ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2-го терапевтичного відділення комунальної 5-ї стоматологічної поліклініки м. Львів, стоматологічного відділення Медичного центру ДЗ «ДМА МОЗ України», стоматологічного відділення Медичного коледжу «Монада», ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка м. Ужгород та КУ «Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням. Автором самостійно визначено напрямки роботи, сформульовано мету та завдання досліджень, проведено інформаційно-патентний пошук, відібрана і проаналізована наукова література за темою дисертації, самостійно проведені всі клінічні дослідження, узагальнені та проаналізовані отримані результати, проведена їх статистична обробка, написана та оформлена дисертація, сформульовані основні висновки і положення наукової новизни.

Експериментальні, молекулярно-генетичні та епігенетичні, морфологічні, біохімічні та біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками лабораторії біохімії, сектору експериментальної патології, сектору біофізики та функціональної діагностики ДУ «ІСЦЛХ НАМН України», лабораторії генетики Одеського національного медичного університету, лабораторії «Гермедтех» м. Одеси, лабораторії морфології Харківського національного медичного університету..

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (Дніпро, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (Одеса, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука

та практика ХХІ століття» (Київ, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2018) міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (Львів, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети розвитку медичних наук в ХХІ столітті» (Одеса, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (Львів, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 28 наукових робіт, з них 20 статей (10 статей – у наукових фахових виданнях України, 10 статей – у наукових виданнях інших країн), 8 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 264 сторінках друкованого тексту, містить 43 таблиці, 14 рисунків і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (380 джерел, із них 235 написано латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Обґрунтуванням мети роботи була висока поширеність і труднощі профілактики та лікування захворювань пародонта при такій соматичній патології як МС, що відрізняється різними пусковими механізмами каскаду порушень (жирового і вуглеводного обміну, стану ендотелію судин). Розробка лікувально-профілактичних заходів при цьому вимагає вивчення генетичних передумов цих порушень (оцінка вродженого імунітету, запалення, стану остеогенезу), можливості епігенетичної їх корекції, оцінки біохімічних маркерів запалення, мікробіоценозу, неспецифічної резистентності, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також експериментальних досліджень на тваринах при моделюванні МС. На підставі експериментальних, клінічних та клініко-лабораторних досліджень було необхідно розробити ефективну, патогенетично обґрунтовану схему профілактики та лікування захворювань пародонту на фоні метаболічного синдрому.

Матеріали та методи досліджень. У дослідженнях брало участь 98 пацієнтів із ХГП та МС м. Львова віком 30-50 років і 28 чоловік без патології МС. При цьому оцінювалися поширеність та інтенсивність основних стоматологічних захворювань, стоматологічний статус (тверді тканини зубів, тканини пародонту і рівень гігієни порожнини рота), стан кісткового метаболізму (денситометрія), проникність слизової ясен і функціональний стан її мікрокапілярного русла (спектроколориметрія). Крім того, були проведені молекулярно-генетичні та епігенетичні дослідження у пацієнтів для оцінки

схильності до даної поєднаної патології і можливості епігенетичної корекції експресії відповідних генів (38 осіб), оцінка показників жирового обміну в організмі (електроімпедансометрія), біохімічних показників ротової рідини, стану галітозу в ротовій порожнині, загальних показників здоров'я (зріст, вага, об'єм талії і стегон, тиск, спірометрія і динамометрія, біоімпедансний аналіз складу тіла).

У поглиблених дослідженнях брали участь 53 відібраних пацієнти із ХГП поч.-І і II-III ступеня тяжкості і з діагнозом МС, з порушенням, в основному, жирового обміну і стану ендотелію судин, стосовно яких проводилися клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексної профілактики і лікування захворювань тканин пародонту (28 осіб – основна група, 25 осіб – група порівняння).

Група порівняння отримувала тільки базову терапію (санація порожнини рота і професійна гігієна). Основна група пацієнтів додатково до базової терапії отримувала розроблений лікувально-профілактичний комплекс (табл. 1)

Таблиця 1

Лікувально-профілактичний комплекс при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому

| Використані препарати | Дозування | Терміни застосування | Механізм дії |
|------------------------------|---|----------------------|---|
| «Хлорофілін» (таблетки) | 1 табл. 3 р. на день (0,8г) | 7 днів | антибактеріальний, антисептичний, протизапальний, знижує холестерин, зменшує проникність судин |
| «Лактусан» (сироп) | 2 ч.л. 2р. на день | 10 днів | пребіотик – нормалізує обмін речовин, мікрофлору кишківника, посилює імунітет і резистентність організму |
| «Оксифіт мап» | 5 кап. 1 ст.л. води, 2 р. на день під час їжі | 1 місяць | регулює ліпідний обмін, забезпечує тканини киснем, покращує обмін речовини та кровообіг, виводить токсини із організму |
| «Сірка актив» | 1 табл. 3р. на день під час їжі | 1 місяць | протизапальний, мікроелемент із вітамінами В, D, Е – покращує циркуляцію крові, нормалізує жировий обмін, засвоєння жирів та білків |
| «Квертулідон» (гель) | аплікації на ніч | 1 місяць | підвищує місцеву специфічну резистентність |
| «Цикорій» (еліксир) | 1 ч.л. на ¼ склянки води | 1 місяць | регулює мікробіоценоз |
| «Lacalut флора»(зубна паста) | вранці | впродовж 1 року | усуває явища галітозу, має протизапальну і антибактеріальну дію |
| «Імідж» (зубна паста) | ввечері | –”– | ефект мікронного очищення |

Примітка. Лікувально-профілактичні заходи повторювались 2 рази на рік.

При обстеженнях пацієнтів із захворюваннями пародонта і МС для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПВз, КПВп та їх

структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс). Для оцінки стану тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА%, пробу Шиллера-Писарева (Ш-П), індекс кровоточивості ясен (індекс Mulleman), глибину пародонтального карману за допомогою системи «Флорида-Проуб» із програмним забезпеченням для Windows 2000 і XP, поширеність зубного каменю. Для оцінки рівня гігієни порожнини рота використовувалися індекси Silness-Loe і Stallard (Хоменко Л.О. з співавт., 2014). У групах поглибленого дослідження пацієнтів з ХГП і МС оцінка ефективності комплексної профілактики і лікування тканин пародонту проводилася в початковому стані, через 6 місяців, 12 місяців і 24 місяці.

На першому етапі експериментальних досліджень МС моделювався за допомогою дієти, близької до дієти людини, з високим вмістом жирів і вуглеводів (щур-самці віком 1,5-2-х місяців, 7 особин, в раціоні – 20% нутряного свинячого жиру, замість питної води – 10% розчин фруктози *ad libitum*). Щури інтактною групи (7 особин) отримували стандартний раціон віварію. Тривалість досліду склала 70 днів. У тканинах пародонта і сироватці крові щурів визначали уніфікованими методами, використовуючи комерційні набори реактивів виробництва DAC-SpectroMed (Молдова), Felicite (Україна), Biolatest (Чехія), такі біохімічні показники: вміст тригліцеридів, загального холестерину (ХС), ХС в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ), глюкози, сечової кислоти, фосфору, магнію, сіалових кислот, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартат-нотрансферази (АсАТ), лужної і кислотої фосфатази. Рівень процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) тіобарбітуровим методом (Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К., 1991). Стан фізіологічної антиоксидантної системи (ФАС) оцінювали за активністю глутатіон-пероксидази (ГПО) (Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., 2007) і каталази (Левицький А.П. з співавт., 2010). Активність еластази визначали методом Левицького А.П. з співавт. (2010).

На другому етапі експерименту на фоні високожирової та вуглеводної моделі МС, описаної вище, було проведено дослідження впливу вітамінно-мінерального комплексу «Сірка актив» на тканини пародонту та кров тварин. Об'єктами біохімічних досліджень були сироватка крові, надосадова рідина гомогенатів СОПР (25 мг/мл) та кістки альвеолярного відростка (50 мг/мл). У сироватці крові і тканинах порожнини рота щурів визначали, використовуючи зазначені вище уніфіковані методи з комерційними наборами реактивів, вміст тригліцеридів, холестерину (ХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), глюкози, сечової кислоти, сіалових кислот, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), а також глутатіон-пероксидази (ГПО) (Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю.В., 2007), каталази (Левицький А.П. з співавт., 2010), кислотої фосфатази (КФ) і вміст малонового діальдегіду (МДА) (Левицький А.П. з співавт., 2003). У кістковій тканині альвеолярного відростка визначали вміст кальцію, фосфору (Шнайдер С.А., Левицький А. П., 2017),

глікозаміногліканів і оксипроліну (Левицький А.П. з співавт., 2010). Тривалість експерименту склала також 70 днів.

На третьому етапі експерименту (21 білий щур 1,5-2-х місяців, тривалість експерименту – 100 днів) моделювався місцевий локальний патогенний вплив на тканини пародонту за допомогою щоденного нанесення ціакрінового клею МК-2 на фоні дефіциту антиоксидантного раціону харчування (напівсинтетичний безантиоксидантний раціон – відсутні ліпідні і гідрофільні антиоксиданти). Об'єктами біохімічних досліджень були сироватка крові, печінка, СОПР та кістка альвеолярного відростка тварин. Рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом ацілгідроперекису (АГП), сумарною фракцією ліпопротеїдів (ЛП) і малонового діальдегіду (МДА). Оцінювали також активність таких антиоксидантних ферментів, як глутатіон-редуктаза (ГР) і глутатіон-пероксидаза (ГПО) (Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю.В., 2007).

На четвертому етапі експерименту при перевірці ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу при більш жорсткій моделі МС було використано 24 самки щурів віком 11 місяців. Інтактна група тварин (8 особин) отримувала стандартний раціон віварію. МС в цьому експерименті (8 тварин) відтворювали за допомогою трьох чинників: високожирового раціону (ВЖР), дисбіозу та імунодефіциту. ВЖР включав додатково до стандартного раціону 15% пальмової олії. Дисбіоз викликали шляхом введення в питну воду щурів перші 5 днів лінкоміцину 60 мг/кг. Імунодефіцит відтворювали за допомогою внутрішньочеревного введення цитостатику циклофосфана 21 мг/кг 1 раз на 7 днів. Тварини 3-ї групи отримували на фоні моделювання МС профілактичний комплекс, який щодня вводили щурам per os через тиждень після початку експерименту (хлорофілін – 300 мг/кг, «Лактусан» – 2 мл/кг, «Оксифіт мап» – 1 крапля/кг, «Сірка актив» – 70 мг/кг). Місцево на ясна щурам щодня наносили гель «Квертулін» по 0,2 мл/щура. Тривалість експерименту становила 38 днів. На нижній щелепі щурів проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка (Воскресенський О.Н. з співавт., 2002), а потім в гомогенатах кісткових тканин (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної і кислої фосфатаз, вміст білка і кальцію (Левицький А.П. з співавт., 2005). У сироватці крові визначали рівень тригліцеридів, загального холестерину (Горячковський А.М., 2005), МДА (Левицький А.П. з співавт., 2003), активність ЛФ, АЛТ (Горячковський А.М., 2005), уреазу (Левицький А.П. з співавт., 2007), лізоциму (Левицький А.П. з співавт., 2007), каталази і еластази (Левицький А.П. з співавт., 2010). У гомогенатах печінки (50 мг / мл 0,05 М трис-НСІ рН 7,6) аналізували рівень тригліцеридів, загального холестерину (Горячковський А.М., 2005), МДА (Левицький А.П. з співавт., 2010), активність ЛФ, уреазу (Левицький А.П. з співавт., 2007), лізоциму (Левицький А.П. з співавт., 2007), каталази та еластази (Левицький А.П. з співавт., 2010). У гомогенатах ясен щурів (20 мг/кг 0,05 М трис-НСІ рН 7,6) проводили визначення вмісту МДА (Левицький А.П. з співавт., 2010) і гіалуронової кислоти (Асатіані В.С., 1965), а

також активності уреазі (Левицький А.П. з співавт., 2007), лізоциму (Левицький А.П. з співавт., 2007), каталази і еластази (Левицький А.П. з співавт., 2010).

При морфологічних дослідженнях оцінювалися структурні зміни в пульпі зубів, кістковій тканині альвеолярних відростків, тканинах пародонта та його мікрокапілярного русла. Мікропрепарати вивчали на мікроскопі "Olympus BX-41" з подальшою обробкою за програмою "Olympus DP-soft version 3.2", за допомогою якої проводили морфометричне дослідження. Отримані дані оброблялися методом математичної статистики.

Біохімічними методами в ротовій рідині пацієнтів з ХГП і МС на різних етапах спостереження оцінювалися вміст тригліцеридів, холестерину, глюкози (Горячковський А.М., 2005), активність уреазі, лізоциму (Левицький А.П. з співавт., 2007), індекс ступеня дисбіозу (СД) (Бельская Л.В., Сарф Е.А., 2013) та активність еластази (Левицький А.П. з співавт., 2010).

Алельні варіанти генів [PPARGC1A (Gly482Ser, A / G), PPAR δ (T294C), PPAR γ (Pro12Ala), PAI (5G / 4G), LPL Ser447Ter C / G, FTO (T / A) SNP rs9939609] пацієнтів з ХГП і МС оцінювалися методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на клітинах букального епітелію (КБЕ). Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох епендорфах для нормального і мутантного варіанту гена в 20 мкл буферного розчину (фірма «Литех», Росія) та 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (фірма «Литех», Росія), 100-150 нг ДНК. Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad), початкова денатурація протягом 5 хв при 94 °С, елонгація 40 сек 72 °С, 35 циклів.

Епігенетичні дослідження проводилися на різних етапах спостереження в слині, крові і тканинах ясен пацієнтів з ХГП і МС. При цьому оцінювався функціональний стан генів, пов'язаних із запальними процесами в тканинах пародонта при наявності і відсутності соматичної патології МС (IFN γ , TLR2, IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12, IL-6), і можливість регуляції експресії (функціонального стану) генів за допомогою розробленого лікувально-профілактичного комплексу. Бісульфітну обробку виділеної ДНК проводили за допомогою набору EpiTest Plus Bisulfite Kits (Qiagen). Ампліфікацію ДНК проводили з використанням набору Qiagen, за програмою: 95⁰С – 15 хв .; 95⁰С – 30 сек, відпал праймерів – 30 сек., елонгація 72⁰С – 10 хв. Піросеквенціювання проводили з використанням наборів PyroMark Gold Q24 reagent (Qiagen) на приладі PyroMark Q24. Вміст метильованої ДНК в пробі оцінювали за допомогою програми PyroMark CpG software 2.01. Для аналізу експресії генів використовувався набір Human Periodontal Diseases array C1 (Cat N ААН-PPD-1, RayBiotech). Облік реакції здійснювали на системі відеодокументації із високочутливою камерою для детекції люмінесценції. Нормалізація даних проводилася за допомогою доданої до набору програми. Розрахунок умовної концентрації IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12 здійснювали за формулою: $X(Ny) = X(y) \cdot P1 / P(y)$, де P1 – середня щільність сигналу позитивних плям управління в еталонному масиві, P(y) – середня щільність сигналу позитивних плям

управління в масиві «у», $X(y) = X(Ny)$ – нормалізована інтенсивність сигналу для плями «X» в масиві «у».

Використаний у роботі спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення слизової ясен у пацієнтів з ХГП і МС заснований на зміні проникності і профарбовування слизової ясен розчином Ш-П, що фіксується в оптичних і колірних параметрах слизової ясен кількісно за допомогою автоматичного спектроколориметра типу «Пульсар», адаптованого для стоматологічних цілей (Деньга О.В., 2009). Крім того проводилася спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен (Деньга О.В., 2010) пацієнтів з ХГП і МС, що заснована на зміні кровонаповнення капілярів після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження і, як наслідок, зміні спектра відбиття яснами світла видимого діапазону.

Для визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з ХГП і МС застосовували ультразвукову денситометрію на п'ятковій кістці за допомогою ультразвукового денситометра Osteo Syst SONOST 2000 (Корея). При цьому визначали такі показники: SOS – швидкість поширення ультразвуку через кістку (м/с), детермінується еластичністю і щільністю кістки; BUA – широкосмугове загасання ультразвуку через кістку (дБ/МГц), характеризує зниження інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення, є відображенням не тільки щільності кістки, але і кількості, розмірів і просторової орієнтації трабекул кісткової тканини, тобто архітекtonіки кістки; BQI – індекс якості кістки (%), розраховується програмно на основі показників SOS і BUA. Денситометричні дослідження проводили при первинному обстеженні пацієнтів і через рік спостережень.

Оцінка показників жирового обміну у пацієнтів з ХГП і МС проводилася за допомогою біоімпедансних аналізаторів компонентного складу тіла ABC-01 «Медасс» (Росія) (Николаев Д.В., 2009) і OMRON BF511 (Японія). При цьому оцінювалися індекс маси тіла, жирова маса тіла, відсоток жирової маси тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру в організмі.

Визначення кількості сірковмісних сполук, що видихається у пацієнтів з ХГП і МС (галітоз), проводилося за допомогою приладу «Breath meter SBM-1C» (Німеччина).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 6.1 та STATISTICA 10.0.

Результати досліджень та їх обговорення. На етапі попереднього дослідження були вивчені поширеність і структура основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з діагнозом «МС» (126 осіб) віком 30-55 років і для порівняння у 28 осіб того ж віку без соматичної патології МС.

Показники твердих тканин зубів, тканин пародонта, рівня гігієни порожнини рота у пацієнтів з МС істотно залежали від ступеня тяжкості ураження тканин пародонта. Так, при ГП II-III ступеня тяжкості на фоні МС індекси КПВз, РМА%, кровоточивості, проби Шиллера-Писарева, показник зубного каменю і індекси гігієни порожнини рота Silness-Loe і Stallard були

гіршими, ніж при хронічному катаральному гінгівіті відповідно в 2 рази, в 3,5 рази, в 4 рази, в 2 рази, більш ніж в 3 рази і в 2 рази. Індекс рецесії ясен при ГП був більшими, ніж при гінгівіті в кілька десятків разів, глибина пародонтальної кишені – майже в 6 разів, показники стану фуркації і втрати епітеліального прикріплення в групі пацієнтів з ХГП також були значно гіршими.

Порівняльна оцінка стану твердих тканин зубів у пацієнтів з МС і пацієнтів без цієї соматичної патології показала значне перевищення в групі МС таких показників як «карієс» і «ускладнення» (в 1,54 і 1,64 рази відповідно).

При зіставленні середніх значень пародонтальних індексів і індексів гігієни у пацієнтів з МС, пацієнтів без соматичної патології і середніх показників по Україні видно, що поширеність запалення (РМА%) у пацієнтів з метаболічним синдромом на 15,2% була вищою, ніж у пацієнтів групи порівняння і на 8% вище, ніж в середньому по Україні. Індекс кровоточивості був вищими при МС відповідно в 1,44 рази і в 1,23 рази. Глибина пародонтальних кишень у пацієнтів з МС була вищою в 2,12 рази, індекс зубного каменю – на 10,2%, ніж у пацієнтів без МС.

Індекс Silness-Loe у пацієнтів з МС був вищим в 1,5 рази ніж у пацієнтів без МС і в 1,36 разів вищим, ніж в середньому по Україні. Індекс Stallard при МС відрізнявся в 1,7 рази від даних у пацієнтів без МС і в 1,52 рази від середніх даних по Україні.

Отримані результати оцінки стоматологічного статусу пацієнтів з МС свідчать про істотний негативний вплив цієї соматички на стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівень гігієни порожнини рота пацієнтів з порушеним пародонтогенезом, показники яких перевищують середні значення їх по Україні та погіршуються з віком.

Оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з МС і ГП показала перевищення у них в порівнянні з нормою вмісту тригліцеридів майже в 3 рази, холестерину – в 1,5 рази і глюкози – в 2,7 рази. В даному випадку важливе пародонтитопатогенне значення має високий рівень глюкози, надлишкові кількості якої як в крові, так і в ротовій рідині є наслідком порушень при МС. Також у них значно перевищували норму активність уреаз (фермент, що виробляється умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою) – в 4,5 рази, ступінь дисбіозу (відображає порушення в системі «антимікробний захист і патогенна мікробіота» ротової порожнини) – в 9 разів, активність еластази (нейтрофільного походження, що вказує на ступінь запалення) – в 6 разів і більш ніж в 2 рази була нижчою від норми активність лізоциму (основного фактора антимікробного захисту порожнини рота).

Результати біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів з ХГП і МС показників глюкозного і жирового обміну, а також активності ферментів, що характеризують ступінь антимікробного захисту і рівень бактеріальної контамінації в порожнині рота, свідчать про істотний негативний вплив поєднаної патології на ці показники.

Оцінка порушень у генах жирового обміну і запалення у пацієнтів з ХГП і МС довела, що в багатофункціональному гені PPARGC1A (регуляція генів, пов'язаних з акумуляцією жиру і чутливістю до інсуліну) порушення становили 89,3%, при цьому мутації відзначені у пацієнтів 42,9 %, а гетерозиготи 46,4%. У гені PPARD (найбільш висока експресія спостерігається в тих тканинах, які беруть участь у метаболізмі ліпідів) порушення спостерігалися в 67,9% випадків, при чому, мутації становили 53,6%, а гетерозиготи 14,3%. У гені FTO (пов'язаний з жировою масою і ожирінням) спостерігалось 67,9% порушень, з них мутації становили 53,6%, а гетерозиготи 14,3%. У гені PAI-1 (маркер запалення і тромбоцитоутворення) в нашому випадку спостерігалось 96,3% порушень (64,3% – мутацій, 32% – гетерозигот). В генах LPL (обмін речовин, енергетичний баланс) і PPARGC1B (кодування білка PGC1-beta, регулює обмін речовин) порушення були відповідно в 17,9% і 11%.

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів в разі ГП в поєднанні з МС з обраних 5 генетичних маркерів, пов'язаних з жировим обміном в організмі, найбільші порушення спостерігалися в генах PPARGC1A і FTO, які ми пропонуємо використовувати як найбільш репрезентативні при даній поєднаній патології. В якості маркера запалення і тромбоцитоутворення при поєднанні ГП та МС у пацієнтів, ми пропонуємо використовувати маркер PAI-1, в якому спостерігалось практично 100% порушень (табл. 2).

Таблиця 2

Порушення в генах жирового обміну та запалення у пацієнтів із генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного синдрому

| № | PPARGC1A Gly482SerA/G | | | FTO A/T | | | PAI-1 5G/4G | | |
|-----|--------------------------|-----|-----|------------|-----|-----|----------------|-------|-------|
| | н | г | м | н | г | м | н | г | м |
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 1. | | | G/G | | A/T | | | 5G/4G | |
| 2. | | A/G | | T/T | | | | 5G/4G | |
| 3. | A/A | | | | | A/A | | 5G/4G | |
| 4. | | A/G | | T/T | | | | 5G/4G | |
| 5. | | A/G | | T/T | | | | | 4G/4G |
| 6. | | A/G | | | | A/A | | | 4G/4G |
| 7. | | | G/G | T/T | | | | | 4G/4G |
| 8. | | A/G | | T/T | | | | 5G/4G | |
| 9. | | | G/G | T/T | | | | 5G/4G | |
| 10. | | | G/G | | | A/A | | | 4G/4G |
| 11. | A/A | | | T/T | | | | 5G/4G | |
| 12. | | A/G | | | | A/A | 5G/5G | | |
| 13. | | | G/G | | | A/A | | | 4G/4G |
| 14. | | | G/G | | | A/A | | | 4G/4G |
| 15. | | A/G | | | | A/A | | | 4G/4G |
| 16. | | A/G | | | | A/A | | 5G/4G | |
| 17. | | | G/G | | | A/A | | | 4G/4G |

Продовження табл. 2

| | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|-----|-------|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 18. | | | G/G | | | A/A | | | 4G/4G |
| 19. | | | G/G | | | A/A | | | 4G/4G |
| 20. | | | G/G | T/T | | | | | 4G/4G |
| 21. | | | G/G | | A/T | | | | 4G/4G |
| 22. | A/A | | | | | A/A | | | 4G/4G |
| 23. | | | G/G | | A/T | | | | 4G/4G |
| 24. | | A/G | | | A/T | | | | 4G/4G |
| 25. | | A/G | | | | A/A | | | 4G/4G |
| 26. | | A/G | | | | A/A | | | 4G/4G |
| 27. | | A/G | | | | A/A | | 5G/4G | |
| 28. | | A/G | | T/T | | | | | 4G/4G |
| n | 3 | 13 | 12 | 9 | 4 | 15 | 1 | 9 | 18 |
| % | 10.7 | 46.4 | 42.9 | 32.1 | 14.3 | 53.6 | 3.6 | 32.1 | 64.2 |

П р и м і т к а . н – норма; г – гетерозигота; м – мутація.

Вивчення в слині пацієнтів з ХГП і МС вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 β (медіатор запальної реакції, що підтримує, ініціює всі важливі процеси, включаючи поліферізацію клітин, диференціювання і апоптоз), ІЛ-2 (прозапальний інтерлейкін, кодує білки, бере участь в проліферації Т- і В-лімфоцитів, грає важливу роль для регуляції імунної відповіді при бактеріальній інфекції), ІЛ-8 (забезпечує транзит нейтрофілів із васкуляризованої тканини ясен в ясеневу борозну), ІЛ-12 (деструктивний стимулятор в патогенезі різних в запальних захворювань) показало, що при ХГП II-III ступеня вміст зазначених цитокінів перевищував їх значення при ХГП поч.-I ступеня відповідно в 2,16 рази, в 3,83 рази, в 1,78 рази і в 1,54 рази (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст цитокінів в слині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного синдрому, $M \pm m$, умовна концентрація

| Назва | Вміст цитокінів в слині у хворих із поч.-I ст. ХГП (n=8) | Вміст цитокінів в слині у хворих із II-III ст. ХГП (n=6) |
|--------------|--|--|
| ІЛ-1 β | 120,6 \pm 30,9 | 259,2 \pm 37,7 p<0,05 |
| ІЛ-2 | 35,7 \pm 7,9 | 138,0 \pm 27,5 p<0,05 |
| ІЛ-8 | 6712,0 \pm 1310,5 | 11962,2 \pm 2090,1 p<0,05 |
| ІЛ-12 | 107,6 \pm 22,7 | 165,0 \pm 31,7 p>0,05 |

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей від групи хворих із поч.-I ступенем ХГП.

Підвищена експресія прозапальних деструктивних цитокінів, що спостерігалася в слині у пацієнтів з пародонтитом і МС, може бути використана як фактор ризику розвитку агресивного перебігу пародонтиту, що сприяє ожирінню і розвитку резистентності до інсуліну, посиленню ПОЛ і ураженню ендотелія судин, дисбалансу цитокінової системи. Отримані результати дозволяють використовувати зазначені цитокіни як маркери прогнозу розвитку ХГП та його прогресування у пацієнтів із МС.

Метилування різних генів у пацієнтів при захворюваннях пародонта на фоні МС є одним з епігенетичних механізмів регуляції функції генів, яке призводить до вимикання гена і зниження або втрати експресії. Було проведено метилування промотора гена IFN γ в положенні -171 і -295 від сайту старту транскрипції і проаналізовано вміст метильованої ДНК в тканинах ясен пацієнтів з ХГП різного ступеня тяжкості і МС, а також без соматичної патології. У групі пацієнтів з ХГП поч.-І ступеня вміст метильованої ДНК гена IFN γ в зразках тканини ясен склав $64,2 \pm 5,7\%$. У групі пацієнтів з ХГП II-III ступеня було виявлено гіпометилування промотора гена IFN γ , що склало $43,0 \pm 11,7\%$ і було достовірно нижче, ніж в першій групі. Достовірне зниження метилування промотора гена IFN γ в зразках тканини ясен у хворих з II-III ступенем ХГП може служити маркером хронізації процесу. Отримані результати так само свідчать, що вміст метильованої ДНК IFN γ в тканинах пародонта у пацієнтів без соматичної патології вищий, ніж у хворих з метаболічним синдромом ($p < 0,005$). Різниця між вмістом метильованої ДНК гена IFN γ у пацієнтів з ХГП і пацієнтів з ХГП на фоні МС, яка спостерігалася в крові, була недостовірною, що можна пояснити тим, що ротова порожнина є більш агресивним середовищем, ніж кров, і процеси запалення в ній протікають інтенсивніше. Підвищення експресії гена IFN γ в тканинах пародонта в кінцевому підсумку сприяє прогресуванню ГП і руйнуванню кісткової тканини, особливо на фоні МС.

Прозапальні гени TLR відіграють визначальну роль у розвитку та прогресуванні хронічних запальних процесів, в тому числі ГП. Ініціація прозапальної відповіді залежить від взаємодії і активації TLR-рецепторів з бактеріальними антигенами. Одним з таких рецепторів є TLR2, функція якого лежить в розпізнаванні бактеріальних антигенів і активації відповіді на цей антиген для його елімінації. Вміст метильованої ДНК гена TLR2 в тканинах ясен у пацієнтів з ХГП на фоні МС виявився в 1,4 рази меншим, ніж без соматичної патології МС, а в крові – в 1,18 разів менше. Активація TLR2 гена є одним з важливих механізмів відповіді на інфекцію в ротовій порожнині. Гіпометилування цього гена при ГП та МС свідчить про високу експресію (знижену функціональну можливість) цього рецептора на епітеліальних клітинах ясен і клітинах, пов'язаних з імунною відповіддю.

Експериментальне вивчення стану тканин порожнини рота, зубощелепної системи і сироватки крові при МС у білих щурів за допомогою високожирової та вуглеводної дієти, близької до раціону людини, показало, що за 70 днів досліду у них спостерігався підвищений в порівнянні з інтактною групою

приріст маси тіла, збільшення окружності середньої частини тулуба (на 28%), збільшення маси нирок з жиром (в 2,2 рази), яєчок з жиром (в 1,8 рази), в сироватці крові в порівнянні з інтактною групою – збільшення концентрації тригліцеридів (в 1,45 разів), холестерину (в 1,19 рази), глюкози (в 2,24 рази), сечової кислоти (в 1,81 рази), вміст АЛТ (в 2,17 рази), АСТ (в 1,53 рази) та зменшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності (в 2,39 рази). При цьому у щурів дослідної групи збільшилися резорбція кістки нижньої щелепи на 5%, число каріозних уражень на одного щура – в 1,5 рази, глибина уражень зубів карієсом – в 1,66 рази, зниження вмісту глікозаміногліканів (запобігання проникнення інфекції і токсинів в тканини пародонту) в слизовій оболонці порожнини рота – в 1,15 рази, а в кістці альвеолярного відростка – в 2,13 рази. В умовах моделювання МС також значно (на 34% в слизовій оболонці порожнини рота і в 2,4 рази – в кістці альвеолярного відростка) зменшувався вміст магнію, наслідком чого стало достовірне зниження вмісту основного білка СТ – колагену, зміна вмісту якого реєстрували за рівнем оксипроліну (вільного і загального). Моделювання МС викликало в сироватці крові тварин збільшення в 1,4 рази концентрації сіалових кислот (свідчить про частковий розпад глікопротеїнів): $2,5 \pm 0,05$ ммоль/л проти $1,76 \pm 0,04$ ммоль/л в інтактній групі. Показники стану мінерального обміну кісткової тканини пародонту щурів при моделюванні МС свідчать про зменшення в порівнянні з інтактною групою активності лужної фосфатази в 1,26 рази, концентрації кальцію – в 1,47 рази і фосфору – в 2,36 рази, що свідчить про зниження функціонування остеобластів і мінеральної щільності кісткової тканини пародонту. Крім того, в дослідній групі щурів при моделюванні МС спостерігалось збільшення в 2,3 рази в порівнянні з інтактними щурами активності кислої фосфатази (рН 4,8) в слизовій оболонці порожнини рота в 1,18 раз, в кістці альвеолярного відростка – в 2,34 рази, збільшення вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові з $3,67 \pm 0,92$ нмоль/мл до $5,80 \pm 0,30$ нмоль/мл, в печінці – з $4,31 \pm 0,17$ нмоль/г до $7,84 \pm 0,55$ нмоль/г, в слизовій оболонці порожнини рота – з $47,7 \pm 4,04$ нмоль/мл до $54,7 \pm 5,81$ нмоль/мл, а в кістці альвеолярного відростка – з $3,21 \pm 0,10$ нмоль/г до $4,64 \pm 0,37$ нмоль/г. Крім того, при цьому спостерігалось невелике зменшення активності каталази в сироватці крові, в печінці – в 1,55 раз, в слизовій оболонці порожнини рота – в 1,52 рази і в кістці альвеолярного відростка – в 1,28 рази. ГПО при моделюванні МС зменшилася в сироватці крові – в 2,2 рази, в печінці – в 1,34 рази, в СОПР – в 1,28 раз і в кістці альвеолярного відростка – в 1,93 рази. Таким чином, зміни активності білків-ферментів свідчили про порушення функціонального стану ФАС в досліджених об'єктах при розвитку метаболічного синдрому.

Макро- і мікроелементи відіграють істотну роль в регулюванні більшості процесів в організмі людини. До життєво необхідних макроелементів належить і сірка. Середній вміст її в організмі ссавців становить 0,1-0,9% від маси тіла (Скальний А.В., 2004). Сірка виконує в організмі численні функції, починаючи з участі в побудові генетичного матеріалу клітин і вироблення енергії. Вона надходить в організм у зв'язаному вигляді в складі органічних білкових сполук

– амінокислот (цистеїн, цистин, метіонін), біологічно активних речовин – вітамінів (тіамін), ферментів, гормонів (інсулін). Корекція за допомогою вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» порушень в сироватці крові і тканинах порожнини рота щурів при моделюванні МС дозволила знизити масу нирок (з жиром) на 28%, масу яєчок (з жиром) – на 20%, а масу печінки (з жиром) – на 23%, вміст в сироватці крові щурів тригліцеридів – у 1,29 разів, холестерину – в 1,07 рази, глюкози – в 1,63 рази, сечової кислоти – в 1,6 рази, сіалових кислот – в 1,19 рази, МДА – в 1,23 рази, активність АЛТ – в 1,69 раз, АСТ – в 1,28 раз (поліпшення функціонування печінки у тварин) і підвищити вміст ліпопротеїдів високої щільності – в 1,64 рази, активність каталази – в 1,3 рази, ГПО – в 1,35 раз. Крім того, комплекс «Сірка активна» приводив при моделюванні МС до зменшення числа каріозних уражень у щурів з $2,7 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,4$ (на одного щура) і глибини уражень зубів карієсом з $3,0 \pm 0,3$ до $1,7 \pm 0,4$, до збільшення в кісткових тканинах вмісту фосфору в 1,33 рази, загального оксипроліну – в 1,1 рази, ГАГ – в 1,71 рази, активність каталази – в 1,35 раз, ГПО – в 2 рази і зменшення вмісту МДА – в 1,04 рази, активності кислій фосфатази – в 2,4 рази. Аналогічні зміни під дією комплексу «Сірка активна» спостерігалися і в біохімічних показниках СОПР щурів. Отримані результати застосування вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» у щурів при моделюванні МС свідчать про поліпшення при цьому функціонування печінки у тварин, обмінних процесів, зниження запальних явищ в СОПР, поліпшення функціонального стану АОС, відновлення вмісту глікопротеїнів міжклітинного матриксу.

У зв'язку з тим, що моделювання МС у щурів негативно впливало на функціональний стан антиоксидантної системи, був поставлений експеримент про вплив локальної патогенної дії на тканини пародонту тварин при хронічній недостатності в раціоні харчування біоантиоксидантів. Безантиоксидантний раціон збільшував в порівнянні з інтактною групою резорбцію кісткової тканини щурів на 4,7%, а додатковий локальний патогенний вплив ще на 3,1%. При цьому відносно інтактної групи вміст в сироватці крові тварин МДА збільшився на 58%, сумарної фракції ліпопротеїдів – на 23% та ацилгідроперексидів – на 70%. Вміст МДА в печінці щурів при поєднаній моделі безантиоксидантної дієти та локального патогенного впливу збільшився на 64,3%, в СОПР – на 108% відносно інтактної групи. Крім того, в печінці тварин спостерігалось зниження активності глутатіон-редуктази на 25% в порівнянні з інтактною групою.

Оцінка ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні у щурів МС за допомогою більш жорсткої моделі показала, що він ефективно знижував надмірний приріст маси тіла експериментальних тварин при моделюванні МС, атрофію альвеолярного відростка – на 16%, активність уреазі в яснах – в 1,55 рази, вміст МДА – в 1,24 рази, активність еластази – в 1,3 рази, і збільшував активність лізоциму в 1,03 рази, каталази – в 1,06 рази, вміст гіалуронової кислоти – в 2,2 рази. У кісткових тканинах щелепи щурів ЛПК знижував активність КФ в 1,28 рази, і

збільшував активність ЛФ в 1,25 рази, а також вміст кальцію – в 1,03 рази. У сироватці крові тварин при цьому знижувалася активність уреазы в 1,4 рази, еластази – в 1,03 рази, вміст МДА – в 1,14 рази, вміст холестерину – в 1,13 рази і тригліцеридів – у 1,58 рази. У печінці щурів під дією ЛПК активність лізоциму збільшилася в 1,36 рази, каталази – в 1,07 рази і зменшилася активність еластази – в 1,1 рази, ЛФ – в 1,1 рази і вміст тригліцеридів – у 1,09 рази. ЛПК ефективно відновлював у щурів стан неспецифічної резистентності, ліпідний обмін, запобігав розвитку запалення, остеорезорбції і гепатозу, а також контамінації патогенною мікрофлорою. Отримані результати дають підставу використовувати основні компоненти пропонованого ЛПК в клінічній практиці у пацієнтів при патології в тканинах пародонта на фоні МС.

Морфогенез змін тканин ротової порожнини при МС залишається не вивченим питанням, якому присвячені поодинокі, часто суперечливі роботи. Проведені нами морфологічні експериментальні дослідження на щурах при моделюванні МС з використанням раціону з високим вмістом жиру і фруктози в питній воді показали, що СОПР відрізнялася блідістю, помірним набряком, мав місце помірно виражений гіперкератоз епітелію міжзубного сосочка, ясенної борозни, епітелію прикріплення з потовщенням рогового шару на тлі стоншування шипуватого та зернистого шарів, згладжування сосочкового шару, на поверхні епітелію були ділянки осередкового різкого його стоншування (до 2-3 клітин в товщину). У цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару були множинні зерна кератогіаліну, які зливалися між собою. У цитоплазмі епітеліоцитів шипуватого і базального шарів зазначалася поява вакуолей, розміри яких часто можна було порівняти з розмірами ядер. При цьому останні змішувалися до периферії, спостерігалася тенденція до сплюснення клітин шипуватого шару. Також відзначалися широкі розростання епітелію, що проникають в підлягаючу тканину у вигляді колбоподібних виростів, рідше стрічок або тяжів. PAS-реакція (гістохімічний метод виявлення глікогену) була в епітелії слабо позитивною і більш вираженою в верхньому шарі шипуватого шару з наявністю зон слабкого забарвлення, що локалізуються переважно в базальних ділянках. Також відзначалися випадки з переважною локалізацією патологічних змін в зоні пародонтальної кишені, де спостерігалася витончення епітелію і дистрофічні зміни шипуватого і базального шарів. У підлягаючій сполучній тканині виявлявся набряк, поява в периваскулярному просторі дрібних осередків лімфоцитів і плазмоцитів. У власній пластинці виявлялися акантотичні тяжі, число фібробластів було збільшено, зустрічалися поодинокі лейкоцити, зазначалося склерозування сітчастого шару. Ретикулінові волокна були менш звиті, ніж в групі порівняння, потовщені і ущільнені, місцями з частковою гомогенізацією. Колагенові волокна були зібрані в пучки, спостерігалися ділянки їх гіалінізації. Ендотеліальні та адвентиціальні клітини були дещо збільшені в розмірах, відзначалася помірна гіперхроматія ядер. Осередково виявлялася десквамація ендотеліоцитів з оголенням базальних мембран. Базальні мембрани судин були нерівномірно потовщені, інтенсивно PAS-позитивні. Результати типування клітинного складу тканин пародонта

шурів свідчать про відсоткове зменшення в пластинці слизової при моделюванні МС гістіоцитів в 1,15 рази, молодих фібробластів – в 1,37 рази, зрілих фібробластів – в 1,45 рази, фіброцитів – в 1,15 рази і збільшення лімфоцитів в 2,75 раз, огрядних клітин – в 1,78 рази, плазмоцитів – в 6 разів, макрофагів – в 3 рази, лейкоцитів – в 8,8 рази. Мікроциркуляторне русло при моделюванні МС було нерівномірного кровонаповнення. Судинна щільність мікроциркуляторного шару знижувалася більш ніж в два рази з $27,4 \pm 8,3\%$ до $13,16 \pm 1,9\%$. Судини характеризувалися нерівномірним заповненням кров'ю, на тлі спорожнелих судин із просвітом, що спаявся, присутні і різко розширені заповнені кров'ю капіляри. Зазначалася наявність дрібних тромбів в просвіті таких судин. Крім цього, мікротромби локалізувалися в посткапілярах і венулах. Ендотеліоцити частіше сплюснені, з ознаками десквамації. М'язовий шар власної пластинки слизової оболонки фрагментований і склерозований, місцями не виявлявся. Відзначалося витончення і подовження міоцитів, ознаки дистрофії міофібрил, гомогенізація цитоплазми м'язових волокон, набухання і редукція ядер міоцитів. У підслизовій основі виявлялися набряк, витончення, фрагментація і осередкова елімінація волокнистих структур. Відзначається паретичне розширення і повнокров'я капілярів, венул і вен всіх калібрів з агрегацією еритроцитів в їх просвіті. Також спостерігався вихід еритроцитів в периваскулярний простір. В періодонтальному просторі виявлялися лімфоцити, макрофаги і нейтрофільні лейкоцити. Капіляри були повнокровні з осередковими паравазальними крововиливами, гіаліновими тромбами. Кортикальні пластинки альвеолярної кістки при МС були дещо стоншені, лакуни губчастої кістки різнокаліберні. Спостерігалось заміщення остеоцитів еозинофільним остеоїдом, розростання сполучної тканини. У пульпі зуба відзначалася редукція одонтобластів, пригнічення капілярної мережі, посилення сполучнотканинного компоненту. PAS-реакція помірно позитивна.

Таким чином, можна вважати, що зміни в мікроциркуляторному руслі тварин при моделюванні МС реалізуються при розвитку запальних процесів у власній пластинці слизової оболонки, а також в склеротичних розладах, які були добре виявлені в мікропрепаратах, забарвлених за Ван Гізоном. Питома густина сполучної тканини була збільшена приблизно в два рази з $21,47 \pm 6,38\%$ до $39,87 \pm 5,39\%$ в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r) між питомими густинами судин мікроциркуляторного русла і грубої сполучної тканини становить 0,87.

Моделювання МС призвело до патологічних процесів практично у всіх структурах ротової порожнини шурів – епітелії і власній пластинці слизової, тканинах зуба і кістковій тканині, що можна розглядати як потенційну небезпеку для подальшої втрати зубів.

Морфологічна оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу («Хлорофілін», «Лактусан» «Оксифіт МАП», «Сірка актив», «Квертулін») при моделюванні МС показала, що візуальна картина слизової оболонки ротової порожнини шурів після лікувально-профілактичної терапії в цілому нагадувала таку в групі інтактних тварин, відносні обсяги клітинних

елементів слизової, знижені при МС, (гістіоцити, молоді фібробласти, зрілі фібробласти, фіброцити, лімфоцити), нормалізувалися і навіть перевершували показники тварин інтактної групи, а обсяги лімфоцитів, опасистих клітин, плазмоцитів, макрофагів і лейкоцитів зменшувалися, наближаючись до показників інтактних тварин. При цьому епітелій в області пародонтальної кишені щурів основної групи був без ознак погружного росту, з боку зуба зроговіння відсутнє, клітини шипуватого шару були дещо сплюснені. Сполучна тканина власної пластинки була представлена як еластичними волокнами, так і колагеновими волокнами, деякі з яких мали ознаки гіалінізації. PAS-реакція була помірно позитивна, більш виражена в поверхневих шарах, де локалізується більша кількість ретикулінових волокон, і менш виражена в більш глибоких ділянках з переважанням колагенових волокон. Артеріоли, капіляри і венули були помірно повнокровні. Малюнок мікроциркуляторного русла був добре виражений, з наявністю округлої, овальної або витягнутої форми і розгалужених судин.

Таким чином, застосування запропонованої нами лікувально-профілактичної схеми, що включала протизапальні препарати, препарати, які посилюють імунітет і місцеву неспецифічну резистентність, покращують циркуляцію крові і обмін речовин, спрямовані на корекцію ураження м'яких тканин, привело в основній групі тварин на фоні МС до зниження запальних проявів, поліпшенню трофіки м'яких тканин, відновлення структури як епітелію, так і власної пластинки слизової, ліквідації ознак дистрофічних змін епітеліоцитів.

Оцінка пародонтального статусу пацієнтів з ХГП і МС в процесі лікувально-профілактичних заходів показала значне поліпшення стану тканин пародонта у них: індекс РМА% зменшився після першого курсу лікування з $39,71 \pm 6,21\%$ до $4,88 \pm 0,75\%$ і залишався на цьому рівні через рік (профілактичний ефект за рік склав 86,45%); індекс кровоточивості зменшився з $1,88 \pm 0,35$ до $0,6 \pm 0,09$ балів (профілактичний ефект – 59,6%), проба Ш-П – з $1,93 \pm 0,28$ до $0,2 \pm 0,03$ балів (профілактичний ефект – 88%). У групі порівняння відповідні показники за рік спостереження, в основному, достовірно не змінилися.

Результати оцінки стану твердих тканин зубів та рівня гігієни порожнини рота у пацієнтів з ХГП і МС в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів показали, що приріст карієсу за індексом КПВз склав за рік в основній групі 2,1 зуби (в групі порівняння – 2,48 зуби), редукція карієсу склала 18,1%. Індекс гігієни порожнини рота пацієнтів Silness-Loe в основній групі після ЛПК знизився більш ніж 3 рази і залишався на цьому ж рівні через 6 місяців і через рік спостережень (профілактичний ефект – 61,7%), а індекс Stallard зменшився за рік спостережень в 1,39 раз (профілактичний ефект – 62,3%). У групі порівняння відповідні індекси через рік були в 1,1 рази і 1,15 рази більші ніж в початковому стані. Кількість пацієнтів в основній групі з хорошою гігієною порожнини рота збільшилася на 3,5% (в групі порівняння не змінилася), з задовільним рівнем – на 47,4% (в групі порівняння – на 20%), а з незадовільною

гігієною порожнини рота зменшилася на 34% (в групі порівняння – на 12%). Через рік спостережень в обох групах пацієнтів з поганою гігієною порожнини рота не було.

Індекс зубного каменю в основній групі після лікування знизився на 38,7% (профілактичний ефект за рік – 15%). У групі порівняння за рік спостереження профілактичний ефект був відсутній, а показники зубного каменю збільшилися щодо вихідних значень.

До найбільш значущих біохімічних характеристик ротової рідини слід віднести вміст у ній тригліцеридів, холестерину, глюкози, а також активність ряду ферментів. Однак багато питань, пов'язаних з біохімічним статусом ротової рідини пацієнтів при МС, залишаються відкритими.

Отримані результати дослідження ротової рідини пацієнтів з ХГП і МС, проведені на різних етапах лікувально-профілактичних заходів, свідчать про те, що вміст тригліцеридів в основній групі через рік зменшився більш ніж в 2 рази, холестерину – в 1,47 рази, глюкози – в 2,29 рази, активність уреаз – в 4 рази, еластази – в 4,7 рази, індекс СД – в 6 разів і збільшилася активність лізоциму в 1,58 рази. Зміни відповідних показників групи порівняння були або недостовірними, або значно меншими, ніж в основній групі. Наведені дані свідчать про поліпшення під дією ЛПК у пацієнтів з ХГП і МС антимікробного захисту порожнини рота, нормалізацію ступеня дисбіозу, зменшення запальних процесів.

У відповідь на мікробну агресію активовані Th1 лімфоцити синтезують прозапальні цитокіни, включаючи IFN- γ і IL-6, які беруть участь в регуляції клітинної гуморальної відповіді на інфекцію. Ці ж цитокіни при певних умовах можуть сприяти розвитку хронічної інфекції при пародонтиті, особливо на фоні МС. Підвищення експресії прозапальних цитокінів IFN- γ і IL-6 може сприяти активації остеокластогенезу, руйнуванню міжклітинної матриксу через активацію металопротеїназ. Регуляція експресії багатьох цитокінів пов'язана з метилюванням або деметилюванням промоторів цих генів. Оцінка рівня вмісту метильованої ДНК в тканинах пародонта пацієнтів з ХГП і МС до і після проведеної комплексної терапії показала, що в гені IFN- γ він збільшився в результаті терапії з $45,7 \pm 8,1\%$ до $74,5 \pm 9,4\%$ ($p < 0,05$), а в гені IL-6 з $67,8 \pm 10,6\%$ до $76,2 \pm 11,2\%$ ($p > 0,05$ через обмежену кількість спостережень). Спостережуване гіперметилювання промоторів прозапальних цитокінів після проведеної терапії хворих на ГП веде до зниження експресії цих цитокінів в осередку запалення. Гіперметилювання прозапальних генів пов'язано з активацією протизапальних цитокінів та активацією метилтрансферази, що пригнічують експресію генів IFN- γ і IL-6 в осередку запалення, яке супроводжується зниженням тканинної деструкції і гальмує розвиток ожиріння і може впливати на регуляцію метаболізму та енергетичного балансу клітин.

Запально-дистрофічні зміни в пародонті перебувають у прямій залежності від таких факторів, як порушення жирового і вуглеводного обміну, судинних порушень. Проведене визначення основних показників жирової маси в організмі пацієнтів з ХГП і МС дозволяє оцінити ризик їх розвитку і

прогресування, а також скорегувати лікування і профілактику ускладнень при цьому. Отримані результати свідчать, що завдяки проведенню лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів через рік спостережень вдалося знизити усереднені по групі індекси маси тіла (ІМТ – асоціюють з підвищеним ризиком серцево-судинних і онкологічних захворювань) на 6 кг/м^2 , жирової маси (надлишок призводить до порушення обміну речовин, цукрового діабету, МС, артеріальної гіпертонії, порушення роботи залоз внутрішньої, зовнішньої та змішаної секреції) – на $12,6 \text{ кг}$, індекс жирової маси тіла (дозволяє оцінити ризик виникнення МС і нутритивний статус пацієнта) – на 7 кг/м^2 , відсоток жирової маси (дозволяє діагностувати недостатнє, надлишкове жировідкладення та ожиріння) з $71 \pm 2\%$ до $63 \pm 2\%$ і рівень вісцерального жиру – з $13,3 \pm 0,9$ до $11,1 \pm 0,9$ ум.од. Зазначені показники у відібраних пацієнтів в початковому стані значно перевищували норму, що ускладнює профілактику та лікування патології тканин пародонта. Застосування двічі на рік розробленого ЛПК сприяє певній нормалізації показників жирового обміну (табл. 4)

Таблиця 4

Відсоткове відхилення від норми показників жирового обміну у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом, $\Delta \%$ (середнє по групі)

| Терміни спостереження Показники | Початковий стан | | Через 1 рік спостереження | |
|---|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | Група порівняння, n=17 | Основна група, n=21 | Група порівняння, n=16 | Основна група, n=20 |
| Індекс маси тіла, кг/м^2 | 40 ± 2 | 39 ± 2 $p > 0,1$ | 41 ± 2 | 34 ± 2 $p < 0,05$ |
| Жирова маса тіла, кг | $155,8 \pm 5$ | $148,6 \pm 5$ $p > 0,1$ | 159 ± 5 | 136 ± 5 $p = 0,005$ |
| Індекс жирової маси тіла, кг/м^2 | 135 ± 5 | 133 ± 5 $p > 0,1$ | 135 ± 4 | 126 ± 3 $p < 0,1$ |
| Відсоток жирової маси, % | $69,5 \pm 2$ | $68,8 \pm 2$ $p > 0,1$ | 71 ± 2 | 63 ± 2 $p < 0,01$ |
| Рівень вісцерального жиру, ум. од. | $13,1 \pm 0,9$ | $13,5 \pm 1,0$ $p > 0,1$ | $13,3 \pm 0,9$ | $11,1 \pm 0,9$ $p < 0,1$ |

Примітка. p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння; рівень вісцерального жиру: норма - 1-9, високий - 10-14, дуже високий - 15-30.

У групі порівняння позитивних змін зазначених показників жирового обміну не спостерігалось.

Порушення в організмі при МС і ХГП обмінних процесів, мікросудинні та макросудинні ускладнення при цьому ведуть до порушення і кісткового метаболізму. Якість кісткової тканини визначається архітектонікою кістки, включаючи її геометрію (мікроархітектура і макроархітектура), властивостями матеріалу, включаючи його мінералізацію і колагенові зв'язки, мікропошкодження і мікроструктурні розриви. Результати проведеного дослідження основних сенситометричних показників у пацієнтів із ХГП і МС

показали, що швидкість ультразвукової хвилі (SOS) в п'ятковій кістці (визначається щільністю кісткових тканин і їх мінералізацією) всього на 1,8% нижча середньостатистичної норми, що свідчить про несуттєвий вплив поєднаної патології ХГП і МС на загальну мінералізацію кісткових тканин. Проведені двічі на рік комплексні лікувально-профілактичні заходи збільшили величину SOS в основній групі пацієнтів за 1 рік на 1,5%. У той же час показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці на різних частотах (BUA) пацієнтів з ХГП і МС, що характеризує архітектуру кістки, виявився нижчим за норму на 47%, що свідчить про значні зміни при цьому в структурі кісткових тканин, пов'язаних з остеопенією і остеопорозом. Збільшення загасання в кістці ультразвукової хвилі на низьких частотах призводить до зменшення градієнта ослаблення хвилі на низьких і високих частотах і, отже, зменшення BUA. Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело за рік спостережень в основній групі пацієнтів до збільшення індексу BUA на 22,7%, що свідчить про певне поліпшення при цьому, в першу чергу, структури кісткових тканин (табл. 5)

Таблиця 5

Денситометричні показники якості кістки у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом, $M \pm m$

| Терміни спостер. Показники | Початковий стан | | Через 1 рік спостереження | | Середньостат. норма |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|
| | Група порівняння, n=16 | Основна група, n=21 | Група порівняння, n=15 | Основна група, n=20 | |
| SOS, м/с | 1538,1±12,5 | 1535,2±9,3 p>0,1 | 1540,5±11,3 | 1559±8,1 p=0,08 | 1563,4±10,3 |
| BUA, дБ/МГц | 28,5±3,1 | 29,2±3,2 p>0,1 | 27,9±4,1 | 41,7±3,5 p=0,01 | 55,2±4,1 |
| BQI, ум. од. | 66,4±4,9 | 65,8±5,3 p>0,1 | 68,3±5,1 | 84,5±5,7 p<0,05 | 97,7±5,9 |

Примітка. p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Індекс якості кістки BQI (похідна величина від SOS і BUA, є інтегральною характеристикою якості кістки) в початковому стані у пацієнтів із ХГП і МС був на 33% нижча від норми, а в результаті лікувально-профілактичних заходів він збільшився в основній групі пацієнтів за рік спостережень на 19,5%. Очевидно, що збільшення індексу BQI в результаті комплексної терапії визначалося, в першу чергу, поліпшенням архітектури кісткових тканин, що зазнала найбільших змін при ХГП і МС.

Оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла і бар'єрного захисту тканин ясен при поєднанні ХГП з МС дозволяє визначити ризик розвитку та прогресування патології, а також оптимізувати лікування і профілактику ускладнень при цьому. Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості пацієнтів з ХГП і МС

спостерігалось під дією регламентованого жувального навантаження (ЖН) спазмування капілярів ясен (замість розширення), тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат x, y, z (відповідно: з $17,3 \pm 0,8$ до $11,5 \pm 0,7$; з $16,0 \pm 0,9$ до $9,8 \pm 0,6$; з $16,3 \pm 0,8$ до $8,4 \pm 0,6$). Через 6 місяців в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів реакція мікрокапілярів на ЖН змінилася, практично зникло спазмування капілярів при жувальному навантаженні і спостерігалось збільшення кровотоку в них, і, як наслідок, не зменшення, а збільшення колірних координат x, y, z (відповідно: з $15,9 \pm 0,7$ до $16,9 \pm 0,7$; з $13,3 \pm 0,7$ до $14,8 \pm 0,8$; з $13,4 \pm 0,6$ до $15,0 \pm 0,7$), що є нормальною фізіологічною реакцією на жувальне навантаження. Крім того, у пацієнтів з ХГП і МС спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен у короткохвильовій (460 нм, зміна коефіцієнта відбиття світла слизової після профарбовування – на 36%) і довгохвильовій (660 нм, зміна коефіцієнта відбиття світла слизової після профарбовування – на 28%) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявності резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Під дією лікувально-профілактичних заходів профарбовування ясен розчином Шиллера-Писарева зменшилося як в межах хвиль 460 нм (зміна коефіцієнта відбиття світла слизової після профарбовування – на 15%), що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, так і в межах 660 нм (зміна коефіцієнта відбиття світла слизової після профарбовування – на 9%), що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них.

Неприємний запах у роті при галітозі обумовлений, в основному, наявністю сірководню, метилмеркаптану і диметилсульфіду. Рівень продукції летючих сірчистих сполук (ЛСС) в порожнині рота обумовлений наявністю специфічної мікрофлори, білкового субстрату, сприятливими умовами для катаболізму – низьким вмістом кисню і підвищеним рівнем рН ротової рідини. Рівень ЛСС має достовірний зв'язок із рівнем гігієни порожнини рота і метаболічними процесами в організмі. Крім того, оральний галітоз може формуватися при гіпосалівації та ксеростомії. ЛСС створюють у роті не тільки неприємний запах і смак, але і є токсичними для тканин пародонту, твердих тканин зубів і всього організму. У початковому стані у пацієнтів основної групи і групи порівняння з ХГП і МС кількість летючих сірчистих сполук становило 137-138 мкг/кг повітря, що видихається, і це перевищувало верхню межу норми в 1,8 рази. Через 6 місяців зазначені показники галітозу у пацієнтів основної групи зменшилися в результаті лікувально-профілактичних заходів в 1,87 раз, наближаючись до норми, і залишалися на цьому рівні протягом одного року. У той же час в групі порівняння показники галітозу змінювалися недостовірно, залишаючись на високому рівні.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності лікування ХГП на фоні МС за рахунок оптимізації діагностики, експериментального, молекулярно-генетичного та епігенетичного уточнення пускового механізму каскаду порушень та розробки обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, що включає препарати протизапальної, вітамінної дії, що регулюють ліпідний обмін, функціональний стан генів, забезпечують тканини киснем і покращують обмін речовин.

1. Оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з порушеним пародонтогенезом і з МС свідчить про істотний негативний вплив цієї соматyki на стан твердих тканин зубів (КПУз - $16,92 \pm 1,30$), тканин пародонту (РМА% – $56,01 \pm 6,21$), рівень гігієни порожнини рота пацієнтів (Stallard – $2,80 \pm 0,32$), показники яких перевищують середні значення їх по Україні (відповідно: $13,58 \pm 1,13$; $41,05 \pm 4,01$ %; $2,13 \pm 0,22$) і необхідність розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів при цьому.

2. Результати біохімічних досліджень в ротовій рідині у пацієнтів з ХГП і МС показників глюкозного і жирового обміну (тригліцериди – $0,22 \pm 0,03$ ммоль/л, норма – $0,08 \pm 0,01$ ммоль/л; холестерин – $0,30 \pm 0,04$ ммоль/л; норма – $0,20 \pm 0,02$ ммоль/л; глюкоза – $0,97 \pm 0,10$ ммоль/л, норма – $0,37 \pm 0,04$ ммоль/л), а також активності ферментів, що характеризують ступінь антимікробного захисту (активність лізоциму – 71 ± 9 од/л, норма – 156 ± 18 од/л) і рівень бактеріальної контамінації в порожнині рота (активність уреаз – $0,37 \pm 0,05$ мк-кат/л, норма – $0,085 \pm 0,011$ мк-кат/л; ступінь дисбіозу – $9,82 \pm 1,0$, норма – $1,00 \pm 0,03$) свідчать про істотний негативний вплив поєднаної патології на ці показники.

3. Проведені дослідження показали, що у пацієнтів у разі генералізованого пародонтиту в поєднанні з метаболічним синдромом з обраних 5 генетичних маркерів, пов'язаних з жировим обміном в організмі, найбільші порушення спостерігалися в генах PPARGC1A (89,3%) і FTO (67,9%), які ми пропонуємо використовувати як найбільш репрезентативні при даній поєднаній патології. В якості маркера запалення і тромбоцитоутворення при поєднанні пародонтиту та метаболічного синдрому у пацієнтів ми пропонуємо використовувати маркер PAI-1, в якому спостерігалось практично 100% порушень.

4. Зростання, що спостерігалось у пацієнтів (практично в 2 рази) в ротовій рідині, концентрації і експресії прозапальних деструктивних цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-8 і IL-12 при зростанні ступеня ХГП можна вважати генетичним предиктором ризику розвитку агресивного перебігу пародонтиту при МС.

5. Зменшення при МС вмісту метильованої ДНК протизапальних генів IFN γ (IFN γ -171 – з $78,3 \pm 3,2\%$ до $62,4 \pm 5,1\%$; IFN γ -295 – з $79,3 \pm 6,6\%$ до $62,9 \pm 4,1\%$) і TLR2 (з $5,2 \pm 1,7\%$ до $3,7 \pm 1,5\%$) в тканинах ясен і крові у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом свідчить про додаткове зниження

при цьому рівня реакції організму на запалення в порівнянні з пацієнтами без цієї соматичної патології.

6. Моделювання МС в експерименті на щурах за допомогою високожирової та вуглеводної дієти, близької до дієти людини, призвело до збільшення у них маси вісцеральних органів з жиром в 2 рази (нирок – з $5,0 \pm 0,8$ г до $10,8 \pm 2,9$ г) і до погіршення біохімічних показників крові (тригліцериди – в 1,45 рази, холестерин – в 1,19 раз, ЛПВЩ – в 2,36 рази, глюкоза – в 2,24 рази, сечова кислота – в 1,81 раз, АЛТ – в 2,17 рази, АСТ – в 1,52 рази), мінерального обміну кісткових тканин (кальцій – в 1,47 раз, фосфор – в 2,36 рази), посилення (на 4,9%) резорбції кістки альвеолярного відростка, збільшення числа каріозних уражень (в 1,5 рази) і глибини уражень зубів каріесом (в 1,66 рази).

7. Використання вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» сприяло при моделюванні МС поліпшенню біохімічних показників сироватки крові, кісткових тканин і тканин ясен у щурів, зниженню числа каріозних уражень та їх глибини, що дало змогу включити його в ЛПК, розроблений для пацієнтів з ХГП і МС.

8. Розроблений для пацієнтів з ХГП і МС ЛПК дозволив в експерименті при більш жорсткій моделі МС (пальмова олія, лінкоміцин, циклофосфан) знизити масу тіла щурів (в 1,39 раз), нормалізувати показники мікробіоценозу, антиоксидантно-прооксидантної системи і запалення в яснах щурів, в сироватці крові, в печінці (активність уреаз, лізоциму, каталази, еластази, лужної і кислої фосфатази, вміст МДА, гіалуронової кислоти, тригліцеридів і холестерину), поліпшити мінералізацію кісткових тканин (вміст кальцію і білка).

9. Морфологічна оцінка результатів експериментального моделювання МС на щурах показала істотні при цьому порушення в тканинах ротової порожнини тварин, в мікроциркуляторному руслі (зменшилися відносні обсяги клітинних елементів – гістіоцитів, молодих фібробластів, зрілих фібробластів, фіброцитів, питома щільність судин – з $27,40 \pm 8,31\%$ до $13,16 \pm 1,94\%$ і збільшилися обсяги лімфоцитів, опасистих клітин, плазмоцитів, макрофагів, лейкоцитів), що носили системний характер, і це можна розглядати як прояв запальних і дистрофічних процесів, потенційно небезпечних для подальшої втрати зубів, і необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів. Розроблений ЛПК дозволив відновити цілісність епітеліального покриву, ліквідувати запальну інфільтрацію і відновити мікроциркуляцію, збільшити відносні обсяги гістіоцитів (з $15,37 \pm 1,43\%$ до $18,71 \pm 1,48\%$), молодих фібробластів (з $8,32 \pm 1,37\%$ до $12,92 \pm 1,56\%$), зрілих фібробластів (з $29,1 \pm 2,03\%$ до $37,82 \pm 3,37\%$), фіброцитів (з $17,17 \pm 2,18\%$ до $21,30 \pm 1,96\%$) і зменшити обсяги лімфоцитів (з $11,02 \pm 1,29\%$ до $4,21 \pm 0,34\%$), тучних клітин (з $3,4 \pm 0,16$ до $2,0 \pm 0,03\%$), плазмоцитів (з $7,27 \pm 1,43\%$ до $1,1 \pm 0,03\%$), макрофагів (з $3,0 \pm 0,12\%$ до $1,1 \pm 0,02\%$) і лейкоцитів (з $5,3 \pm 0,16\%$ до $0,7 \pm 0,01\%$).

10. Клінічна оцінка розробленого для пацієнтів з ХГП і МС лікувально-профілактичного комплексу, що застосовувався 2 рази на рік, показала поліпшення через рік спостережень пародонтальних індексів (РМА% – в 7,38 раз, кровоточивості – в 2,47 рази, проби Ш П – в 8,4 рази), індексів гігієни порожнини рота (Silness-Loe – в 2,6 раз, Stallard – в 2,65 рази), редукцію карієсу зубів у 18,1%.

11. Біохімічна оцінка ефективності ЛПК при ХГП і МС показала при його застосуванні зменшення вмісту в ротовій рідині пацієнтів тригліцеридів в 2 рази, холестерину – в 1,47 рази, глюкози – в 2,29 рази, активність уреазы – в 4 рази, еластази – в 4,69 рази, ступеня дисбіозу – в 6,2 рази і збільшення активності лізоциму – в 1,58 рази.

12. Оцінка рівня метильованої ДНК цитокінів IFN γ і IL-6 в тканинах пародонту пацієнтів з ХГП і МС показала, що після курсу ЛПК вміст IFN γ збільшився в 1,63 рази, а IL-6 – в 1,12 раз, що призводить до зниження експресії цих цитокінів в осередку запалення і зниження тканинної деформації і сприяє зменшенню запальних реакцій.

13. Електроімпедансні вимірювання основних показників жирового обміну в організмі у пацієнтів з ХГП і МС показали, що ЛПК дозволив за рік спостережень знизити перевищення норми у них індекса маси тіла (з $39 \pm 2\%$ до $34 \pm 2\%$), жирової маси тіла (з $148,6 \pm 5\%$ до $136 \pm 5\%$), індексу жирової маси тіла (з $133 \pm 5\%$ до $126 \pm 3\%$), відсотки жирової маси (з $68,8 \pm 2\%$ до $63 \pm 2\%$) і рівня вісцерального жиру (з $13,5 \pm 1,0$ ум.од. до $11,1 \pm 0,9$ ум.од.).

14. Денситометричне дослідження при ХГП і МС показало, що під дією ЛПК найбільших змін зазнала, найбільш порушена при МС, архітектоніка кісткових тканин, тобто її структура (широкосмугове затухання ультразвукової хвилі ВUA збільшилася з $29,2 \pm 3,2$ дБ/МГц до $41,7 \pm 3,5$ дБ/МГц, при нормі $55,2 \pm 4,1$ дБ/МГц) і, як наслідок, збільшився індекс якості кістки ВQI (з $65,8 \pm 5,3$ ум.од. до $84,5 \pm 5,7$ усл.ед при нормі $97,7 \pm 5,9$ ум.од.).

15. Спекроколориметричні дослідження тканин пародонту показали, що розроблений ЛПК при ХГП і МС дозволив поліпшити функціональний стан мікрокапілярного русла пацієнтів, практично ліквідувавши спазмування капілярів під дією фізіологічного жувального навантаження і посилити бар'єрний захист ясен, знизивши їх проникність для барвника і, отже, для мікроорганізмів (зміна коефіцієнта відбиття світла яснами під дією розчину Ш-П знизилася – з 32% до 9%).

16. Через рік спостережень під дією ЛПК покращився стан орального галітозу у пацієнтів з ХГП і МС (кількість летючих сірчистих сполук в порожнині рота зменшилася з 137 мкг/кг до 85 мкг/кг при верхній межі норми – 75 мкг/кг).

Зміна за період спостереження зазначених вище всіх показників у пацієнтів з ХГП і МС в групі порівняння була або недостовірною, або незначною.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати для підвищення ефективності профілактики та лікування захворювань пародонту при метаболічному синдромі використовувати, крім протизапальних, препарати, що зменшують проникність судин, що регулюють мікробіоценоз, які нормалізують обмін речовин, в тому числі, ліпідний, що забезпечують тканини киснем, поліпшують кровообіг і виводять з організму токсини.

2. Рекомендувати для уточнення плану лікування і профілактики захворювань пародонта при хронічному генералізованому пародонтиті на тлі метаболічного синдрому, проводити на клітинах букального епітелію молекулярно-генетичну оцінку генів PPARGC1A і FTO, пов'язаних з жировим обміном, і генів PAI-1, що є маркером запалення і тромбоцитоутворення.

3. Рекомендувати при профілактиці і лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту із супутнім метаболічним синдромом використовувати комплексну діагностику, що включає, крім оцінки стоматологічного статусу пацієнтів, оцінку показників жирового обміну в організмі, рівень функціональних реакцій в порожнині рота і показники кісткового метаболізму.

4. Рекомендувати використовувати 2-3 рази на рік при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту при метаболічному синдромі розроблений і апробований нами в клініці лікувально-профілактичний комплекс, що складається з препаратів «Хлорофілін», «Лактусан», «Оксифіт мап», «Сірка актив», «Квертулідон», «Цикорій» і зубні пасти «Lacalut флора», «Імідж», який нормалізує багато порушених процесів в організмі, включаючи порожнину рота.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Пиндус Т. А. Морфофункціональні особливості тканин пародонта крыс при моделюванні метаболічного синдрому / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, В. В. Гаргин // Modern Science. – 2017. – №6. – С. 136-142. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Пиндус Т.А. Влияние разработанного лечебно-профилактического комплекса на ткани пародонта крыс при экспериментальном метаболіческом синдроме / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, О. А. Макаренко // Modern Science. – 2017. – №5. – С. 67-75. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

3. Пиндус Т. А. Состояние тканей ротовой полости крыс в условиях моделирования метаболіческого синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21, №4 (84). – С. 89-

97. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

4. Семенов Е. И. Сравнительный анализ видового и количественного состава микроорганизмов в тканях пародонтального кармана и периимплантной борозды при отсутствии R-генологических признаков переимплантита / Е. И. Семенов, Т. А. Пиндус, С. А. Шнайдер, Т. Г. Вербицкая // Вісник стоматології. – 2017. – №3. – С. 31-40. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Пиндус Т. А. Биохимические исследования ротовой жидкости пациентов с заболеваниями пародонта на фоне метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, О. А. Макаренко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – №4(62). Т16. – С. 70-75. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Pyndus T. A. Complex prophylaxis of pathological changes in rats periodontal tissues with modeling of metabolic syndrome (morphological study) / Т. А. Pyndus, О. V. Denga., V. V. Gargin // Вісник стоматології. – 2017. – № 4. – С. 6-11. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Деньга О. В. Молекулярно-генетическая оценка маркеров жирового обмена и воспаления у пациентов с пародонтитом на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, Т. Г. Вербицкая // Вестник морской медицины. – 2017.– №4. – С. 149-154. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

8. Пиндус Т. А. Влияние на состояние тканей пародонта крыс хронической недостаточности в рационе питания биоантиоксидантов при дополнительном патогенном локальном воздействии / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Інновації в стоматології. – 2017. – №4. – С. 2-5. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Пиндус Т. А. Распространённость и структура основных стоматологических заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга // Інновації в стоматології. – 2017. ч– №1. – С. 53-57. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Pyndus T. A. Efficiency of treatment and prevention of complications of parodontitis in patients with metabolic syndrome / Т. А. Pyndus // Journal of education, health and sport. – 2017. – № 7 (10). – P. 170-176.

11. Denga O. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity / О. Denga, Т. Pyndus, V. Gargin, S. Schneider // Georgian Medical News. – 2017. – № 12 (273). – P. 99-104. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Деньга О. В. Метилирование промотора гена TLR2 при различной степени парадонтита на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А.

Пиндус, В. В. Бубнов // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2017. – № 4 (50). – С. 77-80. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Пиндус Т. А. Активність цитокинов ІЛ-1 β і ІЛ-2 у пацієнтів с хронічним генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного синдрому / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, В. В. Бубнов // Scientific pages. – 2017. – №7. – С. 18-20. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Пиндус Т.А. Содержание интерлейкинов ІЛ-8 и ІЛ-12 в слюне пацієнтів с хронічним генералізованим пародонтитом и метаболіческим синдромом / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, В. В. Бубнов // Modern Science. – 2018. – № 1. – С. 121-126. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Деньга О. В. Коррекция функционального состояния генов ІFN- γ и ІЛ-6 при хроніческом генералізованном пародонтите на фоні метаболічного синдрому / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // East European Science Journal. – 2017. – № 12 (28). – Vol. 1. – С. 26-28. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Пиндус Т. А. Коррекция нарушений в сыворотке крови и тканях полости рта крыс при моделировании метаболіческого синдрома / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, Е. К. Ткаченко // East European Science Journal. – 2018. – №1(29). – Vol. 1. – С. 21-24. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

17. Деньга О. В. Показники жирової маси тіла при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому / О. В. Деньга, Т. О. Пиндус, С. А. Шнайдер // Клінічна стоматологія. – 2018. – № 1. – С. 9-12. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Деньга А. Э. Денситометрические показатели качества кости при хроніческом генералізованном пародонтите на фоні метаболіческого синдрому / А. Э. Деньга, Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // East European Science Journal. – 2018. – № 3 (31). – С. 30-32. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Пиндус Т. А. Состояние функциональных реакций в тканях пародонта при хроніческом генералізованном пародонтите и метаболіческом синдроме в процессе лечебно-профилактических мероприятий / Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // Scientific pages. – 2017. – № 8. – С. 10-13. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Пиндус Т. О. Профілактика ускладнень при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому (експериментальне, клінічне та клініко-лабораторне дослідження) / Т. О. Пиндус // Інновації в стоматології. – 2018. – № 1. – С. 6-12.

21. Пиндус Т. А. Стоматологический статус пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий / Т. А. Пиндус // Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності: міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 12-13 січня 2018 р.: тези допов. – Дніпро, 2018. – С.103-106.

22. Пиндус Т. А. Экспериментальная оценка эффективности лечебно-профилактического комплекса при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус // Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави : міжнародна наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 січня 2018 р.: тези допов. – Одеса, 2018. – С.91-94.

23. Пиндус Т. А. Влияние витаминно-минерального комплекса «Сера Активная» на биохимические показатели сыворотки крови крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус // Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку : міжнародна наук.-практ. конф., м. Львів, 26-27 січня 2018 р.: тези допов. – Львів, 2018. – С.88-92.

24. Пиндус Т. А. Оценка состояния генетических маркеров жирового обмена при сочетании пародонтита и метаболического синдрома / Т. А. Пиндус // Медична наука та практика ХХІ століття: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 2-3 лютого 2018 р.: тези допов. – Київ, 2018. – С. 74-78.

25. Пиндус Т. А. Влияние метаболического синдрома на стоматологический статус пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / Т. А. Пиндус // Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: міжнародна наук.-практ. конф, м. Львів, 23-24 лютого 2018 р.: тези допов. – Львів, 2018. – С. 98-41.

26. Пиндус Т. А. Изучение влияния профилактических мероприятий на ткани пародонта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус // Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 2-3 березня 2018 р.: тези допов. – Київ, 2018. – С. 101-105.

27. Пиндус Т. О. Вплив моделювання метаболічного синдрому на стан тканин ротової порожнини щурів синдрому / Т. О. Пиндус // Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя: міжнародна наук.-практ. конф, м. Львів, 23-24 березня 2018 р.: тези допов. – Львів, 2018. – С. 63-67.

28. Пиндус Т. О. Вплив лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом / Т. О. Пиндус // Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 6-7 квітня 2018 р.: тези допов. – Київ, 2018. – С. 69-72.

АНОТАЦІЯ

Пиндус Т.О. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики ускладнень захворювань пародонту при метаболічному синдромі. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2018.

Метаболічний синдром сполучено з генералізованим пародонтитом у пацієнтів негативно впливали на стоматологічний статус, показники глюкозного і жирового обміну, активність ферментів, рівень бактеріальної контамінації в порожнині рота, порушення генетичних маркерів, пов'язаних з жировим обміном в організмі, запаленням і тромбоцитоутворенням, зростання концентрації і експресії прозапальних деструктивних цитокінів, зменшення вмісту метильованої ДНК протизапальних генів в тканинах ясен і крові.

Моделювання метаболічного синдрому в експерименті на щурах призвело до погіршення біохімічних показників крові, мінерального обміну кісткових тканин, посилення резорбції альвеолярного відростка. Лікувально-профілактичний комплекс дозволив знизити масу тіла щурів, нормалізувати показники мікробіоценозу, антиоксидантно-прооксидантної системи і запалення в яснах, в сироватці крові, в печінці, поліпшити мінералізацію кісткових тканин, відновити цілісність епітеліального покриву та мікроциркуляцію.

Лікувально-профілактичний комплекс дозволив суттєво поліпшити стоматологічний статус пацієнтів, біохімічні показники ротової рідини, знизити експресію цитокінів в місці запалення, основні показники жирового обміну, денситометричні показники кісткового метаболізму, функціональний стан мікрокапілярного русла пародонту, бар'єрний захист слизової ясен.

Ключові слова: генералізований пародонтит, метаболічний синдром, комплексне лікування, профілактика ускладнень, клініка, експеримент.

АННОТАЦИЯ

Пиндус Т.А. Патогенетическое обоснование комплексного лечения и профилактики осложнений заболеваний пародонта при метаболическом синдроме. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2018.

Показано, что нарушение пародонтогенеза в сочетании с метаболическим синдромом негативно влияет на стоматологический статус пациентов, показатели в ротовой жидкости глюкозного и жирового обмена, степень антимикробной защиты и уровень бактериальной контаминации в полости рта.

Кроме того, имели место нарушения в генах, связанных с жировым обменом в организме, маркерах воспаления и тромбоцитобразования, наблюдался рост концентрации и экспрессии провоспалительных деструктивных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-8 и IL-12 в ротовой жидкости, уменьшение содержания метилированных ДНК противовоспалительных генов в тканях десны и крови.

Моделирование метаболического синдрома в эксперименте на крысах привело к увеличению в них массы висцеральных органов с жиром, ухудшению биохимических показателей крови, минерального обмена костных тканей, усилению резорбции кости альвеолярного отростка. Морфологическая оценка результатов экспериментального моделирования метаболического синдрома у крыс показала существенные при этом нарушения в тканях ротовой полости животных, в микроциркуляторном русле, которые носили системный характер. Разработанный лечебно-профилактический комплекс позволил при моделировании метаболического синдрома снизить массу тела крыс, нормализовать показатели микробиоценоза, антиоксидантно-прооксидантной системы и воспаления в десне крыс, в сыворотке крови, в печени, улучшить минерализацию костных тканей, восстановить целостность эпителиального покрова, ликвидировать воспалительную инфильтрацию и восстановить микроциркуляцию в тканях пародонта.

Клиническая оценка разработанного для пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом лечебно-профилактического комплекса, который применялся 2 раза в году, показала улучшение через год пародонтальных индексов и индексов гигиены полости рта. При этом имели место уменьшение содержания в ротовой жидкости пациентов триглицеридов, холестерина, глюкозы, активности уреазы, эластазы, степени дисбиоза и увеличение активности лизоцима, содержания цитокинов, что приводило к снижению их экспрессии в месте воспаления.

Электроимпедансные измерения основных показателей жирового обмена в организме у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом показали, что лечебно-профилактический комплекс позволил за год наблюдений снизить у них, превышающие норму, индекс массы тела, жировую массу тела, процент жировой массы и уровень висцерального жира.

Денситометрические исследования показали, что под действием лечебно-профилактического комплекса у пациентов наиболее значительных позитивных изменений претерпела нарушенная при метаболическом синдроме архитектура костных тканей, то есть ее структура и, как следствие, имело место увеличение индекса качества кости BQI.

Спекроколориметрические исследования тканей пародонта пациентов показали, что разработанный лечебно-профилактический комплекс позволил улучшить функциональное состояние микрокапиллярного русла в полости рта и усилить барьерную защиту десен.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, метаболический синдром, комплексное лечение, профилактика осложнений, клиника, эксперимент.

ANNOTATION

Pyndus T.O. Pathogenetic substantiation of complex treatment and prevention of periodontal diseases complications with metabolic syndrome. – As a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 - Stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2018.

Metabolic syndrome combined with periodontitis in patients had a negative effect on dental status, glucose and fat metabolism indices, enzyme activity, bacterial contamination levels in the oral cavity, genetic markers associated with body fat metabolism, inflammation and thrombocyte formation, increased concentration and expression proinflammatory destructive cytokines, reduction of the content of methylated DNA of anti-inflammatory genes in gum tissues and blood. Modeling of metabolic syndrome in an experiment on rats has led to deterioration of biochemical parameters of blood, mineral bone marrow metabolism, increased resorption of the alveolar process. Therapeutic and prophylactic complex allowed to lower the body weight of rats, to normalize the parameters of microbiocenosis, antioxidant-prooxidant system and inflammation in the gums, in serum, in the liver, to improve the mineralization of bone tissues, to restore the integrity of the epithelial cover and microcirculation.

The medical and prophylactic complex allowed for a year of observation significantly improve the dental status of patients, biochemical parameters of oral liquid, reduce the expression of cytokines at the site of inflammation, the main parameters of fat metabolism, densitometric parameters of bone metabolism, functional state of the periodontal microcapillar gum, barrier protection of gingival mucous.

Key words: generalized periodontitis, metabolic syndrome, complex treatment, prophylaxis of complications, clinic, experiment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|-----|------------------------------|
| АЛТ | – аланінтрансаміназа |
| АСТ | – аспартатамінотрансфераза |
| ГАГ | – глюкозаміноглікани |
| ГП | – генералізований пародонтит |
| ГПО | – глутатіон-пероксидаза |
| ГР | – глутатіон-редуктаза |
| ЖН | – жувальне навантаження |

| | |
|------|---|
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| КПВз | – індекс карієс, пломба, видалення зубів |
| КПВп | – індекс карієс, пломба, видалення порожнин |
| КФ | – кисла фосфатаза |
| ЛПВЩ | – ліпопротеїди високої щільності |
| ЛПК | – лікувально-профілактичний комплекс |
| ЛПЛ | – ліпопротеїнліпаза |
| ЛСС | – летючі сірчисті сполуки |
| ЛФ | – лужна фосфатаза |
| МС | – метаболічний синдром |
| МДА | – малоновий деальдегід |
| ПК | – пародонтальна кишеня |
| ПЛР | – полімеразна ланцюгова реакція |
| ПОЛ | – перекисне окислення ліпідів |
| СД | – ступінь дисбіозу |
| СОПР | – слизова оболонка порожнини рота |
| СТ | – сполучна тканина |
| ТГ | – тригліцериди |
| ФАС | – фізіологічна антиоксидантна система |
| ХГП | – хронічний генералізований пародонтит |
| Ш-П | – Шиллера-Писарева |
| ВUA | – широкополосне загасання ультразвуку |
| ВQI | – індекс якості кістки |
| РМА | – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс |
| SOS | – швидкість розповсюдження ультразвуку |