

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

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

ПИНДУС ТЕТЯНА ОЛЕКСІЇВНА

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

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

14.01.22-стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Науковий консультант: Шнайдер С.А, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2018

АНОТАЦІЯ

Пиндус Т.О. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики ускладнень захворювань тканин пародонту при метаболічному синдромі. – Кваліфікаційна наукова праця 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.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування та профілактики ускладнень захворювань тканин пародонту при метаболічному синдромі за рахунок оптимізації діагностики, уточнення пускового механізму каскаду порушень та патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, що включає протизапальні, вітамінні, які регулюють ліпідний обмін, забезпечують тканини киснем та покращують обмін речовин, препарати.

дослідженнях брало участь 98 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) та метаболічним синдромом (МС) м. Львова віком 30-50 років і 28 чоловік без патології МС. При цьому оцінювалися поширеність та інтенсивність карієсу зубів, захворювань тканин пародонта та рівень гігієни порожнини рота, стан кісткового метаболізму (денситометрія), проникність слизової 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).

поглиблених дослідженнях брало участь 53 відібраних пацієнта із ХГП поч.-І і II-III ступеня тяжкості і з діагнозом МС, з порушенням, в основному, жирового обміну і стану ендотелію судин, в процесі 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 запропонований лікувально-профілактичний комплекс, який включав препарати антибактеріального, антисептичного, протизапального характеру, зменшуючих холестерин, проникність судин, нормалізуючих обмін речовин, мікрофлору, посилюючих імунітет і резистентність організму, регулюючих ліпідний обмін.

Порівняльна оцінка стоматологічного стану 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), поширеність запалення на 15,2%, індексу кровоточивості в 1,44 рази, глибини пародонтальних кишень в 2,12 рази та індекс зубного каменю – на 10,2%, індексу Silness-Loe в 1,5 рази, а Stallard в 1,7 рази, що свідчить про істотний негативний вплив МС.

Оцінка біохімічних показників ротової рідини пацієнтів з МС і пародонтитом 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. 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 зниження в порівнянні з нормою більш ніж в 2 рази активності лізоциму (основного фактора антимікробного захисту порожнини рота).

Оцінка порушень в генах жирового обміну і запалення у пацієнтів з пародонтитом і МС показала, що в багатофункціональному гені PPARGC1A порушення становили 89,3%, у гені PPARD - в 67,9% випадків, у гені FTO - 67,9%, у гені PAI-1 - 96,3%, а в генах LPL і PPARGC1B - відповідно в 17,9% і 11%.

Достовірне зниження метилювання промотора гена IFN γ , яке мало місце в зразках тканини ясен у хворих з II-III ступенем ХГП в порівнянні з I ступенем ХГП може служити маркером хронізації процесу. Вміст метильованої ДНК IFN γ в тканинах пародонта у пацієнтів без соматичної патології був вище, ніж у хворих з метаболічним синдромом. Підвищення експресії гена IFN γ в тканинах пародонта в кінцевому підсумку сприяє прогресуванню пародонтиту і руйнуванню кісткової тканини, особливо на фоні МС.

Вміст метильованої ДНК гена TLR2 в тканинах ясен у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на фоні МС виявився в 1,4 рази менше, ніж без соматичної патології, а в крові – в 1,18 разів менше. Гіпометилювання цього гена при пародонтиті та МС говорить про високу експресію (зниження функціональних можливостей) цього рецептора на епітеліальних клітинах ясен і клітинах, пов'язаних з імунною відповіддю.

На першому етапі експерименту проводилось 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. За 70 днів дослід у них спостерігалися підвищений в порівнянні з інтактною групою приріст маси тіла в дослідній групі, 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 раз), АСТ (в 1,53 рази) та зменшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності (в 2,39 раз). 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 раз. 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 –

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 (МДА) 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 спостерігались 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. Глутатіон-пероксидаза (ГПО) при моделюванні МС зменшилася в сироватці крові – в 2,2 рази, в печінці – в 1,34 рази, в слизовій оболонці порожнини рота – 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.

На другому етапі експерименту на фоні моделі МС проводилась 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 одну щура) і глибини уражень зубів карієсом з $3,0 \pm 0,3$ до $1,7$

$0,4$, до збільшення в кісткових тканинах вмісту фосфору в 1,33 рази, загального оксипроліну – в 1,1 рази, ГАГ – в 1,71 рази, активність каталази – 1,35 раз, ГПО – в 2 рази і зменшення вмісту МДА – в 1,04 рази, активності кислої фосфатази – в 2,4 рази. Отримані результати свідчать, що застосування вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» у щурів при моделюванні МС призвело до поліпшення функціонування печінки у тварин, обмінних процесів, зниження запальних явищ в СОПР, поліпшення функціонального стану антиоксидантної системи, відновлення вмісту глікопротеїнів міжклітинного матриксу.

На третьому етапі у зв'язку з тим, що моделювання МС у щурів негативно впливало на функціональний стан антиоксидантної системи, був поставлений експеримент про вплив локального патогенного впливу 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 малонового діальдегіду збільшився на

58%, сумарної фракції ліпопротеїдів (ЛП) – на 23% та ацилгідроперекису (АГП) – на 70%. Вміст МДА в печінці щурів при поєднаній моделі безантиоксидантної дієти та локального патогенного впливу збільшилася на 64,3%, в слизовій оболонці порожнини рота – на 108% відносно інтактної групи. Крім того, в печінці тварин спостерігалось зниження активності глутатіон-редуктази на 25% в порівнянні з інтактною групою.

Оцінка на четвертому етапі експерименту ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на тканини пародонту щурів при моделюванні МС за допомогою більш жорсткої моделі (високожировий раціон, дисбіоз та імунодефіцит) 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 кислої фосфатази в 1,28 рази, і збільшував активність лужної фосфатази в 1,25 рази, а також вміст кальцію – в 1,03 рази. У сироватці крові тварин при цьому знижувалася активність уреазі 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, лужної фосфатази – в 1,1 рази і вміст тригліцеридів – у 1,09 рази. Отримані результати дали підставу використовувати основні компоненти запропонованого лікувально-профілактичного комплексу препаратів в клінічній практиці у пацієнтів при патології в тканинах пародонта на фоні МС.

Проведені морфологічні експериментальні дослідження при моделюванні МС показали, що слизова ротової порожнини щурів 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. У цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару були множинні зерна кератогіаліну, які зливалися між собою. Також відзначалися широкі розростання епітелію, PAS-реакція була в епітелії слабо позитивною, відзначалися випадки переважною локалізацією патологічних змін в зоні зубоясеневної кишені. Крім того мали місце зміни в мікроциркуляторному руслі тварин при моделюванні МС. Моделювання МС призвело до патологічних процесів практично у всіх структурах ротової порожнини щурів – епітелії і власне пластинки слизової, тканинах зуба і кісткової тканини, що можна розглядати як потенційну небезпеку для подальшої втрати зубів.

Застосування у щурів запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, покращувало циркуляцію крові і обмін речовин, призвело до зниження запальних проявів, поліпшенню трофіки м'яких тканин, відновленню структури як епітелію, так і власної пластинки слизової, ліквідації ознак дистрофічних змін епітеліоцитів.

Застосування лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ХГП і МС призвело до: зменшення індексу Parma з $39,71 \pm 6,21\%$ до $4,88 \pm 0,75\%$ (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%); редукції карієсу зубів – 18,1%; зниженню індексів гігієни Silness-Loe і Stallard відповідно в 3 і 1,39 рази – профілактичний ефект – 62,3%. Кількість пацієнтів в основній групі з хорошою гігієною порожнини рота збільшилася на 3,5% (в групі порівняння не змінилося), 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%).

ротової рідини пацієнтів з ХГП і МС 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.

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 воно збільшилася 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 гіперметилування промоторів прозапальних цитокінів після проведеної терапії хворих на пародонтит призводить до зниження експресії цих цитокінів в місці запалення, що супроводжується зниженням тканинної деструкції і гальмує розвиток ожиріння, сприяє зменшенню запальних реакцій в тканинах пародонта.

результаті проведення лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів через рік спостережень вдалося знизити усереднені по групі індекс маси тіла на 6 кг/м^2 , жирової маси – на $12,6 \text{ кг}$, індекс жирової маси тіла – на 7 кг/м^2 , відсоток жирової маси 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., що свідчить про певну нормалізацію показників жирового обміну.

Проведення 2 рази на рік комплексних лікувально-профілактичних заходів збільшили величину швидкості розповсюдження ультразвукової хвилі в кістках (SOS) лише на $1,5\%$. У той же час показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці на різних частотах (BUA), що характеризує архітектоніку кісткових тканин збільшився при цьому на $22,7\%$, що свідчить про певне поліпшення при цьому, в першу чергу, структури кісткових тканин.

Результати спектроколориметричних 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. 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, що представляє

собою нормальну фізіологічну реакцію на жувальне навантаження. Крім того, у пацієнтів з ХГП і МС спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен у короткохвильовій (460 нм) і довгохвильовій (660 нм) 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 області хвиль 460 нм (зміна коефіцієнта відбиття світла слизової після профарбовування – на 15%), що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, так і в області 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

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

SUMMARY

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

Qualifying scientific work on the rights of manuscripts. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 – Stomatology. - State institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2018.

The aim of this work is to increase the effectiveness of treatment and prevention of periodontal tissue diseases complications with metabolic syndrome due to optimization of diagnosis, clarification of the trigger mechanism of the disorders cascade and pathogenetically substantiated treatment and prophylaxis

complex, which includes anti-inflammatory, vitamins, which regulate lipid metabolism, provide tissues with oxygen and improve metabolism drugs. The study involved 98 patients with chronic generalized periodontitis (CGP) and metabolic syndrome (MS) in the city of Lviv aged 30-50 years and 28 without MS disorders. The prevalence and intensity of major dental diseases, dental status (hard tissue of teeth, periodontal tissue and oral hygiene level), bone metabolism status (densitometry), permeability of gingival mucose and functional state of its microcapillary bed (spectrocolorimetry) were evaluated. In addition, molecular genetic and epigenetic studies in patients were conducted to assess the susceptibility to this combined pathology and the possibility of epigenetic correction of the corresponding genes expression (38 people), evaluation of fat metabolism in the body (electroimpedansometry), biochemical parameters of oral liquid, the state of gallitis in oral cavity, general health indicators (height, weight, volume of waist and hips, pressure, spirometry and dynamometry, bioimpedance analysis of body composition).

In the in-depth studies, 53 selected patients with grade II-III CGP and with a diagnosis of MS, with a violation of mainly fat metabolism and vascular endothelial processes, during which clinical and clinically-laboratorian evaluation of the complex prevention and treatment effectiveness of periodontal tissue diseases (28 persons - the main group, 25 persons - the comparison group). The comparison group received only basic therapy (oral cavity sanitation and professional hygiene). The main group of patients in addition to basic therapy received a developed complex of treatment and prevention, which included anti-bacterial, antiseptic, anti-inflammatory, cholesterol, vascular permeability, normalizing metabolism, microflora, enhancing immunity and organism resistance, regulating lipid metabolism.

A comparative assessment of stomatological status in patients with MS and patients without this somatic pathology showed a significant excess in the MC group of indicators such as caries and it's complications (1.54 and 1.64 times respectively), inflammation rate by 15.2%, the index of bleeding was 1.44 times,

the depth of periodontal pockets was 2.12 times, and the index of the tartar was 10.2%, the Silness-Loe index was 1.5 times, and the Stallard index was 1.7 times bigger, indicating a significant negative influence of this somatic status.

Assessment of patients with MS and periodontitis oral liquid biochemical parameters showed an excess in comparison with the norm group of triglycerides maintenance almost 3 times, cholesterol - in 1,5 times and glucose - in 2,7 times. The activity of urease (an enzyme produced by the conditionally pathogenic and pathogenic microflora) is 4.5 times, the degree of dysbiosis (reflects the disturbance in the system of "antimicrobial defense and pathogenic microbiota" of the oral cavity) - 9 times, the activity of elastase (a neutrophilic origin that indicates the degree of inflammation) - 6 times and a decrease in comparison with the norm more than 2 times the activity of lysozyme (the main factor of antimicrobial protection of the oral cavity).

Evaluation of abnormalities in the genes of fat metabolism and inflammation in patients with periodontitis and MS showed that in the multifunctional PPARGC1A gene violation was 89.3%, in the PPARD gene 67.9%, in the FTO gene 67.9%, in the gene PAI-1 - 96.3%, and in the genes LPL and PPARGC1B - respectively 17.9% and 11%.

A significant decrease in the methylation of the IFN γ gene promoter, which had been implicated in gingival tissue samples in patients with II-III grade CGP, compared with the I grade, may serve as a marker for the process's of chronization. The content of methylated DNA of IFN γ in periodontal tissues in patients without somatic pathology was higher than in patients with metabolic syndrome. Increasing the expression of the IFN γ gene in periodontal tissues ultimately contributes to the progression of periodontitis and the destruction of bone tissue, especially on the background of MS. The content of methylated DNA of the TLR2 gene in gum tissues in patients with chronic generalized periodontitis on the background of MS was 1.4 times less than without somatic pathology, and in the blood - 1.18 times less. Hypomethylation of this gene in patients with periodontitis and MS indicates a high expression (decrease of functional possibilities) of this

receptor on the epithelial cells of the gums and cells associated with the immune response.

On the first stage of experiment, the oral cavity tissues state study, dento alveolar system and blood serum in MS of white rats was carried out on a high-fat and carbohydrate diet close to the human diet. In 70 days of the experiment was observed an increase in the body weight gain in the experimental group compared to the intact group, an increase in the circumference of the middle part of the body (by 28%), an increase in the weight of the kidneys with fat (2.2 times), testicles with fat (in 1 , 8 times), in serum compared with the intact group - an increase in the concentration of triglycerides (1.45 times), cholesterol (1.19 times), glucose (2.24 times), uric acid (in 1.81 times), the content of alanine transaminase (2.17 times), aspartate aminotransferase (1.53 times) and the decrease in the content of high density lipoprotein (2.39 times). At the same time, in rats of the experimental group, resorption of the mandible bones increased by 5%, the number of carious lesions per rat was 1.5 times, the depth of tooth decay was 1.66 times, the decrease in the content of glycosaminoglycans (preventing the penetration of infection and toxins in the tissue periodontal disease) in the mucous membrane of the oral cavity in 1,15 times, and in the bone of the alveolar process - in 2,13 times. Simulation of MS caused in blood serum of animal an increase of 1.4 times the concentration of sialic acids (indicating a partial disintegration of glycoproteins): 2.5 ± 0.05 mmol/l against 1.76 ± 0.04 mmol/l in the intact group. Indicators of the mineral metabolism state of rat periodontal bone tissue during MS modeling indicate a 1.26 fold decrease in the alkaline phosphatase activity in comparison with the intact group, 1.47 times the calcium concentration and 2.36 times in phosphorus, indicating a decrease in functioning osteoblasts and mineral density of periodontal bone tissue. In addition, in the experimental group of rats, in the modeling of MS, there was an increase in 2.3 fold in comparison with intact rats activity of acid phosphatase (pH 4.8) in the mucous membrane of the oral cavity in 1.18 times, in the bone of the alveolar process - in 2, 34 times, an increase in the content of malondialdehyde in serum from 3.67 ± 0.92 nmol/ml to 5.80 ± 0.30 nmol/ml, in

the liver - from 4.31 ± 0.17 nmol/g to $7,84 \pm 0.55$ nmol/g in the mucous membrane of the oral cavity - from 47.7 ± 4.04 nmol/ml to 54.7 ± 5.81 nmol/ml, and in the bone of the alveolar process - from $3.21 \pm 0,10$ nmol/g to 4.64 nmol/g. In addition, there was a decrease in the activity of catalase in liver serum - in 1,55 times, in the mucous membrane of the oral cavity - 1,52 times and in the alveolar process bone - 1,28 times. Glutathione peroxidase (GPO) in the modeling of MS decreased in serum - 2.2 times, in the liver - 1.34 times, in the mucous membrane of the oral cavity - in 1.28 times and in the alveolar process bone - in 1.93 times. Thus, changes in the activity of protein-enzymes indicated a violation of the functional state of physiological antioxidant system in the investigated objects in the development of metabolic syndrome.

At the second stage of the experiment with MS was given vitamin-mineral complex "Sulfur active" and provided correction in the serum of blood and tissues of the rat cavity. During the modeling of the MS complex allowed a decrease in the weight of the kidneys (with fat) by 28%, the mass of testicles (with fat) - by 20%, and the weight of the liver (with fat) by 23%, the content of triglycerides in blood serum is 1.29 times, cholesterol - 1.07 times, glucose - 1.63 times, uric acid - in 1,6 times, sialic acids - 1,19 times, MDA - 1,23 times, alanine transaminase activity - 1,69 times, aspartate aminotransferase - 1,28 times (improvement of the liver enzymes in animals) and increase the content of high-density lipoproteins - in 1,64 times, catalase activity - in 1,3 times, GPO - in 1,35 times. In addition, the complex "Sulfur Active" resulted in the reduction of the number of carious lesions in rats from $2,7 \pm 0,2$ to $1,7 \pm 0,4$ (per rat) and the depth of lesions of teeth from $3,0 \pm 0,3$ to $1,7 \pm 0,4$; to 1,3 times the increase in phosphorus content in bone tissues, 1,1 times the total oxyproline content, 1,71 times to glucosaminoglycans, 1,35 times the activity of catalase, GPO - in 2 times and a decrease in the content of MDA - in 1,04 times, the activity of acid phosphatase - in 2,4 times.

The obtained results indicate that the use of vitamin-mineral complex "Sulfur active" in rats during MS modeling has led to improvement of liver function in animals, metabolic processes, reduction of inflammatory process in the

oral mucosa, improvement of the functional state of the antioxidant system, recovery of the content of glycoproteins of the intercellular matrix .

In the third stage, due to the fact that the modeling of MS in rats had a negative effect on the functional state of the antioxidant system, an experiment was conducted on the effect of local pathogenic effects on animals periodontal tissues in chronic malnutrition in the diet of bioactive antioxidants. The non-antioxidant diet increased the resorption of bone tissue by 4.7% compared with the intact group, and an additional local pathogenic effect by another 3.1%. In this case, in relation to the intact group, the content of MDA in blood serum was increased by 58%, the total fraction of lipoproteins (LP) by 23% and acylhydroperoxia (AHP) by 70%. The content of MDA in the liver of rats increased by 64.3% in the combined model of the non-antioxidant diet and the local pathogenic effect, in the oral mucosa - by 108% relative to the intact group. In addition, in the liver of animals there was a decrease in the activity of glutathione reductase by 25% compared with the intact group.

The evaluation of the fourth stage of the experiment effectiveness of the developed treatment-prophylactic complex on the rat periodontal tissue in the modeling of MS with the help of a more rigid model (high-fat diet, dysbiosis and immunodeficiency) showed that it effectively reduced excessive body weight of experimental animals in MS simulation, alveolar atrophy - 16%, urease activity in the gums - 1.55 times, MDA content - 1.24 times, elastase activity - 1.3 times and increased lysozyme activity in 1.03 times, catalase in 1.06 times, hyaluronic acid content - 2.2 times. In bone tissues of the jaw of rats, after complex was reduced the activity of acid phosphatase by 1.28 times, and increased the activity of alkaline phosphatase in 1,25 times, as well as the calcium content - by 1,03 times. In the serum of animal blood, the activity of urease decreased 1.4 times, elastase - 1.03 times, MDA content - 1.14 times, cholesterol content - 1.13 times, and triglycerides - 1.58 times. In the liver of rats under the action of complex the activity of lysozyme increased 1.36 times, catalase - 1.07 times, and decreased activity of elastase - 1.1 times, alkaline phosphatase - 1.1 times and the content of

triglycerides - 1.09 times . The obtained results provided the basis for using the main components of the proposed therapeutic and prophylactic complex of drugs in clinical practice in patients with pathology in periodontal tissues on the background of MS.

The performed morphological experimental studies in the MS model showed that the mucous membranes of the oral cavity of the rats differed in pallor, moderate edema, there was a moderately pronounced hyperkeratosis of the epithelium of the interdental papilla, epithelium of attachment with thickening of the stratum corneum on the background of thinning of the spiked and granular layers. In the cytoplasm of the epitheliocytes of the granular layer there were plenty of keratogialin grains, which merged with each other. There were also widespread epithelium growth, the PAS-reaction was poorly positive in the epithelium, cases of predominant localization of pathological changes in the tooth area of the dental pocket.

In addition, there were changes in the microcirculatory channel of animals in the simulation of MS. Simulation of MS has led to pathological processes in almost all structures of oral cavity of rats - epithelium and actually mucosal plates, tooth tissues and bone tissue, which can be considered as a potential danger for further loss of teeth. The application of the developed treatment and prophylaxis complex in rats, improved circulation of blood and metabolism, led to a decrease in inflammation, improved trophic of soft tissues, restoration of the structure of both the epithelium and its own plate of mucous, the elimination of signs of dystrophic changes in epithelial cells.

The use of therapeutic and prophylactic measures in patients with CGP and MS led to: decrease of the PMA index from $39,71 \pm 6,21\%$ to $4,88 \pm 0,75\%$ (the preventive effect for the year was 86,45%); the index of bleeding decreased from 1.88 ± 0.35 to 0.6 ± 0.09 points (prophylactic effect - 59.6%), the sample SH-P - from 1.93 ± 0.28 to $0.2 \pm 0, 03$ points (prophylactic effect - 88%); reduction of dental caries - 18,1%; the reduction of the indexes of hygiene, Silness-Loe and Stallard, respectively, in 3 and 1.39 times - the preventive effect - 62.3%. The

number of patients in the main group with good oral hygiene increased by 3.5% (in the comparison group did not change), with a satisfactory level - by 47.4% (in the comparison group - by 20%), and with unsatisfactory oral hygiene decreased by 34% (in the comparison group - by 12%).

In the oral liquid of patients with CGP and MS, the content of triglycerides in the main group in one year decreased by more than 2 times, cholesterol - 1.47 times, glucose - 2.29 times, urease activity - 4 times, elastase - 4, 7 times, the index of diabetes - 6 times and increased activity of lysozyme in 1,58 times.

Estimation of the level of methylated DNA content in the periodontal tissues of patients with CGP and MS before and after the complex therapy showed that it increased in the IFN- γ gene from $45.7 \pm 8.1\%$ to $74.5 \pm 9.4\%$ ($p < 0,05$), and in the IL-6 gene from $67,8 \pm 10,6\%$ to $76,2 \pm 11,2\%$ ($p > 0,05$ due to the limited number of observations). Observed hypermethylation of promoters of proinflammatory cytokines after the treatment of patients with periodontitis leads to a decrease in the expression of these cytokines at the site of inflammation, which is accompanied by a decrease in tissue destruction and inhibits the development of obesity, contributes to the reduction of inflammatory reactions in the periodontal tissues.

As a result of the treatment and prophylaxis in the main group of patients, one year after the observations, the average body mass index was reduced by 6 kg/m², the fat mass - by 12.6 kg, the body fat index - by 7 kg/m², the percentage of fat the mass from $71 \pm 2\%$ to $63 \pm 2\%$ and the level of visceral fat - from $13,3 \pm 0,9$ to $11,1 \pm 0,9$ U/D, indicating a certain normalization of fat metabolism.

Conducting 2 times a year of complex treatment and prophylactic measures increased the rate of ultrasonic wave propagation in the bones (SOS) by only 1.5%. At the same time, the rate of attenuation of the ultrasound wave in the heel bone at different frequencies (BUA), which characterizes the architectonics of bone tissues, increased by 22.7%, indicating a certain improvement, in the first place, of the structure of bone tissue.

The results of spectrophotometric studies performed in the initial state showed that in the majority of patients with CGP and MS, under the action of

regulated chewing load (RCL), the spasm of gum capillaries (instead of expansion) was observed, that is, the reduction of blood flow in them. Six months later, as a result of treatment and prophylaxis in the main group of patients, the reaction of the microcapsules to the CL was changed, the spasm of the capillaries in the chewing load practically disappeared and there was an increase in the blood flow in them, which is a normal physiological reaction to chewing load. In addition, patients with CGP and MS had a fairly strong coloration of the gums in the short-wave (460 nm) and long-wavelength (660 nm) regions of the visible wavelength range, indicating a low effectiveness of the protective-barrier system of hyaluronic acid-hyaluronidase and the presence of a back-up polysaccharide glycogen that accompanies inflammatory processes in the periodontal tissues. Under the influence of healing and preventive measures, the gum coloring of the Schiller-Pisarev solution decreased as in the wavelengths of 460 nm (the change in the reflectance of the light of the mucus after shading - by 15%), which characterizes the decrease in permeability of the gum mucosa for the dye, and in the region of 660 nm (change the refractive index of mucus light after shading - by 9%), which characterizes the decrease in the concentration of glycogen in the gums and, consequently, the decrease in the degree of inflammation in them

Keywords: generalized periodontitis, metabolic syndrome, complex prophylaxis of complications, clinic, experiment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Пиндус Т. А. Морфофункциональные особенности тканей пародонта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, В. В. Гаргин // Modern Science. – 2017. – №6. – С. 136-

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

експериментальном метаболічному синдромі / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, А. Макаренко // Modern Science. – 2017. – №5. – С. 67-75. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

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*

Семенов Е.И. Сравнительный анализ видового и количественного состава микроорганизмов в тканях пародонтального кармана и переемплантной борозды при отсутствии R-генологических признаков переемплантита / 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.*

Пиндус Т. А. Биохимические исследования ротовой жидкости пациентов с заболеваниями пародонта на фоне метаболіческого синдрома /

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.*

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. – 6-11. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Деньга О. В. Молекулярно-генетическая оценка маркеров жирового обмена и воспаления у пациентов с пародонтитом на фоне метаболіческого 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.*

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 // Инновации в стоматологии. – 2017.– №4. – С. 2-5.

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

Пиндус Т. А. Распространённость и структура основных стоматологических заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом /

А. Пиндус, О. В. Деньга // Инновации в стоматологии. – 2017.– №1. – С. 53-57. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Pyndus T. A. Efficiency of treatment and prevention of complications of parodontitis in patients with metabolic syndrome. Journal of education, health and sport. 2017; 7(10): 170-186.

Denga O., Pyndus T., Gargin V., Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity. Georgian Medical News. 2017; 12(273): 99-104. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Деньга О. В. Метилирование промотора гена TLR2 при различной степени парадонтита на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2017.– №.4(50). – С.77-80. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Пиндус Т. А. Активность цитокинов IL-1 β и IL-2 у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома / 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.*

Пиндус Т.А. Содержание интерлейкинов IL-8 и IL-12 в слюне пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим 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.*

Деньга О. В. Коррекция функционального состояния генов IFN-γ IL-6 при хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // EESJ. – 2017.– №12(28). - Vol1. – С. 26-28. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Пиндус Т. А. Коррекция нарушений в сыворотке крови и тканях полости рта крыс при моделировании метаболического синдрома /Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // EESJ. – 2018.– №1(29). - Vol1. – С. 21-24. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

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

Деньга А. Э. Денситометрические показатели качества кости при хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // EESJ. – 2018.– №3(31). – С. 30-32. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Пиндус Т. А. Состояние функциональных реакций в тканях пародонта при хроническом генерализованном пародонтите и метаболическом синдроме в процессе лечебно-профилактических мероприятий / Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // Scientific pages. – 2018.– №8. – С. 10-13. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

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

Пиндус Т.А. Стоматологический статус пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий / Т.А. Пиндус // Отечественная и мировая медицина в условиях современности: міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 12-13 січня 2018 р.: тези доповіді. – Дніпро, 2018. – С. 103-106.

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 доповіді. – Одеса, 2018. – С 91-94.

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 доповіді. – Львів, 2018. – С. 88-92.

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 доповіді. – Київ, 2018. – С. 74-78.

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 доповіді. – Львів, 2018. – С. 98-41.

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 доповіді. Київ, 2018. – С.101-105.

Пиндус Т.А. Вплив моделювання метаболічного синдрому на стан тканин ротової порожнини щурів синдрому / Т.А. 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 доповіді. – Львів, 2018. – С. 63-67.

Пиндус Т.А. Вплив лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом / Т.А. Пиндус // Современные научные исследования представителей медицинской науки – прогресс медицины будущего: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 6-7 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Київ, 2018. – С. 69-72.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1	39
СТОМАТОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ЕНДОКРИННІЙ ПАТОЛОГІЇ	39
(Огляд літератури)	39
1.1 Основні клініко-патогенетичні особливості метаболічного синдрому .	42
1.2. Взаємозалежність метаболічного синдрому і змін в тканинах пародонта.	52
1.3. Хронічні ураження пародонту у пацієнтів на фоні метаболічного синдрому	57
1.4. Методи профілактики і лікування при метаболічному синдромі.....	70
РОЗДІЛ 2	74
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	74
2.1. Обґрунтування мети дослідження.....	74
2.2. Дизайн клінічних та експериментальних досліджень.....	74
2.3. Методи дослідження.	79
2.3.1. Клінічні методи дослідження	79
2.3.2. Експериментальні методи дослідження.	80
2.3.3. Морфологічні методи дослідження	82
2.3.4. Біохімічні методи дослідження в ротовій рідині пацієнтів.....	82
2.3.5 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження.	82
2.3.6. Біофізичні методи дослідження.....	86
2.3.7. Статистична обробка даних.	87
РОЗДІЛ 3	88
КЛІНІЧНІ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ПАРОДОНТИТОМ	88
3.1. Поширеність та структура основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з метаболічним синдромом та пародонтитом.....	88
3.2. Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів при метаболічному синдромі та пародонтиті.	93
3.3. Молекулярно-генетичні та епігенетичні порушення при метаболічному синдромі і пародонтиті.....	96

3.3.1 Оцінка порушень в генах жирового обміну і запалення у пацієнтів з пародонтитом на фоні метаболічного синдрому.....	97
3.3.2. Оцінка експресії різних генів при метаболічному синдромі та пародонтиті.....	101
3.3.3. Метилювання різних генів у пацієнтів при захворюванні тканин пародонту на фоні метаболічного синдрому	107
РОЗДІЛ 4	117
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТА, КРОВІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	117
4.1. Стан тканин ротової порожнини щурів при моделюванні метаболічного синдрому	117
4.2. Корекція за допомогою вітамінно-мінерального комплексу порушень в сироватці крові і тканинах порожнини рота щурів при моделюванні метаболічного синдрому	126
4.3. Вплив на стан тканин пародонта щурів хронічної недостатності в раціоні харчування біоантиоксидантов при додатковій патогенній локальній дії	131
4.4. Вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на тканини пародонту щурів при моделюванні метаболічного синдрому	134
РОЗДІЛ 5	144
МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ЩУРАХ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	144
5.1. Морфофункціональні особливості тканин пародонта щурів при моделюванні метаболічного синдрому	144
5.2. Морфологічна оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні у щурів метаболічного синдрому.	153
РОЗДІЛ 6	159
КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ	159
6.1. Ефективність лікування і профілактики ускладнень пародонтиту у пацієнтів з метаболічним синдромом.	159
6.2. Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з метаболічним синдромом в процесі профілактики і лікування тканин пародонту.	163

6.3. Корекція функціонального стану прозапальних генів в тканинах ясен при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому.....	170
6.4. Біофізичні показники ефективності лікувально-профілактичного комплексу при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому.....	172
6.4.1. Показники жирової маси тіла при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому.....	172
6.4.2. Денситометричні показники якості кістки при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому.....	176
6.4.3. Стан функціональних реакцій в тканинах пародонта при хронічному генералізованому пародонтиті і метаболічному синдромі в процесі лікувально-профілактичних заходів	178
6.4.4. Стан орального галітозу у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом і метаболічним синдромом в процесі лікувально-профілактичних заходів.....	181
РОЗДІЛ 7	185
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	185
ВИСНОВКИ.....	209
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	214
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	215
ДОДАТОК А	257

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АЛТ	аланінтрансаміназа
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ВЕП	– втрата епітеліального прикріплення
ВЖР	– високо жировий раціон
ГАГ	– глюкозаміноглікани
ГП	– генералізований пародонтит
ГПО	– глутатіон-пероксидаза
ГР	– глутатіон-редуктаза
ЖН	– жувальне навантаження
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
КПВз	– індекс карієс, пломба, видалення зубів
КПВп	– індекс карієс, пломба, видалення порожнин
КФ	– кисла фосфатаза
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс
ЛПЛ	– ліпопротеїнліпаза
ЛСС	– летючі сірчисті сполуки
ЛФ	лужна фосфатаза
МС	– метаболічний синдром
МДА	малоновий диальдегід
ОП	остеопороз
ПК	пародонтальна кишень
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
ХС	– холестерин
ЦД	– цукровий діабет
Ш-П індекс	Шилера-Писарева індекс
BUA	широкополосне загасання ультразвуку
BQI	індекс якості кістки
PMA % (Parma)	розповсюдженість позитивного папілярно-маргінально-альвеолярного індексу
SOS	швидкість розповсюдження ультразвуку

ВСТУП

Актуальність роботи.

За даними ВООЗ поширеність захворювань пародонта з віком прагне до 100% і в структурі стоматологічної захворюваності поступається лише карієсу [48-50].

Протягом останніх декількох років вчених привернула проблема вивчення взаємозв'язку метаболічного синдрому (МС) і захворювань пародонту [2, 4, 38-47].

Метаболічний синдром, оцінюючи динаміку поширеності якого, фахівці ВООЗ назвали його «пандемією XXI століття», в останні роки привертає все більшу увагу лікарів усього світу, що пов'язано з його широким розповсюдженням, що досягає 25-30 % в популяції дорослого населення, і збільшенням з віком [92-98]. В індустріальних країнах серед населення старше 30 років поширеність метаболічного синдрому становить, за даними різних авторів, 10-20%. Частота появи МС продовжує зростати і становить близько 20-40%, досягаючи в групі середнього і старшого віку 40-50% [99, 100].

Теми ризиків пов'язаних асоціацією з різними метаболічними порушеннями стали одними з найважливіших тем досліджень в пародонтології. Було виявлено, що успішне пародонтологічне лікування забезпечує ефект в лікуванні деяких видів метаболічних порушень.

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 [57, 60-77]. При чому МС лежить в основі порушень вуглеводного обміну, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії, що

носять в даний час характер епідемії. При цьому запально-дистрофічні зміни пародонти знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як вік хворих, ступінь тяжкості захворювань, проведеної терапії. 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.

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 [135-137].

формуванні МС відіграє роль гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і симпатoadреналових реакцій, посилюючі інсулінорезистентність і знижуючі вироблення адипонектину [141, 142].

По мірі накопичення знань відбувається розширення поняття «МС». Крім порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, в критерії МС включають гіпертрофію міокарда, гіперурикемію, підвищення концентрації фібриногену 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 адипоцитарного походження – ліпокінів [121].

Основні прояви МС, зокрема, хронічний тривалий персистуючий запальний синдром, інсулінорезистентність, 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 [102, 103].

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 фоні зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НДР: НАМН 089.13

ДР 0113U000532); «Удосконалити профілактику та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та ендокринною патологією» (Шифр АМН 079.10, №ДР 0110U000271).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи було підвищення ефективності лікування та профілактики ускладнень захворювань тканин пародонту при метаболічному синдромі за рахунок оптимізації діагностики, уточнення пускового механізму каскаду порушень та патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу, що включає препарати протизапальної, детоксикантної дії, що знижує холестерин, що регулює ліпідний обмін та покращує обмін речовин.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

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

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

Провести епігенетичні дослідження (метилування) на тканинах пародонту та сироватці крові оцінки вродженого імунітету у пацієнтів з метаболічним синдромом.

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

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

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

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

Оцінити біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з МС в процесі профілактики та лікування тканин пародонту.

Провести корекцію, за допомогою запропонованого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК), функціонального стану прозапальних генів в тканинах ясен пацієнтів при ХГП на фоні МС.

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 ясен та ступінь запалення в них.

Об'єкт дослідження – захворювання тканин пародонту на фоні метаболічного синдрому.

Предмет дослідження – комплексне лікування і профілактика ускладнень захворювань тканин 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. Статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше проведена оцінка стоматологічного статусу пацієнтів із ХГП на фоні МС в порівнянні з середніми показниками по Україні показала істотні відмінності у них тяжкості та структури уражень порожнини рота і 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 пародонтиту на фоні 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 менше, 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 зниженні протизапальних можливостей організму при наявності МС.

Вперше показано, що в нестимульований 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 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 в 1,4 рази, а в крові – 1,17 рази менше, ніж при відсутності соматички, що свідчить про додаткове зниження при наявності МС протизапальних можливостей організму, що 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 управляти 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 фоні 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 ($10,25 \pm 1,32$), були значно гірше норми, що необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Вперше експериментально на різних моделях МС показано, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс та його складові приводили до зниження у щурів вісцеральне ожиріння, число і глибину каріозних уражень, активність в кісткових тканинах кислої фосфатази (КФ), в сироватці крові вміст тригліцеридів, холестерину, глюкози, сечової кислоти, малонового діальдегіду (МДА), активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), уреаз, 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 приводив до зменшення патологічних змін 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 запропонований 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 уреаз – 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 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 показано, що при ХГП і МС найбільша зміна 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, тканин пародонту та показників жирового обміну в організмі пацієнтів при

поєднанні ХГП і МС дозволили уточнити механізми порушень при цьому і направити лікувально-профілактичні заходи на найбільш уразливі ланки патологічного процесу при ХГП.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонована патогенетично обґрунтована схема лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з метаболічним синдромом дозволяють істотно підвищити ефективність лікування тканин 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 Львівського медичного університету, кафедри терапії Одеського національного медичного університету, кафедри терапевтичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедри хірургічної стоматології, імпланталогії та пародонтології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та впроваджені в клінічну практику консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», стоматологічне відділення медичного центру ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» м. Дніпро, КНП «Одеська обласна стоматологічна поліклініка Одеської обласної ради» м. Одеси.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням. Автор самостійно визначено напрямки роботи, сформульована мета 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 «Гермедтех» м. Одеси, лабораторії діагностичної молекулярної патології інститута патології університета Erlangen-Nuremberg Германия, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи докладені 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 XXI 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 XXI 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, них 20 статей у спеціалізованих виданнях, у тому числі 10 статей за кордоном, 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 і 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (380 джерел, із них 235 латиницею).

РОЗДІЛ 1

СТОМАТОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ЕНДОКРИННІЙ ПАТОЛОГІЇ

(Огляд літератури)

Останнім часом увага багатьох вітчизняних і зарубіжних вчених сфокусувалася на вивченні негативного впливу системних захворювань на хронічне запалення тканин пародонту та навпаки [26, 37, 52, 54, 74, 135, 149, 153, 157, 162, 168, 183, 299, 234, 160, 243, 252, 262, 281, 303, 280, 352, 159, 308, 368, 318, 347, 340, 341, 343, 344, 306, 235, 363]. Міждисциплінарна точка зору на механізми патогенезу як на індикатори, що дозволяють взаємно обумовити захворювання пародонту і кардіоваскулярні захворювання, підтвердилася в роботах багатьох дослідників, що допомогло в більшості випадків в обох станах провести лікування успішніше. Протягом останніх декількох років вчених привернула проблема вивчення взаємозв'язку метаболічного синдрому (МС) і захворювань пародонта [37, 54, 61, 107, 114, 294, 292, 264, 355, 357, 176, 371, 105].

Теми ризиків, пов'язаних асоціацією з різними метаболічними порушеннями, стали одними з найважливіших тем досліджень в пародонтології. Було виявлено, що успішне пародонтологічне лікування забезпечує ефект в тактиці лікування деяких видів метаболічних порушень. Доказові дослідження в цьому напрямку безперервно тривають. Подальші дослідження дозволять більш глибоко розкрити патогенез в розвитку і клінічних проявах поєднаних порушень [347, 61, 355, 176].

За даними ВООЗ поширеність захворювань пародонту з віком наближається до 100% і в структурі стоматологічної захворюваності поступається лише карієсу [105, 126, 131].

Аномалії розвитку щелеп, порушення оклюзійних взаємовідносин і рання втрата зубів через ускладнення карієсу порушують опорно-утримуючу

функцію пародонту і призводять до розвитку в його тканинах деструктивних процесів, а в результаті - до порушення жувальної ефективності.

Захворювання пародонту часто мають місце на фоні розладу шлунково-кишкового тракту, порушення обміну речовин, сенсibiliзації, що призводить до ранньої втрати зубів у працездатного населення [7, 23, 27, 68, 89, 120, 137]. Все це дозволяє вважати захворювання пародонту, не тільки медичною, але й соціальною проблемою [131, 85]. Серед хворих з метаболічними порушеннями (метаболічний синдром, цукровий діабет, системний червоний вовчак та ін.) велике поширення мають запально-деструктивні захворювання пародонтального комплексу. У дослідженнях багатьох авторів відзначається, що найбільш часто пародонтопатії зустрічаються при гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, метаболічному синдромі [137, 1, 14, 15, 20, 22, 25, 30, 39, 45, 51, 58, 73, 75, 136, 139, 144, 145, 309].

Поширеність метаболічного синдрому за даними різних авторів досягає 20% в популяції [294, 292, 357, 371, 257, 313, 317]. Метаболічний синдром лежить в основі порушень вуглеводного обміну, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії, що носять в даний час характер епідемії.

Порушення, які є складовими МС, лежать в основі механізму розвитку багатьох патологічних процесів, таких як: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, ожиріння, подагра та ін. Органи і тканини порожнини рота, зокрема пародонт, також залучаються до патологічного процесу. При цьому 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.

Прояви МС дають старт процесу розвитку атеросклерозу і деяких інших важких захворювань. При атеросклерозі, характерному для МС і ожиріння, в ендотелії відбувається гостро-фазова реакція імунної системи. При цьому існує синергічний вплив імунологічних ушкоджень і

гіперхолестеринемії. Атерогенні ліпопротеїди мають виражені аутоантигенні властивості з подальшим утворенням специфічних антитіл, а потім аутоімунних комплексів і прозапальних цитокінів, що посилюють перебіг атеросклерозу [67, 82, 124, 44, 177]. Одночасно дані медіатори є ефektорами процесів запалення і деструкції тканин пародонта. Крім того, в патогенезі пародонтального синдрому ангіопатіям надається одна з головних ролей [129].

Важливим також є той факт, що вогнища хронічної інфекції є одним з встановлених факторів ризику розвитку системної запальної відповіді, що лежить в основі ряду патологічних процесів, в тому числі і атеросклерозу судин.

Бактеріємія і ендотоксемія спричиняє збільшення в сироватці крові запальних маркерів. Локально віднайдені медіатори запалення, такі як інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлини альфа (TNF-) і простагландин E₂ (PGE₂), можуть потрапляти в загальний кровотік і впливати на віддалені системні органи. Збільшення цих медіаторів запалення спостерігаються у пацієнтів із захворюваннями пародонту [59, 332, 270]. Крім того, низка досліджень підтверджує наявність пародонтопатогенних мікроорганізмів в атеросклеротичній бляшці судин. У хворих на пародонтит, викликаний грамнегативними мікроорганізмами, набагато вище рівень С-реактивного білка в крові, ніж у людей зі здоровим пародонтом [209, 274].

Таким чином, основні прояви МС, зокрема, хронічний тривалий персистуючий запальний синдром, інсулінорезистентність, атеросклероз судин і хронічні захворювання пародонту мають подібні патогенетичні механізми та взаємообтяжуючий вплив. З урахуванням аналізу даних, викладених вище, логічним видається проведення клінічних досліджень в галузі можливого взаємозв'язку компонентів МС і захворювань пародонту.

1.1 Основні клініко-патогенетичні особливості метаболічного синдрому

Метаболічний синдром, оцінюючи динаміку поширеності якого, фахівці ВООЗ назвали його «пандемією XXI століття», в останні роки привертає все більшу увагу лікарів усього світу, що пов'язано з його широким розповсюдженням і досягає 25-30 % в популяції дорослого населення, і збільшується з віком [13, 43, 49, 81, 189, 218, 227].

Метаболічний синдром в даний час є досить поширеним патологічним станом. Популяційні дослідження, проведені в різних регіонах світу, виявили, що не менше 5-10% дорослого населення обох статей мають прояви цього симптомокомплексу [13]. В індустріальних країнах серед населення старше 30 років поширеність метаболічного синдрому становить, за даними різних авторів, 10-20%. Частота появи МС продовжує зростати і становить близько 20-40%, досягаючи в групі середнього і старшого віку 40-50% [150, 365].

Таке захворювання зустрічається як у чоловіків, так і у жінок. Однак його частота зростає у жінок в менопаузальному періоді [358].

Стійкі патологічні зміни вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну в поєднанні з артеріальною гіпертензією ведуть до зростання серцево-судинних захворювань, які є однією з головних причин інвалідизації і смертності населення розвинених країн. На думку більшості вчених основою для формування патології серцево-судинної системи є МС [26, 37, 54, 135, 227].

Протягом останніх десятиліть цій проблемі приділяють величезну увагу лікарі практично всіх спеціальностей [218, 227, 264, 294, 357, 371, 257,].

Існує велика кількість інформації щодо можливих проявів МС, але до теперішнього часу відсутня загальноприйнята доведена концепція його патогенезу [16, 140].

даний час в межах патогенезу розглядають кілька теорій, перша з яких - глюкоцентрична, далі її доповнила ліпоцентрична теорія, а в даний час дослідження розвиваються в напрямку ліпокінової теорії МС [53].

Глюкоцентрична теорія патогенезу ґрунтується на тому, що у всіх обстежених осіб з МС була виявлена тканинна резистентність до засвоєння глюкози [283, 284, 285]. Відповідно цій теорії, порушення вуглеводного обміну формує інсулінорезистентність периферичних тканин, що у свою чергу веде до гіперінсулінемії як основи розвитку, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, так інших компонентів МС. Гіперінсулінемія провокує дисфункцію ендотелію, проліферацію судинних гладком'язових клітин, розвиток ожиріння, що призводить до активації інших компонентів МС [50].

Важливою ланкою в патогенезі метаболічного синдрому, відповідно до ліпоцентричної теорії, є абдомінально-вісцеральна жирова тканина. Одним з основних чинників при МС можна вважати андроїдне ожиріння. За даними клінічних спостережень, інсулінорезистентність виявлена близько у 90% пацієнтів при андроїдному типі ожиріння, при гіноїдному типі ожиріння реєструється лише у 32% хворих [214].

Компенсаторна гіперінсулінемія і гіперлептинемія стимулюють симпатичну нервову систему, сприяють затримці натрію, кальцію і ведуть до розвитку АГ. Описана дисліпідемія і гіперглікемія разом з гіперінсулінемією, надають атерогенну дію на судини [167, 242].

Трансформація ліпоцентричної теорії патогенезу МС в ліпокінову сталася в зв'язку з виявленням ендокринних функцій жирової тканини і після відкриття гіпоталамо-ліпоцитарної нейроендокринної вісі і ролі лептину [53].

Основними характеристиками МС є збільшення маси вісцерального жиру, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія [61, 124, 129, 189]. При цьому ключовою ланкою МС, що запускає патологічні механізми обмінних процесів, є інсулінорезистентність [53, 241].

Однак кожен з компонентів МС розглядається як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а їх поєднання в рамках МС

значній мірі прискорює розвиток і прогресування атеросклеротичних судинних захворювань, які, за оцінками ВООЗ, займають перше місце серед причин смертності населення індустріально розвинених країн [49, 129, 241]. При цьому своєчасна діагностика і лікування МС лягає на плечі лікарів загальної практики, так як дана проблема є мультидисциплінарною і включає себе аспекти і кардіології, і ендокринології, і дієтології, і ревматології, і лікувальної фізкультури.

Наприкінці минулого століття Reaven G.M. описав симптомокомплекс, що включав гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемію, низький рівень холестерину (ХС) і ЛПВЩ під назвою «синдром Х» [319]. Він вперше висунув гіпотезу про те, що порушення, об'єднані рамками синдрому, пов'язані єдиним походженням – інсулінорезистентністю і компенсаторною гіперінсулінемією [321, 322].

На думку Reaven G.M., у 25% осіб середнього віку зустрічається інсулінорезистентність [320]. У США, за даними Ford E.S. et al. [202], МС визначається середньому у 23,7% осіб, а в групі старше 60 років - у 43,5%, у чоловіків дещо частіше, ніж у жінок. Частота серед жінок в Ірані (43%), Омані (25%) і Туреччини (40%) вище, ніж серед чоловіків (25%, 20% і 28%, відповідно) [289]. Метаболічний синдром у афро-американок більш ніж в два рази зустрічається частіше, ніж у чоловіків, у латиноамериканок - на чверть частіше, ніж у чоловіків. Частота МС у американських індіанців племені Піма, за даними експертів ВООЗ була найбільш високою: 58% у жінок і 44% чоловіків [203]. Ураженість МС серед жінок зростає більш швидкими темпами, ніж серед чоловіків, особливо в старших вікових групах [180, 203].

Відомо, що найважливішими наслідками ІР є гіперінсулінемія і гіперглікемія. В умовах ІР знижується утилізація глюкози периферійними тканинами, підвищується продукція глюкози печінкою, що сприяє розвитку гіперглікемії. При адекватній здатності бета-клітин реагувати на підвищення глюкози в крові за компенсаторної гіперінсулінемії зберігається стан нормоглікемії [241].

Це відбувається завдяки тому, що β -клітини компенсують ІР. Компенсаторними механізмами є гіперінсулінемія і гіперглікемія після їжі, які запобігають порушенню поглинання і, особливо, накопиченню глюкози

Однак постійна стимуляція бета-клітин в поєднанні з ймовірними генетичними порушеннями, що впливають на їх функціональні можливості, і впливом підвищеної концентрації вільних жирних кислот на бета-клітини (феномен ліпотоксичності), сприяють розвитку секреторної дисфункції бета-клітин, прогресуючого порушення секреції інсуліну. З часом розвивається порушення толерантності до вуглеводів і ЦД 2-го типу [46].

Дослідження, проведені в Фінляндії і Швеції показали, що МС спостерігається у 10-15% осіб з порушенням толерантності до глюкози, у 42-64% осіб відзначалася з гіперглікемія натщесерце і у 78-84% хворих на ЦД

В даний час в усьому світі налічується понад 310 млн. осіб з МС. Результати епідеміологічних досліджень вказують на значне поширення метаболічного синдрому як у США, так і в Європі, у т.ч. Польщі та Україні [78, 117].

На початку XXI століття було здійснено епідеміологічне дослідження поширеності компонентів МС серед неорганізованої міської популяції відповідно до критеріїв ВООЗ [109]. За даними проекту (WHO MONICA), серед чоловіків та жінок 25-64 років 39,5% мають 2 або більше критеріїв МС, 3 і більше критеріїв відзначені у 10,7%.

Огляду на сучасні тенденції число осіб, які страждають МС до середини поточного сторіччя перевищить півмільярда осіб. Однак, при своєчасній діагностиці та лікуванні, метаболічні порушення можуть виявитися зворотними, або можлива корекція вираженості проявів МС [227].

Дослідження останніх років показали тісний зв'язок між розвитком МС надмірною масою тіла [156, 214, 289]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності (ІР) і пов'язаних з нею метаболічних розладів грають жирова тканина абдомінальної області, нейрогормональні

порушення, супутні абдомінальне ожиріння [46], підвищена активність симпатичної нервової системи [279].

Також виникненню ожиріння і інсулінорезистентності сприяє гіподинамія, що ставить її на друге місце після переїдання серед факторів, що провокують розвиток МС [222, 224]. Зниження фізичної активності викликає інсулінорезистентність за рахунок уповільнення ліполізу і утилізації тригліцеридів в м'язовій та жировій тканинах [187].

Причини формування абдомінальної форми ожиріння і його роль в патогенезі МС до кінця не з'ясовані. Відомо, що цей тип ожиріння частіше розвивається після 30 років, і існує думка, що він є наслідком підвищення активності системи аденокортикотропний гормон - кортизол [12]. Ще в 1974 р. Л.А.Мясніков і С.А.Ніколаєнко висловили припущення, що і в основі зниження чутливості тканин до інсуліну і в формуванні абдомінального ожиріння лежить вплив контрінсулярних факторів. Це підтверджується підвищенням добової екскреції метаболітів кортизолу на фоні навантаження глюкозою і відсутністю реакції на введення інсуліну у даної категорії хворих [272, 325]. При проведенні діагностичних проб у цих хворих МС часто спостерігається збереження нормальної реакції на пригнічення кори надниркових залоз дексаметазоном, що свідчить про функціональний характер гіперкортицизму [146].

Роль кортизолу підтверджує і розподіл жирової тканини, характерне для гіперкортицизму. при аналізі взаємозв'язку абдомінальної форми ожиріння з ІР необхідно також враховувати здатність кортизолу значно знижувати чутливість тканин до дії інсуліну, гальмувати пострецепторну утилізацію глюкози [146].

Одними з чинників, що впливають на розвиток МС, є генетичні чинники. Визначено ряд генів, зчеплених з підвищеною вірогідністю розвитку МС, які обумовлюють знижену толерантність до харчового навантаження [266, 291, 380].

Зниження ефективності інформаційного впливу інсуліну веде до компенсаторної гіперінсулінемії і/або гіперглікемії і розвитку інших компонентів МС [46, 53].

Виявлено ген білка-переносника довголанцюгових вільних жирних кислот в хромосомі 4. Даний ген експресується в тонкому кишечнику і печінці і його мутації, широко поширені в популяціях, пов'язані з інсулінорезистентністю, підвищенням рівня вільних жирних кислот в крові, їх прискореним окисненням і всмоктуванням, а також ризиком розвитку МС [117, 351].

роботах Tchernof A. et al. (2000) і García-Rubi E. et al. (1998) показано, що мутація Trp64Arg в гені 3-адренорецептора призводить до порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну [211, 354].

формуванні МС відіграє роль гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і симпатoadреналових реакцій, що посилюють інсулінорезистентність і знижують вироблення адипонектину [233, 312].

Найбільш вивченими на сьогоднішній день є фактор некрозу пухлини-альфа і лептин. Багато дослідників розглядають фактор некрозу пухлини-альфа як медіатор ІР при ожирінні [173, 178, 359]. В 1995 р. науковцями Рокфеллерівського університету під керівництвом J.M. Friedman був відкритий гормон білкової природи, який секретується виключно в адипоцитах і регулює жировий і енергетичний обміни [206]. Будучи протейновим гормоном, лептин впливає на харчову поведінку і надає пермісивну дію відносно ініціації статевого дозрівання у тварин [181, 251, 298]. Роль даного гормону в регуляції метаболізму і репродуктивної функції у людини остаточно не з'ясована [268, 298].

Лептин здійснює свою дію на рівні гіпоталамуса через стимуляцію експресії гена проопиомеланокортина в меланокортиконергічних нейронах гіпоталамуса, регулюючи харчову поведінку і активність симпатичної

нервової системи, а також ряд нейроендокринних функцій. Утворений в результаті даної реакції β -меланостимулюючий гормон, зв'язуючись з меланокортиновим рецептором, викликає зниження апетиту і активує ліпідний обмін [225].

Встановлено, що на вміст лептину не впливає базальний рівень інсуліну [46, 225]. За даними досліджень, проведених І.В.Кононенко, О.М.Смирновою, ІР є станом неадекватної реакції на інсулін, і існує два типи ІР: при І типі є переважно інактивація інсуліну, при ІІ типі - поряд з інактивацією знижується кількість інсулінових рецепторів з пониженням їх чутливості [62].

Подальше вивчення генетичних чинників, які обумовлюють розвиток ІР, виявило її полігенний характер [287, 302, 364]. На думку / Goldsworthy M. et al., причиною ІР можуть бути мутації гена інсулінового рецептора, кінцевим результатом яких є прискорення деградації інсулінового рецептора

У даної категорії хворих ІР характеризується надлишком гормону в крові [329].

Хронічна гіперінсулінемія, в свою чергу, призводить до зменшення кількості інсулінових рецепторів на клітинній поверхні [225]. Низка авторів, підкреслюючи вирішальну роль в розвитку метаболічних порушень, що виникають при надмірній масі тіла, визнають пусковим фактором підвищення рівня вільних жирних кислот [46]. У даній категорії хворих клітини тканин-мішеней (м'язової, печінкової) знижують швидкість інсулінозалежного транспорту глюкози, внаслідок чого розвивається інсулінорезистентність, яка компенсується збільшенням продукції інсуліну (гіперінсулінізм).

Однак запропонована і інша теорія розвитку МС. Її автор L. Resnick вважає, що в основі розвитку синдрому ІР лежить генетично обумовлений надмірний вміст вільного цитозольного кальцію і знижений внутрішньоклітинний вміст магнію [327, 328, 329]. Даний генералізований іонний дисбаланс є причиною розвитку цілого ряду порушень на рівні різних

органів і тканин, серед яких: погіршення інсуліноопосередкованої утилізації глюкози клітинами скелетної мускулатури, прискорення синтезу інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози [172, 200, 236, 278, 327, 328].

За оцінками G . Reaven (1999), у 25% осіб, які ведуть малорухливий спосіб життя, можна виявити ІР [320].

Великою кількістю експериментальних і клінічних досліджень доведено, що саме гіперінсулінемія є центральним ланкою в патогенезі основних клінічних проявів МС, проте, виникає правомірне питання, чому екзогенний інсулін не викликає розвитку МС. Це дозволяє припустити, що не тільки гіперінсулінемія, а й стан інсулінових рецепторів відіграє вирішальну роль у виникненні МС.

Мембранно-транспортна теорія патогенезу порушень, які формують МС, надає ключове значення в його розвитку генетичним особливостям мембранних білків-противопереносчиків іонів. При наявності надмірно експресивного гена SRC9A1, керуючого натрій-протонним противопереносчиком, виникає внутрішньоклітинне накопичення Na^+ і Ca^{2+} , збільшення чутливості клітин до дії ангіотензину і норадреналіну, формується артеріальна гіпертензія (АГ). Інсулін сприяє експресії цього гена. При дослідженні червоної крові у хворих на ЦД 2-го типу було виявлено статистично високодостовірне ($p < 0,001$) зменшення кількості еритроцитів при наявності інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, що може мати під собою мембранно-генетичні передумови [53].

Доведено, що мутації гена адипонектину (хромосома 3q) викликають МС і ЦД 2-го типу за рахунок вад його продукції і мультимерізації. Все це призводить до інсулінорезистентності, СД 2-го типу, атеросклерозу [53].

Артеріальна гіпертензія відноситься до основних симптомів, що входять в поняття «метаболічний синдром». При АГ відбувається порушення периферичного кровообігу і, як наслідок, зменшення чутливості тканин до

інсуліну. Тому АГ можна вважати відправним пунктом у розвитку МС [238, 239, 240].

Можлива черговість порушень обміну при МС така: на фоні полігенних спадкових дефектів, порушення дієти, гіподинамії з формуванням абдомінального ожиріння, формується ліпотоксичне пошкодження адипоцитів, недостатність їх депонуючої функції і дефіциту адипонектину. Це веде до ліпокінової відповіді, і сприяє подальшому розвитку патогенезу МС, зокрема, інсулінорезистентності. Підвищення в крові лептину сприяє деструкції гепатоцитів і стеатозу печінки [171].

Далі, порушення функціонування гепатоцитів опосередковано призводить до гіперінсулінемії, гіпертриглицеридемії, гіперхолестеринемії, артеріальної гіпертензії і ЦД 2-го типу. Ці фактори значно прискорюють атерогенез, що веде до розвитку серцево-судинної патології та тромботичних ускладнень [199, 250].

Ожиріння, саме по собі, є доведеним чинником високого ризику розвитку АГ, гіперліпідемії, асоційованих клінічних станів, ішемічної хвороби серця і ЦД 2-го типу. Андроїдне ожиріння часто поєднується з інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією, і є факторами ризику розвитку ЦД 2-го типу. Гіперінсулінемія призводить до виснаження інсулярного апарату підшлункової залози (їх маса падає, порушується конверсія проінсуліну в інсулін). В результаті знижується секреція інсуліну, поступово формується знижена толерантність до глюкози і цукровий діабет [214, 270, 277].

Гіперінсулінемія запускає цілий каскад реакцій, що призводять до підвищення артеріального тиску:

підвищує безпосередньо і через індукцію гіперлептинемії активність симпатичної нервової системи і концентрацію катехоламінів в крові, що призводить до збільшення серцевого викиду і до спазму судин;

інсулін, як мітогенний фактор, підсилює проліферацію клітин гладких м'язів резистивних судин, звужує їх просвіт і підвищує загальний периферичний опір;

- гіперінсулінемія порушує трансмембранні іонообмінні механізми [225].

Це підвищує реабсорбцію натрію в нирках і призводить до розвитку гіперволемії, підвищенню вмісту Na^+ і Ca^{2+} в стінках судин, сприяє вазоконстрикції [53]. В свою чергу, МС сприяє маніфестації і стабілізації артеріальної гіпертензії [193].

Таким чином, ЦД і артеріальна гіпертензія взаємно обтяжують перебіг МС, що призводить до ураження безлічі органів-мішеней: серця і судин, нирок, головного мозку [13, 16, 49, 150, 189, 214, 227, 380].

У міру накопичення знань відбувається розширення поняття «МС». Крім порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, в критерії МС включають гіпертрофію міокарда, гіперурикемію, підвищення концентрації фібриногену 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 [46].

Згідно з думкою Белякова Н.А. з співавт., МС - це сукупність порушень гормональної регуляції вуглеводного, жирового, білкового та інших видів обміну під дією зовнішніх і внутрішніх факторів з характерним розвитком ЦД 2-го типу, гіпертонічної хвороби, ожиріння, атеросклерозу і подальших ускладнень, переважно, ішемічного генезу [77].

Протягом останніх років залишається актуальним питання про вплив різних стоматологічних захворювань і методів їх лікування на імунологічну реактивність організму. Перспективність дослідження клітинних і гуморальних факторів імунного захисту організму при стоматологічній патології показана в окремих роботах [1, 7, 14, 15, 20, 22, 37, 52, 74, 89, 108, 137]. Органи і тканини порожнини рота, зокрема пародонт, також залучаються до патологічного процесу. При цьому запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як вік

хворих, ступінь тяжкості супутніх захворювань, що проводиться 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.

1.2 Взаємозв'язок метаболічного синдрому і змін в тканинах пародонта

Взаємозалежність розвитку пародонтиту та патогенних бактерій лягли основу нових методів діагностики і лікування. Беручи до уваги взаємозв'язок між ступенем тяжкості патології пародонту і загальними захворюваннями, відбувається зміна підходу до профілактики та лікування захворювань пародонту. Численні дані свідчать про вплив пародонтиту на організм. Доведено, що при системних захворюваннях, наприклад, ЦД і АГ, ймовірність розвитку і ступінь тяжкості пародонтиту істотно підвищується [26, 52]. Ці фактори значною мірою впливають на розвиток і перебіг захворювання [114].

Багато дослідників показують пряму залежність між мікроорганізмами зубного нальоту і запаленням в пародонті [7, 374, 374]. Однак лише присутність патогенних мікроорганізмів не пояснює відмінності в характері перебігу даної патології. На ступінь розвитку захворювання, очевидно, впливають і інші фактори, наприклад, системні чинники, фактори зовнішнього середовища, поведінкові фактори. Таким чином, можна розглядати виникнення патології пародонту як складну взаємодію бактеріальної інфекції і відповідної реакції організму [114].

Значну роль в патогенезі пародонтиту відіграють метаболічні порушення, порушення в імунному статусі і мікроциркуляторному руслі [7, 23, 26].

До системних факторів, які впливають на перебіг пародонтиту в більшій мірі, ніж бактеріальна інфекція, відносяться компоненти

метаболічного синдрому, основними з яких є цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія і порушення ліпідного обміну [114].

При ЦД ризик розвитку і тяжкість патології пародонту значно збільшується в зв'язку з особливою схильністю до інфекування, змін імунної системи, зниженням процесів репарації або комбінацією перерахованих вище факторів [203, 214, 270]. Про це свідчать дані про те, що при ЦД пародонтит розвивається в 2-3 рази частіше [324, 335], оскільки за таких умов кінцеві продукти неповного метаболізму вуглеводів вражають мікроциркуляторне русло і послаблюють імунну відповідь [205].

ЦД впливає на інсулінозалежні тканини пародонту за рахунок порушення інсулінової регуляції всіх видів метаболізму, імунітету і ростових процесів [159]. Існує взаємозв'язок давності ЦД і тяжкості патологічних змін в пародонті [270].

Існують поняття компенсованого, субкомпенсованого та декомпенсованого цукрового діабету. Під компенсацією цукрового діабету мається на увазі підтримка рівня цукру в крові в межах встановленої норми, при якій ризик розвитку серйозних ускладнень невеликий [379].

Патогенез виникнення пародонтиту при ЦД включає дію декількох факторів [47]:

діабетичний ацидоз сприяє росту патогенної мікрофлори і руйнування пародонта і зубів;

діабетична ангіопатія порушує мікроциркуляцію в пародонті;

порушення метаболізму білків, жирів, вуглеводів в інсулінозалежних клітинах пародонту і імунної системи зумовлюють виражений діабетичний імунодефіцит, який сприяє загостренню хронічного перебігу пародонтиту та знижує резистентність слизової до патогенної мікрофлори;

дефіцит інсулінозалежних ростових і анаболічних впливів перешкоджає репарації пародонту.

даний час до групи хронічних ускладнень ЦД включають зміни в кістковій тканині [371]. Численні дослідження свідчать про те, що при ЦД є

ознаки зміни мікроархітектоніки кісткової тканини і зменшення кісткової маси [256, 371].

Отже, йдеться про патофізіологічні та клінічні взаємозв'язки між ЦД з перспективним «виходом» на захворювання пародонту та остеопорозом (ОП). Відомо, що остеопороз – системне захворювання скелета, що характеризується зниженням маси кістки в одиниці об'єму та порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини, що призводять до збільшення крихкості кісток і високому ризику їх переломів [244].

Остеопенія - це стан при якому відзначається зниження маси кісткової тканини, яка визначається методами кількісної кісткової денситометрії. Остеопороз - одне з найпоширеніших метаболічних захворювань скелета. Зі збільшенням віку частота ОП значно наростає [237]. Остеопороз, за даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, займає четверте місце після хвороб серцево-судинної системи, онкологічної патології і цукрового діабету як причини інвалідизації і смертності хворих від неінфекційних захворювань. [155, 262, 276, 360].

Причинами широкої розповсюдженості ОП є його багатofакторна природа, пізня діагностика та несвоєчасне лікування [155, 262, 276,].

Різні діагностичні методи дозволяють вимірювати кісткову масу кількісно в різних відділах скелета (комп'ютерна томографія, фотонна або рентгенівська денситометрія) [110, 142]. Застосування цих методик дозволили розділити терміни "остеопенія" і "остеопороз" [373]. При остеопенії визначається зниження кісткової щільності на 1-2,5 стандартного відхилення від нормативних показників піку кісткової маси. Зниження даного показника більш ніж на 2,5 стандартного відхилення визначається як остеопороз. Стан визначається як остеопенія, якщо є зниження щільності кісток і патологічні переломи, але не проведена диференційна діагностика з іншими видами метаболічних порушень [11, 64, 84].

Патогенетична основа виникнення остеопорозу у хворих на ЦД активно вивчається, проте встановлена багатofакторна природа даного

ускладнення [116, 262]. До них можна віднести знижену стимуляцію остеобластів, залежну від інсуліноподібних чинників росту; зменшення продукції колагену остеобластами за рахунок дефіциту інсуліну; збільшення темпів резорбції кісткової тканини через недостатнє всмоктування кальцію в кишечнику і підвищення концентрації паратіреоїдного гормону, в основі яких лежить високий рівень глюкози; зменшення кровопостачання кісткової тканини за рахунок розвитку мікроангіопатії [64, 148, 282].

Значний інтерес проблема остеопорозу викликає у стоматологів, так як альвеолярний відросток щелепи входить до складу комплексу тканин пародонту і, при несприятливих умовах, має вагоме значення в розвитку патології пародонту [244].

Оскільки альвеолярний відросток щелепи є частиною опорного скелета, вплив екзо- і ендогенні факторів на організм викликає відповідні зміни в даній структурі [164, 228, 245, 246, 247, 260, 350, 367]. Тому така патологія кісткової системи як остеопороз значно впливає на стан зубощелепного апарату.

патогенезі резорбції альвеолярного відростка щелепи істотну роль грають остеопенія і остеопороз скелета [260, 323, 342, 350].

Гормональні регулюючі механізми організму безпосередньо впливають на кісткову тканину альвеолярного відростка щелепи [148, 332].

Протягом клінічних обстежень було встановлено зворотний кореляційний зв'язок між ступенем мінералізації щелепних кісток і вагою генералізованого пародонтиту [21]. Також було встановлено відхилення показників мінералізації скелета від середньої статистичної норми для даного статі і віку при хронічному генералізованому пародонтиті.

При артеріальній гіпертонії виникають патологічні зміни в тканинах пародонта, що можна пояснити спільністю цих процесів [234, 262, 308].

основі запально-деструктивних захворювань тканин пародонта лежать ураження мікроциркуляторного русла, які є одним з найважливіших факторів патогенезу АГ [25, 26, 227, 289, 308].

Численні дослідження показали, що при часто виникаючих напруженнях функціональної активності судинної системи розвиваються зміни в мікроциркуляторному руслі пародонту, яке є активною зоною в гемодинаміці всього організму [118].

Ступінь патологічних змін кровообігу в пародонті безпосередньо пов'язана з тяжкістю артеріальної гіпертонії і значно зростає з прогресуванням захворювання [376].

Підвищена активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи викликає мікроциркуляторні розлади і дисфункцію центрів, що регулюють судинний тонус і артеріальний тиск, що, в свою чергу, призводить до розвитку АГ, генералізованого пародонтиту та пародонтозу [26, 55, 105, 133, 135, 138].

Гіпоксія, що виникає при патології пародонту, обтяженій АГ, підвищує збудливість симпатoadреналової системи, відбувається погіршення окисно-відновних процесів в тканинах пародонта, набухання ендотелію артеріальних судин, зниження адаптаційних можливостей мікроциркуляторного русла і сполучної тканини [48, 132].

Протягом клінічних обстежень було показано, що у пацієнтів з АГ виявляються значні запально-деструктивні процеси в пародонті, висока вразливість і незадовільна гігієна порожнини рота [72, 128].

Система мікроциркуляції пародонта – основний об'єкт впливів, які виникають при патології ліпідного метаболізму і атеросклерозі, оскільки вже при невеликих гіперліпопротеїдеміях змінюється співвідношення медіаторів і метаболітів, що регулюють кровотік в мікроциркуляторному руслі: рівні норадреналіну і оксиду азоту падають, а рівні ендотеліну, гістаміну і серотоніну ростуть [46, 47, 248].

Порушення кровотоку в щелепних гілках зовнішньої сонної артерії при прогресуванні атеросклерозу сприяють гіпоксії і недостатності харчування періодонта і прискорюють його дегенерацію.

При експериментальному атеросклерозі у собак також отримані дані про прискорення розвитку захворювань пародонту при прогресуванні дісліпопротеїнемії. У міру збільшення вмісту загальних ліпідів, фосфоліпідів, холестерину в крові експериментальних тварин в пародонті виявляються ранні порушення, властиві пародонтиту [80].

Особливістю хронічного пародонтиту при атеросклерозі є важке порушення капілярного кровообігу, обумовлене системним атерогенним, процесом і ендотеліальною дисфункцією, які сприяють прогресуванню глибини пародонтальних кишень, збільшенню резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп [147, 245, 323].

Американські дослідники виявили кореляцію між захворюваннями ясен і ризиком виникнення атеросклерозу. Desvarieux M. і його колеги в 2003 р провели детальне обстеження 700 чоловіків і жінок старше 55 років, які ніколи не скаржилися на болі в серці і інші прояви серцево-судинних розладів [194]. Приблизно у половини пацієнтів, які позбулися зубів внаслідок гінгівіту і пародонтиту, були виявлені атеросклеротичні бляшки на стінках сонних артерій.

свою чергу, за даними низки авторів, механізм впливу запальних захворювань пародонту на атерогенез полягає в наступному: пародонтальні кишень, будучи резервуарами патогенних мікроорганізмів, вивільняють бактеріальні компоненти (ендотоксини) в кровотік, які опосередковано, з допомогою прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, що продукуються клітинами-респондерами, викликають альтерацію ендотелію судин, гіперліпідемію і ліпідну інфільтрацію судинної стінки, а також стимулюють і підтримують запальну відповідь [157, 183, 234, 254]. Таким чином запускається і підтримується атерогенний процес.

1.3 Хронічні ураження пародонту у пацієнтів на фоні метаболічного синдрому

Інтерес лікарів-стоматологів до проблеми МС обумовлений тим, що у даної категорії пацієнтів підвищений ризик розвитку хронічного генералізованого пародонтиту [264, 293, 294].

Найбільшою поширеністю серед запальних захворювань пародонту відрізняється генералізований пародонтит (ГП), який є своєрідним дистрофічно-запальним процесом, що виникає внаслідок поєднаного впливу різних екзо і ендогенних факторів. Встановлено, що поширеність і ступінь тяжкості запальних захворювань пародонту у хворих з МС вище, ніж у пацієнтів без супутнього МС [357].

На думку більшості дослідників, ГП є поліетіологічним захворюванням, в основі розвитку якого лежить комплекс патологічних зрушень, що відбуваються в порожнині рота, пов'язаних з мікробіологічними, імунологічними змінами на фоні наявної генетичної схильності [7, 23, 27, 105, 126, 264, 293, 294, 371].

Виявлено кореляційну залежність між наявністю у хворого МС і розвитком важкого ураження тканин пародонту [105].

Крім того, у хворого, що має всі перераховані вище компоненти МС, більше ступінь втрати зубоясенного з'єднання і глибше пародонтальні кишень, ніж у пацієнта, що страждає тільки двома або трьома захворюваннями, що входять в поняття МС [23].

Етіологічні чинники хвороб пародонту традиційно підрозділяються на локальні і системні. До локальних відносяться ті, які діють безпосередньо в тканинах пародонта, тоді як системні залежать від загального стану пацієнта. Найважливішим локальним фактором етіопатогенезу вважається бактеріальна колонізація пришийкової поверхні зубів у вигляді «бактеріальних бляшок», інвазія мікробів в тканини пародонту з виділенням різноманітних медіаторів запалення, факторів протеолізу [7, 15]. Зазначена «агресія патогенів», на думку багатьох авторів, сама по собі не означає неминучого розвитку ураження пародонту [27, 75, 89, 137]. Імовірність

розвитку хвороби, визначається в кінцевому підсумку цілим рядом факторів місцевого і системного характеру.

Численними дослідженнями встановлено, що виникнення суттєвих функціональних і морфологічних змін в пародонтальному комплексі сприяють універсальні патогенетичні механізми, що формуються при різних захворюваннях органів і систем. Взаємозв'язок між загальносоматичними захворюваннями і станом органів порожнини рота обумовлений порушеннями метаболізму, гемодинаміки, мікроциркуляції, імунологічними і нейрорегуляторними змінами і зрушеннями мікробіоценозу. Захворюваннями, що надають прямий вплив на стан пародонту у пацієнтів, є перш за все цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, хронічні хвороби органів дихання і остеопороз [1, 14, 20, 22, 23, 25, 45, 51, 58, 68, 73, 85, 108, 139, 144, 145].

При ГП під впливом несприятливих місцевих (зубна бляшка), екзо- і ендогенних факторів або їх комбінації порушується фізіологічна рівновага в кістках, виникає розбалансування процесів остеосинтезу і остеорезорбції, що веде до деструкції альвеолярного паростку. ГП супроводжується зменшенням кісткової тканини, що є результатом превалювання процесів резорбції над остеосинтезом [244]. Розвивається порушення співвідношення остеобластів і остеокластів, що сприяє переважанню остеорезорбції над процесами формування кісткової тканини і зменшення мінеральної щільності кісток [246].

При ГП патологічні запально-дистрофічні зміни в тканинах пародонта поєднуються, в більшості випадків, з інволютивними змінами навколозубних тканин [77, 324]. Кумулятивний ефект інволютивних змін і патологічних процесів сприяє поступовому прогресуванню деструкції альвеолярної кістки, рухливості зубів з наступною їх втратою [244].

Відбуваються редуплікація базальної мембрани, дегенерація клітин епітелію, порушення десмосом, колагеноутворення, виникають резорбція і демінералізація кісткової тканини, що виражається в підвищеній активності

остеокластів. Прогресуюча резорбція альвеолярного гребеня при ГП порушує зв'язковий апарат зубів, приводить до травми, перевантаження окремих зубів їх зміщення [228, 245, 246]. Рухливість зубів, як результат травматичної оклюзії і патологічного зменшення альвеолярного гребеня, активізує деструктивні процеси в кістковій тканині пародонту, підсилює остеокластичну резорбцію.

Дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта, обмінні процеси в кістковій тканині альвеолярного гребеня тісно взаємопов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи в цілому, активністю метаболічних процесів і інтенсивністю внутрішнього ремоделювання кісток скелета [245, 260, 367]. У сучасних дослідженнях продемонстровані взаємозв'язок тяжкості деструкції альвеолярної кістки і наявності патологічних станів, що супроводжуються розвитком остеопору [323].

Одним з таких станів є цукровий діабет.

Результати досліджень, проведених вже більше десяти років тому, показали, що підвищення концентрації глюкози в крові супроводжується функціональними порушеннями роботи судин мікроциркуляторного русла пародонту [159, 262].

Ангіопатії, що розвиваються при ЦД, є універсальним ураженням судин у всіх органах і тканинах. Тому в число широкого спектру можливих ускладнень діабету входять і патологічні процеси в порожнині рота [159]. Результати всіх доступних на сьогодні досліджень свідчать, що ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку захворювань пародонту [159, 214, 270, 318]. Автори відзначають, що стан гомеостазу порожнини рота при ЦД 2 типу має ряд особливостей. Наявність мікроангіопатії і підвищений вміст глюкози в ротовій рідині чинять негативний вплив на тканини пародонту і знижують репаративну функцію [156, 159]. А також гіперглікемія та «стрибки» рівня глюкози в крові протягом доби часто призводять до пригнічення саливації і відчуття сухості в порожнині рота. Вміст глюкози в ротовій рідині при пародонтиті на фоні ЦД 2 типу, за даними різних авторів, коливається в

межах 0,15-0,23 ммоль/л [187, 351]. Зниження слиновиділення на фоні глікації тканин створює сприятливі умови для розвитку дисбактеріозу в порожнині рота з активацією пародонтопатогенних і грибової мікрофлори.

Вивченням стоматологічного статусу пацієнтів з ЦД 2 типу займаються багато авторів [80, 159, 183, 243, 261, 262, 270, 293, 294, 308, 318, 337, 338, 346, 357, 371, 274]. На підставі досліджень було встановлено:

при ЦД 2 типу в порожнині рота відбувається топографічний перерозподіл зон функціонального мікробного алкалоза, обумовлений порушенням екологічної рівноваги ротової мікрофлори і що супроводжується підвищенням в середньому в 1,5 рази аміак-продукуючої активності мікробного нальоту язика [83];

пародонтит супроводжується напругою, а у хворих на ЦД 2 типу - дестабілізацією повільно- і швидкореагуючих систем регуляції кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота. Цьому сприяють зниження швидкості слиновиділення, реакції змішаної слини і ясеної рідини, дисбактеріоз. Важкість ураження тканин пародонта безпосередньо взаємопов'язана зі ступенем зазначених порушень [90];

причиною посиленого утворення зубних відкладень на фоні ацидозу в порожнині рота при пародонтиті є локальне і довго триваюче (та таке, що довго не компенсується) підвищення аміак-продукуючої активності уреазопозитивної мікрофлори зубного нальоту і нальоту на поверхні язика [76].

результаті дослідження зв'язку захворювань пародонту і ЦД 2 типу встановили, що існує взаємозв'язок не тільки у вигляді «діабет- пародонтит», й у зворотній послідовності - «пародонтит-діабет». За даними досліджень, при пародонтиті важкого ступеня ефективність інсуліну, який виробляється організмом, знижується [28, 41, 60, 115, 122]. Є припущення про те, що порушення смакового сприйняття, можливо, пов'язано зі зміною іннервації смакових сосочків язика при ЦД 2 типу. Однак чіткої кореляції між

нарушенням смаку і ступенем порушення глікемічного рівня, а також тривалістю діабету не проведено [370].

Є дані про високу поширеність і інтенсивність карієсу зубів при ЦД 2 типу, як складової МС [3]. Інтерес для науки представляє також вивчення стоматологічного статусу дітей, народжених матерями, хворими на ЦД, як складову МС. За допомогою методу електронної мікроскопії доведено негативний вплив ЦД матері на формування зачатків зубів в антенатальний період і зниження активності процесу мінералізації емалі тимчасових зубів

Метод визначення мікрокристалізації слини був використаний для вивчення мінералізуючого потенціалу слини дітей, народжених матерями, хворими на ЦД, у яких переважали II і III типи кристалоутворення, що вважалось одним із факторів розвитку карієсу зубів [57].

Огляду на те, що ЦД 2 типу має чіткі і доведені науково клінічні прояви в стоматології, можна припускати, що будуть зміни в порожнині рота при ІР. При цьому, вивченням МС і ІР зокрема почали займатися зовсім недавно, і багато питань залишаються до кінця не вивченими. ІР найчастіше асоціюється з ожирінням, яке, як показують дослідження, має високий рівень поширеності не тільки серед дорослого, а й серед дитячого населення різних країн світу [156, 214, 270]. На фоні надлишкової маси тіла вже в дитячому віці розвиваються ІР і компенсаторна гіперінсулінемія, які тривалий час можуть бути єдиними проявами МС.

Доведено, що надлишкове відкладення жирової тканини у дітей та дорослих у верхній половині тулуба і по центральному типу асоціюється з підвищеним ризиком метаболічних порушень [187]. Дослідження останніх років показали важливу роль жирової тканини і адипокінів, які нею секретируються, в розвитку ожиріння, ІР і ЦД 2 типу [146, 266, 270, 359].

Згідно з даними літератури, при надлишку маси тіла відзначається зниження рівня адипонектину в сироватці, особливо виражене при наявності ІР. Рівень адипонектину корелюється зі змістом інсуліну в сироватці і індексами ІР [50].

Але не всі люди, які страждають на ожиріння, інсулінорезистентні. ІР може розвиватися на фоні фізіологічних станів організму, таких як вагітність період пубертатного розвитку [62, 225]. Початок пубертатного розвитку супроводжується підвищенням концентрації імунореактивного інсуліну, яка досягає максимальних величин в середині пубертату, після чого повільно знижується. Те ж саме відбувається і під час вагітності. На фоні нейрогуморальних змін формується фізіологічна ІР [225].

Діагностика ІР проводиться за допомогою багатьох методів, в основі яких лежить виявлення неефективності дії інсуліну. Широке поширення для визначення ІР набуло застосування гомеостатичної моделі оцінки (НОМА-Homeostatic Model Assessment), а також оцінювання індексу маси тіла (ІМТ), який використовується для виявлення ступеня ожиріння [271, 353]. Проводиться розрахунок показників ліпідного спектра. Для практичного використання дуже важливо враховувати загальноклінічні фактори ризику виникнення і розвитку ІР при ожирінні, такі як обтяжена спадковість до ожиріння і ЦД 2 типу, знижена маса тіла при народженні (менше 2700 г), період пубертату, підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) (більше 1,18 ммоль/л) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (більш 0,54 ммоль/л), глікемія після навантаження глюкозою на 60 хв. більше 5,8 ммоль/л, на 120 хв. – понад 4,9 ммоль/л (особливо вище 6,3 ммоль/л), наявність симпатикотонічної спрямованості вегетативної нервової системи [113].

При виявленні факторів ризику потрібно цілеспрямоване обстеження пацієнтів з ожирінням з метою діагностики ІР [4, 196, 230]. Резистентність до інсуліну - стан, при якому порушені інсуліноопосередковане захоплення і метаболізм глюкози клітинами обумовлюють каскад метаболічних, нейрогуморальних, гемодинамічних розладів, які стають підґрунтям для формування соціально значущих захворювань [225].

Клінічні прояви ІР зустрічаються з боку практично всіх органів і систем організму людини, і щелепно-лицева ділянка не виняток. Зміни в порожнині рота при ІР вивчені недостатньо. У дослідженнях [29] була

представлена структура захворювань пародонту в осіб з різними компонентами МС, в число яких входить ІР. Резистентність до інсуліну була подана як підвищений вміст інсуліну ($>140,0$ нмоль/л) без урахування індексу НОМА. У пацієнтів з ІР, згідно з даними, є захворювання пародонту, такі як гінгівіт (5%) і генералізований пародонтит (95% обстежуваних). Надмірна вага, ЦД 2 типу, підвищення в крові ТГ розглядалися як окремі компоненти МС [37, 29]. Склад і властивості ротової рідини, стан твердих тканин зубів, а також поширеність карієсу і його ускладнень у пацієнтів з ІР літературі не описані [50, 62, 172, 200, 211, 241, 271, 272, 287, 302, 319, 327, 329, 364]. Тому вивчення ІР є новим, актуальним і перспективним напрямком стоматології.

Динаміка запального процесу в пародонті, його генералізація і хронізації визначаються не тільки і не стільки видовим і кількісним складом мікрофлори порожнини рота, скільки станом захисних сил самого організму (проатерогенного спектру ліпідів і порушення вуглеводного обміну) і відповідною реакцією імунної системи [26]. Імунна реактивність організму грає важливу, якщо не визначальну, роль у розвитку запальних захворювань пародонту [7, 75, 89]. Значення системи захисту (вродженого і набутого імунітету) пов'язано з індукцією провозапальної експресії тканинних цитокінів, активацією хемоатрактантів і залученням прозапальних клітин, з порушеннями локального і системного метаболізму, гемодинаміки, імунологічними і нейрорегуляторних порушеннями і зрушеннями мікробіоценозу [82, 89, 129, 133, 138, 332].

Відомо, що серед хворих з метаболічними порушеннями (метаболічний синдром, ЦД, системний червоний вовчак) велике поширення мають запальні захворювання пародонтального комплексу [26, 52, 105, 114, 135]. Пародонт, його структури є чутливими до пропатогенної дії факторів, що формують проатерогенний спектр метаболічних порушень [7]. Цей аспект відображає взаємозалежний вплив двох найважливіших патогенетичних механізмів.

Патологія пародонту носить, в основному, запальний характер і може розвиватися під впливом як місцевих причин, так і поєднаної дії загальних (ендогенних) і місцевих факторів на фоні зміни реактивності організму, організації імунної відповіді [7, 26, 52, 89, 132, 135]. Імунна система, покликана забезпечувати генетичну сталість внутрішнього середовища організму, захист макроорганізму від всіляких екзогенних і ендогенних патогенів, внаслідок різноманітних причин може бути основою формування хронічного запального процесу і метаболічних порушень [7, 75]. Характер зміни імунної реактивності при різних стадіях пародонтиту були вивчені багатьма авторами [7, 89, 238, 274, 313, 318]. Мова при цьому йшла про порушення факторів імунного захисту та зміни імунної регуляції при розвиненому пародонтиті, який характеризується не стільки запальною реакцією, скільки деструктивними змінами всіх тканин пародонтального комплексу і резорбцією кісткової тканини [74].

Спільність запалення і проатерогенних порушень метаболізму з патофізіологічної точки зору цілком природна, оскільки обидва синдроми формують одні й ті ж клітини: ендотеліальні і гладком'язові, фібробласти, моноцити і макрофаги, нейтрофіли, тромбоцити і, в меншій мірі, Т- і В-лімфоцити [225]. При запаленні і атеросклерозі адгезію (фіксацію) моноцитів нейтрофілів на поверхні ендотелію активують одні і ті ж білки клітинних взаємодій: інтегрини на мембрані нейтрофілів і моноцитів, Е-селектин на мембрані ендотелію і Р-селектин – тромбоцитів [147, 254]. При обох синдромах відбувається активна інфільтрація (хемотаксис) тканин циркулюючими в крові моноцитами і нейтрофілами. В обох ситуаціях активовані нейтрофіли і тканинні макрофаги в реакції «респіраторного вибуху» посилюють утворення супероксидрадикалів і активують перекисне окислення білків і ліпідів, викликаючи альтерацію нормальних тканин [254, 271].

хворих з проявами МС виявляються значні зміни гемореологічних показників. Низка сучасних досліджень демонструють наявність схильності

до передтромботичного стану, зумовленого посиленням чинників коагуляції, зменшенням антитромботичного потенціалу судинної стінки і посиленням коагулюючої активності системи згортання крові [176, 355, 371]. Це багато в чому пов'язано з підвищенням активності інгібітора активатора тканинного плазміногену, який продукується переважно адипоцитами вісцерального жиру і позитивно корелює з вмістом інсуліну та тригліцеридів крові. Певне значення у збільшенні концентрації фібриногену в крові хворих з ІР надається впливу підвищеної кількості інтерлейкіна-6, що виділяється активованими моноцитами і гладком'язовими клітинами [231].

Характерним також є посилення реакції звільнення з тромбоцитів біологічно активних речовин, що впливають на стан судинної стінки і коагуляцію. Серед факторів, що виділяються активованими тромбоцитами, найбільш істотними є тромбоксан A_2 і тромбоцитарний фактор росту [207, 259].

Більшість дослідників вважає, що саме тромбоцити є основним чинником, що визначає схильність до тромбоутворення при синдромі інсулінорезистентності. Посилення процесів активації та агрегації тромбоцитів, що супроводжує ендотеліальну дисфункцію на фоні МС, мабуть, здатне посилювати гемореологічні зміни, характерні для ЦД [259].

Вазомоторно-трофічні порушення, які супроводжують розвиток ЦД багато в чому інтегруються вегетативною нервовою системою, між функціональним станом якої і вагою пародонтиту існує пряма залежність. Встановлено, що однією з причин захворювань зубощелепної системи є поєднання судинних змін з порушенням вегетативної регуляції, що виявляється дисбалансом симпатичного і парасимпатичного відділів [132, 133, 138].

При цьому, в літературі мають місце суперечливі погляди про характер змін тонуусу вегетативної нервової системи при різних стадіях запального процесу в пародонті. Виражені деструктивні зміни в пародонті описані на фоні підвищеного тонуусу як симпатичного, так і парасимпатичного відділів

вегетативної нервової системи [138]. Встановлено, що у хворих на ЦД при однаковому ступені тяжкості захворювання, спостерігається різний характер запалення в пародонті, в залежності від показників вегетативної реактивності. Більшість досліджень відзначають, що у хворих на хронічний генералізований пародонтит симпатичні реакції переважають над парасимпатичними [72, 80, 248]. Активація симпатичної нервової системи супроводжується підвищенням тону судин і загального судинного опору, сприяє негативним метаболічним, трофічним, гемодинамічним і реологічним змінам в пародонті [225]. Мікроциркуляторні порушення, обумовлені симпатикотонією, у хворих на ЦД переважають, і спостерігаються практично в будь-якому варіанті патологічного процесу [128, 132].

Наведені дані літератури і результати власних досліджень переконливо свідчать про існування тісного зв'язку між функціями ліпідтранспортною системою і системою імунітету, активністю пародонтального запалення.

одного боку, ліпіди і їх метаболіти чинять імуномодулюючий вплив, з іншого - біологічно активні молекули, синтезовані імунокомпетентними клітинами в процесі активації і проліферації є регуляторами ліпідного обміну [26, 61, 225].

Провідна роль гіперхолестеринемії у розвитку атеросклерозу і його ускладнень, потреба в проведенні гіполіпідемічної терапії сприяли формуванню уявлень про однозначно позитивні ефекти зниження рівня сироваткового холестерину [222, 271, 380].

Однак дані літератури вказують, що гіперхолестеринемія легкої і помірної ступенів відповідає більшій функціональній активності системи імунітету [89, 129, 133].

якості робочої гіпотези передбачається, що для оптимального функціонування системи імунітету рівень загального холестерину повинен бути в межах 6,0-6,5 ммоль/л [230]. З точки зору кардіолога, такі цифри вмісту загального холестерину відповідають легкій і помірній гіперхолестеринемії і істотно підвищують ризик серцево-судинної патології;

такий рівень холестерину слід знижувати [167, 262, 308]. Однак, з позицій імунopatології, такий показник холестерину корисний, тому що корелює з підвищеним захисним ефектом системи імунітету.

Виникає питання, на який сьогодні немає відповіді: що для хворого благо - низький рівень загального холестерину з меншим ризиком розвитку серцево-судинної патології та більшою ймовірністю імунopatології або більший рівень загального холестерину, зі схильністю до серцево-судинної патології та меншої до імунopatології?

На жаль, якщо ризик розвитку серцево-судинної патології прорахувати порівняно нескладно, то ймовірність виникнення імунopatології в порожнині рота оцінити важко. Ймовірно, сьогодні рішення про необхідність зниження рівня загального холестерину у хворого повинно ґрунтуватися на оцінці індивідуального ризику розвитку атеросклерозу і імунopatології [37, 167].

Взаємозалежний статус запалення - ожиріння може бути малоактивним системним запальним захворюванням, безпосередньо пов'язаним з цілим комплексом метаболічних порушень, резистентністю до лептину та інсуліну [181, 225, 251, 302]. До тих пір, поки в організмі має місце хронічне запалення, неможливо ефективно боротися з надмірною вагою.

В останні роки кластер сучасних нозологій (метаболічний синдром - МС) розглядається як стан, що характеризується імунним запаленням низьких градацій. Дані декількох досліджень свідчать, що підвищення рівня С-реактивного білка вище 3 мг/л є незалежним предиктором серцево-судинної захворюваності в популяції [108, 114, 209, 234, 262]. Підвищення С-реактивного білка є наслідком збільшення секреції прозапальних цитокінів, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), нейтрофіліоза [20, 25, 137, 209]. Продемонстровано чіткий взаємозв'язок С-реактивного білка з показниками ожиріння, чутливістю до інсуліну і рівнем інсуліну натще [51, 61, 129]. Збільшення рівнів С-реактивного білка та ІЛ-6 спостерігається також у хворих на гіпертонічну хворобу і при підвищенні пульсового артеріального тиску [129, 153]. Показано також, що гіперглікемія індукує вироблення ІЛ-6 і фактора

некрозу пухлини в жировій тканині [235]. У той же час плазмона концентрація адипонектину, протизапального білка, що виробляється жировою тканиною, знижена при ожирінні та інсулінорезистентності [214, 270, 302]. Таким чином, в наявності докази взаємозв'язку імунного запалення і МС.

Провідними патогенетичними механізмами в реалізації компонентів МС є активація факторів запалення, ендотеліальна дисфункція, порушення процесів фібринолізу, зміна прокоагулянтної активності плазми крові, оксидативний стрес, виражені імунологічні зрушення, порушення автономної нервової регуляції, які реалізуються на рівні різних органів і систем [20, 25, 26, 61, 73, 89, 132, 133, 137, 177, 302,]. Більшість патофізіологічних проявів комплексу метаболічних порушень, обумовлених інсулінорезистентністю тісно переплітаються з провідними патогенетичними ланками розвитку і прогресування генералізованого пародонтиту [26, 28, 52, 55, 74, 114, 128, 132, 133, 135].

Формування ЦД супроводжується комплексом патологічних змін з переважанням запальних і дистрофічних явищ. Послідовність основних патогенетичних механізмів розвитку ЦД можна представити таким чином: маргінальне інфікування і пошкодження клітин ясенного епітелію супроводжується включенням в клітинних елементах цієї області механізмів самопошкодження і гіперпродукцію біологічно активних речовин - медіаторів і модуляторів запалення, таких як цитокіни, вільнорадикальні сполуки, похідні арахідонової циклу [159, 214, 262, 270]. Активація запалення супроводжується порушеннями мікроциркуляції, посиленням явищ ексудації і клітинної інфільтрації, що в свою чергу сприяє деполімеризації основної речовини сполучної тканини ясен, руйнування колагену, порушення транскapілярного обміну [20, 21, 25, 73, 74, 89, 137, 225]. Розвивається вторинна гіпоксія сприяє зриву місцевих і загальних захисних механізмів і активації аутоімунної відповіді [274, 313]. Всі ці патофізіологічні зрушення формують акантоз епітелію і заміщення епітелію

ясенної борозни ротовим епітелієм, порушення зубодесневого прикріплення, освіта ясеневого кишені і патологічної грануляційної тканини.

Активація запалення в пародонті нерозривно пов'язана з системними процесами в організмі, що супроводжуються запальною відповіддю. Найважливішим патогенетичним механізмом в реалізації компонентів МС, за даними ряду сучасних досліджень, є активація факторів запалення.

1.4 Методи профілактики і лікування при метаболічному синдромі

Профілактичні та лікувальні заходи при метаболічному синдромі повинні бути спрямовані на всю сукупність факторів, що визначають сумарний ризик розвитку і прогресування клінічних проявів [13, 16, 37, 49, 54, 63, 107, 156, 187, 189, 203, 227, 264, 289, 293, 294, 355, 357, 380]. Це основний принцип стратегії первинної та вторинної профілактики.

Цілі лікування хворих з МС - максимальне зниження загального ризику серцево-судинної захворюваності та летальності [25, 26, 227, 234, 262, 308]. Передбачається, що поліпшення чутливості до інсуліну і зменшення хронічної гіперінсулінемії у осіб без клінічних проявів синдрому здатні запобігти клінічну маніфестацію синдрому, а при розвитку клінічних проявів знизити тяжкість їх перебігу [112, 113]. У зв'язку з тим, що надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини є одним з основних патогенетичних чинників формування синдрому ІР, провідне місце в комплексному лікуванні хворих повинні займати заходи, спрямовані на зменшення маси абдомінально-вісцерального жиру [241, 271].

Перш за все, це раціональне харчування. Раціон складається з урахуванням маси тіла, віку, статі, рівня фізичної активності та харчових пристрастей хворих. Обмежується споживання жиру до 25-30% від добової норми калорій (зменшення надходження насичених жирів до 8-10% від загальної кількості жиру, поліненасичених - менше 10%, мононенасичених -

15% від норми споживання жиру) [4, 61]. Зниження споживання холестерину до 250 мг на добу.

Обмеження споживання швидко засвоюваних вуглеводів. Введення в раціон великої кількості харчових волокон. Зниження споживання алкоголю, відмова від куріння, збільшення фізичної активності [225].

Зниження маси тіла на 10-15% від вихідної супроводжується зменшенням маси вісцеральної жирової тканини [4]. Це, як правило, призводить до поліпшення чутливості до інсуліну, зменшення системної гіперінсулінемії, поліпшенню показників ліпідного та вуглеводного обміну, зниження артеріального тиску [12].

Однак, застосовуючи тільки немедикаментозні методи лікування (навіть на фоні зниження маси тіла і вісцерального жиру в тому числі), не завжди вдається компенсувати порушення ліпідного і вуглеводного обмінів і зменшити ІР і гіперінсулінемію. Тому при наявності у хворого високого сумарного ризику розвитку ЦД 2-го типу або серцево-судинних захворювань використовується весь комплекс немедикаментозних і медикаментозних заходів, здатних впливати на ІР і фактори ризику розвитку кардіальної патології.

даний час отримано багато незаперечних доказів на користь застосування статинів в якості гіполіпідемічних засобів, і науковий пошук спрямований на вивчення інших механізмів сприятливого впливу цих препаратів [380]. Відомо, що, крім пригнічення 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), статинам притаманна низка так званих плеїотропних ефектів, не пов'язаних з гіпохолестеринемічною активністю, значення яких зростає в міру отримання дедалі більших доказів на користь запальної теорії атерогенезу [225, 271].

Статини знижують вміст в плазмі С-реактивного білка, інгібують експресію антигенів головного комплексу гістосумісності на макрофагах, ендотеліоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки [307]. Крім того, вони пригнічують синтез важливих прозапальних цитокінів: фактора некрозу

пухлини, інтерлейкіну 1 (ІЛ-1), ІЛ-6 та ІЛ-8 [331]. Слід пам'ятати, що епідеміологічні дані свідчать про тісний зв'язок підвищеного вмісту маркерів запалення і ризику серйозних серцево-судинних ускладнень [177, 209]. Цікаво, що вираженість протизапального ефекту у статинів послужила приводом для вивчення цієї властивості у хворих з патологією пародонту [188, 349].

Статини покращують ендотелій-залежну вазодилатацію, оскільки сприяють нормалізації порушеного синтезу оксиду азоту за рахунок інактивації природного інгібітора NO-синтази - асиметричного диметиларгініна [349]. Дана властивість має особливе значення для нормалізації місцевої гуморальної регуляції судинного тону. Антиоксидантний ефект статинів асоціюється з редукцією синтезу вільних кисневих радикалів. Це призводить до зниження утворення окислених ЛПНЩ, а отже, уповільнює акумуляцію холестерину в макрофагах, гальмує утворення пінистих клітин, зменшує рівень активності запальних процесів, що також уповільнює атерогенез.

Виходячи зі знання основних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД, основними напрямками профілактики лікування є: контроль і корекція гіперглікемії, дисліпідемії, вплив на реологічні властивості крові, нормалізація маси тіла, відмова від куріння.

Резюмуючи, відзначимо спільні патогенетичні механізми метаболічного синдрому та запально-деструктивних уражень пародонту, які спричиняють також схожі клінічні прояви вказаних нозологічних одиниць. Наведений вище огляд літератури свідчить про поширені випадки уражень тканин пародонту у хворих на метаболічний синдром, до чого раніше не так прискіпливо ставилися фахівці. Вважаємо логічним та доцільним, виходячи із наведених даних наукової літератури, провести низку власних клініко-лабораторних спостережень, які матимуть на меті розробку нової концепції стоматологічного лікування хворих зі метаболічним синдромом при наявності у них певних уражень пародонту.

Висновки до розділу 1:

метаболічний синдром являє собою багатофакторне захворювання, що впливає на стан тканин пародонта і вимагає подальшого клінічного та експериментального вивчення;

недостатньо вивчені молекулярно-генетичні та епігенетичні порушення при пародонтиті на фоні метаболічного синдрому і можливості корекції функціонального стану відповідних генів. Відомостей про генетичні та епігенетичні дослідження при поєднанні хронічного генералізованого пародонтиту та МС в літературі практично немає;

необхідна розробка ефективних патогенетично обґрунтованих комплексних лікувально-профілактичних заходів при пародонтиті на фоні метаболічного синдрому і перевірка їх ефективності в експерименті на тваринах та в клініці.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування мети дослідження

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

2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень

На початку дослідження було обстежено 98 пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) та метаболічним синдромом (МС) м.Львова віком 30-50 років (рівна кількість чоловіків та жінок), що були на обліку в ендокринологічному диспансері та диспансері радіологічного захисту населення, і 28 чоловік без патології МС. При цьому оцінювалися поширеність та інтенсивність карієсу зубів, захворювань тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота. Оцінку стану тканин пародонту проводили за класифікацією проф. Данілевського М.Ф. Також оцінювали стан кісткового метаболізму (денситометрія), проникність ясен та функціональний

стан їх мікрокапілярного русла (спектроколометрія), показники жирового обміну в організмі (електроімпедансометрія), біохімічні показники ротової рідини, проводилося галіто-тестування, а так само загальні показники здоров'я (зріст, вага, об'єм талії і стегон, тиск, спірометрія та динамометрія, біоімпедансний аналіз складу тіла). Крім того, проводилася молекулярно-генетична та епігенетична оцінка порушень в генах пацієнтів з метаболічним синдромом (38 осіб).

поглиблених дослідженнях на всіх етапах дослідження (вихідний стан, після лікування, через 6 місяців, 1 рік, 2 роки) брало участь 53 відібраних пацієнта з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступеня тяжкості і з діагнозом МС, з порушенням, в основному, жирового обміну і стану ендотелію судин, в процесі яких проводилися клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексної профілактики і лікування захворювань тканин пародонта (28 осіб – основна група, 25 осіб – група порівняння).

Група порівняння отримувала базову терапію (санація порожнини рота, професійна гігієна, традиційний лікувально-профілактичний комплекс). Основна група пацієнтів додатково до базової терапії отримувала запропонований лікувально-профілактичний комплекс, що наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

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

Використані препарати 1	Дозування	Терміни застосування	Механізм дії
	2	3	4
«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 кишечника, посилює імунітет і резистентність організму

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4
«Оксифіт мап»	5 кап. 1ст.л. води, 2 р. на день під час їжі	1 місяць	регулює ліпідний обмін, забезпечує тканини киснем, покращує обмін речовин та кровообіг, виводить токсини з 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 стакана води	1 місяць	регулює мікробіоценоз
«Lacalut флора» (зубна паста)	вранці	впродовж 1 року	
«Імідж» (зубна паста)	ввечері	впродовж 1 року	ефект мікронного очищення

П р и м і т к а : лікувально-профілактичні заходи повторювались 2 рази на рік

Експериментальні дослідження були проведені в чотири етапи.

На першому етапі була проведена біохімічна оцінка стану тканин ротової порожнини щурів, сироватки крові, печінки і кісткових тканин альвеолярного відростка при моделюванні метаболічного синдрому за допомогою дієти з високим вмістом жирів і вуглеводів, близькою до дієти людини. У дослід були взяті білі щури-самці 1,5-2-х місячного віку. Інтактну групу склали 7 щурів (І група). Тварини цієї групи отримували стандартний раціон (комбікорм і суміш ячменю з пшеницею) і мали вільний доступ до питної води. У другій групі тварин (7 щурів) моделювали метаболічний синдром введенням в раціон 20% нутряного свинячого жиру, а замість питної води використовували 10% розчин фруктози *ad libitum*. Тривалість дослідів склала 70 днів. По завершенні експерименту щурів зважували, наркотизували (седазін 0,1 мл/кг внутрішньоочеревинно), умертвляли перерізанням магістральних судин і збирали кров, з якої отримали сироватку. Вимірювали окружність живота, масу вісцеральних органів (печінка, нирки, яєчка) з абдомінальною жировою клітковиною. Попередньо відокремивши слизову оболонку порожнини рота, виділяли верхні і нижні щелепи, печінку.

Об'єктами біохімічних досліджень служили сироватка крові, надосадова рідина гомогенатів печінки і кістки альвеолярного відростка, слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Надосадову рідину отримували шляхом центрифугування протягом 15 хвилин при 3000 об/хв при температурі + 4 ° С.

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 і кров тварин (19 тварин – 6 діста віварія; 7 – модель МС; 6 – МС+ «Сірка актив»). Біологічно активну добавку (виробництва ПП «Європа плюс», Україна) перорально щодня вводили по 1/6 таблетки 5 разів на тиждень. Одна таблетка «Сірка активна» містить 30 мг сірки, 4 мг вітаміну Е, 0,6 мг вітаміну В1, 0,6 мг вітаміну В2, 0,8 мг вітаміну В6 і допоміжні речовини – лактозу, сорбіт, крохмаль, стеарат кальцію. Тривалість експерименту склала також 70 днів.

На третьому етапі була проведена біохімічна оцінка впливу на тканини пародонту і кров щурів дефіциту антиоксидантного раціону харчування на фоні місцевого патогенного впливу. Дослідження проведено на 21 білих щурах-самцях, взятих у дослід у віці 1,5-2 місяці і розподілених по 3 групам (7 щурів в кожній). 1-у групу склали інтактні тварини, що знаходилися на стандартному раціоні віварію. Щури 2-ї групи знаходились на напівсинтетичному безантиоксидантному раціоні (в раціоні були відсутні ліпідні і гідрофільні антиоксиданти), за допомогою якого моделювали аліментарну хронічну недостатність антиоксидантів впродовж 100 днів. У щурів 3-ї групи, що знаходились також на напівсинтетичному безантиоксидантному раціоні, моделювали локальний патогенний вплив, щодня наносячи в область емалево-цементної межі молярів шар медичного клею Циакрін (МК-2) у вигляді вузької смуги по обидва боки поверхні зубів.

На четвертому етапі для перевірки запропонованого лікувально-профілактичного комплексу при більш жорсткій моделі МС було використано 24 самки щурів лінії Вістар стадного розведення віком 11

місяців, масою на початок експерименту 258-279 г. Щури були розділені на 3 групи по 8 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – посилена модель (більш жорстка) МС; 3 – МС + профілактичний комплекс. МС в цьому експерименті 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 21мг/кг 1 раз на 7 днів. Профілактичний комплекс, який щодня вводили щурам per os через тиждень після початку експерименту, включав: 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. Контроль маси тіла здійснювали на початку, на 21 і 37 день. Тривалість експерименту склала 38 днів, після закінчення яких тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) виводилися з досліду шляхом розтину магістральних судин, збирали кров, з якої отримували сироватку, виділяли щелепи, відсікали ясна, виділяли печінку. У нижній щелепі проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка, а потім в гомогенатах (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної і кислої фосфатаз, вміст білка і кальцію. У сироватці крові визначали рівень тригліцеридів, загального холестерину, малонового діальдегіду, активність лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, уреаз, лізоциму, каталази і еластази. У гомогенатах печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСl рН 7,6) аналізували рівень тригліцеридів, загального холестерину, малонового діальдегіду, активність лужної фосфатази, уреаз, лізоциму, каталази і еластази. У гомогенатах ясен щурів (20 мг/кг 0,05 М трис-НСl рН 7,6) проводили визначення вмісту малонового діальдегіду і гіалуронової кислоти, а також активності уреаз, лізоциму, каталази і еластази.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клінічні методи дослідження

обстежених пацієнтів для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПВз, КПВп і їх структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс).

Для оцінки стану тканин пародонту і слизової оболонки порожнини рота застосовували:

– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА% [134] для оцінки вираженості запальних змін тканин пародонту.

Індекс РМА % розраховують за формулою:

$$\text{РМА} = (\text{сума балів} / 3 \times \text{число зубів}) \times 100 \%$$

(0 % – норма; до 30 % – легкий ступінь тяжкості; 31-60 % – середній ступінь тяжкості; 61% и вище – важкий ступінь тяжкості);

пробу Шиллера-Писарева (Ш-П) – прижиттєве забарвлення глікогену ясен, кількість якого збільшується при запаленні. За допомогою цієї проби визначають наявність і поширеність запалення. Ясна змащують розчином, що містить 1 г кристалічного йоду, 2 г калію йодиду і 40 мл дистильованої води, при цьому забарвлення її варіює залежно від інтенсивності запальних явищ. За інтенсивністю забарвлення розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе), позитивну (темно-буре). Кількісна оцінка ступеня фарбування ясен розчином Ш-П і її зміна в процесі лікувально-профілактичних заходів визначалася також спектроколориметрично. Динаміка змін до і після лікування дозволяє судити про ефективність протизапальної терапії.

кровоточивість ясен (індекс Mulleman) визначали за допомогою пуговчатого зонда [134];

глибину пародонтальної кишені визначали візуально за допомогою зонда та дзеркала та за допомогою системи «Флорида-Проб» з

програмним забезпеченням для Windows 2000 і XP;

поширеність зубного каменю підрозділяли на низьку (0-50%), помірну (51-80%) і високу (81-100%) при інтенсивності утворення каменю в межах шести секстантів відповідно 0-1,5, 1,6-2, 5 і більше одиниць;

– рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни порожнини рота Silness-Loe і Stallard [134].

Потреба в лікувально-профілактичних заходах при захворюваннях пародонту визначали, керуючись принципами ВООЗ.

групах поглибленого дослідження оцінка ефективності комплексної профілактики і лікування тканин пародонту проводилася в початковому стані, через 6 місяців, 12 місяців і 24 місяці.

2.3.2 Експериментальні методи дослідження

На першому етапі експерименту при моделюванні МС за допомогою дієти, близької до раціону людини, в сироватці крові і тканинах пародонту щурів визначали уніфікованими методами, використовуючи комерційні набори реактивів виробництва DAC-SpectroMed (Молдова), Felicit (Україна), Biolatest (Чехія) наступні біохімічні показники: вміст тригліцеридів, загального холестерину (ХС), ХС в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ), глюкози, сечової кислоти, фосфору, магнію, сіалових кислот, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної і кислої фосфатаз. Рівень процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) тіобарбітуровим методом [19]. Стан фізіологічної антиоксидантної системи (ФАС) оцінювали за активністю глутатіон-пероксидази (ГПО) [121] і каталази [371]. Активність еластази визначали за методом [292].

На другому етапі при використанні для профілактики вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» і тієї ж моделі МС об'єктами

біохімічних досліджень служили сироватка крові, надосадова рідина гомогенатів СОПР (25 мг/мл) і 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, ХС, ЛПВЩ, глюкози, сечової кислоти, сіалових кислот, активність АЛТ, АСТ, а також ГПО [121], каталази [371], КФ і вміст МДА [357]. У кісткової тканини альвеолярного відростка визначали вміст кальцію, фосфору [143], глікозаміногліканів і оксипроліну [69].

На третьому етапі експерименту при моделюванні локального патологічного впливу на фоні безантиоксидантної дієти об'єктами біохімічних досліджень служили сироватка крові, печінку, СОПР і кістка альвеолярного відростка тварин. Рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за змістом ацілгідроперекисей (АГП), сумарною фракцією ліпопротеїдів (ЛП) і МДА. Оцінювали також активність таких антиоксидантних ферментів, як глутатіон-редуктаза (ГР) і ГПО [69].

На четвертому етапі експерименту при перевірці ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на посиленій моделі МС проводили на нижній щелепі підрахунок атрофії альвеолярного відростка за методом Ніколаєвої Г.В. [18], а потім в гомогенатах (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної (ЛФ) і кислої фосфатази (КФ), вміст білка і кальцію [71]. У сироватці крові визначали рівень тригліцеридів, ХС [24], МДА [264], активність ЛФ, АЛТ [24], уреаз [70], лізоциму [70], каталази і еластази [69]. У гомогенатах печінки (50 мг / мл 0,05 М трис-НСl рН 7,6) аналізували рівень тригліцеридів, ХС [24], МДА [69], активність ЛФ, уреаз [70], лізоциму [70], каталази і еластази [69]. У гомогенатах ясен щурів (20 мг/кг 0,05 М трис-НСl рН 7,6) проводили визначення вмісту МДА [69] і гіалуронової кислоти [6], а також активності уреаз [70], лізоциму [70], каталази і еластази [69].

2.3.3 Морфологічні методи дослідження

При морфологічних дослідженнях оцінювалися структурні зміни в пульпі зубів, кісткової тканини альвеолярних відростків, тканинах пародонту і його мікрокапілярного русла.

Після виведення тварин з експерименту фрагменти м'яких тканин ротової порожнини, зубів, альвеолярних кісток фіксували в 10% формаліні, заливали в парафін і після проводки виготовляли зрізи товщиною 5×10^{-6} м, які фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином по ван Гізону, по Маллорі, ставили PAS-реакцію.

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.

2.3.4 Біохімічні методи дослідження в ротовій ідині пацієнтів

ротовій рідині пацієнтів на генералізований пародонтит на фоні метаболічного синдрому, які брали участь в дослідженні, на різних етапах спостереження оцінювалися вміст тригліцеридів, холестерину, глюкози [24], активність уреаз, лізоциму [70], індекс ступеня дисбіозу (СД) [10] і активність еластази [69].

2.3.5 Молекулярно-генетичні та епігенетичні методи дослідження

роботі вивчалися на клітинах букального епітелію маркери генів PPARGC1A (рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами альфа), PPARD (рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами бета/дельта), PPAR γ (рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами гамма), PAI (інгібітор активатора плазміногену), LPL (ліпопротеїнова ліпаза), FTO (ген, пов'язаний з ожирінням).

Алельні варіанти генів PPARGC1A (Gly482Ser, A / G), PPARD (T294C), PPARG γ (Pro12Ala), PAI (5G / 4G) оцінювали методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакцією (ПЛР). Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох епендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину (фірма «Літех», Росія) 100 нм кожного олігонуклеотидного праймеру (фірма «Літех», Росія), 100-150нг ДНК.

Алельні варіанти гена LPL Ser447Ter C / G виявляли методом ПЛР-ПДРФ, обробляючи ампліфікати відповідним ферментом рестрикції (табл. 2.2).

Ген FTO (T / A) SNP rs9939609 генотипірували ARMS-PCR.

Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad), початкова денатурація протягом 5 хв при 94°C, елонгація 40сек 72°C, 35 циклів.

Температура відпалу для досліджених генів представлена в таблиці 2.2.

Фракціонування продуктів ампліфікації проводили вгоризонтальному 2% агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин. Маркер молекулярної ваги-ДНК pUC19: Msp1.

Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували у прохідному ультрафіолетовому свіфоні.

Послідовність праймерів і умови проведення реакцій наведена в таблиці 2.2.

Крім того за допомогою молекулярно-генетичних методів вивчався кількісний і видовий склад мікрофлори в області пародонтальної кишені і тканинах пародонта у пацієнтів з генералізованим пародонтитом III ступеня для оцінки впливу мікрофлори на запальні процеси і неспецифічну резистентність в порожнині рота. За допомогою набору «Дентоскрім» виявляли такі мікроорганізми: *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas endodontalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella foorsythia*.

Таблиця 2.2

Послідовність праймерів та умови проведення ПЛР- аналізу

Назва	ген	Полімор- фізм	Послідов- ність олігону- клеотидів	Темпера- тура відпалу, 0 С	Фер- мент рестри- кції	Фрагме- нти (п.о.)
Рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами альфа	PPARGC1A	Gly482Ser A/G	«Литех»	64		Н/М
Рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами бета/дельта	PPARD	T294C	«Литех»	64		Н/М
Рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами гамма	PPARγ	Pro12Ala	«Литех»	64		Н/М
Інгібітор активатора плазминогена	PAI	5G/4G	«Літех»	64		
Липопротеїнова ліпаза	LPL	Ser447Ter C/G	F - CATCCATTT TCTTCCACA GGG R TAGCCCAG AATGCTCAC CAGACT	63	Hinfl	CC-141 CG- 141, 118 и 23 GG-118 и 23
Ген, пов'язаний з ожирінням	FTO	T/A rs9939609	Fout: 5'-TGG CTC TTG AAT GAA ATA GGA TTC AGA A- 3'; Rout: 5'-AGC CTC TCT ACC ATC TTA TGT CCA AAC A- 3'; Fin: 5'-TAG GTT CCT TGC GAC TGC TGT GAA TAT A- 3'; Rin: 5'-GAG TAA CAG AGA CTA TCC AAG TGC ATC TCA-3'	63		Зовнішні 321 , T-allele: 178, A-allele: 201,

Епігенетичні дослідження проводилися в слині, крові і тканинах ясен пацієнтів з ХГП на фоні метаболічного синдрому на різних етапах спостереження експресії генів та її регуляції, функціонального стану генів, пов'язаних із запальними процесами в тканинах пародонту (IFN γ , TLR2, IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12, IL-6).

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 етильованої ДНК в пробі оцінювали за допомогою програми PyroMark CpG software 2.01. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica, versia 10.

Для аналізу експресії генів слина була разморожена і розведена в два рази стерильним фізіологічним розчином з використанням набору Human Periodontal Diseases array C1 (Cat N ААН-PPD-1, RayBiotech). Аналіз проводили відповідно до протоколу до набору. Облік реакції здійснювали на системі відеодокументації зі високочутливої камерою для детекції люмінесценції. Нормалізація даних проводилася за допомогою прикладеної до набору програми. Розрахунок умовної концентрації інтерлейкінів IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12 здійснювали за формулою:

$$X(Ny)=X(y) \cdot P1/P(y), \text{ де:}$$

P1 – середня щільність сигналу позитивних плям управління в еталонному масиві;

P(y) – середня щільність сигналу позитивних плям управління масиві «у»;

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

2.3.6 Біофізичні методи дослідження

Спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у пацієнтів з ХГП і МС заснований на зміні проникності і фарбування ясен розчином Ш-П, що відбивається в оптичних і колірних параметрах ясен і фіксується кількісно за допомогою спектроколориметра типу «Пульсар», адаптованого для стоматологічних цілей [92].

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів з ХГП і МС базується на зміні після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження з використанням жувальної гумки «Orbit без цукру» [93] кровонаповнення капілярів і, як наслідок, спектра відбиття яснами світла видимого діапазону. Спектри відбиття світла яснами і їх колірні параметри фіксувалися за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар». Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен усереднювалися по групі.

Для визначення структурно-функціонального стану кісткової тканини пацієнтів з ХГП і МС застосовували ультразвукову денситометрію на п'ятковій кістці за допомогою ультразвукового денситометра Osteo Syst SONOST 2000 (Корея) [348]. При цьому визначали такі показники:

SOS (speed of sound) – швидкість поширення ультразвуку через кістку (м / с), показник, який детермінується еластичністю і щільністю кістки;

BUA (broadband ultrasound attenuation) широкосмугове загасання (декремент) ультразвуку через кістку (дБ/МГц) – показник, який характеризує втрату інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення, і є відображенням не тільки щільності кістки, але і кількості, розмірів і просторової орієнтації трабекул кісткової тканини, тобто архітектоніки кістки;

BQI (bone quality index) – індекс якості кістки (%), показник, який 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 проводилося за допомогою біоімпедансних аналізаторів компонент складу тіла ABC-01 «Медасс» (Росія) [86] і OMRON BF511 (Японія) [163]. При цьому оцінювалися індекс маси тіла, жирова маса тіла, відсоток жирової маси тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру в організмі.

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

2.3.7 Статистична обробка даних

Всі результати досліджень оброблялися статистично за допомогою програми STATISTICA 6.1 для оцінки похибок і їх достовірності [27].

Статистична обробка даних епігенетичних досліджень проводилася за допомогою програми STATISTICA 10.0.

Висновки до розділу 2:

У розділі детально описані дизайн і методи дослідження.

У роботі використані сучасні клінічні, клініко-лабораторні, експериментальні і математичні методи дослідження.

Використані в роботі препарати та прилади зареєстровані в Україні і мають дозвільні документи для застосування.

Матеріали розділу опубліковані за темою дисертації в списку праць у додатку (1-28).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ПАРОДОНТИТОМ

3.1 Поширеність та структура основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з метаболічним синдромом та пародонтитом

Метаболічний синдром (МС) супроводжується абдомінальним ожирінням, гіперглікемією, підвищеним кров'яним тиском і дисліпідемією, має тісний зв'язок з розвитком серцево-судинних захворювань, цукрового діабету другого типу і призводить при цьому до патологічних змін, що спостерігаються практично у всіх органах і тканинах організму, в тому числі, порожнині рота [152, 195, 223].

Вважається, що при метаболічному синдромі створюються передумови для розвитку в порожнині рота, в першу чергу, пародонтиту [295] і, що між ними існує асоціація, яка веде до більш високого ризику розвитку патології [208, 263]. З огляду на зростаючу серед населення планети поширеність МС в даний час, пошуки шляхів корекції пародонтального статусу при цій соматичної патології набувають соціальне і загальномедичне значення.

Метою досліджень, що приведені в розділі, було вивчення поширеності та структури основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з діагнозом «метаболічний синдром» (МС).

Було оглянуто всього 126 пацієнтів ендокринологічного диспансеру та диспансеру радіологічного захисту населення м. Львова з діагнозом – «метаболічний синдром» віком 30-55 років (98 чоловік) і 28 чоловік того ж віку без соматичної патології (група порівняння). Стан твердих тканин зубів оцінювалося за допомогою індексів КПВз, КПВп і їх складових. Стан гігієни порожнини рота оцінювався за допомогою індексів Silness-Loe і Stallard, а тканин пародонта – індексів Parma, кровоточивості Мюллеманна, проби

Шиллера-Писарева, глибини пародонтальних кишень, рухливості зубів, величини рецесії ясен, оцінки стану фуркації, втрати епітеліального прикріплення (ВЕР) [134]. Пацієнти були розділені на групи за ступенем тяжкості ураження тканин пародонта. Проведено зіставлення показників в різних групах, а також з групою пацієнтів без патології МС і з середніми показниками по Україні для того ж віку.

Результати досліджень стоматологічного статусу пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта і діагнозом МС наведені в таблицях 3.1-3.4.

Таблиця 3.1

Стан твердих тканин зубів та гігієни порожнини рота у пацієнтів з метаболічним синдромом, $M \pm m$

Діагноз	КПВз	Silness Loe, бали	Stallard, бали	З.камінь, бали
хр. кат. гінгівіт легкого ст., n=15	8,75±0,90	0,99±0,10	1,06±0,12	0,77±0,10
хр. кат. гінгівіт легкого-середнього ст., n=16	9,60±0,90	1,22±0,10	1,56±0,13	1,50±0,16
хр. кат. гінгівіт середнього ст., n=13	12,50±1,10	1,52±0,15	1,65±0,21	1,56±0,16
хр. кат. гінгівіт тяжкого ст. та поч. пародонтит, n=14	13,00±1,15	1,81±0,19	2,25±0,25	1,75±0,16
хр. генерал. пародонтит I ст., n=20	15,57±1,10	1,92±0,20	2,40±0,22	2,19±0,23
хр. генерал. пародонтит II ст., n=19	15,80±1,30	2,10±0,30	2,61±0,25	2,30±0,25
хр. генерал. пародонтит II-III ст., n=15	16,57±1,30	2,35±0,32	2,73±0,30	2,65±0,27
хр. генерал. пародонтит III ст., n=14	16,92±1,30	2,46±0,35	2,80±0,32	2,81±0,30
Середнє значення	13,58±1,13	1,79±0,21	2,13±0,22	1,94±0,20

Таблиця 3.2

Стан тканин пародонта у пацієнтів з метаболічним синдромом, $M \pm m$

Діагноз	РМА, %	Проба Ш- П, бали	Кровот., бали	ПК, мм	Рецесія ясен, мм	Рухом. зубів, бали	Стан фурка- ції, мм	ВЕП, мм
хр. кат. гінгівіт легкого ст., n=15	16,81 $\pm 2,05$	1,35 $\pm 0,15$	0,48 $\pm 0,06$	0,73 $\pm 0,01$	0,04 $\pm 0,01$	0	0	0
хр. кат. гінгівіт легкого- середнього ст., n=16	29,98 $\pm 3,20$	1,75 $\pm 0,15$	0,65 $\pm 0,05$	0,82 $\pm 0,01$	0,10 $\pm 0,01$	0	0	0
хр. кат. гінгівіт. середнього ст., n=13	31,75 $\pm 3,25$	1,87 $\pm 0,19$	1,06 $\pm 0,10$	0,93 $\pm 0,01$	0,13 $\pm 0,01$	0	0	0
хр. кат. гінгівіт тяжкого ст. и поч. пародонтит, n=14	40,10 $\pm 3,31$	1,95 $\pm 0,17$	1,24 $\pm 0,15$	1,06 $\pm 0,01$	0,53 $\pm 0,04$	0	0,17 0 $\pm 0,02$	
хр. генерал. пародонтит I ст., n=20	47,34 $\pm 3,95$	2,13 $\pm 0,23$	1,76 $\pm 0,17$	2,20 $\pm 0,25$	1,89 $\pm 0,15$	0,07 $\pm 0,01$	0,23 $\pm 0,02$	0
хр. генерал. пародонтит ст., n=19	51,87 $\pm 5,41$	2,88 $\pm 0,30$	2,01 $\pm 0,21$	3,69 $\pm 0,40$	2,19 $\pm 0,24$	0,56 $\pm 0,07$	0,696 $\pm 0,09$	3,10 $\pm 0,50$
хр. генерал. пародонтит II-III ст., n=15	54,54 $\pm 4,75$	2,96 $\pm 0,30$	2,24 $\pm 0,20$	4,34 $\pm 0,42$	2,85 $\pm 0,23$	1,10 $\pm 0,10$	1,29 $\pm 0,15$	3,57 $\pm 0,45$
хр. генерал. пародонтит III ст., n=14	56,01 $\pm 6,21$	3,10 $\pm 0,35$	2,25 $\pm 0,25$	4,95 $\pm 0,47$	2,93 $\pm 0,30$	1,28 $\pm 0,15$	1,36 $\pm 0,15$	6,50 $\pm 0,70$
Середнє значення	41,05 $\pm 4,01$	2,24 $\pm 0,23$	1,46 $\pm 0,15$	2,34 $\pm 0,21$	1,33 $\pm 0,12$	0,75 $\pm 0,08$	0,74 $\pm 0,09$	4,39 $\pm 0,55$

Таблиця 3.3

Порівняльна оцінка показників твердих тканин зубів у пацієнтів з метаболічним синдромом і соматично здорових, $M \pm m$

Показники Група	КПВ _з	КПВ _п	Карієс	Пломба	Видал.	Ускладнення карієсу
Без соматичної патології (порівняння), n=28	12,50 ±1,40	12,90 ±1,70	1,62 ±0,19	7,13 ±1,00	4,15 ±0,70	0,39 ±0,05
Метаболічний синдром, n=126	13,58 ±1,13	14,8 ±1,50	2,5 ±0,31	6,7 ±0,90	5,6 ±0,70	0,64 ±0,08
	p>0,1	p>0,1	p<0,01	p>0,1	p>0,1	p<0,01

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 3.4

Порівняльна оцінка пародонтальних індексів та індексів гігієни порожнини рота у пацієнтів з метаболічним синдромом та соматично здорових із середніми значеннями по Україні, $M \pm m$

Показники Група	РМА %	Кровото- чивість, бали	Проба Ш-П, бали	ПК, мм	З.камінь, бали	Silness- Loe, бали	Stallard, бали
Без соматичної патології, n=28	35,62 ±4,10	1,01 ±0,12	1,78 ±0,20	1,1 ±0,10	1,76 ±0,20	1,18 ±0,10	1,25 ±0,15
Метаболічний синдром, n=126	41,05 ±4,01 p>0,1 p ₁ >0,1	1,46 ±0,15 p<0,05 p ₁ >0,05	2,24 ±0,23 p>0,05 p ₁ >0,1	2,34 ±0,21 p>0,1 p ₁ >0,1	1,94 ±0,20 p>0,1 p ₁ =0,1	1,79 ±0,21 p<0,01 p ₁ =0,05	2,13 ±0,22 p<0,01 p ₁ <0,01
Середнє по Україні, n=1253	38,07 ±5,50	1,18 ±0,15	1,93 ±0,25	2,17 ±0,31	1,44 ±0,17	1,31 ±0,14	1,4 ±0,17

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння;

p₁ – показник достовірності відмінностей від середнього по Україні.

пацієнтів з МС стан твердих тканин зубів при хронічному катаральному гінгівіті легкого ступеня, що оцінюється за індексом КПВ_з, був вдвічі краще, ніж при пародонтиті II-III ступеня тяжкості. При цьому індекси гігієни Silness-Loe, Stallard порожнини рота пацієнтів так само були в 2 рази

менше, а показник зубного каменю більш ніж в 3 рази менше ніж при пародонтиті (табл. 3.1).

Індекс поширеності запалення (Pama) в цих групах також відрізнявся в 3,5 рази, а індекс кровоточивості – в 4 рази. Індекс рецесії ясен в групі пацієнтів з II-III ступенем пародонтиту був більше в кілька десятків разів, а глибина пародонтальної кишені була вище майже в 6 разів, ніж в групі пацієнтів з катаральним гінгівітом. Показники стану фуркації і втрати епітеліального прикріплення в групі пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом також були значно вище. Показники проби Шиллера-Писарева в групі з II-III ступенем пародонтиту були вище, ніж при катаральному гінгівіті більш ніж в 2 рази (табл. 3.2).

Таким чином, показники, що характеризують клінічний стан тканин порожнини рота пацієнтів з метаболічним синдромом, погіршувалися з прогресуванням захворювань пародонту і тривалістю захворювання.

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» та його ускладнення (в 1,54 і 1,64 рази відповідно) (табл. 3.3).

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 при МС в 1,44 рази був вище, ніж у пацієнтів без МС і в 1,23 рази вище середнього значення по Україні. Глибина пародонтальних кишень у пацієнтів з МС відрізнялася в 2,12 рази в порівнянні з пацієнтами без МС. Індекс зубного каменю був вище на 10,2% у пацієнтів з МС

Індекс Silness-Loe у пацієнтів з МС був вище в 1,5 рази ніж у пацієнтів без МС. В середньому по Україні цей показник в 1,36 раз був нижче, ніж при МС. 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 дослідження стоматологічного статусу пацієнтів з МС свідчать про негативний вплив цієї соматичної патології на стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівень гігієни порожнини рота пацієнтів з пародонтитом, показники яких перевищують середні значення їх по Україні та погіршуються з віком.

3.2 Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів при метаболічному синдромі та пародонтиті

Взаємозв'язок рівня здоров'я людини з біохімічними показниками ротової рідини загальновідомі. До найбільш значущих характеристик варто віднести вміст тригліцеридів, холестерину і глюкози, активність уреаз, еластази, лізоциму і ступеня дисбіозу [8, 9, 10, 66, 88, 161, 301, 333]. У зв'язку з цим було проведено дослідження цих показників в ротовій рідині пацієнтів, яких ми спостерігали, з пародонтитом, що протікає на фоні метаболічного синдрому. Отримані результати аналізу ротової рідини наведені в таблицях 3.5 і 3.6.

Як видно, при пародонтиті на тлі метаболічного синдрому в ротовій рідині підвищений вміст тригліцеридів майже в 3 рази, холестерину – в 1,5 рази і глюкози – в 2,7 рази.

Таблиця 3.5

Показники глюкозного та жирового обміну в ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом та метаболічним синдромом, $M \pm m$

Показник	Вміст, ммоль/л
Тригліцериди (норма $0,08 \pm 0,01$)	$0,22 \pm 0,03$
Холестерин (норма $0,20 \pm 0,02$)	$0,30 \pm 0,04$
Глюкоза (норма $0,37 \pm 0,04$)	$0,97 \pm 0,10$

Таблиця 3.6

Ферментативна активність в ротовій рідині пацієнтів з пародонтитом та метаболічним синдромом, $M \pm m$

Показник	Вміст, мк-кат/л, од/л
Активність уреаз, мк-кат/л (норма $0,085 \pm 0,011$)	$0,37 \pm 0,05$
Індекс СД (норма $1,00 \pm 0,03$)	$9,82 \pm 1,0$
Активність еластази, мк-кат/л (норма $0,67 \pm 0,09$)	$4,05 \pm 0,50$
Активність лізоциму, од/л (норма 156 ± 18)	71 ± 9

В даному випадку важливе значення має високий рівень глюкози, надлишкові кількості якої як в крові, так і в ротовій рідині є наслідком порушень при метаболічному синдромі. Глюкоза порожнини рота є ідеальним субстратом для розмноження пародонтитогенної мікробіоти, що ускладнює перебіг стоматологічної патології.

таблиці 3.6 узагальнені результати дослідження ротової рідини пацієнтів, яких спостерігали, на активність уреаз (ферменту, що виробляється умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою), лізоциму (основного фактора антимікробного захисту порожнини рота), активність еластази (нейтрофільного походження, що вказує на ступінь запалення) і ступінь дисбіозу СД.

Як видно в ротовій рідині всіх обстежених пацієнтів активність уреаз значно підвищена в 4,5 рази, що говорить про підвищену контамінацію в порожнині рота умовно-патогенної і патогенної мікрофлори.

Метаболічні порушення у пацієнтів, яких спостерігали, негативно відбиваються на антимікробному захисті порожнини рота, про що свідчить низький вихідний рівень активності лізоциму в їх ротовій рідині.

Розрахунковий показник ступінь дисбіозу (СД) за методом А.П. Левицького [10] більш наочно відображає порушення в системі

«антимікробний захист і патогенна мікробіота» ротової порожнини (табл. 3.6). Беручи значення СД за 1 при відсутності стоматологічної патології, потрібно відзначити, що у спостережуваних пацієнтів з пародонтитом на фоні метаболічного синдрому цей показник перевищував нормальні значення більш ніж в 9 разів.

Основним джерелом еластази в ротовій порожнині є сегментоядерні нейтрофіли, тому її активність вважають найважливішим маркером запалення. Результати дослідження цього ферменту наведені в табл. 3.6. Ці дані свідчать про надзвичайно високий ступінь запалення в порожнині рота пацієнтів з пародонтитом на фоні метаболічного синдрому, оскільки на першому етапі дослідження активність еластази в їх ротовій рідині перевищувала нормальний рівень в середньому в 6 разів ($p < 0,001$).

Таким чином, результати дослідження в ротовій рідині показників глюкозного і жирового обміну, а також активності ферментів, що характеризують ступінь антимікробного захисту і рівень бактеріальної контамінації в порожнині рота, свідчить про необхідність розробки і додаткового проведення відповідної коригуючої профілактики при лікуванні пародонтиту на фоні метаболічного синдрому.

Крім того, в зв'язку з високою ферментативною активністю в ротовій рідині пацієнтів уреаз, яка виробляється патогенною мікрофлорою, було проведено методом ПЛР визначення кількісного і видового складу мікробних спільнот в області пародонтальних кишень і слизової порожнини рота при хронічному генералізованому пародонтиті. При цьому оцінювалася наявність різних пародонтопатогенів. Результати дослідження наведені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Відсоток пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом з вмістом в порожнині рота різних патогенних мікроорганізмів, %

Патогенні мікро-організми	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Treponema denticola</i>	<i>Porphyromonas endodontalis</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Porphyromonas foorsythia</i>
Відсоток пацієнтів	91,7	75	91,6	91,6	91,6	100

Досліджувані мікроорганізми були досить рівномірно розподілені в порожнині рота пацієнтів, незалежно від того, де проводився їх забір (тканини або ПК). Мікроорганізми *P.intermedia*, *P.endodontalis*, *F.nucleatum*, *T.foorsythia* в більшості випадків були виявлені в порівняльних кількостях в пародонтальній кишені. У той же час *P.gingivalis* мала переважну локалізацію області пародонтальної кишені (тільки у 8,3% обстежуваних вона не мала переважної локалізації). *T.denticola* не мала переважної локалізації ні у одного пацієнта. При цьому пародонтальні кишені містили більший видовий склад досліджуваних мікроорганізмів, ніж в тканинах.

При аналізі отриманих результатів звертало на себе увагу те, що загальна біомаса мікроорганізмів в області пародонтальної кишені перевищувала сумарну біомасу в області інших тканин, а так само, що сумарна забрудненість досліджуваними мікроорганізмами є індивідуальною величиною для кожного пацієнта. При клінічному огляді у обстежуваних пацієнтів спостерігалися глибокі деструктивні зміни в тканинах пародонта, які супроводжувалися запальними явищами в області крайових ясен, а при рентгенологічному обстеженні спостерігалось зменшення кісткової тканини з утворенням характерної кісткової кишені.

3.3 Молекулярно-генетичні та епігенетичні порушення при метаболічному синдромі і пародонтиті

3.3.1 Оцінка порушень в генах жирового обміну і запалення у пацієнтів з пародонтитом на фоні метаболічного синдрому

дослідженні брало участь 28 пацієнтів віком 30-50 років з хронічним генералізованим пародонтитом і з порушеннями жирового обміну і станом ендотелію судин. Результати дослідження на клітинах букального епітелію порушень в генах, що визначають жировий, ліпідний обмін і запалення наведені в таблицях 3.8 і 3.9.

Таблиця 3.8

Результати дослідження порушень в генах ліпідного обміну у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного синдрому

№	PPARGC1A Gly482Ser A/G			PPARGC1B Ala203Pro G/C			PPARD T294C		
	Н	Г	М	н	Г	М	н	Г	М
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.			G/G	G/G				T/C	
2.		A/G		G/G				T/C	
3.	A/A			G/G					C/C
4.		A/G		G/G			T/T		
5.		A/G		G/G			T/T		
6.		A/G		G/G			T/T		
7.			G/G	G/G			T/T		
8.		A/G		G/G			T/T		
9.			G/G	G/G			T/T		
10.			G/G	G/G				T/C	
11.	A/A			G/G			T/T		
12.		A/G		G/G			T/T		
13.			G/G	G/G			T/T		
14.			G/G	G/G				T/C	
15.		A/G		G/G				T/C	
16.		A/G			G/C		T/T		
17.			G/G	G/G				T/C	
18.			G/G	G/G			T/T		
19.			G/G	G/G				T/C	
20.			G/G	G/G			T/T		
21.			G/G	G/G			T/T		

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22.	A/A			G/G				T/C	
23.			G/G	G/G			T/T		
24.		A/G			G/C		T/T		
25.		A/G		G/G			T/T		
26.		A/G		G/G				T/C	
27.		A/G		G/G			T/T		
28.		A/G			G/C		T/T		
n	3	13	12	25	3	0	18	9	1
%	10.7	46.4	42.9	89	11	0	64.2	32.2	3.6

Примітка: н – норма; г – гетерозигота; м – мутація.

Таблиця 3.9

**Результати дослідження порушень в генах жирового обміну та запалення
у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного
синдрому**

№	LPL Ser447Ter C/G			FTO A/T			PAI-1 5G/4G		
	н	г	м	н	г	м	н	г	м
1.			G/G		A/T			5G/4G	
2.	C/C			T/T				5G/4G	
3.		C/G				A/A		5G/4G	
4.	C/C			T/T				5G/4G	
5.	C/C			T/T					4G/4G
6.	C/C					A/A			4G/4G
7.	C/C			T/T					4G/4G
8.	C/C			T/T				5G/4G	
9.	C/C			T/T				5G/4G	
10.	C/C					A/A			4G/4G
11.	C/C			T/T				5G/4G	
12.	C/C					A/A	5G/5G		
13.	C/C					A/A			4G/4G
14.		C/G				A/A			4G/4G
15.	C/C					A/A			4G/4G
16.		C/G				A/A		5G/4G	
17.	C/C					A/A			4G/4G
18.	C/C					A/A			4G/4G
19.	C/C					A/A			4G/4G
20.	C/C			T/T					4G/4G
21.	C/C				A/T				4G/4G
22.	C/C					A/A			4G/4G
23.		C/G			A/T				4G/4G
24.	C/C				A/T				4G/4G
25.	C/C					A/A			4G/4G
26.	C/C					A/A			4G/4G
27.	C/C					A/A		5G/4G	
28.	C/C			T/T					4G/4G
n	23	4	1	9	4	15	1	9	18
%	82.1	14.3	3.6	32.1	14.3	53.6	3.6	32.1	64.2

Примітка: н – норма; г – гетерозигота; м – мутація.

Ген PPARGC1A є багатofункціональним рецептором в органах і тканинах і відіграє вирішальну роль в регуляції диференціювання адипоцитів і їх нормального функціонування, накопичення ліпідів у жировій тканині

Функція цього фактора полягає в регуляції генів, пов'язаних з акумуляцією жиру, диференціюванням міобластів і з чутливістю до інсуліну.

Певну роль рецептори гена PPARGC1A грають в регуляції гомеостазу кісткової тканини. Активація цього рецептора викликає крім того протизапальний ефект за рахунок зниження експресії протизапальних цитокінів, забезпечує контроль рівня глюкози. Порушення в нашому випадку гені PPARGC1A у пацієнтів з пародонтитом на фоні метаболічного синдрому становили 89,3%, при цьому мутації відзначені у пацієнтів 42,9%, а гетерозиготи 46,4% (див. табл. 3.8).

Ген PPARGC1B кодує білок (PGC1-beta), який активує транскрипційні фактори, залучені в регуляцію жирового і вуглеводного обмінів, а також складу м'язових волокон. PGC-1b експресуються в бурій жировій тканині, серці, скелетних м'язах і нирках. Продукт гена PPARGC1B – білок PGC1B коактивує дію ряду транскрипційних факторів, регулює мітохондріальний біогенез і обмін речовин. У нашому випадку в гені PPARGC1B були відсутні мутації і тільки 11% становили гетерозиготи (див. табл. 3.8).

Ген PPARD широко експресується в печінці, нирках, серцевому та скелетних м'язах, жировій тканині, мозку, товстій кишці і судинній мережі. Найбільш висока експресія спостерігається в тих тканинах, які, беруть участь в метаболізмі ліпідів, таких як жирова тканина, печінка, нирки і м'язи, що відображає його роль в декількох біологічних функціях [215]. У нашому випадку порушення в гені PPARD спостерігалися в 67,9% випадків, при чому мутації становили 53,6%, а гетерозиготи 14,3% (табл. 3.8).

Ген PPARG регулює експресію мітохондріальних білків 1, 2 і 3 типи, що роз'єднують окислювальне фосфорилювання, і викликає також експресію сигнального білка cCbl, який бере участь у дії інсуліну. У нашому дослідженні порушень в цьому гені не спостерігалось.

Ліпопротеїнліпази ЛПЛ – фермент, який вносить свій внесок в обмін речовин, в тому числі в регуляцію дії інсуліну, регуляцію ваги тіла, енергетичний баланс, атеросклероз [158]. Ліпопротеїнліпази (ЛПЛ) є ключовим ферментом, який гідролізує тригліцериди, що містяться в ядрі хіломікронів і частинок ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Дефіцит ферменту ЛПЛ пов'язаний з розвитком атеросклерозу [91]. У нашому випадку порушення в гені LPL спостерігалися 17,9% випадків, з яких гетерозиготи становили 14,3%, а мутації становили 3,6% (табл. 3.9).

Ген FTO пов'язаний з жировою масою і ожирінням, розташований в хромосомній області 16q12.2 [204], відіграє вирішальну роль в системі енергетичного балансу. Виявлені генетичні поліморфізми в FTO показали зв'язок з цукровим діабетом 2 типу [182]. Очевидно, що багато генетичних варіанти в FTO також мають зв'язок з ризиком виникнення МС. У нашому випадку при поєднанні у пацієнтів з МС та патології тканин пародонта в гені FTO спостерігалось 67,9% порушень, з них мутації становили 53,6%, а гетерозиготи 14,3% (табл. 3.9).

Маркер запалення і тромбоцитоутворення PAI-1 є найбільш ефективним інгібітором одноланцюгової і двуланцюгової форм тканинного і урокіназного інгібіторів активатора плазміногену, його високий рівень також пов'язаний з ожирінням і МС [195]. У пацієнтів з патологією тканин пародонту і МС в нашому випадку спостерігалось в цьому гені 96,3% порушень (64,3% – мутацій, 32% – гетерозигот) (табл. 3.9).

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів в 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 і FTO, 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.

3.3.2 Оцінка експресії різних генів вприметаболічному синдромі та пародонтиті

Цитокін IL-1 β є членом сімейства цитокінів інтерлейкіну-1, що продукується активованими макрофагами у вигляді пропротеїну, який протеолітично розщеплюється в його активну форму каспазою 1 (CASP1/ICE) або металопротеазами. Цей цитокін є важливим медіатором запальної реакції, що підтримує і ініціює всі важливі процеси, включаючи поліферізацію клітин, диференціювання і апоптоз. Цитокін IL-1 β індукує синтез простагландину, приплив і активацію нейтрофілів, активацію Т- і В-клітин, забезпечує продукцію антитіл і колагену, а також проліферацію фібробластів, і сприяє диференціюванню T17 клітин [226].

Цитокін IL-2 також відноситься до прозапальних інтерлейкінів. Білок, який кодується цим геном, являє собою цитокін, що секретується, який має важливе значення для проліферації Т- і В-лімфоцитів. Рецептор цього цитокіну є гетеротрімерний білковий комплекс, гамма-ланцюг якого також спільний з інтерлейкіном-4 (IL-4) і інтерлейкіном-7 (IL-7). Отриманий Т-клітинами у відповідь на антигенну або мітогенну стимуляцію, цей білок необхідний для проліферації Т-клітин та інших видів діяльності, що мають вирішальне значення для регуляції імунної відповіді при бактеріальній інфекції. IL-2 може стимулювати В-клітини, моноцити, активовані лімфокинами клітини-кілери, природні кілерні клітини і клітини гліоми [269].

Зазначені медіатори запалення регулюють функції на клітинному і тканинному рівні. В осередку запалення вони утворюються у великих кількостях і підсилюють і пролонгують запальні явища. Ситуація може ускладнюватися при наявності у пацієнтів і іншої патології.

Інтерлейкін-8 (IL-8) є потужним хемоаттрактантним цитокином і активатором нейтрофілів, що продукується з ендотеліальних клітин ясенними фібробластами, нейтрофілами, моноцитами [249]. IL-8 забезпечує транзит нейтрофілів з васкуляризованої тканини ясен в ясенну борозну. У різних роботах наведені суперечливі дані про вміст IL-8 в ротовій рідині у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) [273].

Інтерлейкін-12 (IL-12) є одним з потужних деструктивних стимуляторів патогенезу різних запальних захворювань. Показано, що при пародонтиті підвищений рівень IL-12 в сироватці крові і ясенній рідині корелює з тяжкістю ХГП [232, 255, 316].

Однак, точна роль цитокінів IL-8 і IL-12 при ХГП досі неясна. Крім того, ситуативний прояв ролі зазначених цитокінів може істотно залежати від наявності у пацієнтів різної соматичної патології.

Метою дослідження було вивчення у пацієнтів активності прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-8 і IL-12 при хронічному генералізованому пародонтиті (ХГП) різного ступеня тяжкості і метаболічному синдромі (МС).

Результати вивчення вмісту цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-8 і IL-12 в нестимульованій слині у пацієнтів з ХГП на фоні МС представлені в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

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 з поч.-І ступенем ХГП (n=8)	Вміст цитокінів в слині у хворих з II-III ступенем ХГП (n=6)
1	2	3
IL-1 β	120,6 $\pm$ 30,9	259,2 $\pm$ 37,7 p<0,05

Продовження таблиці 3.10

1	2	3
IL-2	35,7±7,9	138,0±27,5 p<0,05
IL-8	6712,0±1310,5	11962,2±2090,1 p<0,05
IL-12	107,6±22,7	165,0±31,7 p>0,05

П р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від групи з поч.-І ступенем ХГП.

Як видно з таблиці 3.10, вміст IL-1 β в ротовій рідині пацієнтів з ХГП II-ступеня достовірно вище, ніж в ротовій рідині пацієнтів з ХГП поч.-І ступенем. Клінічно це проявляється у збільшенні тяжкості ураження тканин пародонта у пацієнтів II-III ступеня. IL-1 відіграє важливу роль в патогенезі пародонтиту, завдяки його залученню до регуляцію запальної реакції пацієнта і резорбції кісткової тканини. Тому гени, які кодують продукцію сімейства IL-1, останнім часом користуються найбільшою увагою в якості потенційних предикторів прогресування ХГП пародонта [220]. Генетична варіація поліморфізму IL-1В може бути фактором ризику агресивного перебігу пародонтиту. Підвищена експресія IL-1 β в слині у пацієнтів з пародонтитом може бути використана як предиктор ризику розвитку агресивного перебігу пародонтиту.

Концентрація іншого прозапального цитокіна IL-2 була також значно підвищена (майже в 4 рази) у пацієнтів з ХГП II-III ступеня в порівнянні з пацієнтами з поч.-І ступенем пародонтиту. В роботі [326] також показано, що високий вміст цитокінів IL-1 β і IL-2 в біоптаті ясен асоціювалося з тяжкістю перебігу захворювання тканин пародонту. IL-2 продукується Т-клітинами у відповідь на антигенну або мітогенну стимуляцію. IL-2 необхідний для проліферації Т-клітин та інших видів діяльності, що мають вирішальне значення для регуляції імунної відповіді. Він може стимулювати В-клітини, моноцити, активовані лімфокінами клітини-кілери, природні кілерні клітини. IL-2 бере участь у розвитку діабету 1 типу. В роботі [361]

показано, що хронічне запалення в адипоцитах і насичення жирової тканини макрофагами 2 типу сприяє ожирінню і розвитку резистентності до інсуліну. У цьому беруть участь і цитокіни IL-1B, IL-2, TNF α та інші.

Вміст прозапальних цитокінів IL-8 в слині пацієнтів з ХГП II-III ступеня також достовірно вище (в 1,78 раз), ніж в слині пацієнтів з ХГП поч.-I ступеня, незважаючи на великі розкиди в значеннях через невелику кількість пацієнтів (рис. 3.1).

Вміст цитокіна IL-12 у пацієнтів з ХГП II-III ступеня збільшувався в порівнянні з ХГП поч.-I ступенем в 1,54 рази, але було недостовірним (рис. 3.2).

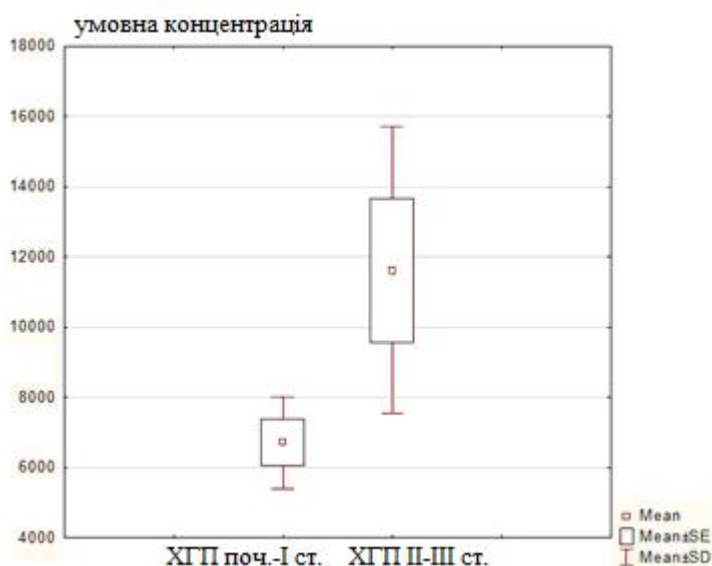


Рис. 3.1. Вміст IL-8 в слині хворих хронічним генералізованим пародонтитом різного ступеню тяжкості на фоні метаболічного синдрому

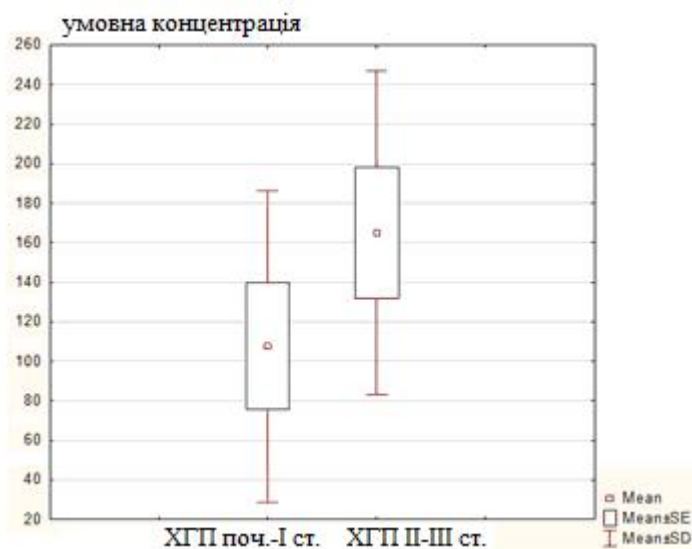


Рис. 3.2. Вміст IL-12 в слині хворих хронічним генералізованим пародонтитом різного ступеню тяжкості на фоні метаболічного синдрому

Наявні літературні дані свідчать про те, що мережі цитокінів грають важливу роль в ініціюванні та прогресуванні захворювань пародонту. Наявність ряду хронічних і соматичних патологій, що протікають з імунзапальними реакціями, сприяє формуванню особливостей циткінової регуляції запально-деструктивних змін в пародонті. Взаємозв'язок між загальносоматичними захворюваннями і станом органів порожнини рота обумовлена порушеннями метаболізму, гемодинаміки, мікроциркуляції, імунологічними і нейрорегуляторними змінами і зрушеннями мікробіоценозу. Численними дослідженнями встановлено, що виникнення суттєвих функціональних і морфологічних змін в пародонтальному комплексі сприяють універсальні патогенетичні механізми, що формуються при різних захворюваннях органів і систем. МС є мультифакторною патологією, в основі патогенезу якого лежить порушення жирового і вуглеводного обміну, резистентність тканин до інсуліну. Для МС характерний стан системного хронічного запалення, при якому посилюється вироблення прозапальних цитокінів, у тому числі IL-8 і IL-12. При цьому посилюється перекисне окислення ліпідів і ураження ендотелію судин,

спостерігається прогресування атеросклеротичного процесу. Ступінь пошкодження тканин пародонту залежить при цьому від співвідношення ефективності факторів і резистентності організму. Значну роль у розвитку патології відіграє і імунна система. Запальні інфільтрати, що з'являються в тканинах пародонта, зазвичай містять імунокомпетентні клітини, що свідчить про участь імунної системи в патологічному процесі. Розвиток пародонтиту супроводжується так само дисбалансом цитокінової системи. У ротовій, ясенній рідині і в крові спостерігається підвищення вмісту прозапальних цитокінів [165, 166, 174, 175, 185, 191, 192, 197, 221, 265, 286, 304, 305, 336, 345].

Інтерлейкін IL-8 являє собою хемокін, що продукується різними тканинами, будучи потужним індуктором хемотаксису і активації нейтрофілів, які, в свою чергу, можуть продукувати інші прозапальні цитокіни і протеїнази, що призводять до руйнування пародонта у пацієнтів з II-III ступенем ХГП. Інтерлейкін IL-12 є цитокіном, який грає важливу роль в імунній відповіді шляхом управління диференціюванням нативних Т-клітин на клітини Т-хелпери 1 (Th1) [255]. IL-12 починає продукуватися в результаті індукції антигенними сигналами, особливо ліпополісахаридами. Крім того, продукція IL-12 додатково регулюється іншими цитокінами, такими як IL-1 β , який є потужним остеолітичним цитокіном. Таким чином, IL-12 може бути залучений в патогенез пародонтиту в якості потужного деструктивного стимулятора, який призводить навіть до руйнування кісткових тканин. Наявність у пацієнтів з ХГП такої соматичної патології як МС безумовно накладається на функціонування мережі цитокінів, включаючи і інтерлейкіни IL-8 і IL-12.

Таким чином, цитокіни IL-1 β і IL-2 відіграють значну роль в підтримці ХГП і можуть використовуватися як маркери прогнозу розвитку хронічного пародонтиту та його прогресування у пацієнтів з соматичною патологією як МС. Вміст цитокінів IL-1 β і IL-2 в слині у пацієнтів з МС та ХГП II-III

ступеня в кілька разів перевищувало цей показник у пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня.

Проведена оцінка активності деструктивних цитокінів IL-8 і IL-12 в слині у пацієнтів з ХГП поч.-I і II-III ступеня на фоні МС також дозволяє прогнозувати перебіг патології пародонту і оцінювати якість проведеної терапії. Вміст в слині інтерлейкіну IL-8, що виділяється різними тканинами і потужним індуктором хемотаксису і активації нейтрофілів, в нашому випадку достовірно збільшувалася зі збільшенням ступеня пародонтиту. Вміст в слині інтерлейкіну IL-12, що грає важливу роль в імунній відповіді шляхом управління диференціюванням нативних Т-клітин, при збільшенні ступеня ХГП збільшувалася в 1,54 рази.

3.3.3 Метилування різних генів у пацієнтів при захворюванні тканин пародонту на фоні метаболічного синдрому

Епігенетична регуляція функції генів і геному є важливим механізмом у регуляції життєво важливих функцій клітини, таких як проліферація, диференціювання, апоптоз, відповідь на різні зовнішні і внутрішні стимули і т.д. Одним з епігенетичних механізмів регуляції функції генів є метилування промотора або першого екзону, яке призводить до вимикання гена і зниження або втрати експресії. Зміна нуклеотиду за рахунок метилування цитозину в послідовності CG призводить до зміни послідовності ДНК на TG і до не впізнавання специфічної послідовності для зв'язування транскрипційних факторів при ініціації транскрипції. Механізм реалізації може йти двома шляхами. Перший – це блокування приєднання факторів транскрипції до необхідної ділянки промотора гена і другий – пов'язаний з виявленням метильованого цитозину метилзв'язуючими білками сімейства MBD і активацією гістондеацетилази, що призводить до деацетилювання гістонів, упаковки ДНК в нуклеосоми і недоступності для факторів

транскрипції [377]. Регуляція функції багатьох генів при запаленні також пов'язана з метилюванням (або деметилюванням) їх промоторів, в тому числі при пародонтиті [151], яка ще більше ускладнюється з приєднанням додаткових регуляторних шляхів, що асоціюються з прозапальними цитокіновими шляхами при таких захворюваннях, як метаболічний синдром.

Основні механізми, що призводять до розвитку захворювань пародонту тісно пов'язані з динамікою імунних і запальних реакцій на патогенні мікроорганізми [213]. У відповідь на мікробну агресію активовані Th1 лімфоцити синтезують протизапальні цитокіни, які включають в себе IFN γ (інтерферон гамма-), інтерлейкін-2. Експресія гена IFN γ пов'язана із запальними захворюваннями і тканин пародонту. Присутність високих концентрацій IFN γ пов'язано з підвищенням фагоцитарної активності моноцитів і нейтрофілів, що сприяє локалізації інфекції, а також активує моноцитарну відповідь на LPS, що призводить до підвищеної секреції прозапальних молекул, таких як PGE₂, IL-1 і TNF α , що грають важливу роль в метаболізмі кісткової тканини і ураженні м'яких тканин пародонта [213]. Епігенетичний контроль за експресією гена може здійснюватися за рахунок метилювання промотора гена або першого екзону.

Прийнято вважати, що підвищене метилювання (гіперметилювання) в промоторній області гена пов'язано зі зменшенням експресії цього гена, в той час як гіпометилювання тісно пов'язане з підвищенням її. Підвищена експресія IFN γ може бути пов'язана із гіпометилюванням промотора гена у відповідь на мікробну інвазію.

Метою даного дослідження було вивчення метилювання промотора гена IFN γ і TLR2, пов'язаних з запальною відповіддю на розвиток інфекції в ротовій порожнині, для розуміння зв'язку між епігенетичною регуляцією експресії IFN γ і різним ступенем пародонтиту, в тому числі на фоні метаболічного синдрому.

Було проведено метилювання промотора гена IFN γ в положенні -295 і -171 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.

першій групі пацієнтів з ХГП поч.-І ступеня вміст метильованої ДНК гена IFN γ в зразках тканини ясен склало $64,2 \pm 5,7\%$. У другій групі пацієнтів ХГП II-III ступеня було виявлено гіпометилування промотора гена IFN γ , що склало $43,0 \pm 11,7\%$, що 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 (рис. 3.3).

IFN γ є протизапальним цитокіном і бере участь у відповіді на антигенний мікробний стимул, активуючи макрофаги, моноцити і NK клітини, стимулюючи утворення оксиду азоту. Викид IFN γ в осередку запалення активованими лімфоцитами – це захисна реакція імунної системи на патогенну флору і в гострій фазі сприяє її елімінації.

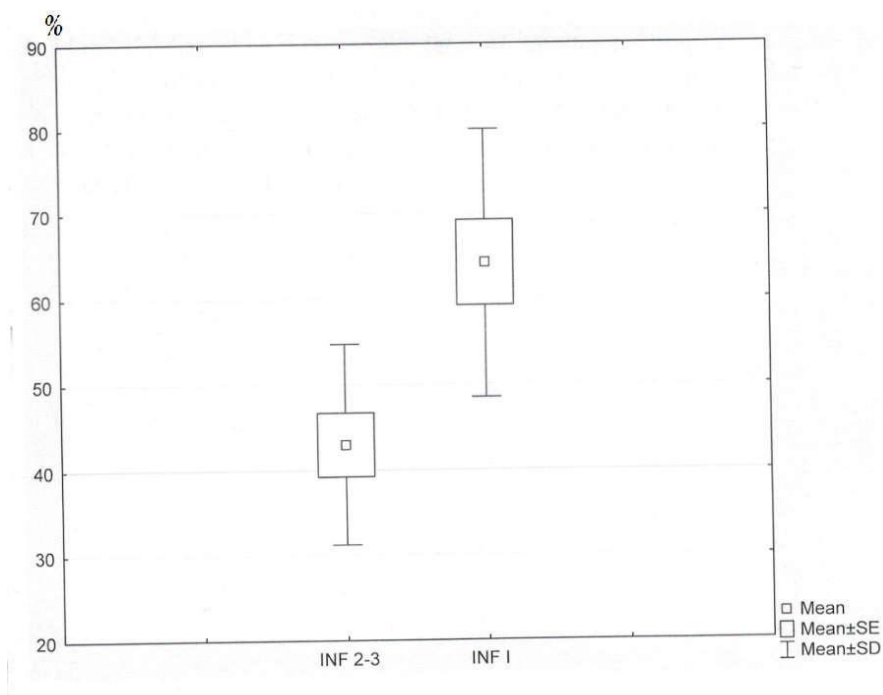


Рис. 3.3. Вміст в тканинах ясен метильованої ДНК гена IFN γ у пацієнтів із хронічним пародонтитом поч.-І ступеню і II-III ступеню на фоні метаболічного синдрому

Однак при хронізації запального процесу та постійної підтримки високого рівня інтерферону та інших прозапальних цитокінів (TNF α , IL1) в осередку запалення, може призводити до пошкодження тканини пародонту активованими макрофагами, NK клітинами, нейтрофілами та металлопротеїназами і перекисними радикалами, що генеруються ними. IFN γ може пригнічувати активність гена SIRT1, який є одним з головних регуляторів клітинного метаболізму і витрати енергії [310]. Крім того, IFN γ може опосередковувати і протизапальну дію через активацію IL-1-рецептора антагоніста IL1Ra і антагоніста IL18-інтерлейкін-зв'язуючого протеїну IL-18BP [212].

Приклад пірограми (результат секвенірування) вмісту метильованої ДНК гена *IFN γ* у пацієнтів з МС показаний на рисунку 3.4.

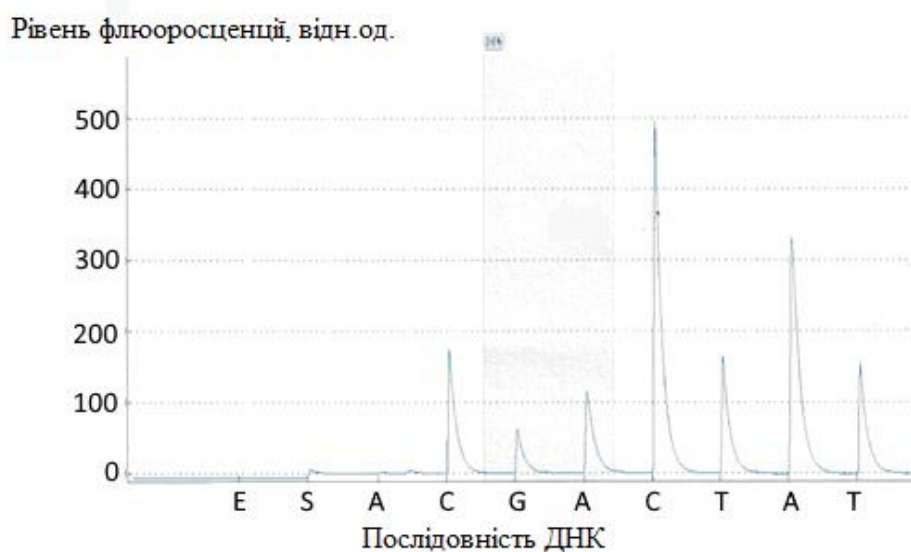


Рис. 3.4. Приклад пірограми при кількісному аналізі вмісту в яснах пацієнтів із метаболічним синдромом метильованої ДНК гена IFN- γ при піросеквеніруванні

Результати, отримані при аналізі метилювання промотору гена IFN- γ в тканинах пародонта і в крові хворих з МС в порівнянні з пацієнтами без соматичної патології, представлені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Вміст метильованої ДНК генів $IFN\gamma$ в тканинах ясен та крові у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом, $M \pm m$, %

Діагноз Гени	Тканини пародонта		Кров	
	Без соматичної патології (n=6)	Мет. синдром (n=14)	Без соматичної патології (n=6)	Мет. синдром (n=14)
$IFN\gamma -171$	78,3 $\pm$ 3,2	62,1 $\pm$ 4,1 p<0,005	62,4 $\pm$ 5,1	62 $\pm$ 6,5 p >0,1
$IFN\gamma -295$	79,3 $\pm$ 6,6	61,6 $\pm$ 3,0 p<0,03	62,9 $\pm$ 4,1	63,9 $\pm$ 8,2 p >0,1

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від групи пацієнтів без соматичної патології.

Як видно з наведених результатів, вміст метильованої ДНК $IFN\gamma$ в тканинах пародонта у пацієнтів без соматичної патології вище ніж у хворих з метаболічним синдромом (p<0,005) (рис. 3.5).

Різниця в крові між вмістом метильованої ДНК гена $IFN\gamma$ у пацієнтів з ХГП і пацієнтів з ХГП на фоні МС була недостовірною (p>0,1). Різниця між вмістом метильованої ДНК гена $IFN\gamma$ в яснах у пацієнтів з ХГП і пацієнтів з ХГП на фоні МС можна пояснити тим, що ротова порожнина являє собою більш агресивне середовище, ніж кров, і процеси запалення в ній протікають інтенсивніше.

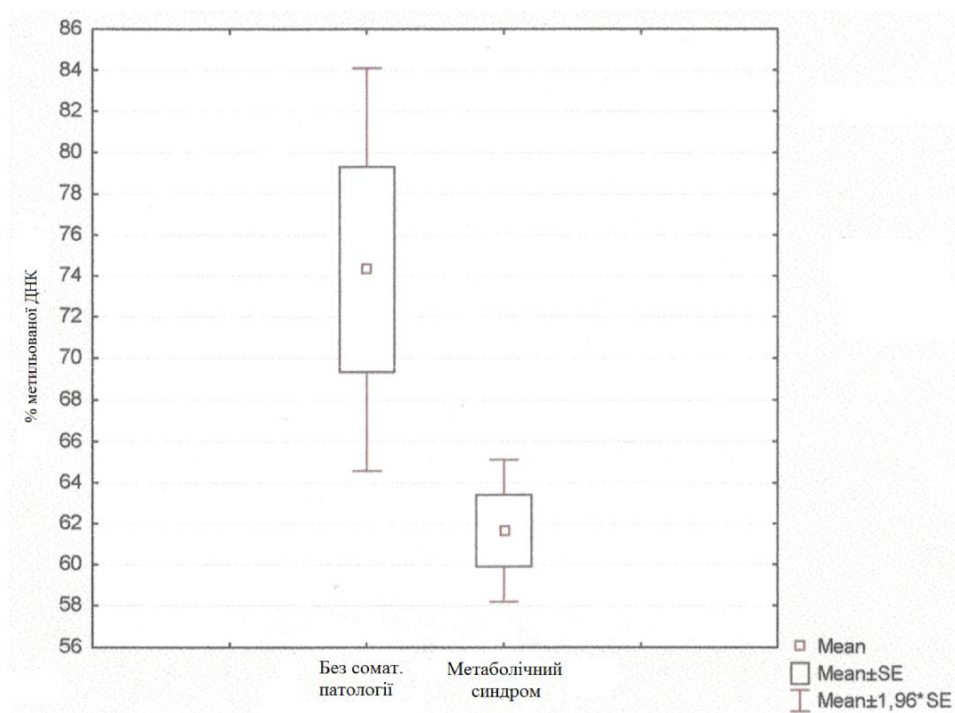


Рис. 3.5. Вміст метильованої ДНК гена IFN γ в тканинах пародонта у пацієнтів з ХГП без соматичної патології та пацієнтів з метаболічним синдромом

Прозапальні гени TLR відіграють визначальну роль у розвитку і прогресії хронічних запальних процесів, в тому числі пародонтиту. 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. Приклад пірограми (результат секвенірування) вмісту метильованої ДНК гена TLR2 у пацієнта з МС показаний на малюнку 3.6.

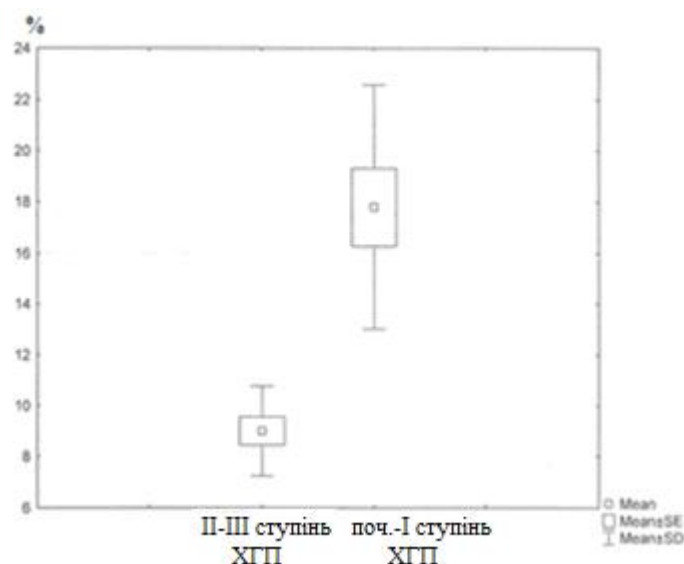


Рис. 3.7. Вміст метильованої ДНК гена TLR2 в яснах у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом поч.-I та II-III ступеню на фоні метаболічного синдрому

Зменшення (хоча і недостовірне через малу кількість пацієнтів) вмісту метильованої ДНК гена TLR2 в тканинах ясен і крові у пацієнтів з МС у порівнянні з пацієнтами без соматичної патології (в 1,4 і 1,17 рази відповідно) свідчить про додаткове зниження при МС захисних можливостей організму (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Вміст метильованої ДНК гена TLR2 в тканинах ясен та крові у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом, $M \pm m$, %

Діагноз Гени	Тканини пародонта		Кров	
	Без соматичної патології (n=6)	Мет. синдром (n=14)	Без соматичної патології (n=6)	Мет. синдром (n=14)
TLR2	5,2±1,7	3,7±1,5 p>0,05	5,3±2,1	4,5± 1,4 p>0,05

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від групи пацієнтів без соматичної патології.

Активація TLR2 гена є одним з важливих механізмів відповіді на інфекцію в ротовій порожнині. Гіпометилування цього гена при пародонтиті

говорить про високу експресію цього рецептора на епітеліальних клітинах ясен і клітинах, пов'язаних з імунною відповіддю.

Таким чином, зниження у пацієнтів з ХГП II-III ступеня в тканинах пародонта метилювання промотору гена IFN γ на фоні МС, в порівнянні з показниками у пацієнтів з ХГП поч.-I ступеня, може бути маркером активності хронічного запального процесу в пародонті. Підвищення експресії гена IFN γ в тканинах пародонта в кінцевому підсумку сприяє прогресуванню пародонтиту і руйнування кісткової тканини, особливо на фоні МС. Відсутність достовірної відмінності у вмісті метильованої ДНК IFN γ в крові пацієнтів з ХГП на фоні МС і з ХГП без соматичної патології можна пояснити тим, що в крові, процеси, пов'язані із запаленням, протікають менш агресивно, ніж в ротовій порожнині, де істотний негативний вплив на них чинить мікрофлора.

Зниження метилювання TLR2 в зразках ясен у пацієнтів при ХГП II-III ступеня в порівнянні з ХГП поч.-I ступеня може служити маркером активності хронічного пародонтиту і бути мішенню для терапії цього захворювання, а також свідчить про високу експресію його на клітинах ясен. Зменшення метилювання ДНК гена TLR2 при МС свідчить про додаткове зниження при цьому рівня реакції організму на запалення в порівнянні з пацієнтами без цієї соматичної патології.

Висновки до розділу 3:

Патологія МС негативно впливає на стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівень гігієни порожнини рота пацієнтів з ХГП, показники яких перевищують середні значення їх по Україні та погіршуються з віком.

Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з ХГП і МС свідчать про те, що патологія МС порушує активність ферментів в порожнині рота, що вимагає проведення корекції лікування пародонтиту на фоні метаболічного синдрому.

При розробці лікувально-профілактичних заходів необхідно враховувати видовий склад в порожнині рота патогенних мікроорганізмів.

У пацієнтів з ХГП і МС найбільші порушення спостерігалися в генах PPARGC1A і FTO (жировий обмін), які ми пропонуємо використовувати як найбільш репрезентативні при даній поєднаній патології. Якості маркера запалення і тромбоцитоутворення при цьому, ми пропонуємо використовувати маркер PAI-1, в якому спостерігалось практично 100% порушень.

Отримані результати свідчать про те, що цитокіни IL-1B і IL-2 відіграють значну роль в підтримці ХГП і можуть використовуватися як маркери прогнозу розвитку хронічного пародонтиту при МС.

Отримані результати проведення оцінки активності деструктивних цитокінів IL-8 і IL-12 в слині у пацієнтів з ХГП поч.-I і II-III ступеня на фоні МС також дозволяють запропонувати використовувати їх для прогнозування перебігу патології пародонту і оцінки якості проведеної терапії.

Зниження у пацієнтів з ХГП II-III ступеня в тканинах пародонта метилювання промотору гена IFN γ і гена TLR2 на фоні МС, в порівнянні з показниками у пацієнтів з ХГП поч.-I ступеня, може бути маркером активності хронічного запального процесу в пародонті і бути мішенню для терапії цього захворювання, а також свідчить про високу експресію його на клітинах ясен.

Відсутність достовірної відмінності у вмісті метильованої ДНК IFN γ крові у пацієнтів з ХГП на фоні МС і з ХГП без соматичної патології можна пояснити тим, що в крові, процеси, пов'язані із запаленням, менш агресивні, ніж в ротовій порожнині, де істотний негативний вплив на них надає мікрофлора.

Матеріали розділу опубліковані за темою дисертації в списку праць у додатку (4, 5, 7, 9, 12-15, 21, 24, 25).

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА СТАНУ ТКАНИН ПАРОДОНТА, КРОВІ І ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Експериментальні дослідження склалися з декількох етапів.

На першому етапі експерименту проведена біохімічна оцінка стану тканин ротової порожнини щурів, сироватки крові, печінки і кісткових тканин альвеолярного відростка при моделюванні метаболічного синдрому за допомогою дієти з високим вмістом жирів і вуглеводів, близької до дієти людини, що дозволяє зрозуміти причини розвитку і прогресування МС, досліджувати його стоматологічні аспекти для розробки методів профілактики і лікування.

На другому етапі експерименту, в плані розробки лікувально-профілактичних заходів при МС, проведені дослідження впливу вітамінно-мінерального комплексу «Сірка актив» на тканини пародонта і кров тварин на фоні високожирової та вуглеводної моделі МС.

зв'язку зі зниженням ефективності антиоксидантного захисту організму при МС на третьому етапі проведена біохімічна оцінка впливу на тканини пародонту і кров щурів дефіцита антиоксидантного раціону харчування на фоні місцевого патогенного впливу.

На четвертому етапі проводили оцінку ефективності запропонованого профілактичного комплексу на посиленій (більш жорсткій) моделі МС, зухвало у щурів додатково до ожиріння дисбіоз і імунодефіцит.

4.1 Стан тканин ротової порожнини щурів при моделюванні метаболічного синдрому

Поширеність метаболічного синдрому (МС) прогресивно збільшується протягом останніх років і зустрічається в середньому у кожної п'ятої

дорослої людини серед населення розвинених країн. Згідно NCEP-АТР ІІІ (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel ІІІ), критеріями МС є три або більше з таких порушень: абдомінальне ожиріння, гіперглікемія натще, дисліпідемія. Метаболічний синдром являє собою багатоструктурний комплекс патологічних змін, тому вибір адекватної експериментальної моделі є важливим при вивченні даного стану. Більшість авторів розглядають інсулінорезистентність як механізм, що запускає весь каскад метаболічно взаємопов'язаних порушень МС [112]. Існує припущення, що основною патологічною ланкою в розвитку фруктозо-індукованої інсулінорезистентності та МС є гіперурикемія [297]. Відомо, що надмірне вживання фруктози призводить до посилення синтезу жирних кислот, які порушують передачу сигналу інсуліну в клітку і сприяють розвитку інсулінорезистентності [253].

Однією з причин, що викликають резистентність до інсуліну, а в подальшому розвиток ожиріння і МС є особливості сучасної висококалорійної дієти. Для моделювання ожиріння, дисліпідемії та резистентності до інсуліну у дрібних лабораторних тварин використовують різні типи дієт з високим вмістом жирів. У більшості щурів дієта з високим і дуже високим вмістом жиру (20% -40% від добового раціону) стимулює розвиток ожиріння, призводить до збільшення маси тіла, концентрації інсуліну, ліпідів в плазмі крові [169]. Відомо, що гризуни (миші і щури), як правило, мають дуже низький рівень загального холестерину (ХС) і ХС в липопротеидах низької щільності (ЛПНЩ), але високий його вміст в липопротеидах високої щільності.

той же час, дієта сучасної людини збагачена не тільки жирами, але і рафінованими вуглеводами, особливо фруктозою, яка підвищує ризик розвитку резистентності до інсуліну, стеатозу печінки, збільшує вміст тригліцеридів в крові і масу тіла [210]. Фруктоза - простий моносахарид, що використовується в якості підсолоджувача в продуктах харчування і напоях. Споживання фруктози за 20 років виросло в середньому на 16% і ця

обставина пов'язують зі збільшенням поширеності ожиріння [334]. Моделювання МС на щурах за допомогою раціону, багатого фруктозою, можливо у вигляді додавання її в корми, а також в питну воду (до 30%) [111, 186]. Застосування раціону, що поєднує велику кількість простих вуглеводів і насичених жирів можна вважати адекватним раціону сучасної людини.

Метою даного етапу досліджень було вивчення стану тканин порожнини рота, зубощелепної системи і сироватки крові при експериментальній моделі МС у білих щурів за допомогою високожирової і вуглеводної дієти, що представляє інтерес для наукової та практичної стоматології.

Отримані результати показали, що раціон з високим вмістом нутряного свинячого жиру і фруктози в питній воді тварини переносили нормально. За 70 днів досвіду приріст маси їх тіла в дослідній групі був більше, ніж в інтактній (ДВ). Окружність середній частині тулуба щурів збільшилася за час експерименту в інтактній групі на 16% (з $14,1 \pm 0,4$ см до $16,4 \pm 0,5$ см, $p = 0,005$), а в дослідній - на 28% (з $13,9 \pm 0,4$ см до $17,8 \pm 1,0$ см, $p = 0,003$).

Змінилася також маса деяких вісцеральних органів дослідної групи щурів. Так, маса нирок (з жиром) збільшилася в результаті проведення досвіду в 2,2 рази ($p = 0,09$): $10,8 \pm 2,9$ г проти $5,0 \pm 0,8$ г в інтактній групі (ДВ); яєчок (з жиром) - в 1,8 рази ($p = 0,02$): $10,3 \pm 1,6$ г проти $5,8 \pm 0,7$ г в інтактній групі (ДВ), в той час як маса печінки практично не зазнала змін : $10,9 \pm 0,4$ г проти $10,2 \pm 0,7$ г в інтактній (ДВ).

сироватці крові тварин дослідної групи через 10 тижнів спостерігалася достовірно більша концентрація загального холестерину (ХС) ($p < 0,001$) і тригліцеридів ($p < 0,001$) в порівнянні з інтактною групою. У той же час зміст ХС в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ) при моделюванні МС знижувалося в 2,4 рази ($p < 0,001$; табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Біохімічні показники сироватки крові щурів при
моделюванні метаболічного синдрому ($M \pm m$)**

Показники \ Групи	Інтактна (діста віварія - ДВ) n=7	Модель МС n=7
Тригліцериди (ммоль / л)	1,53±0,03	2,22±0,02 p<0,001
Холестерин (ммоль / л)	5,31±0,09	6,31±0,03 p<0,001
ЛПВЩ (ммоль / л)	4,04±0,18	1,69±0,05 p<0,001
Глюкоза (ммоль / л)	2,32±0,07	5,20±0,07 p<0,001
Сечова кислота (мкмоль / л)	258±4,13	467±6,90 p<0,001
АЛТ (ммоль/Г·л)	1,42±0,16	3,09±0,13 p<0,001
АСТ (мкмоль/Г·л)	0,53±0,010	0,81±0,011 p<0,001

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

умовах моделювання МС значно збільшувалася концентрація глюкози в сироватці крові щурів (в 2,2 рази, $p < 0,001$). Вміст сечової кислоти перевищував таку у інтактних щурів в 1,8 рази ($p < 0,001$), що говорить про прояви гіперурикемії. Про функціональні порушення в печінці щурів при моделюванні МС свідчило значне збільшення активності трансаміназ сироватки крові. Так, активність АЛТ збільшувалася в 2,2 рази ($p < 0,001$), активність АСТ - в 1,5 рази ($p < 0,001$) відносно даних в інтактній групі (табл.4.1).

таблиці 4.2 представлені дані про стан зубощелепної системи щурів в умовах моделювання МС.

Таблиця 4.2

Стан зубощелепної системи щурів при моделюванні метаболічного синдрому ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	
	Інтактна n=7	Дослідна n=7
Резорбція кістки (%):		
- Нижня щелепа	31,3±1,3	36,2±1,3 p=0,02
- Верхня щелепа	25,1±1,7	27,4±1,7 p>0,1
Число каріозних уражень (в середньому на 1 щура)	1,8±0,2	2,7±0,2 p=0,01
Глибина уражень зубів карієсом (в балах)	1,8±0,2	3,0±0,3 p=0,006

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Споживання тваринами раціону, багатого ліпідами і вуглеводами, викликало збільшення в 1,5 рази числа каріозних уражень. При цьому глибина уражень зубів щурів карієсом збільшувалася на 67% щодо показника інтактній групі. При моделюванні МС значно посилювалася ступінь атрофії альвеолярного відростка - на нижній щелепі резорбція кісткової тканини збільшилася на 16% в порівнянні з інтактною групою (табл. 4.2).

Важливу роль в запобіганні проникнення інфекції і токсинів в тканини пародонту відводять глікозаміногліканам (ГАГ). Стан міжклітинного матриксу сполучної тканини (СТ) пародонта було досліджено в СОПР і кістці альвеолярного відростка щурів. Дані таблиці 4.3 свідчать про достовірне зниження при моделюванні МС змісту ГАГ (на 14%; $p = 0,05$) в СОПР. В умовах моделювання МС також значно (на 34%) зменшувався вміст магнію ($p < 0,001$), наслідком чого стало достовірне зниження вмісту основного білка СТ - колагену, зміна змісту якого реєстрували за рівнем оксипроліну (вільного, пов'язаного, загального). Відомо, що Mg^{2+} + важливий для метаболізму СТ. При дефіциті Mg^{2+} + синтез білків в СТ сповільнюється,

активність металопротеїназ (MMPS) збільшується, при цьому міжклітинний матрикс СТ частково деградує. Крім того, відомо, що недолік Mg^{2+} + призводить до активації гіалуронідази і часткової деградації гелю, що утворює основу міжклітинної матриксу СТ. У слизовій оболонці порожнини рота щурів знижувався вміст вільного ($p = 0,001$) і загального оксипроліну ($p = 0,002$; табл.4.3).

Таблиця 4.3

Показники стану міжклітинного матриксу слизової оболонки порожнини рота і кісткової тканини пародонту щурів при моделюванні метаболічного синдрому ($M \pm m$)

Показники \ Групи		Інтактна n=7	Модель МС n=7
Слизова оболонка порожнини рота			
ГАГ, мг/г		1,10±0,06	0,95±0,01 p=0,05
Зміст оксипроліна, мкмоль / г	Вільний	417±4,6	346±14,2 p=0,001
	Зв'язаний	44,4±4,5	60,0±3,5 p=0,03
	Загальний	461±6,07	406±10,6 p=0,002
Зміст магнію, мкмоль / г		1,16±0,04	0,77±0,02 p<0,001
Кістка альвеолярного відростка			
ГАГ, мг/г		0,81±0,01	0,38±0,10 p=0,003
Зміст оксипроліна, мкмоль / г	Вільний	274±8,00	265±35,0 p>0,1
	Зв'язаний	35,3±5,0	32,3±6,0 p>0,1
	Загальний	309,3±7,00	297,3±14,0 p>0,1
Зміст магнію, мкмоль / г		0,028±0,001	0,012±0,001 p<0,001

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Більш істотне, ніж у слизовій оболонці порожнини рота, виявлено зниження вмісту глікозаміногліканів (ГАГ) в кістці альвеолярного відростка (на 47%; $p = 0,003$). Рівень Mg^{2+} в даному об'єкті дослідження знижувався в 2,3 рази ($p < 0,001$). Концентрація загального оксипроліну (стан колагену) в кістковій тканині пародонта недостовірно знижувалася в порівнянні з інтактною групою ($p > 0,05$, табл. 4.3).

Моделювання МС викликало в сироватці крові тварин збільшення в 1,4 рази концентрації сіалових кислот: $2,5 \pm 0,05$ ммоль / л ($p < 0,001$) проти $1,76 \pm 0,04$ ммоль / л в інтактній групі. Відомо, що збільшення рівня сіалових кислот при запаленні свідчить про частковий розпад глікопротеїнів.

Глікопротеїни - компонент міжклітинного матриксу СТ, їх вуглеводна частина олігосахарид складається з 10-15 мономерних одиниць, на кінці якого знаходяться ацильні похідні нейрамінової кислоти - сіалові кислоти. Їх концентрація значно збільшується при запаленні, в результаті якого необоротно деградують і волокна колагену.

Показники стану мінерального обміну в кістці альвеолярного відростка щурів при моделюванні МС представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Стан мінерального обміну кісткової тканини пародонту щурів при моделюванні метаболічного синдрому ($M \pm m$)

Показники Групи	Активність ЛФ, нмоль / с·г	Кальцій, ммоль / г	Фосфор, ммоль / г
Інтактна n=7	$422 \pm 2,10$	$0,50 \pm 0,02$	$2,60 \pm 0,25$
Модель МС n=7	$334 \pm 3,18$ $p < 0,001$	$0,34 \pm 0,02$ $p = 0,001$	$1,10 \pm 0,08$ $p = 0,002$

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Видно, що вміст кальцію в умовах моделювання МС було знижено в порівнянні з інтактною групою на 32%, фосфору - на 58%, що говорить про зменшення мінеральної щільності кістки пародонту. Найважливішим показником мінерального обміну є лужна фосфатаза - фермент, локалізований в кістковій тканині на зовнішній поверхні мембран остеобластів. В умовах моделювання МС активність лужної фосфатази кісткової тканини зменшилася на 21% (табл. 4.4), що свідчило про зниження функціонування остеобластів у кістковій тканині пародонта.

Про активацію остеокластів в кістці альвеолярного відростка, а значить активації розробці, свідчило збільшення в 2,3 рази в порівнянні з інтактними щурами активності кислої фосфатази (рН 4,8) (табл. 4.5). У СОПР активність кислої фосфатази також збільшилася в порівнянні з інтактною групою, що говорить про руйнування клітинних мембран, найімовірніше внаслідок розвитку запальних процесів. При моделюванні МС в кістці альвеолярного відростка, на відміну від сироватки крові, вдвічі збільшувалася активність еластази - деструктивного протеолітичного ферменту, що руйнує практично всі основні компоненти міжклітинного матриксу кісткових тканин (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Активність кислої фосфатази і еластази в сироватці крові і тканинах ротової порожнини щурів при моделюванні метаболічного синдрому
($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	
	Інтактна n=7	Модель МС n=7
1	2	3
Активність кислої фосфатази (нкат / г):		
• слизова оболонка порожнини рота	18,8±0,44	22,3±0,81 p=0,013
• кістка альвеолярного відростка	10,4±0,01	24,4±1,82 p<0,001

Продовження таблиці 4.5

1	2	3
Активність еластази (мкат / л; мкат / кг): • сироватка крові • кістка альвеолярного відростка	165±23,3 0,134±0,034	157±9,65 p>0,1 0,270±0,036 p=0,03

Примітка: р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Значний внесок в пошкодження лізосом і звільнення лізосомальних ферментів вносять процеси вільнорадикального окислення. Відомо, що лізосоми, накопичуючи продукти ПОЛ, при цьому самі пошкоджуються, вивільняючи ферменти, і викликають руйнування і загибель субклітинних структур. В умовах моделювання МС в сироватці крові тварин активізувалися процеси ПОЛ - вміст МДА збільшилася в сироватці крові в 1,6 рази, в печінці - в 1,8 рази. При цьому на рівні організму спостерігалось недостатнє функціонування ферментів ФАС. Так, активність ГПО знизилася в сироватці крові на 45%; активність каталази в печінці - на 65% (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Вміст МДА і активність антиоксидантних ферментів в сироватці крові і тканинах щурів при моделюванні метаболічного синдрому (М±m)

Групи тварин	Показники		
	МДА (нмоль/мл; нмоль/г)	каталаза (мкат/мл; мкат/г)	ГПО (мкмоль/с·мл; мкмоль/с·г)
1	2	3	4
Сироватка крові			
Інтактна n=7	3,67±0,92	4,50±0,62	2,68±0,23
Модель МС n=7	5,80±0,30 p=0,05	4,47±1,23 p>0,1	1,21±0,70 p=0,08
Печінка			
Інтактна n=7	4,31±0,17	115±2,93	38,6±7,03
Модель МС n=7	7,84±0,55 p<0,001	74,4±4,63 p<0,001	28,7±1,59 p>0,1

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
	Слизова оболонка порожнини рота		
Інтактна n=7	47,7±4,04	99,9±7,3	94,8±7,45
Модель МС n=7	54,7±5,81 p>0,1	65,5±7,23 p=0,02	74,0±12,6 p>0,1
	Кістка альвеолярного відростка		
Інтактна n=7	3,21±0,10	12,8±0,81	58,5±1,34
Модель МС n=7	4,64±0,37 p=0,007	9,96±1,23 p>0,1	30,7±5,52 p=0,001

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи.

Посилення процесів ПОЛ на фоні МС спостерігали також локально - в тканинах ротової порожнини. У кістці альвеолярного відростка рівень МДА збільшувався на 45%, а в СОПР вміст МДА збільшилася недостовірно (на 15%; табл. 4.6). У слизовій оболонці порожнини рота активність каталази знизилася на 34%, ГПО - на 22% (табл.4.6). У кістці альвеолярного відростка зниження активності ГПО склало 52%, а каталази 78%. Таким чином, зміни активності білків-ферментів свідчили про порушення функціонального стану ФАС в досліджених об'єктах при розвитку метаболічного синдрому.

4.2 Корекція за допомогою вітамінно-мінерального комплексу порушень в сироватці крові і тканинах порожнини рота щурів при моделюванні метаболічного синдрому

Макро- і мікроелементи відіграють істотну роль в регулюванні більшості процесів в організмі людини. До життєво необхідних макроелементів відноситься і сірка. Середній вміст її в організмі ссавців становить 0,1-0,9% від маси тіла [125]. 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) [127].

Метою цього етапу експериментальних досліджень було вивчення впливу вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» на біохімічні показники сироватки крові та тканин пародонта щурів в умовах моделювання МС.

Під впливом комплексу «Сірка активна» при моделюванні МС у щурів знижувалася в порівнянні з групою «модель МС» маса нирок (з жиром) на 28%, маса яєчок (з жиром) - на 20%, а маса печінки (з жиром) - на 23% (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вплив комплексу «Сірка активна» на масу вісцеральних органів щурів при моделюванні метаболічного синдрому, $M \pm m$, г

Групи Органи	Інтактна n=6	модель МС n=7	МС+ «Сірка активна» n=6
- печінка + жир	7,9±0,7	10,9±0,6 p<0,005	8,4±0,5 p ₁ <0,006
- нирки + жир	6,9±0,7	10,8±0,9 p<0,005	7,8±0,5 p ₁ <0,01
- яєчка + жир	7,1±0,9	10,3±0,6 p<0,01	8,2±0,7 p ₁ <0,05

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи., р₁ — від групи «Модель МС».

При вивченні біохімічних показників у сироватці крові тварин, які отримували комплекс «Сірка активна» на тлі моделювання МС, спостерігалася достовірне зменшення в порівнянні з контрольною групою концентрації тригліцеридів, холестерину, збільшувався вміст ЛПВЩ в 1,6 рази (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Біохімічні показники сироватки крові щурів при моделюванні метаболічного синдрому і дії комплексу «Сірка активна», $M \pm m$

Показники \ Групи	Інтактна n=6	модель МС n=7	МС+ «Сірка активна» n=6
Вміст:			
- тригліцеридов (ммоль/л)	1,53±0,03	2,22±0,02 p<0,001	1,72±0,02 p ₁ <0,001
- холестерину (ммоль/л)	5,31±0,09	6,31±0,03 p<0,001	5,87±0,05 p ₁ <0,001
-ЛПВЩ (ммоль/л)	4,04±0,18	1,69±0,05 p<0,001	2,78±0,02 p ₁ <0,001
-глюкози (ммоль/л)	2,32±0,07	5,20±0,07 p<0,001	3,20±0,06 p ₁ <0,001
- сечової кислоти (мкмоль/л)	258,10±4,13	467,10±6,90 p<0,001	291,10±7,52 p ₁ <0,001
- сіалових кислот (ммоль/л)	1,95±0,06	2,50±0,05 p<0,001	2,10±0,07 p ₁ <0,002
- МДА (нмоль/л)	4,30±0,40	5,80±0,30 p<0,01	4,71±0,36 p ₁ <0,01
Активність:			
-АЛТ (ммоль/л)	1,42±0,16	3,09±0,13 p<0,001	1,83±0,08 p ₁ <0,001
-АСТ (мкмоль/л)	0,53±0,010	0,81±0,01 p<0,001	0,63±0,02 p ₁ <0,001
- каталази (мкат/мл)	5,10±0,60	3,42±0,25 p<0,05	4,47±0,35 p<0,05
- ГПО (мкмоль/с·мл)	1,70±0,15	1,21±0,15 p<0,05	1,63±0,13 p<0,05

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи., р₁ — від групи «Модель МС».

Зниження при цьому активності трансамелогеназ АЛТ і АСТ в сироватці крові щурів в 1,7 і 1,3 рази відповідно, говорить про поліпшення при цьому функціонування печінки у тварин. Крім того, в сироватці крові щурів знижувалися під дією вітамінно-мінерального комплексу в порівнянні

контрольною групою концентрація глюкози в 1,6 рази і рівень сечової кислоти на 38% (табл. 4.8).

табл. 4.9 представлені результати впливу використаного комплексу на зубощелепну систему щурів в умовах моделювання МС.

Таблиця 4.9

Вплив комплексу «Сірка активна» на стан зубощелепної системи щурів при моделюванні метаболічного синдрому, $M \pm m$

Показники \ Групи	Інтактна n=6	модель МС n=7	МС+ «Сірка активна» n=6
Резорбція кістки альвеолярного відростка (%):	32,0±2,5	36,2±1,3 p>0,1	35,0±1,3 p ₁ >0,1
Число каріозних поразок (в середньому на 1 щура)	1,5±0,2	2,7±0,2 p<0,001	1,7±0,4 p ₁ <0,05
Глибина поразок зубів карієсом (в балах)	1,4±0,3	3,0±0,3 p<0,005	1,7±0,4 p ₁ <0,02
Вміст в кісткових тканинах: кальцію (ммоль/г)	0,35±0,02	0,32±0,01 p>0,1	0,33±0,03 p ₁ >0,1
фосфора (ммоль/г)	1,45±0,12	1,10±0,11 p<0,05	1,47±0,17 p ₁ <0,05
загального оксипроліну (мкмоль/г)	342,0±9,0	297,0±7,0 p<0,001	325,0±8,0 p ₁ <0,05
ГАГ (мг/г)	0,70±0,07	0,38±0,04 p<0,05	0,65±0,02 p ₁ <0,001
МДА (нмоль/г)	4,20±0,25	4,64±0,37 p>0,1	4,45±0,14 p ₁ >0,1
Активність в кісткових тканинах: кислої фосфатази (нкат/г)	10,4±1,2	24,4±1,8 p<0,001	10,9±1,1 p ₁ <0,001
каталази (мкат/г)	16,3±1,5	9,96±1,23 p<0,01	13,5±1,31 p ₁ <0,05
ГПО (мкмоль/с·г)	71,0±6,2	30,7±5,52 p<0,001	62,7±5,02 p ₁ <0,001

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи., р₁ — від групи «Модель МС».

Під дією комплексу число каріозних уражень у щурів знижувалося в 1,6 рази, а глибина уражень зубів карієсом - в 1,8 рази. У кістці альвеолярного відростка при цьому активність КФ знижувалася в порівнянні з контрольною групою в 2,3 рази і не відрізнялася від даних інтактної групи, зміст ГАГ збільшилася в 1,7 рази, наближаючись до показників інтактної групи (табл.4.9). Крім того, під дією вітамінно-мінерального комплексу на тлі моделювання МС вірогідно збільшився в кісткових тканинах щурів вміст фосфору в 1,34 рази, загального оксипроліну - в 1,1 рази, активність каталази в 1,36 рази і ГПО - в 2 рази, що свідчить про поліпшення в них обмінних процесів (табл. 4.9).

Про зниження під дією комплексу «Сірка активна» запальних явищ в слизовій оболонці порожнини рота тварин при моделюванні МС свідчило зменшення в гомогенатах СОПР активності КФ на 22% і збільшення активності антиоксидантних ферментів - каталази в 1,12 рази і ГПО - в 1,14 рази. Комплекс також позитивно вплинув на стан у щурів колагену, що оцінюється за рівнем оксипроліну, зміст якого в СОПР збільшилася на 7% (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Вплив комплексу «Сірка активна» на біохімічні показники слизової оболонки порожнини рота щурів при моделюванні метаболічного синдрому, $M \pm m$

Показатели \ Групи	Інтактна n=6	модель МС n=7	МС+ «Сірка активна» n=6
1	2	3	4
Вміст загального оксипроліну (мкмоль/г)	442,1±9,2	403±10,6 p<0,05	433±7,26 p ₁ <0,05
-МДА (нмоль/г)	46,2±7,3	54,7±5,8 p>0,1	51,6±8,34 p ₁ >0,1
Активність: -КФ (нкат/г)	18,8±0,4	22,3±0,8 p<0,001	17,4 ±0,40 p ₁ <0,001

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4
-каталази (мкат/г)	72,3±8,1	65,5±7,23 p>0,1	73,6±1,14 p ₁ >0,1
- ГПО (мкмоль/с·г)	88,5±11,3	74,0±12,6 p ₁ >0,1	84,3±6,29 p ₁ >0,1

р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи, p₁ — від групи «Модель МС».

Вивчення впливу вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту показало позитивний його вплив на стан колагену, пов'язаного зі збільшенням оксипролина в СОПР і в кістці альвеолярного відростка щурів (табл. 4.9, 4.10). Достовірне зниження вмісту сіалових кислот в сироватці крові також говорить про часткове відновлення глікопротеїнів міжклітинного матриксу під впливом комплексу.

4.3 Вплив на стан тканин пародонта щурів хронічної недостатності раціоні харчування біоантиоксидантів при додатковій патогенній локальній дії

Велику роль у розвитку патології тканин пародонта і процесів, пов'язаних з МС, відіграє незбалансоване харчування, в тому числі хронічна недостатність в раціоні харчування антиоксидантів, що знижують вільнорадикальне окислення ліпідів і біополімерів мембран клітин пародонту, що підвищують ефективність фізіологічної антиоксидантної системи та захисних реакцій в порожнині рота [19, 40, 121, 292, 357, 371].

зв'язку з тим, що на попередніх експериментальних етапах було показано погіршення функціонального стану фізіологічної антиоксидантної системи щурів при моделюванні МС, метою даного експериментального етапу було дослідження впливу локального патогенного впливу на тканини

пародонту щурів в умовах хронічної недостатності біоантиоксидантів в раціоні харчування.

Моделювання локального патогенного впливу на тканини пародонту щурів (щоденне нанесення в області емалево-цементної межі молярів шару медичного клею «Циакрін» (МК-2) у вигляді вузької смуги по обидва боки поверхні зубів), що містилися на повноцінному раціоні віварію, достовірно не вплинуло на показники резорбції кістки альвеолярного відростка.

результаті утримання щурів протягом 100 днів на безантиоксидантному раціоні було виявлено посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині пародонта (табл. 4.11).

Раціон, позбавлений антиоксидантів, в поєднанні з додатковим патогенним локальним впливом викликав подальше посилення резорбції кісткових структур пародонта в порівнянні з інтактною групою (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

**Показники резорбції кісткової тканини пародонту щурів при
поліантиоксидантній недостатності раціону харчування і додатковому
локальному патогенному впливі (% , $M \pm m$)**

Групи тварин	Показники резорбції (%)		
	Нижня щелепа	Верхня щелепа	Середні значення
Дієта віварію (ДВ)	44,2±2,2	35,8±1,7	40,0±1,9
Безантиоксидантний раціон (БАР)	47,4±2,4 $p > 0,1$	41,9±1,6 $p = 0,02$	44,7±2,0 $p = 0,10$
Безантиоксидантний раціон + локальний патогенний вплив	50,8±1,7 $p = 0,03$ $p_1 > 0,1$	44,8±2,3 $p = 0,011$ $p_1 > 0,1$	47,8±2,0 $p = 0,02$ $p_1 > 0,1$

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи; p_1 – показник достовірності відмінностей від групи БАР

При тривалій поліантиоксидантній недостатності раціону харчування спостерігалось посилення процесів ПОЛ. Так, вміст у сироватці крові тварин МДА збільшилася на 34%, ліпопротеїдів на 8% і АГП на 55%. Моделювання додаткового локального патогенного впливу призвело до подальшого збільшення щодо групи ДВ в сироватці крові щурів вмісту МДА (на 58%), сумарною фракції ЛП (на 23%) і АГП (на 70%) (табл. 4.12).

При цьому рівень МДА в печінці щурів 3-ї групи збільшувався на 64,3%, а в слизовій оболонці порожнини рота - на 108% відносно інтактною групи. Рівень перекисних продуктів в кістці альвеолярного відростка цих щурів збільшився відносно інтактною групи недостовірно.

Таблиця 4.12

**Показники перекисного окислення ліпідів сироватки крові
щурів при поліантиоксидантній недостатності раціону
харчування в поєднанні з додатковим патогенним
локальним впливом ($M \pm m$)**

Групи тварин	МДА (мкмоль/л)	Сумарна фракція ЛП (мг%)	АГП (Од. екстинкції / мл)
Дієта віварію (ДВ)	13,7±1,4	232±68,0	2,00±0,20
Безантиоксидантний раціон (БАР)	18,4±1,4 $p < 0,001$	250±74,0 $p > 0,1$	3,10±0,30 $p = 0,01$
Безантиоксидантний раціон + локальний патогенний вплив	21,7±0,49 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	286±34,0 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	3,40±0,20 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи; p_1 – показник достовірності відмінностей від групи БАР

Крім того, в печінці тварин при тривалій безантиоксидантній дієті і місцевому локальному патогенному впливі спостерігалось зниження активності глутатіон-редуктази на 25% в порівнянні з інтактною групою, що може свідчити про виснаження системи глутатіонового антиоксидантного захисту в

даному об'єкті дослідження. При цьому активність глутатіон-пероксидази в печінці щурів і обох ферментів обміну глутатіону в кісткових тканинах зменшувалися відносно інтактною групи недостовірно.

4.4 Вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на тканини пародонту щурів при моделюванні метаболічного синдрому

Метою даного етапу дослідження було експериментальне вивчення впливу запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на біохімічні показники тканин пародонта, сироватки крові та печінки щурів на посиленій (більш жорсткій) моделі МС (високо жировий раціон – 15% пальмової олії, дисбіоз – добавка в питну воду перші 5 днів линкомицина 60 мг/кг, імунодефіцит – внутрішньоочеревинне введення цитостатика циклофосфана 21мг/кг 1 раз в 7 днів).

таблиці 4.13 наведені результати приросту маси тіла і атрофії альвеолярного відростка щурів, які отримували високо жировий раціон (ВЖР) на тлі дисбіозу і імунодефіциту, які розвивалися після введення лінкоміцину і циклофосфану. Як видно з цих даних, моделювання комплексної патології призводить до збільшення маси щурів на 79,7% в порівнянні з інтактною групою. Ці дані підтверджують результати досліджень інших авторів про розвиток метаболічного синдрому при одночасному впливі таких факторів, як висококалорійне харчування, патогенна мікрофлора і зниження імунітету [17, 170, 311,]. Профілактичне введення запропонованого комплексу препаратів (підрозділ 2.2) знижувало надмірний приріст маси тіла експериментальних тварин (табл. 4.13). Моделювання МС практично не змінило ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів, але щоденне застосування досліджуваного комплексу препаратів на 16% знизило цей показник, причому навіть по відношенню до відповідних значень в інтактною групі.

Таблиця 4.13

**Приріст маси тіла і атрофія альвеолярного відростка нижньої щелепи
щурів при розвитку метаболічного синдрому ($M \pm m$)**

Групи щурів	Приріст маси за 37 днів, г	Атрофія альвеолярного відростка, %
Інтактна	$41,9 \pm 5,8$	$28,3 \pm 1,0$
Метаболічний синдром (МС)	$75,3 \pm 9,4$ $p < 0,004$	$29,8 \pm 2,2$ $p > 0,05$
МС + профілактичний комплекс	$54,2 \pm 6,9$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$24,4 \pm 0,9$ $p < 0,003$ $p_1 < 0,003$

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи, p_1 — від групи «Метаболічний синдром».

Спостережуваний ефект гальмування резорбції кісткової тканини щелепи щурів, був, на наш погляд, обумовлений не тільки широким спектром біологічно активних компонентів застосовуваного комплексу, а й певною мірою місцевим нанесенням мукоза-адгезивного гелю, що містить кверцетин інулін (табл. 4.13).

таблиці 4.14 наведені результати дослідження, які свідчать про те, що високожировий раціон в поєднанні з дисбіозом та імунодефіцитом викликає суттєві порушення метаболічних процесів в тканинах ясен тварин: підвищення активності уреазі на 33,8%, зменшення активності лізоциму на 16,8% і активності каталази на 8,4%, збільшення активності еластази на 38,2% і зменшення рівня гіалуронової кислоти на 41,1%. При цьому відзначалася також тенденція до підвищення рівня МДА (табл. 4.14).

Отримані дані свідчать, що моделювання МС викликає в тканинах ясен кількісне збільшення умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на тлі зниження неспецифічного імунітету, зниження активності антиоксидантного захисту і розвиток запалення. Зниження вмісту гіалуронової кислоти в яснах при експериментальній патології свідчить про збільшення проникності мукозального бар'єру.

Таблиця 4.14

**Вплив профілактичного комплексу на показники мікробіоценозу,
антиоксидантно-прооксидантної системи і запалення в яснах щурів при
розвитку метаболічного синдрому ($M \pm m$)**

Групи щурів	Інтактна	Метаболічний синдром (МС)	МС + профілактичний комплекс
Активність уреази, мк-кат/кг	$1,33 \pm 0,04$	$1,78 \pm 0,12$ $p < 0,004$	$1,15 \pm 0,16$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,005$
Активність лізоциму, ед/кг	926 ± 59	770 ± 14 $p < 0,01$	800 ± 19 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$
Активність каталази, мкат/кг	$7,25 \pm 0,11$	$6,64 \pm 0,10$ $p < 0,001$	$7,07 \pm 0,51$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
Вміст МДА, ммоль/кг	$10,34 \pm 0,73$	$12,58 \pm 1,11$ $p > 0,1$	$10,16 \pm 1,21$ $p > 0,1$ $p_1 = 0,1$
Активність еластази, мк-кат/кг	$28,5 \pm 1,4$	$39,4 \pm 3,0$ $p < 0,05$	$30,3 \pm 1,5$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
Вміст гіалуронової кислоти, мг/кг	657 ± 131	387 ± 64 $p < 0,05$	859 ± 111 $p > 0,1$ $p_1 < 0,004$

р и м і т а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи., p_1 — від групи «Метаболічний синдром».

Проведення профілактичних заходів у щурів на тлі відтворення МС запобігло в тканинах ясен надлишковий ріст і розвиток патогенної мікрофлори (зниження активності уреази $p_1 < 0,005$), розвиток запалення (зменшення активності еластази $p_1 < 0,01$) і більш ніж в 2 рази збільшило рівень гіалуронової кислоти ($p_1 < 0,004$). Активність каталази і рівень МДА в яснах щурів, які отримували профілактику на тлі МС наближалися до показників у інтактних здорових тварин ($p > 0,1$ і $p_1 = 0,1$, відповідно). Активність лізоциму в яснах щурів 3 групи при цьому збільшувалася недостовірно (табл. 4.14).

Результати дослідження показників, що характеризують процеси мінералізації кісткової тканини щелепи щурів, представлені в таблиці 4.15. Моделювання МС викликало істотні зміни в метаболізмі кісткової тканини

щелеп. Так, в гомогенатах щелепних кісток щурів активність лужної фосфатази зменшилася в 1,4 рази ($p = 0,05$), а активність кислої фосфатази виросла в 1,6 рази ($p < 0,001$). Вміст кальцію в щелепних костях зменшився на 16,5%. Рівень білка істотно не змінився.

Збільшення активності кислої фосфатази (маркера остеокластів) і одночасне зниження активності лужної фосфатази (маркера остеобластів), а також вмісту кальцію свідчить про активацію процесів резорбції і пригніченні процесів остеогенезу в кістковій тканині щелеп тварин, яким відтворювали МС.

Як показали наші дослідження, встановлені порушення процесів ремоделювання кісткової тканини щелеп під впливом патогенних факторів можна ефективно попередити за допомогою профілактичного введення пропонованого комплексу препаратів біологічно активних речовин. Так, активність фосфатаз в кістковій тканині щурів 3 групи відповідала нормальних значень. Під впливом профілактичного комплексу підвищилося в кістці вміст білка на 23,8% в порівнянні з показником в інтактній групі ($p < 0,05$). Рівень кальцію зберігся низьким, що свідчить про необхідність додаткового введення цього мінералу в раціон для його включення в кісткову тканину (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Вплив профілактичного комплексу на показники мінералізації кісткової тканини нижньої щелепи щурів при метаболічному синдромі ($M \pm m$)

Групи щурів	Інтактна	Метаболічний синдром (МС)	МС + профілактичний комплекс
1	2	3	4
Активність лужної фосфатази, мк-кат / кг	$92,95 \pm 10,48$	$67,37 \pm 8,64$ $p = 0,05$	$84,10 \pm 5,60$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Активність кислої фосфатази, мк-кат / кг	$3,79 \pm 0,24$	$5,85 \pm 0,47$ $p < 0,001$	$4,58 \pm 0,54$ $p > 0,1$ $p_1 = 0,05$

Продовження таблиці 4.15

1	2	3	4
Вміст кальцію, ммоль / кг	$2,85 \pm 0,18$	$2,38 \pm 0,08$ $p < 0,05$	$2,46 \pm 0,08$ $p = 0,05$ $p_1 > 0,1$
Вміст білка, г/кг	$16,46 \pm 1,53$	$18,06 \pm 1,09$ $p > 0,1$	$20,37 \pm 1,03$ $p < 0,05$ $p_1 = 0,1$

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи., p_1 — від групи «Метаболічний синдром».

таблиці 4.16 наведено результати аналізу сироватки крові експериментальних тварин, які підтверджують розвиток МС у щурів під поєднаним впливом ВЖР, дисбіозу і імуносупресії. Так, перш за все, в сироватці крові тварин 2 групи відзначено характерне для МС збільшення рівня тригліцеридів на 44,6% ($p < 0,05$) і загального холестерину на 19,8% ($p < 0,05$, табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Вплив профілактичного комплексу на показники жирового обміну, запалення і антиоксидантно-прооксидантної системи в сироватці крові щурів при метаболічному синдромі ($M \pm m$)

Групи щурів	Інтактна	Метаболічний синдром (МС)	МС + профілактичний комплекс
1	2	3	4
Активність уреази, мк-кат/л	$0,4 \pm 0,05$	$0,7 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$0,5 \pm 0,04$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
Активність лізоциму, ед/л	131 ± 8	82 ± 3 $p < 0,001$	104 ± 11 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Активність каталази, мкат/л	$0,35 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,01$ $p > 0,1$	$0,37 \pm 0,01$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
Вміст МДА, ммоль/л	$0,80 \pm 0,04$	$1,00 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$0,87 \pm 0,04$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$

Продовження таблиці 4.16

1	2	3	4
Активність еластази, мк-кат/л	142,7 ± 6,9	182,3 ± 11,8 p < 0,005	176,6 ± 13,3 p < 0,05 p ₁ > 0,1
Активність аланінтрансферази, мк-кат/л	0,47 ± 0,03	0,64 ± 0,07 p < 0,05	0,55 ± 0,02 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність лужної фосфатази, мк-кат/л	3,88 ± 0,55	6,63 ± 1,16 p < 0,05	6,79 ± 0,34 p < 0,001 p ₁ > 0,1
Вміст тригліцеридів, ммоль/л	0,83 ± 0,05	1,20 ± 0,16 p < 0,05	0,76 ± 0,05 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Вміст холестерину, ммоль/л	1,62 ± 0,06	1,94 ± 0,15 p < 0,05	1,72 ± 0,04 p > 0,1 p ₁ > 0,1

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи., р₁ — від групи «Метаболічний синдром».

сироватці крові щурів з МС зареєстровано також підвищення активності уреазу в 1,75 рази (p < 0,001) з одночасним зниженням активності лізоциму в 1,60 раз (p < 0,001). Моделювання патології не змінило активність каталази, але привело до достовірного зростання рівня МДА в сироватці крові. Крім того, в сироватці крові тварин 2-ї групи підвищилася активність еластази на 27,8%, активність АЛТ - на 36,2% і активність лужної фосфатази (ЛФ) - на 70,9% (табл. 4.16).

Отримані результати свідчать про те, що ВЖР в поєднанні з дисбіозом та імуносупресією призводить до порушення ліпідного обміну (тригліцериди і холестерин), зниження неспецифічного антимікробного захисту організму (активність лізоциму), підвищенню мікробного обсіменіння (активність уреазу), інтенсифікації перекисного окислення ліпідів (рівень МДА), розвитку запалення (активність еластази) і гепатотоксичності (активність АЛТ і ЛФ). Введення профілактичного комплексу на тлі моделювання МС

ефективно запобігало встановлені порушення, за винятком еластази і ЛФ, активність яких збереглася на високому рівні (табл. 4.16).

Як видно з таблиці 4.17, в печінці щурів при розвитку МС зареєстровано підвищення активності ЛФ на 79,3%, рівня МДА - на 35,2% і вмісту тригліцеридів - на 24,8% на тлі зниження активності лізоциму на 23,2%. Активність еластази, уреазі та каталази при цьому, а також рівень холестерину в печінці щурів з МС достовірно не змінилися (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Вплив профілактичного комплексу на показники жирового обміну, запалення і антиоксидантно-прооксидантної системи в печінці щурів при метаболічному синдромі (M±m)

Групи щурів	Інтактна	Метаболічний синдром (МС)	МС + профілактичний комплекс
1	2	3	4
Активність лужної фосфатази, мкат/кг	2,66 ± 0,35	4,77 ± 0,49 < 0,01	4,30 ± 0,26 < 0,001 p ₁ > 0,1
Активність уреазі, мк-кат/кг	0,05 ± 0,003	0,06 ± 0,004 > 0,1	0,05 ± 0,002 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність лізоциму, ед/кг	172 ± 4	132 ± 5 < 0,001	180 ± 10 p > 0,1 p ₁ < 0,001
Активність каталази, мкат/кг	5,45 ± 0,05	5,43 ± 0,05 > 0,1	5,84 ± 0,08 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Вміст МДА, ммоль/кг	59,42 ± 7,38	80,35 ± 7,83 < 0,05	51,32 ± 5,06 > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність еластази, мк-кат/кг	289,5 ± 11,17	339,2 ± 22,6 = 0,05	307,2 ± 14,6 > 0,1 p ₁ > 0,1

Продовження таблиці 4.17

1	2	3	4
Вміст тригліцеридів, ммоль/л	$7,90 \pm 0,34$	$9,86 \pm 0,55$ $p < 0,005$	$9,02 \pm 0,35$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
Вміст холестерину, ммоль/л	$5,67 \pm 0,91$	$5,46 \pm 0,44$ $p > 0,1$	$5,77 \pm 0,55$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$

р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від інтактної групи., p_1 — від групи «Метаболічний синдром».

Регулярне введення профілактичного комплексу на тлі відтворення МС попереджало зниження в печінці щурів активності лізоциму і збільшення рівня МДА, кілька гальмувало збільшення рівня тригліцеридів. Активність ЛФ, як і в сироватці крові, після проведення профілактики збереглася високою ($p < 0,001$ и $p_1 > 0,1$)

Висновки до розділу 4:

Результати проведених досліджень свідчать про те, що раціон з високим вмістом насичених жирів і простих вуглеводів (дієта, близька до раціону людини) призводить у експериментальних тварин до збільшення маси тіла, окружності середньої частини тулуба, вісцерального ожиріння, гіперглікемії, збільшення загального холестерину, гіперурикемії на фоні холестерину в ліпопротеїдах високої щільності.

В умовах експериментального моделювання МС за допомогою дієти, близької до раціону людини, у щурів збільшилася кількість і глибина каріозних уражень, атрофія альвеолярного відростка нижньої щелепи і резорбція, обумовлена активацією КФ і еластази з одночасним зниженням активності ЛФ і рівня Са і Р. При моделюванні МС спостерігалася часткова деградація колагену (оксипроліну) ГАГ і гелю, що утворює основу міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту і слизової оболонки порожнини рота, спостерігалася інтенсифікація перекисних процесів, як на рівні організму тварин, так і локально в тканинах пародонта.

Вітамінно-мінеральний комплекс «Сірка активна», перорально вводиться щурам на тлі моделі МС, зробив позитивний вплив на біохімічні показники сироватки крові та тканин пародонта, значно знижував рівень тригліцеридів, загального холестерину, глюкози, сечової кислоти, поліпшував функціональний стан печінки, істотно зменшував висцеральне ожиріння тварин, надав протизапальну і антиоксидантну дію на рівні організму щурів, активуючи локально в тканинах пародонта ферменти антиоксидантного захисту, знижував кількість і глибину уражень зубів щурів карієсом.

Показано, що хронічна недостатність аліментарних біоантиоксидантів в раціоні харчування щурів була тім фоном, на якому в значній мірі проявилися результати моделювання місцевого патогенного впливу (запалення) на тканини пародонту, що викликав істотне посилення резорбції кісткових структур, перекисних процесів в сироватці крові, печінки слизовій оболонці порожнини рота, про що свідчить збільшення в них рівня малонового деальдегіда і зменшення активності глутатіон-редуктази.

Поєднання ВЖР з моделюванням дисбіозу і імунодефіциту викликає збільшення маси тіла тварин і системні порушення в організмі: зниження неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму), підвищення мікробного обсіменіння (активність уреаз), інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (рівень МДА), розвиток запалення (активність еластази) і гепатотоксичності (активність АЛТ і ЛФ). У печінці щурів відтворення патології викликало активацію ПОЛ, надмірне накопичення жиру (тригліцеридів) та зниження неспецифічної резистентності (активність лізоциму). При цьому в яснах відзначено збільшення патогенної мікрофлори, розвиток запалення на тлі зниження неспецифічного імунітету і активності антиоксидантного захисту, а також зниження вмісту гіалуронової кислоти. У кістковій тканині альвеолярного відростка тварин МС призводить до активації процесів резорбції і пригнічення процесів остеогенезу.

Профілактичне введення тваринам з МС запропонованого комплексу препаратів значною мірою гальмує встановлені порушення, ефективно відновлюючи стан неспецифічної резистентності, ліпідний обмін, запобігаючи розвитку запалення, остеорезорбції і гепатоза, а також контамінацію патогенною мікрофлорою. Отримані результати дають підставу використовувати пропонування лікувально-профілактичний комплекс препаратів в клінічній практиці у пацієнтів при патології в тканинах пародонта на тлі МС..

Матеріали розділу опубліковані за темою дисертації в списку праць у додатку (2, 3, 16, 22, 23, 26, 27).

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ЩУРАХ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

5.1 Морфофункціональні особливості тканин пародонта щурів при моделюванні метаболічного синдрому

Метаболічний синдром може бути охарактеризований як кластеризація метаболічних розладів [195, 223, 295]. Патогенетичні ланки МС можуть бути факторами ризику розвитку пародонтиту, порушення метаболізму кісткової тканини і процесів її ремоделювання [152, 208, 263, 267, 290].

При цьому морфогенез змін тканин ротової порожнини при метаболічному синдромі залишається неосвітленим питанням, якому присвячені поодинокі, часто суперечливі роботи.

зв'язку з цим метою даного дослідження було морфологічне вивчення тканин пародонта щурів при моделюванні метаболічного синдрому за допомогою дієти адекватної раціону сучасної людини.

результаті проведених досліджень встановлено, що раціон з високим вмістом жиру і фруктози в питній воді привів до збільшення окружності середньої частини тулуба на 28% (в групі порівняння на 16% ($p < 0,001$)).

При огляді слизової оболонки ротової порожнини групи тварин, у яких моделювали МС, відзначали її блідість, помірно виражену набряклість. Число каріозних зубів в досліджуваній групі було $2,7 \pm 0,2$ ($1,8 \pm 0,2$ у інтактних тварин $p = 0,01$).

Вивчення гістологічних препаратів тварин інтактною і дослідної груп показало, що слизова ротової порожнини була покрита багат шаровим плоскоклітинним незроговілим епітелієм за винятком поверхні ясен, де епітелій був ороговіваючий. При цьому в основній (дослідній) групі щурів виявлявся помірно виражений гіперкератоз епітелію межзубного сосочка,

ясеневої борозни, епітелію прикріплення з потовщенням рогового шару на тлі стоншування шиповатого і зернистого шарів, згладжування сосочкового шару. На поверхні епітелію були ділянки вогнищевого різкого його стоншування (до 2-3 клітин в товщину) (рис.5.1).

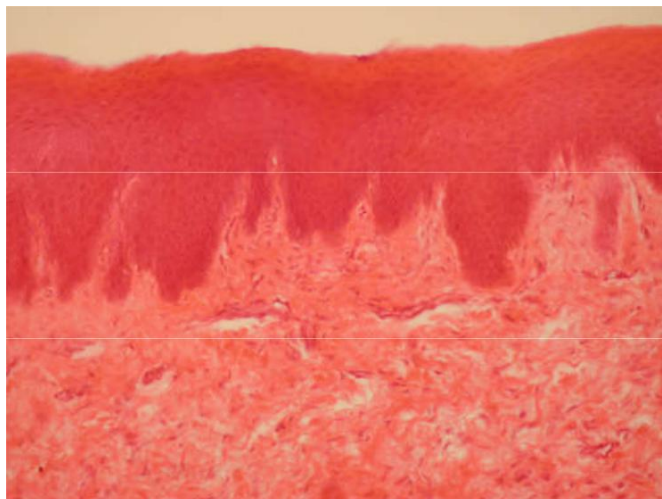


Рис. 5.1. Наявність фокусів стоншування плоскоклітинного епітелію у щурів при моделюванні метаболічного синдрому. Забарвлення гематоксиліном і еозином. X200.

цитоплазмі епітеліоцитів зернистого шару були множинні зерна кератогиалина, які зливалися між собою. У цитоплазмі епітеліоцитів шиповатого і базального шарів зазначалася поява вакуолей, розміри яких були часто порівняні з розмірами ядер. При цьому останні зміщувалися до периферії, спостерігалася тенденція до сплюснення клітин шипуватий шару. Відзначалися широкі розростання епітелію, що проникають в підлягаючу тканину у вигляді колбовидних виростів, рідше стрічок або тяжів. PAS-реакція (гістохімічний метод виявлення глікогену) була в епітелії слабо позитивної і більш вираженою в верхньому пласті шипуватого шару з наявністю зон слабого фарбування, що локалізуються переважно в базальних ділянках.

Відзначалися випадки з переважною локалізацією патологічних змін в зоні зубоясенної кишені, де спостерігалось витончення епітелію і дистрофічні зміни шиповатого і базального шарів (рис. 5.2).

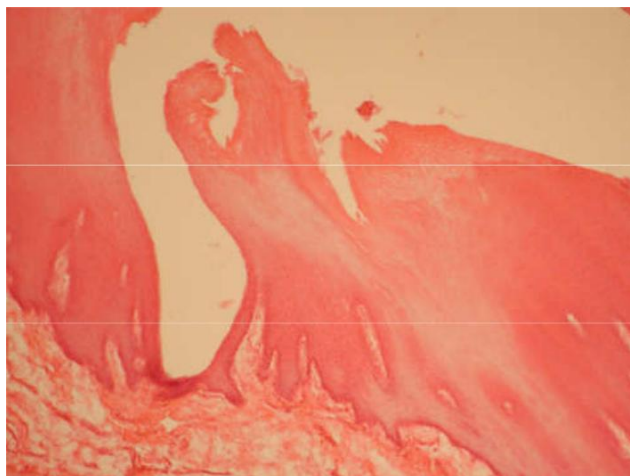


Рис. 5.2. Формування зон стоншування епітеліального пласта на тлі некробіотичних процесів у щурів на тлі метаболічного синдрому. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x100.

При цьому процеси кератинізації були слабо виражені, зазначалося злущування поверхневих епітеліоцитів.

підлеглій сполучній тканині виявлявся набряк, поява в периваскулярном просторі дрібних вогнищ 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, відзначалися ділянки їх гіалінізації.

Стінки судин були кілька потовщені, набряклі, з ознаками набряку. Найбільш виражені ознаки мукоїдного набухання мали місце в зонах периваскулярної клітинної інфільтрації, при цьому в периваскулярному просторі часто спостерігалися ознаки фрагментації і лізис колагенових волокон. Ендотелій був соковитий з великими ядрами. Ендотеліальні і

адвентіціальні клітини були дещо збільшені в розмірах, відзначалася помірна гіперхроматія ядер. Вогнищево виявлялася десквамація ендотеліоцитів з оголенням базальних мембран.

Капілярна мережа була густіша за рахунок появи молодих капілярів. Мережа новоутворених капілярів була оточена одиничними фібробластами, елементами лимфоцитарного, плазмоцитарного, макрофагального рядів, огрядними клітинами, що з'явилися нейтрофільними лейкоцитами. Базальні мембрани судин були нерівномірно потовщені, інтенсивно PAS-позитивні. Результати типування клітинного складу тканин пародонта щурів представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Відносні обсяги клітинних елементів власне
пластинки слизової (%) ($M \pm m$).**

Клітинні елементи	Інтактні тварини, n = 7	МС, n=7
Гістіоцити	17,6 $\pm$ 1,03	15,37 $\pm$ 1,43
Молоді фібробласти	11,36 $\pm$ 1,15	8,32 $\pm$ 1,37
Зрілі фібробласти	42,2 $\pm$ 3,2	29,1 $\pm$ 2,03*
Фіброцити	19,9 $\pm$ 2,53	17,17 $\pm$ 2,18
Лімфоцити	3,9 $\pm$ 0,12	11,02 $\pm$ 1,29*
Тучні клітини	1,9 $\pm$ 0,03	3,4 $\pm$ 0,16*
Плазмоцити	1,2 $\pm$ 0,03	7,27 $\pm$ 1,43*
Макрофаги	1,0 $\pm$ 0,02	3,0 $\pm$ 0,12*
Лейкоцити	0,6 $\pm$ 0,03	5,3 $\pm$ 0,16*

П р и м і т к а : * $p < 0,05$, показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Мікроциркуляторне русло було нерівномірного кровонаповнення. Судини характеризуються нерівномірним заповненням кров'ю на тлі запустевших судин зі спавшогося просвітом, присутні і різко розширені

заповнені кров'ю капіляри. Відзначається наявність дрібних тромбів в просвіті таких судин. Крім цього, мікротромби локалізуються в посткапілярах і венулах. Ендотеліоцити частіше сплюснені, з ознаками десквамації.

М'язовий шар власної пластинки слизової оболонки фрагментований і склерозирован, місцями не виявлявся. Відзначається витончення і подовження міоцитів, ознаки дистрофії міофібрил, гомогенізація цитоплазми м'язових волокон, набухання і редукція ядер міоцитів. У підслизовій основі виявляються набряк, витончення, фрагментація і вогнищева елімінація волокнистих структур. Відзначається паретичне розширення і повнокров'я капілярів, венул і вен всіх калібрів з агрегацією еритроцитів в їх просвіті. Також спостерігається вихід еритроцитів в периваскулярний простір.

періодонтальному просторі виявлялися лімфоцити, макрофаги і нейтрофільні лейкоцити. Капіляри були повнокровні з вогнищевими паравазальними крововиливами, гіаліновими тромбами (рис. 5.3).

Кортикальні пластинки альвеолярної кістки були кілька стоншені, лакуни губчастої кістки різнокалиберні. Спостерігалось заміщення остеоцитів еозинофільним остеїдом, розростання сполучної тканини.



Рис. 5.3. Початкові запальні процеси в зоні епітеліально-зубного з'єднання у тварин при метаболічному синдромі. Модифіковане забарвлення по Маллорі. x100.

пульпі зуба відзначалася редукція одонтобластів, пригнічення капілярної мережі, посилення сполучнотканинного компоненту. PAS-реакція помірно позитивна (рис. 5.4).

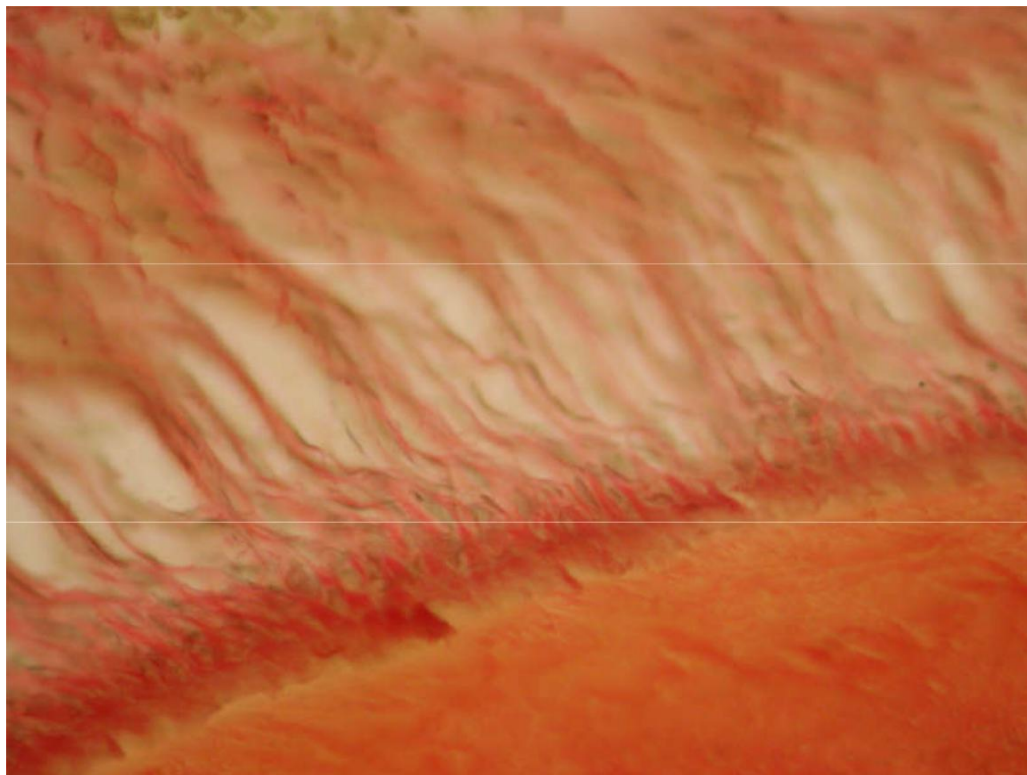


Рис. 5.4. Редукція одонтобластів в пульпі зуба щурів, пригнічення капілярної мережі, посилення сполучнотканинного компоненту при моделюванні метаболічного синдрому. Забарвлення по ванн Гизону. x400.

Відзначалися запальні зміни і в зоні епітеліально-зубного з'єднання (рис. 5.5). Так, відзначається формування зон стоншування епітеліального пласта на тлі некробіотичних процесів, поява новоутворених судин мікроциркуляторного русла. Запальна інфільтрація власної пластинки слизової відповідає описаній вище для цієї групи тварин.

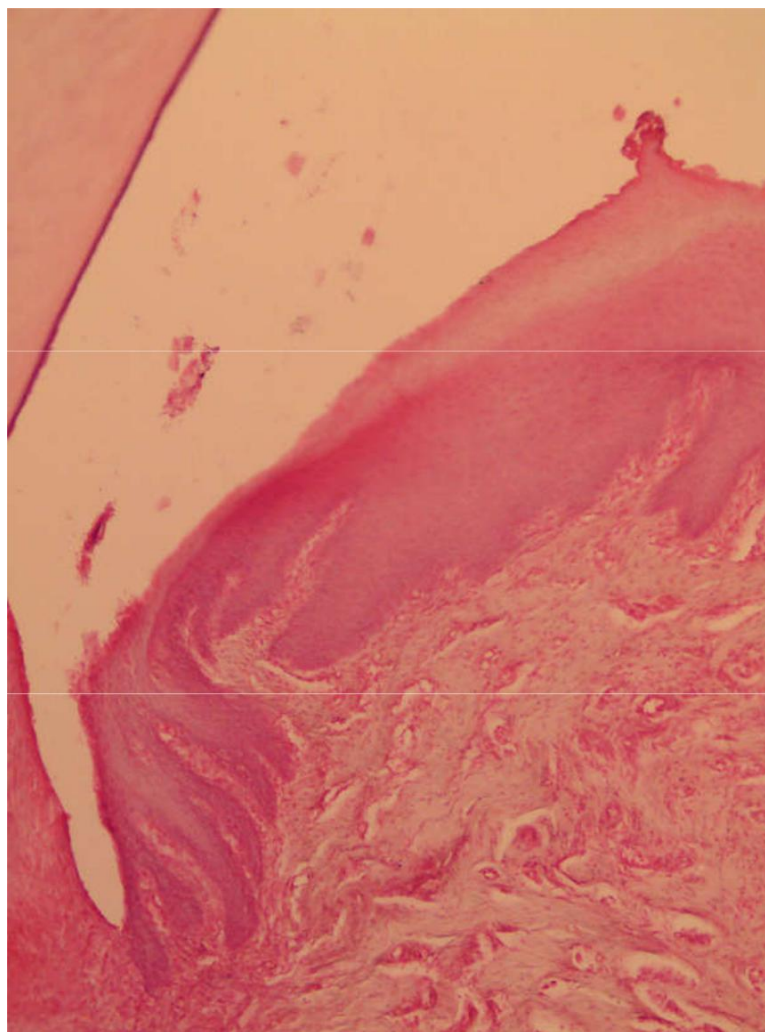


Рис. 5.5. Запальні зміни в зоні епітеліально-зубного з'єднання. Формування зон стоншування епітеліального пласта на тлі некробіотичних процесів, поява новоутворених судин мікроциркуляторного русла. Запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки. Група сформованого МС. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$.

Більш висока щільність кровоносних судин виявляється в шарах пухкої волокнистої сполучної тканини. Виявлено, що більшість кровоносних судин розташовані в ясенній зоні і менш концентровані в апікальній області. Судинна щільність мікроциркуляторного шару знижується більш ніж в два рази з $27,4 \pm 8,3\%$ до $13,16 \pm 1,9\%$ (табл. 5.2) у відповідності до морфометричних досліджень в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2

Питомий обсяг структурних компонентів (%)		
Параметр \ група	Інтактні тварини	Тварини з МС
Питома щільність судин мікроциркуляторного русла (%)	27,40±8,31	13,16±1,94*
Питома щільність грубої сполучної тканини (%)	21,47±6,38	39,87±5,39*

Примітка: * $p < 0,05$, показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Масивні зони ішемії були виявлені у власній пластинці слизової із залученням м'язової пластинки, що добре виявляється в мікропрепаратах, забарвлених залізним гематоксиліном по Рего: інтенсивно забарвлені чорні або темно-сірі волокна чергуються з областями світло-сірого кольору. Більш того, такі осередки визначаються в різних тканинних структурах і поширені як в епітелії, так і в lamina propria. Фарбування по Рего є показником мозаїки метаболічних змін як наслідок розвитку гіпоксії. Слід зазначити, що зони таких змін збігаються з наявністю запальних інфільтратів слизової оболонки і вогнищами найбільш виражених змін в епітелії.

Таким чином, можна припустити, що зміни в мікроциркуляторному шарі тварин при моделюванні МС реалізуються при розвитку запальних змін власній пластинці слизової оболонки, а також в склеротичних розладах, які були добре виявлені в мікропрепаратах, забарвлених по ван Гизону. Питома щільність сполучної тканини збільшується 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 щільностями судин мікроциркуляторного русла і грубої сполучної тканини становить 0,87.

Описані морфологічні зміни в тканинах пародонта і пульпі зуба прийнято розглядати як прояви запальних і дистрофічних процесів при порушенні мікроциркуляції, метаболічних розладах, що досить логічно очікувати внаслідок розвитку у щурів МС. При цьому слід сказати, що при

вивченні патологічних станів пародонту, незважаючи на високий ступінь їх поширення і пильну увагу дослідників навіть питання, пов'язані з етіологічним фактором, залишаються неясними, в той час як без виявлення етіопатогенетичних чинників і їх усунення лікування будь-якого патологічного стану приречене на невдачу [275]. Вважається, що при пародонтиті провідним фактором у розвитку захворювання є пародонтопатогенних бактерії зубної бляшки, а також порушення хемотаксису і фагоцитозу при швидко прогресуючих його формах [179, 217].

Моделювання МС призвело до патологічних процесів практично у всіх структурах ротової порожнини щурів - епітелії і власне пластинки слизової, тканинах зуба і кісткової тканини. Було встановлено гіперкератоз епітелію межзубного сосочка, ясеневі борозни, епітелію прикріплення, що можна розглядати як один з елементів захисної реакції необхідної для захисту осередків стоншування епітеліального шару. В основі пошкодження епітелію лежить розвивається білкова дистрофія. Найбільш виражені зміни спостерігалися в зоні зубодесневого кишени. Так само спостерігалися супутні цьому процесу акантотичні розростання.

Запальні зміни власної платівки слизової характеризувалися набряком, появою клітин запального ряду, склад яких статистично достовірно відрізнявся від такого у щурів в групі порівняння. При цьому були ознаки гострого запального процесу з досить вагомим відносним об'ємом лейкоцитів.

Мали місце у щурів порушення і в мікроциркуляторному руслі, наслідки яких безумовно мають морфологічне відображення і в дистрофічних, і в склеротичних процесах, при цьому пошкодження базальних мембран носить системний характер.

Патологічні процеси, виявлені нами в кістковій тканині, можуть розглядатися як потенційно небезпечні для подальшої втрати зубів.

Таким чином, описані вище морфологічні зміни в тканинах ротової порожнини щурів можна розглядати як прояв запальних, дистрофічних

процесів на тлі порушення мікроциркуляції, метаболічних розладів, що може лежати в основі розробки профілактичних заходів щодо попередження пошкодження тканин ротової порожнини при метаболічному синдромі.

5.2 Морфологічна оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні у щурів метаболічного синдрому

Метою цього експериментального дослідження було морфологічне вивчення впливу запропонованого лікувально-профілактичного комплексу («Хлорофілін», «Лактусан» «Оксіфіт МАП», «Сірка актив», «Квертулін») на тканини пародонту щурів при моделюванні МС.

При огляді слизової оболонки ротової порожнини групи тварин, у яких моделювали МС, як уже зазначалося вище, була присутня виражена блідість видимих слизових, помірно виражена набряклість (група порівняння). У групі тварин, які отримували комплексну терапію, візуальна картина в цілому нагадувала таку в групі інтактних тварин. При вивченні гістологічних препаратів тварин всіх груп спостерігалася слизова ротової порожнини, покрита багатошаровим плоскоклітинним незроговілим епітелієм за винятком поверхні ясен, де епітелій був ороговіваючий

Результати типування клітинного складу пластини слизової порожнини рота щурів, які отримували комплексну профілактику в порівнянні з групою «дієта віварію» і групою «МС», представлені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

**Відносні обсяги клітинних елементів
пластини слизової у експериментальних щурів (% , $M \pm m$)**

Клітинні елементи	Інтактні тварини (контроль), n=7	МС (група порівняння), n=7	МС + комплексна терапія (Основна група), n=7
Гістіоцити	17,6 $\pm$ 1,03	15,37 $\pm$ 1,43	18,71 $\pm$ 1,48
Молоді фібробласти	11,36 $\pm$ 1,15	8,32 $\pm$ 1,37	12,92 $\pm$ 1,56
Зрілі фібробласти	42,2 $\pm$ 3,2	29,1 $\pm$ 2,03	37,82 $\pm$ 3,37*
Фіброцити	19,9 $\pm$ 2,53	17,17 $\pm$ 2,18	21,30 $\pm$ 1,96
Лімфоцити	3,9 $\pm$ 0,12	11,02 $\pm$ 1,29	4,21 $\pm$ 0,34*
Тучні клітини	1,9 $\pm$ 0,03	3,4 $\pm$ 0,16	2,0 $\pm$ 0,03*
Плазмоцити	1,2 $\pm$ 0,03	7,27 $\pm$ 1,43	1,1 $\pm$ 0,03*
Макрофаги	1,0 $\pm$ 0,02	3,0 $\pm$ 0,12	1,1 $\pm$ 0,02*
Лейкоцити	0,6 $\pm$ 0,03	5,3 $\pm$ 0,16	0,7 $\pm$ 0,01*

Примітка : * $p < 0,05$, показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Гістологічне дослідження тканин пародонта тварин основної групи, які отримували на фоні моделювання МС комплексну профілактику, виявило чіткий розподіл епітелію ясен на зернистий, шиповідний і базальний шари, при цьому роговий шар був помірної товщини і шаруватого будови. Клітини зернистого шару веретеноподібної форми лежали в 3-4 ряди, зерна кератогиалина в цитоплазмі були невеликі. Клітини шиповидного шару були

великими, зі світлою цитоплазою і добре вираженою клітинною мембраною. Базальні епітеліоцити були витягнуті, локалізувалися вздовж добре вираженої базальної мембрани з перпендикулярним напрямком осі клітин до неї. Ядра базальних епітеліоцитів були овальної форми, однорідні, гіперхромні, цитоплазма була помірно базофільна.

Епітелій в області зубоясенної кишені щурів основної групи був без ознак погружного росту, з боку зуба зроговіння відсутнє, клітини шиповатого шару були кілька сплюснені. Сполучна тканина власної пластини була представлена як еластичними волокнами, так і колагеновими волокнами, деякі з яких мали ознаки гіалінізації.

Базальна мембрана, яка відокремлює епітелій від власне слизової, була потовщена, гомогенна, PAS-позитивна. У сосочковом шарі власне слизової альвеолярного паростка поряд з еластичними волокнами зустрічалося досить велика кількість колагенових волокон, в деяких випадках спостерігалось сплетіння колагенових волокон безпосередньо під епітелієм ясна. Колагенові волокна сітчастого шару були грубі, гомогенні, що зливаються між собою з ознаками гіалінізації. У міру віддалення від поверхні серед сполучнотканинних волокон переважали більш товсті волокна, розташовані як поодиночки, так і невеликими пучками, межа їх переходу в пародонт була нечітка. Колагенові волокна при фарбуванні по ван Гизону були фуксинофільні. 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. Базальні мембрани судин були потовщені, PAS-позитивні. Ендотеліоцити представляли собою великі клітини з великими світлими ядрами (рис.5.6.).

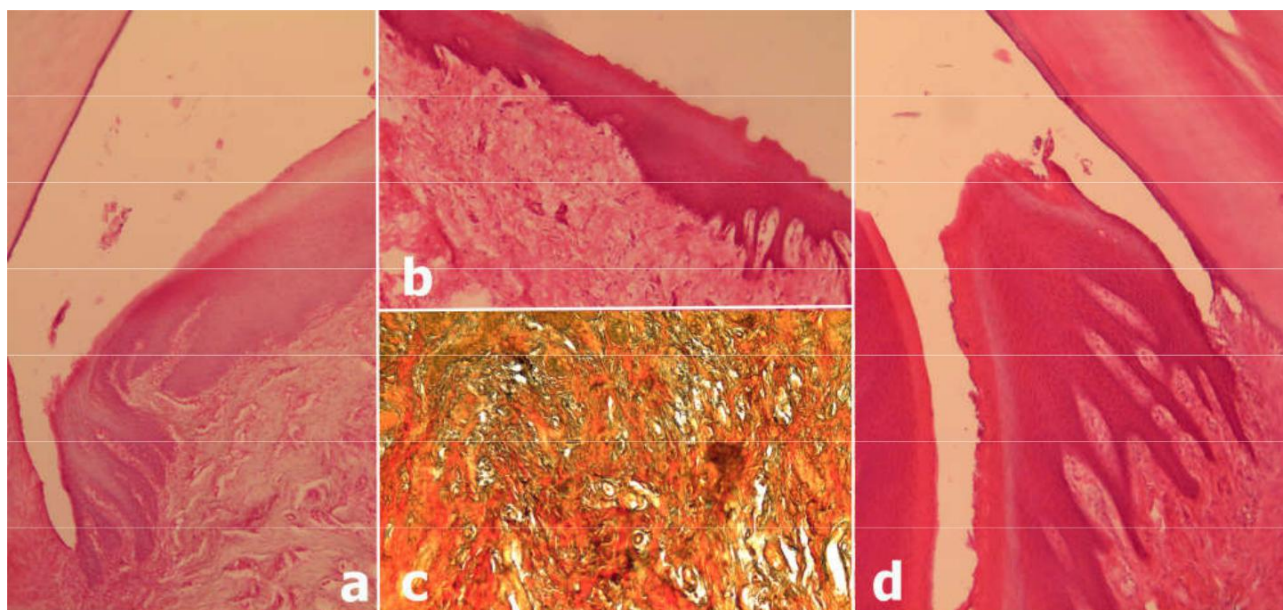


Рис. 5.6.

– група порівняння (сформованого МС). Запальні зміни в зоні епітеліально-зубного з'єднання. Формування зон стоншування епітеліального пласта на тлі некробіотичні процесів, поява новоутворених судин мікроциркуляторного русла. Запальна інфільтрація власної пластини слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x100;

б – основна група (МС після курсу корекції). Чіткий поділ епітелію ясен на зернистий, шиповідний і базальний шари. Поява Акантотический тяжів. Гомогенна базальна мембрана епітелію. Поодинокі клітинні елементи лімфоїдного ряду. Потовщення стінок судин мікроциркуляторного русла. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x200;

с – основна група (МС після курсу корекції). Склероз власної пластини слизової представлена як еластичними волокнами, так і колагеновими волокнами, частина з яких гіалінізована. Забарвлення по ван Гизону. x200;

д – основна група (МС після курсу корекції). Наявність виражених акантотичних тяжів в зоні епітеліально-зубного з'єднання. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x100.

Застосування запропонованої нами лікувально-профілактичної схеми, що включала протизапальні, підсилюючі імунітет і місцеву неспецифічну резистентність, покращують циркуляцію крові і обмін речовин препарати, спрямованої на корекцію ураження м'яких тканин, привело в основній групі тварин на тлі МС до зниження запальних проявів, поліпшенню трофіки м'яких тканин. Морфологічне дослідження тканин тварин основної групи показало відновлення структури як епітелію, так і власної пластини слизової оболонки. Розподіл епітелію ясен при цьому на зернистий, шиповідний і

базальний шар відповідає будовою епітелію інтактних тварин. Ознаки дистрофічних змін епітеліоцитів практично були відсутні. Товщина епітелію була рівномірною, а в зоні зубоясенної кишені були відсутні ознаки погрузного росту. Такі характеристики епітеліального шару є важливою ознакою ефективності його захисних властивостей. Склеротичні зміни власної пластини слизової є наслідком перенесеного запального процесу, про відсутність якого свідчили лише поодинокі клітини лімфоїдного ряду. Також були ознаки відновлення кровопостачання, про що свідчило стан судин мікроциркуляторного русла в основній групі тварин.

З огляду на те, що порушення зв'язку між епітеліальними клітинами, епітелієм ясен і поверхнею зуба лежить в основі утворення пародонтальної кишені (в нашому випадку як наслідок МС), а при пародонтиті найбільш виражені зміни в епітелії локалізуються в ділянках, прилеглих до пародонтальних кишень, описані нами стану зони епітеліально-зубного з'єднання говорять про запобігання розвитку пародонтальної кишені в основній групі тварин. Так само слід зазначити, що наявність акантотичних тяжів у тварин основної групи можна розглядати як наслідки елімінаційного механізму в поєднанні з лейкоцитарно-деструктивним ефектом (накопиченням запальних клітин в запальних розростаннях епітелію з подальшою загибеллю епітелію і оточення їм иммунокомпетентної тканини), за допомогою якого видаляються з ясен ділянки гинучої іммунокомпетентної тканини.

Таким чином, застосування на тлі моделювання у щурів метаболічного синдрому комплексної терапії, заснованої на використанні антибактеріальних, протизапальних, зменшують проникність капілярів, знижуючих холестерин, регулюючих ліпідний обмін, поліпшуючих обмін речовин, виводячих з організму токсичні речовини і підвищуючих місцеву неспецифічну резистентність в порожнині рота призвело до зниження в м'яких тканинах пародонта запалення, дистрофічних змін епітеліоцитів і

поліпшенню трофіки, відновленню цілісності м'яких тканин ротової порожнини рота тварин.

Висновки до розділу 5:

Моделювання метаболічного синдрому у щурів за допомогою дієти, адекватної сучасному раціону людини, призвело до формування у них комплексу патологічних змін в тканинах пародонта з розвитком комплексу дистрофически-запальних змін на тлі поразки мікроциркуляторного русла. При цьому в основі пошкодження епітелію лежала білкова дистрофія, що розвивається. Найбільш виражені зміни в дослідній групі щурів спостерігалися в зоні зубоясеневі кишені. Супутніми цього процесу спостерігалися акантотичні розростання. Були ознаки гострого запального процесу з досить вагомим відносним об'ємом лейкоцитів.

Патологічні процеси виявлені нами в кістковій тканині можуть розглядатися як потенційно небезпечні для подальшої втрати зубів і проблемні при переміщенні зубів при ортодонтчному лікуванні.

Застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу призвело до зменшення в ротовій порожнині щурів запальних процесів в м'яких тканинах пародонта, що супроводжується відновленням цілісності епітеліального покриву, зникненням запальної інфільтрації, відновленням мікроциркуляції.

Матеріали розділу опубліковані за темою дисертації в списку праць у додатку (1, 6, 11).

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

6.1 Ефективність лікування і профілактики ускладнень пародонтиту у пацієнтів з метаболічним синдромом

Результати оцінки пародонтального статусу пацієнтів з ХГП і МС в процесі лікувально-профілактичних заходів наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Стан тканин пародонта у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом з метаболічним синдромом в процесі використання лікувально- профілактичного комплексу, $M \pm m$

Показники Терміни спостереження	РМА %	Кровоточивість, бали	Проба Ш-П, бали	Пародонтальна кишеня, мм
1	2	3	4	5
Основна група, n=28				
до лікування	39,71 ±6,21 p>0,1	1,88 ±0,35 p>0,1	1,93 ±0,28 p>0,1	1,8 ±0,40 p>0,1
після лікування	4,88 ±0,75 p<0,001	0,6 ±0,09 p=0,05	0,2 ±0,03 p<0,001	1,7 ±0,40 p>0,1
через 6 міс.	5,03 ±0,70 P<0,001	0,71 ±0,10 P<0,01	0,21 ±0,03 p<0,001	1,79 ±0,40 p>0,1
через 1 рік	5,38 ±0,90 p<0,001	0,76 ±0,10 p<0,001	0,23 ±0,03 p<0,001	1,81 ±0,40 p>0,1
через 2 роки	6,81	0,83	0,32	1,98

$\pm 0,95$

$\pm 0,10$

$\pm 0,03$

$\pm 0,35$

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Група порівняння, n = 25				
до лікування	40,33 ±7,35	1,93 ±0,30	2,03 ±0,30	1,98 ±0,50
після лікування	29,86 ±4,21	1,29 ±0,35	1,59 ±0,21	1,98 ±0,40
через 6 міс.	35,72 ±5,91	2,15 ±0,39	1,74 ±0,20	2,01 ±0,40
через 1 рік	45,49 ±6,21	2,74 ±0,41	2,29 ±0,30	2,19 ±0,50
через 2 роки	46,53 ±7,21	2,82 ±0,40	2,34 ±0,30	2,28 ±0,35

П р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Після проведення першого лікувально-профілактичного курсу індекс РМА% зменшився в 8,2 рази і залишався практично на цьому рівні протягом року спостережень. При цьому профілактичний ефект за 6 місяців склав 87,3%, а за рік - 86,45%. У групі порівняння індекс РМА% після лікування зменшився на 25,9%, але через 6 місяців погіршився на 19,6% і профілактичний ефект становив лише 11,4%. За рік спостережень індекс РМА в групі порівняння погіршився (табл. 6.1).

Індекс кровоточивості в основній групі пацієнтів після першого курсу профілактики зменшився більш ніж в 3 рази, в той час як в групі порівняння - лише у 1,5 рази. В основній групі пацієнтів індекс кровоточивості протягом року спостережень достовірно не змінювався, а в групі порівняння через рік спостережень він був в 1,42 рази вище, ніж в початковому стані. Профілактичний ефект запропонованого профілактичного комплексу в основній групі склав за рік щодо вихідного стану 59,6%.

Показник проби Шиллера-Писарева (Ш-П) після першого курсу лікування знизився в 9,6 рази і практично не змінився протягом року спостережень. Профілактичний ефект при цьому склав 88%. У той же час в

групі порівняння індекс Ш-П після першого курсу лікування зменшився на 21,7%, а потім зростав і через рік перевищував вихідне значення в 1,13 рази.

Глибина пародонтальної кишені в середньому по основній групі за рік спостережень практично не змінилася, а в групі порівняння недостоєрно збільшилася.

Результати оцінки стану твердих тканин зубів та рівня гігієни порожнини рота в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Стан твердих тканин зубів і гігієни порожнини рота у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом і метаболічним синдромом в процесі використання лікувально-профілактичного комплексу, $M \pm m$

Показники Сроки	КПВз, бали	Silness- Loe, бали	Stallard, бали	З.камінь, бали	Стан гігієни порожнини рота (%)			
					добр.	задов.	незадов.	поганий
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Основна група, n=28								
до лікування	13,89 $\pm 1,41$ p>0,1	1,54 $\pm 0,19$ p>0,1	1,91 $\pm 0,21$ p>0,1	1,96 $\pm 0,31$ p>0,1	17,9	28,6	46,4	7,1
після лікування	13,89 $\pm 1,35$ p>0,1	0,5 $\pm 0,08$ p<0,01	0,6 $\pm 0,08$ p<0,01	1,2 $\pm 0,16$ p>0,1	25	67,9	7,1	-
через 6 міс.	15,1 $\pm 1,71$ p>0,1	0,52 $\pm 0,07$ p<0,001	0,69 $\pm 0,09$ p<0,001	1,49 $\pm 0,19$ p>0,1	25	64,3	10,7	-
через 1 рік	16,0 $\pm 1,85$ p>0,1	0,59 $\pm 0,08$ p<0,001	0,72 $\pm 0,09$ p<0,001	1,67 $\pm 0,17$ p>0,1	25,4	62,6	12	-
через 2 роки	16,8 $\pm 1,90$	0,63 $\pm 0,07$	0,80 $\pm 0,10$	1,76 $\pm 0,18$	23,2	63,8	13	-

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Група порівняння, n=25								
до лікування	14,82 ±1,70	1,58 ±0,21	1,89 ±0,23	2,01 ±0,29	16	28	48	8
після лікування	14,82 ±1,65	0,92 ±0,02	1,24 ±0,15	1,29 ±0,16	20	48	32	-
через 6 міс.	16,48 ±1,90	1,31 ±0,15	1,86 ±0,21	1,91 ±0,30	16	48	36	-
через 1 рік	17,3 ±1,99	1,72 ±0,20	2,17 ±0,25	2,12 ±0,30	16	48	36	-
через 2 роки	18,1 ±1,90	1,83 ±0,19	2,61 ±0,23	2,35 ±0,30	14	52	38	-

П р и м і т к а : р – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

наведених даних видно, що в основній групі пацієнтів приріст карієсу за індексом КПВз склав 2,1 зуба, в той час, як в групі порівняння приріст склав 2,48 зуба, а редукція карієсу зубів за рік спостережень склала 18,1%.

Індекс гігієни порожнини рота Silness-Loe після першого проведеного курсу лікування знизився більш ніж 3 рази і залишався на цьому рівні через 6 місяців і через рік спостережень. При цьому профілактичний ефект склав 61,7%. У групі порівняння після першого курсу лікування індекс S-L зменшився в 1,72 рази, але в подальшому весь час збільшувався і через рік був в 1,1 рази більше ніж у вихідному стані.

Індекс гігієни Stallard в основній групі за рік спостережень зменшився в 1,39 раз і профілактичний ефект склав 62,3%. У той же час в групі порівняння через рік спостережень він був в 1,15 рази більше ніж в початковому стані.

Індекс зубного каменю в основній групі пацієнтів після лікування знизився на 38,7%, але через 6 місяців збільшився на 24%. Профілактичний ефект за 6 місяців спостережень склав 23,9%, а за рік - 15%. У той же час в групі порівняння після лікування індекс зубного каменю зменшився на 35,8%, але через 6 місяців - збільшився на 48%. За 6 місяців від вихідного

стану профілактичний ефект склав близько 5%, а за рік - був відсутній, збільшившись щодо вихідного значення на 5%.

основній групі кількість пацієнтів з доброю гігієною порожнини рота збільшилася на 3,5%, в той час як в групі порівняння воно не змінилося. Кількість пацієнтів з задовільним рівнем гігієни збільшилася в основній групі на 47,4%, а в групі порівняння - лише на 20%, тобто в 2 рази менше, ніж в основній групі. Крім того, в основній групі кількість пацієнтів з незадовільною гігієною порожнини рота зменшилася на 34%, а в групі порівняння - на 12%. За рік спостережень після базової терапії (в обох групах) і лікувально-профілактичних курсів в основній групі пацієнти з поганою гігієною порожнини рота були відсутні (табл. 6.2).

Слід зазначити, що дія запропонованого лікувально-профілактичного комплексу було направлено, як на профілактику ускладнень захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ХГП, так і на профілактику ускладнень та запобігання розвитку МС.

6.2 Біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з метаболічним синдромом в процесі профілактики і лікування тканин пародонту

Загальновідомий взаємозв'язок рівня здоров'я людини з біохімічним статусом ротової рідини. До найбільш значущих біохімічних характеристик ротової рідини слід віднести вміст у ній тригліцеридів, холестерину, глюкози, а також активність ряду ферментів [10, 66, 88, 161, 301, 333]. Порушення, які є складовими МС, лежать в основі механізму розвитку багатьох патологічних процесів в організмі. Органи і тканини порожнини рота, зокрема пародонт, також залучаються до патологічного процесу при цьому. Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як вік хворих, ступінь тяжкості захворювань, що проводиться терапія [195, 208, 223, 295]. Однак багато питань, пов'язаних з біохімічним складом ротової рідини пацієнтів при метаболічному синдромі,

залишаються відкритими. Тому метою даного дослідження було вивчення біохімічних показників ротової рідини пацієнтів в процесі профілактики і лікування генералізованого пародонтиту на фоні метаболічного синдрому.

Отримані результати дослідження ротової рідини пацієнтів з ХГП і МС проведені на різних етапах лікувально-профілактичних заходів наведені в таблицях 6.3 і 6.4.

Таблиця 6.3

Вміст тригліцеридів, холестерину та глюкози в ротовій рідині пацієнтів при генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому в процесі лікування, $M \pm m$

Терміни дослідж. Групи	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Вміст тригліцеридів, ммоль/л (норма $0,08 \pm 0,01$)				
Порівняння	$0,19 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$0,15 \pm 0,02$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	$0,17 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	$0,22 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
Основна	$0,23 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$0,18 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	$0,13 \pm 0,02$ $p < 0,05$ $p_1 = 0,012$ $p_2 > 0,1$	$0,11 \pm 0,01$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,005$ $p_2 < 0,01$
Вміст холестерину, ммоль/л (норма $0,20 \pm 0,02$)				
Порівняння	$0,31 \pm 0,04$ $p < 0,01$	$0,26 \pm 0,02$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$	$0,29 \pm 0,05$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	$0,27 \pm 0,03$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$
Основна	$0,28 \pm 0,03$ $p < 0,05$ $p_2 > 0,1$	$0,30 \pm 0,04$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	$0,17 \pm 0,02$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	$0,19 \pm 0,02$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Вміст глюкози, ммоль/л (норма $0,37 \pm 0,04$)				
Порівняння	$0,85 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$1,06 \pm 0,14$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	$0,94 \pm 0,11$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	$1,13 \pm 0,20$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
Основна	$1,17 \pm 0,12$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$0,87 \pm 0,09$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	$0,62 \pm 0,10$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	$0,51 \pm 0,09$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей від норми; p_1 – показник достовірності відмінностей від вихідного рівня; p_2 – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Як видно, при ХГП з МС, в ротовій рідині пацієнтів було підвищений вміст тригліцеридів майже в 3 рази, холестерину - в 1,5 рази і глюкози - в 2,7 рази (табл.6.3). В даному випадку важливе значення для тканин пародонта має високий рівень глюкози, надлишкові кількості якої як в крові, так і в ротовій рідині є наслідком порушень при метаболічному синдромі. Глюкоза порожнини рота є ідеальним субстратом для розмноження пародонтогенної мікробіоти, що ускладнює перебіг стоматологічної патології.

Проведення санації порожнини рота і професійної гігієни у пацієнтів групи порівняння не істотно впливало на досліджувані показники. Рівні тригліцеридів, холестерину і глюкози зберігалися достовірно високими в порівнянні з нормою протягом усього дослідження (табл. 6.3).

Додаткове призначення пацієнтам запропонованого профілактичного комплексу помітно не вплинуло через 1 місяць на досліджувані показники рівня тригліцеридів, холестерину та глюкози в ротовій рідині. Тільки через 6 місяців під впливом лікувально-профілактичного комплексу в ротовій рідині пацієнтів основної групи було зареєстровано достовірне зниження тригліцеридів ($p_1 = 0,012$), холестерину ($p_1 < 0,01$) і глюкози ($p_1 < 0,01$). При цьому рівень тригліцеридів і глюкози все ж перевищував нормальні значення ($p < 0,05$), а вміст холестерину - відповідав нормі ($p > 0,1$) (табл. 6.3).

Проведення аналізу ротової рідини пацієнтів основної групи через 12 місяців показало подальшу нормалізацію всіх досліджуваних показників: тригліцеридів, холестерину і глюкози ($p > 0,1$).

Таким чином, приведені в таблиці 6.3 дані демонструють високу ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу щодо порушених рівнів тригліцеридів, холестерину та глюкози в ротовій рідині пацієнтів з МС.

таблиці 6.4 узагальнені результати дослідження в ротовій рідині спостережуваних пацієнтів активності уреаз (ферменту, що виробляється умовно-патогенної і патогенної мікрофлорою), лізоциму (основного фактора

антимікробного захисту порожнини рота), еластази (нейтрофільного походження, що вказує на ступінь запалення) і ступеня дисбіозу.

На початковому етапі в ротовій рідині всіх пацієнтів активність уреазі значно була підвищена в порівнянні з нормою (в 4,5 рази), що говорить про підвищену контамінацію в порожнині рота умовно-патогенної і патогенної мікрофлори. Аналіз ротової рідини через 1 місяць показав приблизно однакове зниження активності уреазі (в середньому в 2,3 рази), як після базового стоматологічного лікування в групі порівняння, так і після 1 курсу комплексу вітамінів і адаптогенів. На нашу думку, однакове зменшення обсіменіння порожнини рота спостережуваних пацієнтів патогенними бактеріями на цьому етапі пов'язано з антимікробним ефектом санації при базовому стоматологічному лікуванні.

Біохімічний аналіз ротової рідини на наступних етапах через 6 і 12 місяців виявив збільшення активності уреазі в ротовій рідині групи порівняння до вихідного рівня, що свідчить про необхідність застосування додаткових лікувально-профілактичних заходів при пародонтиті на тлі метаболічного синдрому. На підтвердження цього встановлено, що пропонуваній лікувально-профілактичний комплекс препаратів загального та місцевого застосування сприяв зниженню цього показника в ротовій рідині пацієнтів основної групи до нормального рівня. При цьому активність уреазі в ротовій рідині пацієнтів основної групи була значно нижче вихідної, а також відповідних значень в групі порівняння ($p > 0,05$, $p_1 < 0,001$ и $p_2 < 0,001$, табл.6.4).

Таблиця 6.4

Активність ферментів у ротовій рідині пацієнтів при генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому в процесі лікування, $M \pm m$

Терміни дослідж. Групи	Вихідний	Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Активність уреазы, мк-кат/л (норма $0,085 \pm 0,011$)				
Порівняння	$0,35 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$0,16 \pm 0,02$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	$0,26 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	$0,29 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
Основна	$0,41 \pm 0,06$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$0,18 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$0,094 \pm 0,01$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,105 \pm 0,01$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Активність лізоциму, ед/л (норма 156 ± 18)				
Порівняння	68 ± 10 $p < 0,005$	87 ± 9 $p < 0,005$ $p_1 > 0,1$	75 ± 9 $p < 0,005$ $p_1 > 0,1$	83 ± 12 $p < 0,005$ $p_1 > 0,1$
Основна	74 ± 9 $p < 0,005$ $p_2 > 0,1$	92 ± 13 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	121 ± 14 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	117 ± 15 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Індекс СД (норма $1,00 \pm 0,03$)				
Порівняння	$9,36 \pm 0,87$ $p < 0,001$	$3,36 \pm 0,45$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$6,38 \pm 0,85$ $p < 0,001$ $p_1 = 0,012$	$6,43 \pm 0,74$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Основна	$10,25 \pm 1,32$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$3,20 \pm 0,38$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$1,42 \pm 0,19$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$1,65 \pm 0,18$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Активність еластази , мк-кат/л (норма $0,67 \pm 0,09$)				
Порівняння	$3,84 \pm 0,51$ $p < 0,001$	$1,72 \pm 0,23$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	$3,45 \pm 0,41$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	$2,96 \pm 0,39$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
Основна	$4,27 \pm 0,45$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$1,06 \pm 0,21$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$0,82 \pm 0,10$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,91 \pm 0,12$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

р и м і т к а . р – показник достовірності відмінностей від норми; p_1 – показник достовірності відмінностей від вихідного рівня; p_2 – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Метаболічні порушення у спостережуваних пацієнтів негативно відбиваються на антимікробному захисті порожнини рота, про що свідчить низький вихідний рівень активності лізоциму в їх ротовій рідині. Проведення стоматологічного лікування у пацієнтів групи порівняння не викликало істотних змін в антимікробній активності порожнини рота за весь період спостереження. У ротовій рідині пацієнтів основної групи, яким додатково призначали запропонований комплекс препаратів, активність лізоциму через 1 місяць також достовірно не змінилася. Однак дослідження, проведене через 6 місяців, показало підвищення активності лізоциму в ротовій рідині пацієнтів основної групи на 63,5% ($p_1 < 0,05$), наближаючись до нормального рівня. Активність основного антимікробної ферменту в порожнині рота пацієнтів основної групи через 12 місяців була стабільно високою ($p > 0,1$, $p_1 < 0,05$ и $p_2 < 0,05$, табл. 6.4).

Проведений аналіз ротової рідини на активність лізоциму свідчить про виражену здатність пропонованого лікувально-профілактичного комплексу підвищувати антимікробну активність, а значить і рівень неспецифічної резистентності, в порожнині рота пацієнтів з пародонтитом, що протікає на тлі метаболічного синдрому.

Розрахунковий показник СД більш наочно відображає порушення в системі «антимікробний захист і патогенна мікробіота» ротової порожнини (табл.6.4). Беручи значення СД за 1 в нормі, потрібно відзначити, що у спостережуваних пацієнтів з пародонтитом на тлі метаболічного синдрому цей показник перевищував його більш ніж в 9 разів.

Проведення базової терапії в групі порівняння знизило СД в порожнині рота в 2,8 рази. В основній групі, що приймала додатково лікувально-профілактичні препарати, СД через місяць знизився приблизно в такій же мірі. Через 6 місяців досліджуваний індекс в порожнині рота групи порівняння знову збільшився, хоча і був нижче вихідного рівня ($p_1 = 0,012$), на якому зберігся до кінця спостереження ($p < 0,001$ и $p_1 < 0,05$).

основній групі пацієнтів з МС, які отримували регулярні курси адаптогенів, мінералів і вітамінів, СД через 6 і 12 місяців був істотно нижче вихідних значень (в 6,7 рази; $p_1 < 0,001$) і перевищував нормальний рівень в 1,42 і 1,65 раз відповідно ($p < 0,05$, табл. 6.4).

Таким чином, дослідження активності ферментів, що характеризують ступінь антимікробного захисту і рівень бактеріальної контамінації в порожнині рота, показало необхідність додаткового проведення коригуючої профілактики пародонтиту на фоні метаболічного синдрому. Використання пропонованого комплексу адаптогенів, мінералів і вітамінів з поєднаним місцевим використанням гелю «Квертулін» призводить до стабільного підвищення активності лізоциму і одночасного зниження активності уреаз, нормалізації ступеня дисбіозу в порожнині рота спостережуваних пацієнтів.

Основним джерелом еластази в ротовій порожнині є сегментоядерні нейтрофіли, тому її активність вважають найважливішим маркером запалення. Результати дослідження цього ферменту (табл. 6.4) свідчать про надзвичайно високий ступінь запалення в порожнині рота пацієнтів з пародонтитом на фоні метаболічного синдрому, оскільки на першому етапі дослідження активність еластази в їх ротовій рідині перевищувала нормальний рівень в середньому в 6 разів ($p < 0,001$).

Дослідження ротової рідини через 1 місяць показало, що проведення санації ротової порожнини в групі порівняння привело до зниження активності еластази на 55,2% ($p_1 < 0,05$), а в основній групі після додаткового призначення лікувально-профілактичного комплексу - на 75,2 % ($p_1 < 0,001$). Але, незважаючи на таке значне зменшення, активність еластази на цьому етапі в 1,6-2,6 рази все ж перевищувала норму.

Протизапальна ефективність лікування виявилася нетривалою і вже через 6 місяців цей маркер запалення в ротовій рідині пацієнтів групи порівняння підвищився до вихідного рівня ($p_1 > 0,1$), на якому зберігся через 12 місяців ($p < 0,001$, табл. 6.4).

При цьому додаткове призначення в основній групі пацієнтів комплексу системних препаратів призвело до подальшого і стабільного зниження активності еластази в ротовій рідині. Через 6 місяців в основній групі пацієнтів цей маркер запалення знизився ще більшою мірою і не відрізнявся від норми ($p > 0,1$). На заключному етапі дослідження через 12 місяців він був також достовірно нижче, як по відношенню до вихідних значень ($p_1 < 0,001$), так і по відношенню до відповідного рівня в групі порівняння ($p_2 < 0,001$).

6.3 Корекція функціонального стану прозапальних генів в тканинах ясен при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому

Основні механізми, що приводять до розвитку захворювань пародонту тісно пов'язані з динамікою імунних і запальних реакцій пародонту на патогенні мікроорганізми, присутні в порожнині рота. У відповідь на мікробну агресію активовані Th1 лімфоцити синтезують прозапальні цитокіни, включаючи IFN- γ і IL-6, які беруть участь в регуляції клітинного гуморальної відповіді на інфекцію. Ці ж цитокіни при певних умовах можуть сприяти розвитку хронічної інфекції при пародонтиті, особливо на фоні метаболічного синдрому (МС). Підвищення експресії прозапальних цитокінів IFN- γ і IL-6 може сприяти активації остеокластогенеза, руйнування міжклітинного матриксу за рахунок активації металлопротеиназ [258, 296, 154, 229, 339]. Регуляція експресії багатьох цитокінів пов'язана з метилюванням або деметилюванням промоторів цих генів.

Метою даного дослідження була оцінка рівня вмісту метильованої ДНК цитокінів IFN- γ і IL-6 в тканинах пародонта пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) і метаболічним синдромом ї.

Результати проведених досліджень вмісту в тканинах ясен пацієнтів з ХГП і МС метильованих ДНК генів IFN- γ і IL-6 в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Вміст метильованої ДНК генів IFN- γ і IL-6 у пацієнтів з хронічним пародонтитом на фоні метаболічного синдрому в процесі лікування,

M $\pm$ m, %

Назва	Вміст метильованої ДНК до лікування (n=14)	Вміст метильованої ДНК після першого курсу лікувально-профілактичних заходів (n=14)
IFN- γ	45,7 $\pm$ 8,1	74,5 $\pm$ 9,4 p<0,05
IL-6	67,8 $\pm$ 10,6	76,2 $\pm$ 11,2 p>0,05

Примітка. p – показник достовірності відмінностей від вихідного стану

Як видно з таблиці 6.5, вміст метильованої ДНК промоторів прозапальних генів IFN- γ і IL-6 в тканинах ясен у пацієнтів з ХГП на фоні МС після проведеної терапії був вище, ніж в початковому стані. Причому для гена IFN- γ підвищення вмісту метильованої ДНК після лікування в тканинах ясен було достовірним. Вміст метильованої ДНК гена IL-6 в тканинах ясен пацієнтів з ХГП і МС після отримання лікувально-профілактичного комплексу збільшився в 1,12 рази, але був недостовірним для даної обмеженої кількості спостережень.

Виявлене нами гіперметилування промоторів прозапальних цитокінів після проведеної терапії хворих на пародонтит може призводити до зниження експресії цих цитокінів в осередку запалення. Механізм гіперметилування цих генів в результаті проведеної терапії точно невідомий, тому що може бути результатом багатовекторного впливу. Можна припустити, що гіперметилування прозапальних генів пов'язано з активацією

протизапальних цитокінів та активацією метилтрансферази пригнічують експресію генів IFN- γ і IL-6. Можливий і інший механізм пов'язаний активацією експресії некодуючих мікро-РНК, що активують активність метилтрансферази. Гіперметилування гена IL-6 після терапії може супроводжуватися зниженням його експресії у вогнищі запалення, зниженням тканинної деструкції, модульованої IL-6, яка реалізується через продукцію металопротеїназ, активацію Т-клітин. Слід зазначити взаємозв'язок між підвищенням експресії IL-6, метилуванням промотора IL-6 і розвитком ожиріння [296]. Тому гіперметилування промотора IL-6 і зниження його експресії може супроводжуватися втратою жирової маси. Підвищена експресія IFN- γ обумовлена гіпометилуванням промотора цього гена, може сприяти активації макрофагів і нейтрофілів у вогнищі запалення і розвитку пошкодження пародонта. Крім того, підвищена експресія IFN- γ може пригнічувати функції гена SIRT1, який є одним з головних регуляторів клітинного метаболізму і витрати енергії. Таким чином, гіперметилування промотора гена IFN- γ , яке було виявлено в результаті проведеної терапії, сприяє оптимізації провоспалительної дії цього цитокіну, сприяє зменшенню запальних реакцій в тканинах пародонта і може впливати на регулювання метаболізму та енергетичного балансу клітин.

6.4 Біофізичні показники ефективності лікувально-профілактичного комплексу при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому

6.4.1 Показники жирової маси тіла при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому

Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як порушення жирового і вуглеводного

обміну, судинних порушень, які є основними складовими МС [195, 208, 223, 295]. Визначення основних показників жирової маси в організмі дозволяє оцінити ризик розвитку та прогресування МС [87], а також скорегувати лікування і профілактику ускладнень при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні МС.

Метою даного дослідження було визначення основних показників жирової маси тіла пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом і метаболічним синдромом.

Результати проведених досліджень основних показників жирового обміну в організмі пацієнтів наведені в таблиці 6.6 у вигляді усередненого відсоткового відхилення показника від норми, розрахованої комп'ютерною програмою для кожного конкретного пацієнта за середньостатистичними показниками з урахуванням віку, ваги, зросту і питомої основного обміну.

При цьому у зв'язку з обмеженою кількістю обстежуваних, для зменшення похибки результатів були відібрані пацієнти з близькими відхиленнями показників від норми у кожного.

Таблиця 6.6

Усереднене за групою відсоткове відхилення від норми показників жирового обміну у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом і метаболічним синдромом, Δ %

Терміни спостереж. Показники	Вихідний стан		Через 1 рік спостереження	
	Група порівняння, n=17	Основна група, n=21	Група порівняння, n=16	Основна група, n=20
1	2	3	4	5
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	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, $\text{кг}/\text{м}^2$	135 ± 5	133 ± 5 $p > 0,1$	135 ± 4	126 ± 3 $p < 0,1$

Продовження таблиці 6.6

1	2	3	4	5
Відсоток жирової маси, %	69,5±2	68,8±2 p>0,1	71±2	63±2 p<0,01
Рівень вісцерального жиру, відн.од.	13,1±0,9	13,5±1,0 p>0,1	13,3±0,9	11,1±0,9 p<0,1

р и м і т к а . р - показник достовірності відмінностей від групи порівняння;

рівень вісцерального жиру: норма - 1-9, високий - 10-14, дуже високий - 15-30 [17].

Індекс маси тіла (ІМТ) відображає співвідношення ваги і росту. Як видно з таблиці 6.6 в початковому стані у пацієнтів з діагнозом ХГП і МС основної групи і групи порівняння ІМТ значно перевищував норму. Через 1 рік спостережень в групі порівняння цей показник практично не змінився (перевищення норми збільшилася на 1%), в той час як в основній групі спостерігалось його зниження (перевищення норми зменшилася на 7%). Високі значення ІМТ зазвичай асоційовані з підвищеним ризиком серцево-судинних і онкологічних захворювань.

Шкала значень жирової маси дає можливість кількісно оцінити ступінь надлишку або нестачі жирової маси. Надлишок жирової маси призводить до порушення обміну речовин, цукрового діабету, МС, артеріальної гіпертонії, порушення роботи залоз внутрішньої, зовнішньої та змішаної секреції. Перевищення в порівнянні з нормою жирової маси у пацієнтів з ХГП і МС групи порівняння за рік спостереження збільшилася в середньому на 3,2%. В основній групі, що отримувала ЛПК, його перевищення норми знизилось в середньому на 12,6%.

Індекс жирової маси тіла, що є відношенням жирової маси тіла до площі тіла, дозволяє оцінити ризик виникнення МС і нутритивний статус пацієнта. Перевищення норми індексу жирової маси тіла в середньому по основній групі пацієнтів за рік спостережень знизилось на 7% в той час як в групі порівняння воно не змінилось.

Шкала відсотка жирової маси (% ЖМТ) дозволяє діагностувати недостатнє, надлишкове жировідкладення і ожиріння. Відсоток жирової маси

використовується для діагностики абдомінального ожиріння (вісцеральний жир) і оцінки ризику розвитку метаболічного синдрому [378]. Вважається, що ризик метаболічного синдрому підвищений, якщо відсоток жирової маси перевищує норму. При значному перевищенні норми % ЖМТ ризик метаболічного синдрому прийнято характеризувати як високий. У всіх пацієнтів з діагнозом ХГП і МС, які брали участь в дослідженні, процентний вміст жиру в середньому значно перевищувало норму і зменшилася в середньому на 8% через рік тільки в основній групі, що отримувала ЛПК (табл. 6.6).

Вісцеральний жир розташовується навколо життєво важливих органів таких як печінка, нирки, шлунок. Потрапляючи в кров при його надлишку, він призводить до збільшення вмісту холестерину, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ), закупорювання судин, атеросклерозу, збою гормонального фону і різних порушень метаболічних реакцій, в тому числі в порожнині рота. Оцінка змісту вісцерального жиру, проведена за допомогою приладу OMRON BF511 з виміру електричного імпедансу з урахуванням еквівалентної електричної схеми паралельного з'єднання вісцерального і підшкірного жиру, також показала перевищення абдомінального ожиріння у більшості пацієнтів з ХГП і МС. Застосування запропонованого ЛПК призвело в середньому по групі до деякого зниження рівня вісцерального жиру, в той час як в групі порівняння позитивної зміни не спостерігалось (табл.6.6).

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів з ХГП на фоні МС спостерігалось значне перевищення норми показників жирового обміну ускладнюючих профілактику і лікування патології тканин пародонта. Застосування 2 рази на рік запропонованого ЛПК призвело у них до певної нормалізації показників жирової маси.

6.4.2 Денситометричні показники якості кістки при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому

Метою даного дослідження було вивчення по п'яткової кістки пацієнтів денситометричних показників якості кісткової тканини при поєднанні хронічного генералізованого пародонтиту та метаболічного синдрому в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Порушення в організмі при МС і ХГП обмінних процесів, мікросудинні макросудинні ускладнення при цьому сприяють порушенню і кісткового метаболізму [198, 300, 288]. Якість кісткової тканини визначається архітектонікою кістки, включаючи її геометрію (мікроархітектура і макроархітектура), властивостями матеріалу, включаючи мінералізацію його колагенові зв'язки, мікропошкодження і мікроструктурні розриви.

Швидкість поширення ультразвукової хвилі (SOS) в кістці визначається в першу чергу щільністю кісткових тканин і їх мінералізацією. Широко смугове затухання ультразвукової хвилі (BUA) визначається в першу чергу розсіюванням і відображенням хвилі в п'ятковій кістці, пов'язаних з її структурою та архітектонікою. В повноцінній кістці більш високочастотні коливання ультразвуку загасають сильніше, ніж низькочастотні коливання, так як довжина хвилі їх наближається до розмірів існуючих структурних параметрів кістки, і вони сильніше розсіюються і відображаються, ніж більш довгохвильові низькочастотні хвилі, здатні за рахунок дифракції огинати кісткові трабекули.

Результати проведеного дослідження основних денситометричних показників якості кістки у пацієнтів, які брали участь в цьому дослідженні, і їх зміна під дією лікувально-профілактичного комплексу наведені в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

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

Терміни спостер.	Вихідний 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 $\pm$ 12,5	1535,2 $\pm$ 9,3 p>0,1	1540,5 $\pm$ 11,3	1559 $\pm$ 8,1 p=0,08	1563,4 $\pm$ 10,3
BUA, дБ/МГц	28,5 $\pm$ 3,1	29,2 $\pm$ 3,2 p>0,1	27,9 $\pm$ 4,1	41,7 $\pm$ 3,5 p=0,01	55,2 $\pm$ 4,1
BQI, ум. од.	66,4 $\pm$ 4,9	65,8 $\pm$ 5,3 p>0,1	68,3 $\pm$ 5,1	84,5 $\pm$ 5,7 p<0,05	97,7 $\pm$ 5,9

П р и м і т к а . p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів з ХГП і МС швидкість ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці всього на 1,8% нижче середньостатистичної норми (табл. 6.7). Це свідчить про те, що поєднана патологія ХГП і МС несуттєво вплинула на загальну мінералізацію кісткових тканин наших пацієнтів. Проведені 2 рази на рік в основній групі комплексні лікувально-профілактичні заходи за 1 рік збільшили величину SOS в основній групі пацієнтів на 1,5%.

той же час показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці на різних частотах (BUA) пацієнтів з ХГП і МС, що характеризує архітектоніку кістки, виявився нижчим за норму на 47% (табл. 6.7), що свідчить про значні зміни при цьому в структурі кісткових тканин, пов'язаних остеопенією та остеопорозом. Ці процеси призводять до збільшення відстані між трабекулами кістки, зменшення їх по товщині, що призводить в свою чергу до збільшення розсіювання і відбиття поширюються в кістки низькочастотних ультразвукових хвиль (зменшується явище огинання

хвилею трабекул за рахунок явища дифракції). 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 в році призвело до збільшення за рік спостережень в основній групі пацієнтів індексу BUA в 1,42 рази (на 22,7%), що свідчить про певне поліпшення структури кісткових тканин.

Індекс якості кістки BQI є похідною величиною від SOS і BUA, розраховується запрограмованим мікропроцесором і являє собою інтегральну характеристику якості кістки. У початковому стані у пацієнтів з ХГП і МС індекс BQI був на 33% нижче норми, а в результаті лікувально-профілактичних заходів він збільшився в основній групі пацієнтів за рік спостережень на 19,5%. Зрозуміло, що збільшення індексу BQI визначалося в першу чергу збільшенням при цьому індексу BUA, тобто поліпшенням архітектоніки кістки.

Оцінка денситометричних показників кісткових тканин пацієнтів з ХГП і МС свідчить про те, що патологія ХГП і МС зробила істотний вплив в першу чергу на структуру кісткової тканини, її архітектоніку.

6.4.3 Стан функціональних реакцій в тканинах пародонта при хронічному генералізованому пародонтиті і метаболічному синдромі в процесі лікувально-профілактичних заходів

Оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла і бар'єрного захисту тканин ясен при поєднанні хронічного генералізованого пародонтиту МС дозволяє оцінити ризик розвитку та прогресування патології, а також оптимізувати лікування і профілактику ускладнень при даній поєднаній патології.

Метою даного дослідження було визначення функціонального стану мікрокапілярного русла тканин пародонта і бар'єрного захисту ясен при поєднанні ХГП і МС на різних етапах лікувально-профілактичних заходів.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що більшості пацієнтів з ХГП і МС спостерігалось під дією регламентованої жувального навантаження (ЖН) спазмування капілярів ясен (замість розширення), тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зміна колірних характеристик ясен (зменшення її колірних координат x , y , z) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Усереднені по групі колірні координати x , y , z ясен до і після жувального навантаження у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом і метаболічним синдромом в початковому стані і через 6 місяців, $M \pm m$

Групи		Група порівняння $n=20$	Основна група $n=25$
Вихідний стан			
До ЖН	x	$17,1 \pm 0,9$	$17,3 \pm 0,8$, $p > 0,1$
	y	$15,8 \pm 0,9$	$16,0 \pm 0,9$, $p > 0,1$
	z	$16,1 \pm 0,8$	$16,3 \pm 0,8$, $p > 0,1$
Після ЖН	x	$11,7 \pm 0,6$	$11,5 \pm 0,7$, $p > 0,1$
	y	$9,6 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,6$, $p > 0,1$
	z	$8,2 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,6$, $p > 0,1$
Через 6 місяців			
До ЖН	x	$16,9 \pm 0,9$	$15,9 \pm 0,7$, $p > 0,1$
	y	$15,5 \pm 0,9$	$13,3 \pm 0,7$, $p > 0,1$
	z	$15,8 \pm 0,8$	$13,4 \pm 0,6$, $p < 0,05$
Після ЖН	x	$11,3 \pm 0,7$	$16,9 \pm 0,7$, $p < 0,001$
	y	$9,2 \pm 0,7$	$14,8 \pm 0,8$, $p < 0,001$
	z	$8,4 \pm 0,7$	$15,0 \pm 0,7$, $p < 0,001$

Примітка. p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Крім того, у пацієнтів з ХГП і МС спостерігалось досить сильне забарвлення ясен в короткохвильовій (460 нм) і довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрного системи гіалуронова

кислота - гіалуронідаза і наявності резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Відносні зміни коефіцієнта відбиття світла ясен під дією розчину Ш-П у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом і метаболічним синдромом в початковому стані і через 6 місяців, %

Довжина хвилі \ Групи	Група порівняння n=20	Основна група n=25
Вихідний стан		
460 нм	61±4	64±4 p>0,1
660 нм	71±6	72±5 p>0,1
Через 6 місяців		
460 нм	62±4	85±5 p<0,01
660 нм	69±3	91±6 p<0,01

р и м і т к а : р - показник достовірності відмінностей від групи порівняння; коефіцієнт відбиття світла яснами до фарбування - 100%.

Наведені в таблиці 6.8 усереднені по групі колірні координати ясен у пацієнтів з ХГП і МС до і після регламентованої фізіологічної ЖН через 6 місяців свідчать про те, що в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів реакція мікрокапілярів на ЖН змінилася. При цьому у них практично зникло спазмування капілярів при навантаженні і спостерігалось збільшення кровотоку в них, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію на жувальне навантаження.

Результати досліджень, наведені в таблиці 6.9, свідчать про те, що під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Шиллера-Писарева зменшилася як в області хвиль 460 нм, що характеризує зменшення проникності ясен для барвника, так і в області 660 нм, що

характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в ній [92].

Таким чином застосування два рази на рік запропонованого ЛПК призвело у пацієнтів з ХГП і МС до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен порушеного в початковому стані, до зниження ступеня запальних процесів в ній.

6.4.4 Стан орального галітозу у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом і метаболічним синдромом в процесі лікувально-профілактичних заходів

Неприємний запах у роті при галітозі обумовлений в основному наявністю сірководню, метилмеркаптана 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 високим рівнем рН ротової рідини. Рівень ЛСС має достовірний зв'язок з рівнем гігієни порожнини рота і метаболічними процесами в організмі. Крім того, оральний галітоз може формуватися при гіпосалівації і ксеростомії. ЛСС створюють у роті не тільки неприємний запах і смак, але і є токсичними для тканин пародонта, твердих тканин зубів і всього організму [2, 42, 106].

Результати оцінки впливу запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на галітоз у пацієнтів основної групи і групи порівняння з ХГП і МС наведені на малюнку 6.1. Видно, що в початковому стані у пацієнтів основної групи і групи порівняння кількість летючих сірчистих сполук перевищувало норму (75 - верхня межа норми).

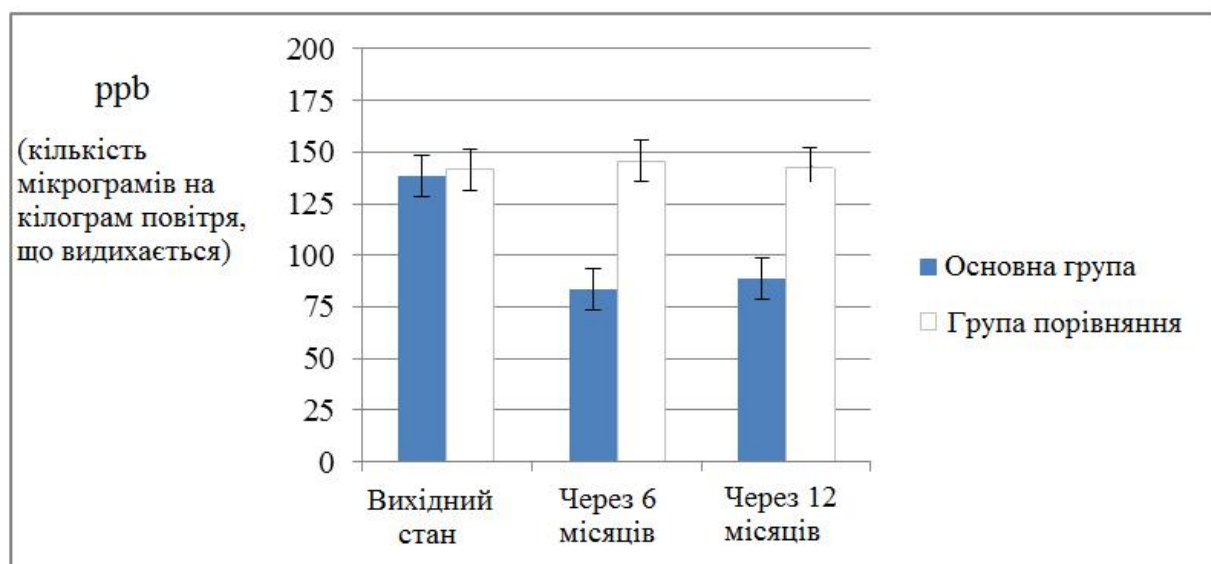


Рис. 6.1. Кількість легких сірчастих сполук в порожнині рота у пацієнтів з ХГП і МС в процесі лікувально-профілактичних заходів при ХГП і МС.

Однак, в основній групі пацієнтів вже через 6 місяців показники галітозу зменшилися в 1,87 рази ($p < 0,001$) і залишалися на цьому рівні протягом року спостережень. У той же час в групі порівняння показники галітоза змінювалися недостовірно, залишаючись на високому рівні.

Отримані результати корелюють з результатами біохімічних показників ротової рідини, бо свідчить про зменшення під дією лікувально-профілактичних заходів специфічної мікрофлори в порожнині рота.

Висновки до розділу 6:

Проведення лікувально-профілактичних заходів пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому показало досить високу, враховуючи вік пацієнтів, клінічну ефективність запропонованого комплексу, що включав препарати антибактеріальної і протизапальної дії, що знижують холестерин, зменшують проникність судин, нормалізують обмін речовин, циркуляцію крові і жировий обмін, підсилюють імунітет і резистентність організму. При цьому істотно покращилися індекси

РМА%, Шиллера-Писарева, кровоточивості, стан гігієни порожнини рота, а карієспрофілактична ефективність склала 18,1% за рік спостережень.

– Проведені біохімічні дослідження ротової рідини спостережуваних пацієнтів на генералізований пародонтит показали недостатність базової терапії при лікуванні і профілактиці ускладнень захворювань тканин пародонта на тлі МС, а також підтвердили встановлену нами раніше в експерименті високу ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу. Регулярний 2 рази на рік прийом препаратів комплексу дозволив нормалізувати вміст тригліцеридів, холестерину та глюкози в ротовій рідині пацієнтів, підвищити антимікробну

активність і зменшити бактеріальну контамінацію і ступінь дисбіозу в порожнині рота.

Отримані результати свідчать про те, що за рахунок епігенетичних механізмів можна збільшити вміст метилірованої ДНК в тканинах ясен пацієнтів з ХГП і МС і оптимізувати експресію прозапальних дії цитокінів генів IFN- γ і IL-6, використовуючи запропонований лікувально-профілактичний комплекс. Результати епігенетичного дослідження узгоджуються з результатами клінічних спостережень, біохімічних і біофізичних досліджень ротової рідини, тканин пародонту, жирового і водного обміну в організмі цих пацієнтів.

Результати дослідження жирових показників організму свідчать про те, що у пацієнтів з ХГП на фоні МС спостерігалось значне перевищення норми показників жирового обміну ускладнюючих профілактику і лікування патології тканин пародонта. Застосування 2 рази на рік запропонованого ЛПК призвело у них до певної нормалізації показників жирової маси, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

Оцінка денситометричних показників кісткових тканин пацієнтів ХГП і МС свідчить про те, що при даній поєднаній патології зменшення мінеральної щільності кістки значно менше (SOS менше норми на 1,8%). У той же час сукупна патологія ХГП і МС зробила істотний вплив на структуру

п'яткової кістки, її архітекτονіку (індекс BUA виявився нижче на 47% в порівнянні з нормою) і, як наслідок, приводила до зменшення індексу якості кістки BQI на 33%. Проведена комплексна лікувально-профілактична терапія основній групі пацієнтів з ХГП і МС привела до незначного збільшення мінералізації кістки (індекс SOS збільшився на 1,5%), до істотного поліпшення структури кістки, її архітектоники (індекс BUA збільшився на 22,7%), і, як наслідок, до поліпшення якості кістки (індекс BQI збільшився на 19,5%).

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів з ХГП на фоні МС спостерігалися значні порушення у функціональному стані мікрокапілярного русла ясен, при яких під дією ЖН замість збільшення кровотоку в капілярах спостерігалось їх спазмування, а також знижений бар'єрний захист ясен, тобто підвищена її проникність для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів. Застосування два рази на рік запропонованого ЛПК призвело у них до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, до зниження ступеня запальних процесів в ній і як наслідок до поліпшення стоматологічного статусу пацієнтів.

Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік у пацієнтів з ХГП і МС призвело до зменшення продукції летючих сірчистих сполук в порожнині рота, тобто до поліпшення специфічної мікрофлори порожнини рота і білкового субстрату.

Матеріали розділу опубліковані за темою дисертації в списку праць у додатку (10, 17-20, 28).

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Обґрунтуванням мети роботи була висока поширеність і труднощі профілактики та лікування захворювань тканин пародонта при такій соматичній патології як метаболічний синдром, що відрізняється різними пусковими механізмами каскаду порушень (жирового і вуглеводного обміну, стану ендотелію судин). Розробка лікувально-профілактичних заходів при цьому вимагають вивчення генетичних передумов цих порушень (оцінка вродженого імунітету, запалення, стану остеогенеза), можливості епігенетичної корекції їх, 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 необхідно розробити ефективну, патогенетично обґрунтовану схему профілактики та лікування тканин пародонту на фоні метаболічного синдрому.

дослідженнях брало участь 98 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) та метаболічним синдромом (МС) м. Львова та м. Одеси 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 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, а так само стан галітозу в ротовій порожнині, загальних показників здоров'я (зріст, вага,

об'єм талії і стегон, тиск, спірометрія і динамометрія, біоімпедансний аналіз складу тіла).

поглиблених дослідженнях брало участь 53 відібраних пацієнта із ХГП I-II ступеня тяжкості і з діагнозом МС, з порушенням, в основному, жирового обміну і стану ендотелію судин, в процесі 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 запропонований лікувально-профілактичний комплекс.

При обстеженнях пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта і МС для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПВз, КПВп та їх структуру. 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 пародонтальної кишені 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. 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 (щури-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), Felicit (Україна), Biolatest (Чехія) наступні біохімічні показники: вміст тригліцеридів, загального холестерину (ХС), ХС в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ), глюкози, сечової кислоти, фосфору, магнію, сіалових кислот, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної і кислої фосфатаз. Рівень процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) тіобарбітуровим методом. Стан фізіологічної антиоксидантної системи (ФАС) оцінювали за активністю глутатіон-пероксидази (ГПО) і каталази. Активність еластази визначали методом.

На другому етапі експерименту на фоні високожирової та вуглеводної моделі МС, описаної вище, було проведено дослідження впливу вітамінно-мінерального комплексу «Сірка актив» на тканини пародоноту 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), також глутатіон-пероксидази (ГПО), каталази, кислої фосфатази (КФ) і вміст малонового діальдегіду (МДА). У кістковій тканині альвеолярного відростка визначали вміст кальцію, фосфору, глікозаміногліканів і оксипроліну. 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

гідрофільні антиоксиданти). Об'єктами біохімічних досліджень були сироватка крові, печінка, СОПР та кістка альвеолярного відростка тварин. Рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом ацілгідроперекисей (АГП), сумарною фракцією ліпопротеїдів (ЛП) і малонового діальдегіду (МДА). Оцінювали також активність таких антиоксидантних ферментів, як глутатіон-редуктаза (ГР) і глутатіон-пероксидаза (ГПО).

На четвертому етапі експерименту при перевірці ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу при більш жорсткій моделі МС було використано 24 самки щурів лінії Вістар 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 21мг/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 за методом Ніколаєвої Г.В., 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. У сироватці крові визначали рівень тригліцеридів, загального холестерину, малонового діальдегіду (МДА), активність лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, уреаз, лізоциму, каталази і еластази. У гомогенатах печінки (50 мг / мл 0,05 М трис-НСІ рН 7,6) аналізували рівень тригліцеридів, загального холестерину, малонового

діальдегіду, активність лужної фосфатази, уреаз, лізоциму, каталази та еластази. У гомогенатах ясен щурів (20 мг/кг 0,05 М трис-НСІ рН 7,6) проводили визначення вмісту малонового діальдегіду і гіалуронової кислоти, а також активності уреаз, лізоциму, каталази і еластази.

При морфологічних дослідженнях оцінювалися структурні зміни в пульпі зубів, кісткової тканини 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, активність уреаз, лізоциму, індекс ступеня дисбіозу (СД) та активність еластази.

Алельні варіанти генів [PPARGC1A (Gly482Ser, A / G), PPARD (T294C), PPAR γ (Pro12Ala), PAI (5G / 4G), LPL Ser447Ter C / G, FTO (T / A) SNP rs9939609] пацієнтів з ХГП і МС оцінювалися методом алель специфічною полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) на клітинах букального епітелію. Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох епендорфах для нормального і мутантного варіанту гена в 20 мкл буферного розчину (фірма «Літех», Росія) та 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (фірма «Літех», 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 оцінювалися 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

запропонованого 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: $95^{\circ}\text{C} - 15 \text{ хв.}; 95^{\circ}\text{C} - 30 \text{ сек.}$, відпал праймерів – 30 сек., елонгація $72^{\circ}\text{C} - 10 \text{ хв.}$ 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 AAN-PPD-1, RayBiotech). Облік реакції здійснювали на системі відеодокументації із високочутливою камерою для детекції люмінісценції. Нормалізація даних проводилася за допомогою прикладеної 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 в роботі спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у пацієнтів з ХГП і МС заснований на зміні проникності і профарбовування ясен розчином Ш-П, що відбивається в оптичних і колірних параметрах ясен і фіксується кількісно за допомогою спектроколориметра типу «Пульсар», адаптованого для стоматологічних цілей.

Проводилася спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів з ХГП і МС, що заснована на зміні кровонаповнення капілярів після 10-хвилинного фізіологічного жувального навантаження і, як наслідок, спектра відбиття яснами світла видимого діапазону. Спектри відбиття світла ясен та її колірні параметри фіксувалися за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар».

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 (декремент) 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 архітектоніки 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 компонент складу тіла ABC-01 «Медасс» (Росія) 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 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.

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 пародонту, рівня гігієни порожнини рота у пацієнтів з МС істотно залежали від ступеня тяжкості ураження тканин пародонта. Так, при пародонтиті 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 вищими, ніж при хронічному катаральному гінгівіті. Індекс рецесії ясен при пародонтиті був більше, ніж при гінгівіті в кілька десятків разів, глибина пародонтальної кишені – майже в 6 раз, показники стану фуркації і втрати епітеліального прикріплення в групі пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом також були значно гірше.

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 метаболічним синдромом на 15,2% була вищою, ніж у пацієнтів групи порівняння і на 8% вище, ніж в середньому по Україні. Індекс кровоточивості був вище 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 вище в 1,5 рази ніж у пацієнтів без МС і в 1,36 разів вище, 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 патології 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 пародонтитом показала перевищення у них в порівнянні з нормою вміст

тригліцеридів майже в 3 рази, холестерину – в 1,5 рази і глюкози – в 2,7 рази. даному випадку важливе пародонтитогенне значення має високий рівень глюкози, надлишкові кількості якої як в крові, так і в ротовій рідині є наслідком порушень при метаболічному синдромі. Так само у них значно перевищували норму активність уреазі (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 за норму активність лізоциму (основного фактора антимікробного захисту порожнини рота).

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

Оцінка порушень в генах жирового обміну і запалення у пацієнтів з пародонтитом і МС показала, 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 PPARG (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%, 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 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 і FTO, 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.

Вивчення в слині пацієнтів з ХГП і МС вмісту прозапальних цитокінів IL-1 β (медіатор запальної реакції, що підтримує, ініціює всі важливі процеси, включаючи поліферізацію клітин, диференціювання і апоптоз), IL-2 (прозапальний інтерлейкін, кодує білки, бере участь в проліферації Т- і В-лімфоцитів, грає важливу роль для регуляції імунної відповіді при бактеріальній інфекції), IL-8 (забезпечує транзит нейтрофілів із васкуляризованої тканини ясен в ясеневу борозну), IL-12 (деструктивний стимулятор в патогенезі різних запальних захворювань) показало, що при ХГП II-III ступеня вміст зазначених цитокінів перевищувало 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. 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 при цьому, що сприяє ожирінню і розвитку резистентності до інсуліну, посилення перекисного окислення ліпідів і ураження ендотелія судин, дисбалансу цитокінової системи. Отримані результати дозволяють використовувати зазначені цитокіни як маркери прогнозу розвитку хронічного пародонтиту та його прогресування у пацієнтів із соматичною патологією МС.

Метилювання різних генів у пацієнтів при захворюванні тканин пародонта на фоні метаболічного синдрому є одним з епігенетичних

механізмів регуляції функції генів, яке призводить до вимикання гена і зниження або втрати експресії. Було проведено метилювання 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 склало $64,2 \pm 5,7\%$. У групі пацієнтів з ХГП II-III ступеня було виявлено гіпометилювання промотора гена IFN γ , що склало $43,0 \pm 11,7\%$, що було достовірно нижче, ніж в першій групі. Достовірне зниження метилювання 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 вище, 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 являє собою більш агресивне середовище, ніж кров, і процеси запалення в ній протікають інтенсивніше. Підвищення експресії гена IFN γ в тканинах пародонта в кінцевому підсумку сприяє прогресуванню пародонтиту і руйнуванню кісткової тканини, особливо на фоні МС.

Прозапальні гени TLR відіграють визначальну роль у розвитку та прогресуванні хронічних запальних процесів, в тому числі пародонтиту. 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 хронічним генералізованим пародонтитом на фоні МС виявилося в 1,4 рази менше, 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. Гіпометилювання

цього гена при пародонтиті та МС говорить про високу експресію 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 дослід у них спостерігалися підвищений в порівнянні з інтактною групою приріст маси тіла в дослідній групі, 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 раз), АСТ (в 1,53 рази) та зменшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності (в 2,39 раз). 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 раз. В умовах моделювання МС також значно (на 34% в слизовій оболонці порожнини рота і в 2,4 рази – 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. Глутатіон-пероксидаза (ГПО) при моделюванні МС зменшилася в сироватці крові – в 2,2 рази, в печінці – в 1,34 рази, в слизовій оболонці порожнини рота – 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 відноситься і сірка. Середній вміст її в організмі ссавців становить 0,1-0,9% від маси тіла. 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 одну 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 – 1,35 раз, ГПО – в 2 рази і зменшення вмісту МДА – в 1,04 рази, активності кислої фосфатази – в 2,4 рази. Аналогічні зміни під дією комплексу «Сірка активна» спостерігалися і в біохімічних показниках слизової оболонки порожнини рота 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 антиоксидантної системи, відновлення вмісту глікопротеїнів міжклітинного матриксу.

Зв'язку з тим, що моделювання МС у щурів негативно впливало на функціональний стан антиоксидантної системи, був поставлений експеримент про вплив локального патогенного впливу 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 (ЛП) – на 23% та ацилгідроперекисів (АГП) – на 70%. Вміст МДА в печінці щурів при поєднаній моделі безантиоксидантної дії та локального патогенного впливу збільшилася на 64,3%, в слизовій оболонці порожнини рота – на 108% відносно інтактної групи. Крім того, в печінці

тварин спостерігалось зниження активності глутатіон-редуктази на 25% в порівнянні з інтактною групою.

Оцінка ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на тканини пародонту щурів при моделюванні 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 кислої фосфатази в 1,28 рази, і збільшував активність лужної фосфатази в 1,25 рази, а також вміст кальцію – в 1,03 рази. У сироватці крові тварин при цьому знижувалася активність уреазі 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, лужної фосфатази – 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 контамінацію патогенною мікрофлорою. Отримані результати дають підставу використовувати основні компоненти пропонованого лікувально-профілактичного комплексу препаратів в клінічній практиці у пацієнтів при патології в тканинах пародонта на фоні МС.

Морфогенез змін тканин ротової порожнини при МС залишається неосвітленим 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 слизова ротової порожнини відрізнялася блідістю, помірним набряком, мав місце помірно виражений

гіперкератоз епітелію міжзубного сосочка, ясенної борозни, епітелію прикріплення з потовщенням рогового шару на фоні стоншування шипуватого та зернистого шарів, згладжування сосочкового шару, на поверхні епітелію були ділянки осередкового різкого його стоншування (до 2-3 клітин в товщину).

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 було можна порівняти з розмірами ядер. При цьому останні зміщувалися 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 (гістохімічних 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 зубоясенної кишені, де спостерігалася витончення епітелію і дистрофічні зміни шипуватого і базального шарів. В 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, відзначалися 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

щурів свідчать про відсоткове зменшення в пластинці слизової при моделюванні МС гістиоцитів 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, тучних 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 знижується більш ніж в два рази з $27,4 \pm 8,3\%$ до $13,16 \pm 1,9\%$. Судини характеризувалися нерівномірним заповненням кров'ю, на фоні спорожнілих 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. Відзначається витончення і подовження міоцитів, ознаки дистрофії міофібрил, гомогенізація цитоплазми м'язових волокон, набухання і редукція ядер міоцитів. У підслизовій основі виявляються 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 спостерігається вихід еритроцитів в периваскулярний простір.

періодонтальному просторі виявлялися лімфоцити, макрофаги і нейтрофільні лейкоцити. Капіляри були повнокровні з осередковими паравазальними крововиливами, гіаліновими тромбами.

Кортикальні пластинки альвеолярної кістки при МС були стоншені, лакуни губчастої кістки різнокаліберні. Спостерігалось заміщення остеокитів 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 змін у власній пластинці слизової оболонки, а також в склеротичних розладах, які були добре виявлені в мікропрепаратах, забарвлених по ван Гізону. 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 щурів – епітелії і власне пластинки слизової, тканинах зуба і кісткової тканини, 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 щурів після лікувально-профілактичної терапії 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 зубоясеневої кишені щурів основної групи був без ознак погруженого росту, з боку зуба зроговіння відсутнє, клітини шипуватого шару були кілька 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, які посилюють імунітет і місцеву неспецифічну резистентність, покращують циркуляцію крові і обмін речовин, препарати, 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 зуба (в групі порівняння – 2,48 зуба), 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 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 більше ніж в початковому стані. Кількість пацієнтів в основній групі з хорошою гігієною порожнини рота збільшилася на 3,5% (в групі порівняння не змінилося), 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 пацієнти з поганою гігієною порожнини рота були відсутні.

Індекс зубного каменю в основній групі після лікування знизився на 38,7%, але через 0,5 року збільшився на 24% (профілактичний ефект за рік – 15%). У групі порівняння за рік спостереження профілактичний ефект був відсутній, а показники зубного каменю збільшилися щодо вихідних значень.

Дія запропонованого лікувально-профілактичного комплексу була направлена, як на профілактику ускладнень захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ХГП, так і на профілактику ускладнень та запобігання розвитку МС.

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 біохімічними показниками ротової рідини пацієнтів при метаболічному синдромі, 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.

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 за рахунок активації 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 воно збільшилася 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 пародонтит призводить до зниження експресії цих цитокінів в осередку запалення.

Спостережуване гіперметилювання прозапальних генів пов'язано з активацією протизапальних цитокінів та активацією метилтрансферази, що пригнічують експресію генів IFN- γ і IL-6 в осередку запалення, що супроводжується зниженням тканинної деструкції і гальмує розвиток ожиріння, сприяє зменшенню запальних реакцій в тканинах пародонта і може впливати на регуляцію метаболізму та енергетичного балансу клітин.

Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як порушення жирового і вуглеводного обміну, судинних порушень, які є основними складовими МС. 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 в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів через рік спостережень вдалося знизити усереднені по групі індекс 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 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 2 рази на рік запропонованого ЛПК призвело у них до певної нормалізації показників жирової маси. У групі порівняння позитивних змін зазначених показників не спостерігалось.

Порушення в організмі при МС і ХГП обмінних процесів, мікросудинні та макросудинні ускладнення при цьому сприяють порушенню і кісткового метаболізму. Якість кісткової тканини визначається архітектонікою кістки, включаючи її геометрію (мікроархітектура і макроархітектура), властивостями матеріалу, включаючи мінералізацію його 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) у них всього на 1,8% нижче середньостатистичної норми, що свідчить про несуттєвий вплив поєднаної патології ХГП і МС на загальну мінералізацію кісткових тканин. Проведення 2 рази на рік комплексних лікувально-профілактичних заходів 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 архітектоніку 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 до збільшення за рік спостережень в основній групі пацієнтів індексу BUA на 22,7%, що свідчить про певне поліпшення при цьому, в першу чергу, структури кісткових тканин.

Індекс якості кістки BQI (похідна величина від SOS і BUA, являє собою інтегральну характеристику якості кістки) в початковому стані у пацієнтів із ХГП і МС був на 33% нижче 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 архітекtonіки кісткових тканин, що зазнала найбільших змін при ХГП і МС.

Оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла та бар'єрного захисту тканин ясен при поєднанні ХГП з МС дозволяє оцінити 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 представляє собою нормальну фізіологічну реакцію на жувальне навантаження. Крім того, у пацієнтів з ХГП і МС спостерігалось досить сильне забарвлення ясен в 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 області хвиль 460 нм (зміна коефіцієнта відбиття світла слизової після профарбовування – на 15%), що характеризує зменшення проникності ясен для барвника, так і в області 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 ній.

Неприємний запах у роті при галітозі обумовлений в основному наявністю сірководню, метилмеркаптана 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 високим рівнем рН ротової рідини. Рівень ЛСС має достовірний зв'язок з рівнем гігієни порожнини рота і метаболічними процесами в організмі. ЛСС створюють у роті не тільки неприємний запах і смак, але і є токсичними для тканин пародонта, 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, що перевищувало верхню межу норми в 1,8 рази. Через 6 місяців зазначені показники галітозу у пацієнтів тільки основної групи зменшилися в результаті лікувально-профілактичних заходів в 1,87 раз, наближаючись до норми, і залишалися на цьому рівні протягом одного року.

ВИСНОВКИ

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

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

Результати біохімічних досліджень ротової рідини у пацієнтів з пародонтитом 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 – $1,00 \pm 0,03$), свідчить про істотний негативний вплив поєднаної патології на ці показники.

Проведені дослідження показали, що у пацієнтів в 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.

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.

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.

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 карієсом (в 1,66 рази).

Використання вітамінно-мінерального комплексу «Сірка активна» дозволило при моделюванні МС поліпшити біохімічні показники сироватки крові, кісткових тканин і тканин ясен у щурів, знизити число каріозних

уражень та їх глибину, що дозволило включити його в ЛПК, запропонований для пацієнтів з ХГП і МС.

Запропонований 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 які можна розглядати як прояв запальних і дистрофічних процесів, потенційно небезпечних для подальшої втрати зубів, і необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів. Запропонований 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 $0,7 \pm 0,01\%$).

Клінічна оцінка запропонованого 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, редукція карієсу зубів – 18,1%).

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

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 збільшилася 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.

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 індексу 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.).

Денситометричне дослідження при ХГП і МС показали, що під дією ЛПК найбільших змін зазнала, найбільш порушена при МС, архітектоніка кісткових тканин, тобто її структура (широкосмугове затухання ультразвукової хвилі BUA 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 BQI (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.).

Спекроколориметричні дослідження тканин пародонту показали, що запропонований 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 її проникність для барвника і, отже, для мікроорганізмів (зміна коефіцієнта відбиття світла яснами під дією розчину Ш-П знизилося – з 32% до 9%).

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 було або недостовірним, або незначним.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендувати для підвищення ефективності, профілактики та лікування захворювань тканин 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.

Рекомендувати для уточнення плану лікування і профілактики захворювань тканин пародонту, при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні 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.

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.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

Абдул Гафар, Ентони Р. Запалення, захворювання пародонту та здоров'я організму / Гафар Абдул, Р. Ентони // Совр. стоматол. - 2005. - № 3. - 61–64.

Авраамова О. Г. Галитоз: обзор новой проблемы в стоматологии // Труды Второй Всероссийской конференции по клинической имплантологии. – Самара, 2002. – С. 22–30.

Александров Е. И. Течение кариеса и заболеваний пародонта при сахарном диабете / Е.И. Александров // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2011. – Т. 16, №1. – С. 129-133.

Аметов А. С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения / А.С. Аметов // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 27. – С. 1477–1480.

Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико–биологических данных / М. Ю. Антомонов – Киев, 2006 – 558 с

Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии / В. С. Асатиани – М.: Наука, 1965. – 298 с.

Безрукова И. В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза быстро прогрессирующего пародонтита / И.В. Безрукова // Пародонтология. – 2000, №3. - С. 3-8.

Бельская Л. В. Применение слюны в диагностических исследованиях. Омск: ИНТЕХ. 2013. 98с.

9. Бельская Л. В., Косенок В. К., Сарф Е. А., Титов А. В., Шалыгин С.П. Половозрастные особенности биохимического состава слюны человека интернет-конференция “Бутлеровские чтения”. <http://butlerov.com/readings/> – Регистрационный код публикации: 14-39-7-122 – Подраздел: Физиологические процессы. – 17 октября 2014 г.

Бельская Л. В., Сарф Е. А. Биохимические методы исследования слюны в лабораторной диагностике / Л.В. Бельская, Е.А. Сарф. – Омск: ИНТЕХ, 2013. – 78с.

Беневоленская Л. И. Остеопороз – актуальная проблема медицины / Л.И. Беневоленская // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 1. - С. 4–7.

Благосклонная Я. В. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, Ю. А. Бабенко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 1998. - № 4. - С. 43–48.

Боднар П. М. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування / П. М. Боднар, Н. В. Скрипник // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, 2. – С. 295-304.

Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение: [руководство для врачей] / А. С. Григорьян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина [и др.] — М. : Мед. информ. агентство, 2004. - С. 63–90.

Борисенко А. В. Взаимосвязь микрофлоры пародонтальных карманов с течением генерализованного пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко, О. В. Линовицкая // Соврем. стоматол. - 2002. - № 1. - С. 39–42.

Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Рус. мед. журн. – 2001. – № 9 (2). – С. 56–61.

Воеводин Д. А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс / Д. А. Воеводин, Г. Н. Розанова, М. А. Стенина // ЖМЭИ. – 2005. – № 2. – С. 88-92.

Воскресенский О. Н. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов) / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко, Ю. Г. Чумакова // Методические рекомендации. – Киев, 2002. – 16 с.

Воскресенский О. Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко // Стоматология. – 1991. – №4. – С. 5–10.

Воспалительные заболевания пародонта у больных с метаболическим синдромом / М. М. Пожарицкая, Т. Г. Симакова, Л. К. Сельцев, В. В. Кириенко // Стоматология. - 2004. - Т.83, № 6. - С. 13–16.

Галикеева А. Ш. Клинико-патогенетическое обоснование комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита с учетом нарушения минерального обмена и степени остеопороза костной ткани / А.Ш. Галикеева/ - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2001. - 24 с.

Горбачева И. А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. - 2004. - № 3. - С. 6–11.

Горбачева И. А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Н. Орехова // Стоматология. - 2001. - №1. - С. 26-34.

Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: [справочное пособие] / А. М. Горячковский. – изд. 3-е исп. и доп. – Одеса: Екологія, 2005. – 616 с.

Гросси Сара Г. Воспалительные процессы в полости рта и сердечно-сосудистые заболевания /Сара Г. Гросси // Клин. стоматол. - 2006. - 1. - С. 40–44.

Грудянов А. И. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова // Стоматология. - 2007.- №5.- С. 76-78.

Грудянов А. И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. - М. : Мед. информ. агентство, 2009. - 336 с.

Гудар'ян О. О. Обґрунтування диференційованих методів лікування генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті 2 типу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / О.О. Гудар'ян. – Полтава, 2008. – 36 с.

Гударьян А. А. Частота и особенности клинических проявлений генерализованного пародонтита при различных компонентах метаболического синдрома / А.А. Гударьян // Вісник стоматології. - 2003. - №1. - С.20-22.

Денег І. С. Корекція кишкового дисбактеріозу в поетапній імунореабілітації хворих на генералізований пародонтит / І.С. Денег // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2003. - № 2. - С. 95–103.

Деньга А. Э. Денситометрические показатели качества кости при хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // EESJ. – 2018.– №3(31). – С.30-32.

Деньга О. В. Коррекция функционального состояния генов IFN- γ IL-6 при хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // EESJ. – 2017.– №12(28). - Vol1. – С. 26-28.

Деньга О. В. Метилирование гена IFN γ у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // British Medical Bullatin. – 2018.– №1(2). – С. 141-148.

Деньга О. В. Метилирование промотора гена TLR2 при различной степени пародонтита на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2017.– №.4(50). – С.77-80.

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.

Деньга О. В. Показники жирової маси тіла при хронічному генералізованому пародонтиті на фоні метаболічного синдрому / О. В.

Дєньга, Т. А. Пиндус, С. А. Шнайдер // Клінічна стоматологія. – 2018.– №1. – 9-12.

Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. - К., 2009. - 40 с.

Дрогомирецька М. С. Патогенетичні принципи ортодонтичного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих при пародонтиті на фоні атеросклерозу та гіпоестрогенії: дис. ... д. мед. наук / Дрогомирецька Мирослава Стефанівна. – Одеса, 2010 – 334 ст.

Елизарова В. М. Специфика пародонтального статуса у подростков с *Helikobakter pylori*- ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта / В. М. Елизарова, А. В. Горелов, Е. Н. Табалова // Рос. стоматол. журн. - 2006. - № 1. - С. 12–14.

Есаян З. В. Факторы неспецифической и специфической защиты в патогенезе ранних форм поражения пародонта // Стоматология. - 2005. - № 1. – С. 58 – 62.

Ефремов О. С. Особенности амбулаторного стоматологического приема больных, страдающих сахарным диабетом / О.С. Ефремов. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 26 с.

Жданов Б. Н. // Современные стоматологические технологии.– Барнаул, 1999.– С. 25–27.

Жданов Д. Д. Молекулярные механизмы возникновения метаболического синдрома / Д. Д. Жданов // Вопросы биол., медицинской и фармацевт. химии. – 2007. – № 3. – С. 58-60.

Журавльова Л. В. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу / Л.В. Журавльова, М.О. Олійник // Укр. ревматол. журн. - 2015. - № 2 (60). – С. 31-35.

Заболевания пародонта и здоровье/ Р. М. Bartold, R. I. Marshall, T. Georgiou, [et al] // Пародонтология. - 2003. - № 3. - С. 3–9.

Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Строев Ю. И. Понятие о метаболическом синдроме // Патологическая физиология. Т. II. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). 3-е изд., испр. и доп. - СПб., 2007. С. 703–722.

Зайчик А. Ш. Общая патофизиология / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – С-Пб : Элби СПб, 2005. – 655 с.

Заноздра Н. С. Гипертонические кризы / Н. С. Заноздра, А. А. Крищук. – Киев : Здоровье, 1987. - 168 с.

Звенигородская Л. А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследование в будущем / Л. А. Звенигородская // Экспер. и клин. гастроэнтерология. – 2007. – № 1. – С. 5-7.

Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х / Ю. В. Зимин // Кардиология. - 1998. - № 6. - С. 71–81.

Изменения десны при сочетании артериальной гипертензии с пародонтитом / И. В. Майбородин, И. А. Колмаков, И. А. Притчина, В. В. Чупина // Стоматология. - 2006. - Т. 85, № 1. - С. 15–19.

Карпенко И. Н. Современные представления об этиологии и патогенезе быстропрогрессирующего пародонтита / И.Н. Карпенко, Н.В. Булкина, Е.В. Понукалина // Архив патологии. - 2009. - №1. - С. 57-59.

Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / Ю. И. Строев, М. В. Цой, Л. П. Чурилов, А. Н. Шишкин / Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Сер. 11. – Вып. 4. – С. 3-14.

Ковалева О. Н. Метаболический синдром: проблемы диагностики и прогностические критерии / Ковалева О.Н., Кравченко Н.А., Амбросова Т.Н. // Medicine Internal. - 2008. - №1 (7). – С. 33-38.

Кодола Н. А. Особенности клиники и лечения пародонтита и пародонтоза у больных гипертонической болезнью / Н.А. Кодола, П.Н. Заноздра. - Информ. письмо. - Киев, 1987. – 4 с.

Колесніченко О. В. Динаміка мінералізуючого потенціалу ротової рідини на етапі профілактики карієсу зубів у дітей, народжених матерями, хворими на цукровий діабет / О. В. Колесніченко // Вісник стоматології. – 2011. - №1. – С. 90-94

Колесніченко О. В. Особливості мікрокристалізації змішаної слини у дітей, народжених матерями хворими цукровим діабетом / О. В. Колесніченко // Вісник стоматології. – 2002. – №4 (36). – С. 69-73.

Колесова Н. А. Концепция гетерогенности болезней пародонта, определяющая особенности лечебной практики / Н. А. Колесова, А. М. Политун, Н. В. Колесова // Совр. стоматол. - 2006. - № 1. - С. 61–64.

Колодницька Г. Б. Застосування інгібітора прозапальних цитокінів лікопіду при пародонти ті на фоні цукрового діабету / Г.Б. Колодницька, М.І. Калинський, М.М. Корда // Клін. та експерим. патологія. – 2013. – Т. XII, №3 (45). – С. 75-78.

Комаревська О. В. Вивчення стану пародонтального комплексу у хворих на цукровий діабет / О.В Комаревська. // Матер. II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. - К., 2004. - С. 228-229.

Кондаков И. К. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления / Кондаков И. К., Коваль С. Н., Снегурская И. А. // Артериальная гипертензия. - 2009. - №3 (5). - С. 39-42.

Кононенко И.В. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа / И.В.Кононенко, О.М.Смирнова // Лечащий врач. - 2006. - №2. <http://www.lvrach.ru/2006/02/4533416/>

Константинов В. О. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор риск-факторов? / В. О. Константинов, Я. Р. Сайфулина // Артериальная гипертензия. – 2007. - Т. 13, № 3. – С. 1-2.

Корж А. А. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение / А. А. Корж, Н. В. Дедух, С. Д. Шевченко // Харьк. мед. журн. - 1997. - № 1. - С. 21–24.

Королук М. А. Метод определения активности каталазы / М. Королук., Д. Иванова, И. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.

Кочурова Е. В. Диагностические возможности слюны // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №1. – С.13-16.

Кулішов С. К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соломатіна // Укр. мед. часопис. – 2007. - №4 (60). – С. 53-55

Кутушева Д. Р. Анализ частоты и риска заболеваний тканей пародонта у лиц с системной потерей минеральной плотности кости / Д.Р. Кутушева. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2010. - 24 с.

Левицкий А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. // Методические рекомендации. – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2010. – 16 с.

Левицкий А. П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // Методические рекомендации. – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.

Левицкий А. П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга, О. И. Сукманский, Р. П. Подорожная, Л. Н. Россаханова, И. В. Ходаков, Ю. В. Зеленина // Методические рекомендации. – Киев: ГФЦ МЗ Украины «Авиценна», 2005. – С. 31-38.

Леонова Л. Е. Особенности патогенеза и лечения хронического генерализованного пародонтита у больных гипертонической болезнью / Л. Е. Леонова. - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Пермь, 1998. – 36 с.

Лепилин А. В. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. В. Лепилин, А. М. Осадчук, Н. Булкина // Рос. стоматол. журн. - 2004. - № 5. - С. 34-36.

Мазур И. П. Взаимосвязь состояния тканей пародонта, течения генерализованного пародонтита и структурно-функционального состояния костной системы / И. П. Мазур // Dental-класс. - 2009. - №1-2. - С.28-33.

Мащенко И. С. Иммунологические и гормональные аспекты патогенеза генерализованного пародонтита / И. С. Мащенко // Вісн. стоматол. Спец. випуск. - 2003. - № 1. - С. 22-25.

Местный гомеостаз и кислотно-основное равновесие в полости рта при сахарном диабете // Есаян Л. К., Румянцев В. А., Битюкова Е. В., Леонова С. О. // Груз. Мед. Новости. – 2009. – №7-8 (172-173). – С. 33-38.

Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Беляков Н. А., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. [и др.]. – С-Пб : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 440 с.

Метаболічний синдром – небезпечний чинник у розвитку серцевих хвороб // Здоров'я і довголіття. – 2011. – № 35 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http : //www.zid.com.ua/2011/09/metabolichnyj-syndromnebezpechnyj-chynnyk-u-rozvytku-sertsevyh-hvorob/?lang=uk](http://www.zid.com.ua/2011/09/metabolichnyj-syndromnebezpechnyj-chynnyk-u-rozvytku-sertsevyh-hvorob/?lang=uk).

Метод определения гликазаминогликанов в биологических жидкостях. / [П. Шараев, В. Пешков, Н. Соловьева, Т. Широкова, Н. Зворыгина, А. Солопаев, Н. Алексеева] // Лаб. дело. – 1987. – 5. – С. 330-332.

Механизмы развития стоматологических заболеваний / Чурилов Л. П., Дубова М. А., Каспина А. И. [и др.]. - СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2006. – 534с.

Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений / Решетняк М. В., Хирманов В. Н., Зыбина Н. Н. [и др.] // Мед. академ. журн. – 2011. – Т. 11, №3. – С.23-27

Мюльберг А. А. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий / А. А. Мюльберг, Т. В. Гришина // Успехи физиол. наук. - 2006. - №1. – С. 18–27.

Нарушения кислотно-основного равновесия в полости рта при общесоматической патологии / В. А. Румянцев, Л. К. Есаян, Е. Д. Зюзькова [и др.] // Стоматология. - 2013. - Т.92, №2. - С. 22-26.

Насонов Е. Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения / Е.Л. Насонов // Consilium Medicum. - 2001. - № 9. - С. 3.

Национальный отчет о выполнении региональной стратегии реализации Мадридского международного плана действий по проблемам старения в Украине [Электронный ресурс]: Режим доступа: http://www.unecce.org/fileadmin/DAM/pau/age/country_rpts/UKR_report.pdf

Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.

Николаев Д. В., Щелькалина С. П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д. В. Николаев, С. П. Щелькалина. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. — 152 с. — ISBN 5-94116-026-1

Носков В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. – № 6. – С.14-17.

Орехова Л. Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / Л.Ю. Орехова. - Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - СПб, 1997. - 34 с.

Особенности состояния кислотно-основного равновесия в полости рта у больных с патологией пищеварительного тракта / Румянцев В. А., Есаян Л. К., Толстова О.О., Хохлова А.С. // Стоматология. - 2009. - № 5. - 27-30.

Пасечник А. В., Моисеева Е. Г., Фролов В. А., Дроздова Г. А. Пародонтит и метаболические нарушения: Учебно-методическое пособие. – М., 2011. – 30 с.

Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09531.
Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В.,
Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24.

Патент 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09529.
Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен /
Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.

Пиндус Т. А. Активность цитокинов IL-1 β и IL-2 у пациентов с
хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического
синдрома / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, В. В. Бубнов // Scientific pages. –
2017.– №7. – С. 18-20.

Пиндус Т. А. Биохимические исследования ротовой жидкости
пациентов с заболеваниями пародонта на фоне метаболического синдрома /
А. Пиндус, О. В. Деньга, О. А. Макаренко // Клінічна та експериментальна
патологія. – 2017. – №4(62). Т16. – С. 70-75.

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 // Инновации в стоматологии. – 2017.– №4. – С. 2-5.

Пиндус Т. А. Коррекция нарушений в сыворотке крови и тканях
полости рта крыс при моделировании метаболического синдрома /Т. А.
Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // EESJ. – 2018.– №1(29). - Vol1. – С. 21-
24.

Пиндус Т. А. Морфофункциональные особенности тканей
пародонта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А.
Пиндус, А. Э. Деньга, В. В. Гаргин // Modern Science. – 2017.– №6. – С. 136-
142.

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

Пиндус Т. А. Распространённость и структура основных стоматологических заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом / А. Пиндус, О. В. Деньга // Инновации в стоматологии. – 2017. – №1. – С. 53-57.

Пиндус Т. А. Состояние тканей ротовой полости крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21, №4 (84). – С. 89-97.

Пиндус Т. А. Состояние функциональных реакций в тканях пародонта при хроническом генерализованном пародонтите и метаболическом синдроме в процессе лечебно-профилактических мероприятий / Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // Scientific pages. – 2018. – №8. – С. 10-13.

Пиндус Т. А. Влияние разработанного лечебно-профилактического комплекса на ткани пародонта крыс при экспериментальном метаболическом синдроме / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, О. А. Макаренко // Modern Science. – 2017. – №5. – С. 67-75. (Чехия)

Пиндус Т. А. Содержание интерлейкинов IL-8 и IL-12 в слюне пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, В. В. Бубнов // Modern Science. – 2018. – №1. – С. 121-126.

Пинелис Ю. И. Хронической пародонтит у лиц пожилого и старческого возраста / Ю. И. Пинелис, М. С. Малежик // Сибирский мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 105-107.

Попруженко Т. В., Шаковец Н. В. Галитоз // Учебно-методическое пособие. – Минск, 2005. – 39 с.

Прасол А. С. Стоматологические аспекты симптомов метаболического синдрома / А. С. Прасол, А. В. Власов, С. И. Огурцов // Укр. стоматол. альманах. – 2013. – №6. – С. 113-115.

Проданчук А. И. Заболевания пародонта и соматическая патология / А. И. Проданчук // Молодой ученый. - 2015. - №6. - С. 290-293.

Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции: (Эпидемиол. исслед.) / Ю. П. Никитин, Г. Р. Казека, Г. И. Симонова // Кардиология. - 2001. – Т. 41, № 9. - 37-40.

Рахманов А.С. Костная денситометрия в диагностике остеопении / А. С. Рахманов, А. В. Бакулин // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 1. - С. 28–32.

Решетняк М. В. Модель метаболического синдрома, вызванная кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений / М. В. Решетняк, В. Н. Хирманов, Н. Н. Зыбина // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 23-27.

Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. – М. : Мед-пресс-информ., 2007. – 224с.

Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении / Абдулкадирова Ф. Р., Аметов А. С., Доскина Е. В., Покровская Р. А. // Ожирение и метаболизм. – 2014. - №2. – С. 8-12.

Романенко И. Г. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития / И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков // Крымский терапевтический журнал. – 2011. - №1. – С. 60-67.

Романенко І. Г. Патогенез, клініка і лікування гландулярного та ангулярного хейлітів у хворих на цукровий діабет / І. Г. Роман. - Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Полтава, 2009. – 39 с.

Руководство по остеопорозу / Под ред. Беневоленской Л. И. - М. : Бином, 2003. – 524 с.

Рутовський Я. А. Метаболічний синдром, цукровий діабет: епідеміологія і наслідки для здоров'я / Я. А. Рутовський, М. О. Качмарська // Україна. Здоров'я нації. - 2012. - № 2 (22). – С. 163-167.

- Рыбаков А. И. Системные стоматологические заболевания / А.И. Рыбаков, Л.Н. Челидзе. - Тбилиси : Сабчота Сакартвело, 1984. - 238 с
- С.922637 СССР. МКИ 01 33/48. Способ определения активности глутатион-пероксидазы в биологических тканях / В. Пахомова, Н. Козлянина, Крюкова. – Опубл. 25.04.82, Бюл. №15. – 2 с.
- Саблина Г. И. Состояние пародонта при утрате жевательной группы мышц / Г. И. Саблина, Н. Н. Соболева, Е.Н. Татарина // Практическая гериатрия. – Тез. докл мед. конф. - Иркутск, 2012. - С. 72.
- Сазонтова Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонова, Ю. В. Архипенко // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
- Селифанова Е. И. Стоматологический статус и особенности кристаллизации слюны у больных сахарным диабетом / Е.И. Селифанова. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 2005. – 21 с.
- Семенов Е. И. Сравнительный анализ видового и количественного состава микроорганизмов в тканях пародонтального кармана и переимплантной борозды при отсутствии Р-генологических признаков переимплантита / Е. И. Семенов, Т. А. Пиндус, С. А. Шнайдер, Т. Вербицкая // Вісник стоматології. – 2017. – №3. – С. 31-40.
- Середюк Н. М. Вплив ліпідознижувальної терапії на перебіг атеросклеротичного процесу у хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня, поєднану з ішемічною хворобою серця / Н.М. Середюк, М.В. Федорченко, Н.М. Галюк // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 2 (66). – С. 125-129.
- Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М., Мир. – 2004. – 213 с.
- Соколова И. И. Роль возрастного фактора в развитии заболеваний пародонта / И. И. Соколова, Н. Н. Савельева // Эксперим. клін. медицина. – 2013. - №2 (59). – С. 164-169.

Соколовский В. В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие (обзор) / В. В. Соколовский // Вопросы мед.химии. – 1988. – Т. XXXIV. – №6. – С. 2-11.

Состояние гемодинамики пародонта, систем гемостаза и перекисного окисления липидов у больных гипертонической болезнью / Л. Е. Леонова, Л. А. Некрутенко В. М., Аксенова Л. А. [и др.] // Перспективы развития современной стоматологии. - 1997. – С. 96-100.

Сравнительная характеристика показателей местного иммунитета больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне артериальной гипертензии и метаболического синдрома / Старикова И. В., Чаплиева Е. М., Патрушева М. С. [и др.], // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20186> (дата обращения: 29.07.2016).

Стальная И. Д. Метод определения диеновых конъюгаций ненасыщенных высших жирных кислот / И. Стальная, Т. Гаришвили // Современные методы биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М. :Медицина – 1977. – С.63-64.

Стратегии и приоритетные вмешательства по обеспечению здорового старения [Электр. ресурс] – ВОЗ, 2012. – 18 с. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/161934/Policy-Briefing-on-Health-Ageing-RUS.pdf

Структурные основы хронического воспалительного процесса при болезнях пародонта / Н.Ф. Данилевский, Н.А. Колесова, А.М. Политун, Э.Э. Керимов // Стоматология. – 1988. - №6. – С. 49-52.

Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева, Н.В. Сорокина // Пародонтология. - 2004. - № 1(30). – С. 3-7.

Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Хоменко Л.О., Чайковський Ю. Б., Смоляр Н. І. [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.

Хоружая Р. Е. Выявление соматического неблагополучия у больных страдающих пародонтитом / Хоружая Р.Е., Педорец Л.П., Баркалова Е.И. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2006. - №4. - С. 592-595.

Цепов Л. М. Межсистемные связи при болезнях пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев // Пародонтология. - 2003. - № 2. - С.19–24.

Цепов Л. М. К вопросу об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.Н. Жажков // Пародонтология. - 2000. - №2. - С. 9-13.

Цепов Л. М. Патология пародонта как проявление соматических заболеваний (обзор литературы) / Л.М. Цепов, А.И. Николаев // Пародонтология. -1998, - №1. – С. 38-31.

Цимбалистов А. В. Патофизиологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта/ А. В. Цимбалистов, Н. С. Робакидзе // Стоматология для всех. - 2005. - № 1. - С. 57–59.

Чазова И. Е. Метаболический синдром и артериальная гипертония / И.Е. Чазова, В.В. Мычко // Consilium medicum. – 2002. – 4 (11). – 587–590.

Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. / П. Шараев. // Лаб. дело. – 1981. –№ 5. – С. 283-285.

Шехтман А. Г. Рентгеновская денситометрия осевого скелета и ультразвуковая денситометрия пяточной кости: возможности и значение методов в клинической практике / А. Г. Шехтман // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2003. - № 1. - С. 54–58.

Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология
 Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний – Одесса:
 КП «Одеська міська друкарня», 2017. – 167 с.

Ярова С. П. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту
 хворих на гіпертонічну хворобу / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова. // Укр.
 стоматол. альманах. - 2008. - № 1. - С. 11–13.

Ярова С. П. Структура стоматологічної патології при серцево-
 судинних захворюваннях / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова // Совр. стоматол. -
 2006. - № 2. - С. 21–22.

Abraham S. B., Rubino D., Sinaii N. et al. Cortisol, obesity, and the
 metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the
 literature // Obesity (Silver Spring). – 2013. – Vol. 21, N 1. – P. 105-117.

Ahn Y. B., Shin M. S., Han D. H. et al. Periodontitis is associated with
 the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean
 adults // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 251. – P. 311-318.

Alagiakrishnan K., Juby A., Hanley D. et al. Role of vascular factors
 in osteoporosis // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2003. – Vol. 58, N 4. – P.
 362-366.

Amaral C.D.S.F. The relationship of alcohol dependence and alcohol
 consumption with periodontitis: A systematic review / C.D.S.F. Amaral, M.V.
 Vettore, A. Leão // J. Dent. – 2009. – Vol. 37. – P. 643–651.

Amirkalali B., Fakhrzadeh H., Sharifi F. et al. Prevalence of
 Metabolic Syndrome and Its Components in the Iranian Adult Population: A
 Systematic Review and Meta-Analysis // Iran Red. Crescent. Med. J. – 2015. –
 Vol. 17, N 12; doi: 10.5812/ircmj.24723.

Ana Paula De Souza. High-throughput DNA analysis shows the
 importance of méthylation in the control of immune inflammatory gene
 transcription in chronic periodontitis//Clinical Eigenetics; 2014, 6:15.

Apoorva S. M., Sridhar N., Suchetha A. Prevalence and severity of
 periodontal disease in type 2 diabetes mellitus (noninsulin-dependent diabetes

mellitus) patients in Bangalore city: an epidemiological study. J Indian Soc Periodontol 2013;17:25–29

Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population / Si Y., Fan H., Song Y. [et al.] // J. Periodontol. – 2012. – Vol. 83, N 10. – P. 1288-1296.

Aumueller E, Remely M, Baeck H. Interleukin-6 CpG Methylation and Body Weight Correlate Differently in Type 2 Diabetes Patients Compared to Obese and Lean Controls. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2015; b8(1):26-35. doi: 10.1159/000381714. Epub 2015 Jun 10.

Azuma K., Adachi Y., Hayashi H., Kubo K. Y. Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis // J. UOEH. – 2015. – Vol. 37, N 4. – P. 245-253.

Balarini C. M. Editorial: New Translational Insights on Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes and Beyond / C.M. Balarini, V.A. Braga // Front. Physiol. – 2016. – Vol. 7. – P 229.

Bansal M. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review / M. Bansal, S. Rastogi, N.S. Vineeth // J. Med. Life. - 2013. – Vol. 6, N 2. – P. 126-130.

Barg E. Polymorphisms of lipoprotein lipase gene and their participation in metabolic processes. Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab. 2011; 17(2):107–12.

Bascones-Martinez A., Matesanz-Perez P., Escribano-Bermejo M. et al. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature / // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2011. – Vol. 16, N 6. – P. 722-729.

Battino M., Ferreiro M. S., Fattorini, D., Bullon P. In vitro antioxidant activities of mouthrinses and their components // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 29. – P. 462–467.

Bergdahl. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. J. Dent. Res. 2000. Vol.79. No.9. P.1652-1658.

Bhattacharya P. T. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review / P.T. Bhattacharya, S.R. Misra, M. Hussain // Scientifica (Cairo). – 2016. – Vol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5464373>

Body Composition Monitor Instruction manual // Omron HealthCare [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <https://www.omron-healthcare.com/fi/support/manuals/download/bf511-hbf-511-e-en>. - Дата доступа: 10.02.2017.

Bollen A. M., Taguchi A., Hujoel P. P., Hollender L. G. Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2000. – Vol. 90. – P. 518–524.

Borish L. C., Steinke J. W. Cytokines and chemokines. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111(suppl 2): S460–S475.

Bozkurt F. Y., Ay Z. Y., Berkel E., Tepe E., Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. Cytokine 2006; 35: 180-185.

Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease / M. Budoff // Am. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 118, N 1. – P. 138-145.

Budtz-Jørgensen E. Nutrition and oral health / E. Budtz-Jørgensen, J.P. Chung, C.H. Rapin // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 15. – P. 885–896.

Buettner R. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types / R. Buettner, K.G. Parhofer, M. Woenckhaus et al. // Journal of Molecular Endocrinology. – 2006. – V. 36, № 3. – P. 485-501.

Cani P. D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani [et al.] // Diabetes. – 2007. – v. 56. – P. 1761-1772.

Cankurtaran M., Halil M., Yavuz B.B. [et al.] Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2006. – Vol. 42, N 1. – P. 35-45.

Carmody D., Ladsaria S. S., Buikema R. K. et al. Successful rhIGF1 treatment for over 5 years in a patient with severe insulin resistance due to homozygous insulin receptor mutation // Diabet Med. – 2016. – Vol. 33, N 3. – P. 8-12.

Cawthorn W. P., Heyd F., Hegyi K., Sethi J. K. Tumour necrosis factor-[alpha] inhibits adipogenesis via a [beta]-catenin-TCF4(TCF7L2)-dependent pathway // Cell Death Differ. – 2007. – Vol. 14. – P. 1361-1373.

Chaffee B. W., Weston S. J. Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis // Journal of Periodontology. 2010; 81: 1708–1724.

Chauhan A., Yadav S. S., Dwivedi P., Lal N., Usman K., et al. Correlation of serum and salivary cytokines level with clinical parameters in metabolic syndrome with periodontitis. J Clin Lab Anal. 2016; 30: 649-655.

Choi Y. H., McKeown R. E., Mayer-Davis E. J. et al. Serum C-reactive protein and immunoglobulin G antibodies to periodontal pathogens may be effect modifiers of periodontitis and hyperglycemia // J. Periodontol. – 2014. – Vol. 85, N 9. – P. 1172-1181.

Chrysohoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D. B. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17, N 7. – P. 568–573.

Chu W. M. Tumor necrosis factor / W.-M. Chu // Cancer Letters. - 2013. – Vol. 328. – P. 222-225.

Cochran D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. J Periodontol. 2008;79:1569–76.

Cook S., Auinger P., Li C., Ford E. S. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002 // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 152, N 2. – P. 165-170.

Couillard C. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease / C. Couillard, P. Mauriege, D. Prudhomme // *Diabetologia.* - 2014. – Vol. 40. – P. 1178-1184.

Cruz M., Valladares-Salgado A., Garcia-Mena J. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26: 261–270.

Cullinan M. P. Periodontal disease and systemic health: current status / M.P. Cullinan, P.J. Ford, G.J. Seymour // *Aust. Dent. J.* – 2009. – Vol. 54, Suppl. 1. – S. 62-69.

Darnaud C., Thomas F., Pannier B. et al. Oral Health and Blood Pressure: The IPC Cohort. // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, N 10. – P. 1257-1261.

Day K. Metabolic syndrome, or what job will: definitions and epidemiology. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007; 4(1): 32–38.

de Castro U. G. M. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats / U.G.M. de Castro, R.A.S. dos Santos, M.E. Silva et al. // *Lipids in Health and Disease.* – 2013. – V. 12. – № 136. doi:10.1186/1476–511X-12–136.

de Fina L. F., Vega G. L., Leonard D., Grundy S. M. Fasting glucose, obesity, and metabolic syndrome as predictors of type 2 diabetes: the Cooper Center Longitudinal Study // *J. Investig. Med.* – 2012. – Vol. 60, N 8. – P. 1164-1168.

de Monès E., Schlaubitz S., Catros S., Fricain J. C. Statins and alveolar bone resorption: a narrative review of preclinical and clinical studies // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2015. – Vol. 119, N 1. – P. 65-73.

de Sousa S. M. Metabolic syndrome, diet and exercise / S.M. de Sousa, R.J. Norman // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016; doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006.

Denga O., Pyndus T., Gargin V., Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity. *Georgian Medical News.* 2017; 12(273): 99-104.

Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today.* 2010; 29(9): 60–62.

Deshpande N., Deshpande A. Immunoregulation in periodontal disease. *Indian J. Dent.* 2013; 4: 35-37.

Després J. P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? / J.P. Després // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – Vol. 27, Suppl. 3. – S. 22-24.

Desvarieux M., Demmer R.T., Rundek T. et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST) // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, N – P. 2120-2125.

Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415–28.

Eckel R.H., Kahn S.E., Ferrannini E. et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, N 6. – P. 1424–1430.

Fantuzzi G., Reed D. A., Dinarello C. A. IL-12-induced IFN-gamma is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. *J Clin. Invest.* 1999; 104(6):761–767.

Farr J. N., Khosla S. “Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans,” *Bone*, vol. 82, pp. 28–34, 2016.

Fattahi M. R., Niknam R., Safarpour A. et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Non-alcoholic Fatty Liver Disease; A Population-Based Study // *Middle East J. Dig. Dis.* - 2016. – Vol. 8, N 2. – P. 131-137.

Fatty Liver, Insulin Resistance, and Obesity: Relationships With Increase in Coronary Artery Calcium Over Time / Sung K.C., Ryu S., Lee J.Y. [et al.] // Clin. Cardiol. – 2016. – Vol. 39, N 6. – P. 321-328.

Flavell D. M., Ireland H., Stephens J. W., Hawe E., Acharya J., Mather H., Hurel S. J., Humphries S. E. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Gene Variation Influences Age of Onset and Progression of Type 2 Diabetes. Diabetes 2005; 54(2): 582–586.

Ford E. S. Lung function and metabolic syndrome: Findings of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010 / E.S. Ford, T.J. Cunningham, C.I. Mercado // J. Diabetes. – 2014. – Vol. 6, N 6. – P. 603-613.

Ford E. S. Metabolic syndrome and health-related quality of life among U.S. adults / E.S. Ford, C. Li // Ann. Epidemiol. - 2008. – Vol. 18, N 3. – P. 165-171.

Frayling T. M., Timpson N. J., Weedon M. N. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007; 316: 889–894.

Freathy R. M., Timpson N. J., Lawlor D. A. et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, N 5. – P. 1419-1426.

Friedman J. M. Leptin at 14 y of age: an ongoing story / J. M. Friedman // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, Suppl. – S. 973–979.

Frisbee J. C., Goodwill A. G., Frisbee S. J. et al. Microvascular perfusion heterogeneity contributes to peripheral vascular disease in metabolic syndrome // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594, N 8. – P. 2233-2243.

Fukui N., Shimazaki Y., Shinagawa T., Yamashita Y. Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. J Periodontol 2012;83:1363–1371.

Gabay C. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // N. Engl. J. Med. - 1999. – Vol. 340. - P. 448-454.

Gajda A. M. DietInduced Metabolic Syndrome in Rodent Models animal / A.M. Gajda, M.A. Pellizzon, M.R. Ricci, E.A. Ulman // LABNEWS. – 2007. – March.

García-Rubi E., Starling R. D., Tchernof A. et al. Trp64Arg variant of the beta3-adrenoceptor and insulin resistance in obese postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, N 11. – P. 4002-4005.

Garlet T. P., Coelho U., Repeke C. E., Silva J. S., Cunha F. Q., Garlet G. P. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemmoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement// Cytokine.2008;42:330-335.

Gemmell E., Seymour G. J. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease // Periodontology 2000. 2004;35:21-41.

Genser L., Casella Mariolo J. R. et al. Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome: Pathophysiologic Relationships and Guidelines for Surgical Intervention // Surg. Clin. North Am. - 2016. – Vol. 96, N 4. – P. 681-701.

Giordano Attianese G. M., Desvergne B. Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR β/δ (PPARD) function. Nucl. Recept. Signal. 2015; 13: e001.

Goldsworthy M., Bai Y., Li C. M. et al. Haploinsufficiency of the Insulin Receptor in the Presence of a Splice-Site Mutation in Ppp2r2a Results in a Novel Digenic Mouse Model of Type 2 Diabetes // Diabetes. – 2016. – Vol. 65, N 5. – P. 1434-1446.

Gomes-Filho I. S., Freitas Coelho J. M., da Cruz S. S., Passos J. S., Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. J Periodontol. 2011;82:969–78.

Gorbachisky I. Metabolic syndrome and urological diseases / I., Gorbachisky H. Akpinar, D.G. Assimios // Rev. Urol. - 2010. - Vol. 12, N 4. - P. 157-180.

Greco E. A., Fornari R., Rossi F., et al. "Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index" *International Journal of Clinical Practice*, vol. 64, pp. 817–820, 2010.

Grigoriadou M. E., Koutayas S. O., Madianos P. N., Strub J. R. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature // *Quintessence Int* 2010 Jun;41(6):517-25.

Grover H. S., Kapoor S., Singh A. Effect of topical simvastatin (1.2 mg) on gingival crevicular fluid interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 levels in chronic periodontitis- A clinicobiochemical study. *J Oral Biol. Craniofac. Res* 2016; 6: 85-92.

Grundy S. M. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither / S.M. Grundy // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 45, N 11. – P. 1209-1217.

Grundy S. M. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2243–2244.

Grundy S. M. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome S.M. Grundy // *J. Investig. Med.* – 2016. – Vol. 64, N 6. – P. 1082-1086

Hall J. E. Guyton and Hall textbook of medical physiology / J.E. Hall, A.C. Guyton. - Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, 2011. – 1128 p.

Hall S. K., Perregaux D. G., Gabel C. A., Woodworth T., Durham L. K., Huizinga T. W., Breedveld F. C., Seymour A. B. «Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein». *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1976–83.

Hanefeld M., Pistrosch F., Bornstein S. R., Birkenfeld A. L. The metabolic vascular syndrome - guide to an individualized treatment // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2016. – Vol. 17, N1. – P. 5-17.

Hassani-Nejad A., Ahlqvist M., Hakeberg M., Jonasson G. Mandibular trabecular bone as fracture indicator in 80-year-old men and women // *Eur. J. Oral Sci.* – 2013. – Vol. 121. – P. 525–531.

Hong-Peng Zuo, Ying-Yu Guo, Lin Che et al. Hypomethylation of Interleukin-6 Promoter is Associated with the Risk of Coronary Heart Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(2):131-136.

Hossain P. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge / P. Hossain, B. Kavar, M. El Nahas // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, N 3. — P. 213–215.

Hosseinzadeh-Attar M. J., Golpaie A., Foroughi M. et al. The relationship between visfatin and serum concentrations of C-reactive protein, interleukin 6 in patients with metabolic syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* — 2016. — Vol. 39, N 8. — P. 917-922.

Hsieh C. S. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by *Listeria*-induced macrophages. *Science.* 1993; 260(5107): 547–9.

Hsueh W. A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease / W.A. Hsueh, D. Bruemmer // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43, N 2. — P. 297-305.

Humagain M. Periodontal infections and cardiovascular disease: is it a mere association? / M. Humagain, D.G. Nayak, A.S. Upoor // *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ).* — 2006. — Vol. 4, N 3. — P. 379-382.

Hung H. C., Willett W., Ascherio A. et al. Tooth loss and dietary intake // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2003. — Vol. 134. — P. 1185–1192.

Imamura F., Micha R., Wu J. H. et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials // *PLoS Med.* — 2016. — Vol. 13, N 7; doi: 10.1371/journal.pmed.1002087.

Ishtiaq S. Treatment of post-menopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates / S. Ishtiaq, I. Fogelman, G. Hampson // *J. Endocrinol. Invest.* — 2015. — Vol. 38, N 1. — P. 13-29.

Isomaa B., Almgren P., Henricsson M. et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA) // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, N 8. – P. 1347-1353.

Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24, N 4. – P. 683-689.

Isomaa B., Henricsson M., Almgren P. et al. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44, N 9. – P. 1148-1154.

Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders // *Mediators Inflamm*. 2016; doi: 10.1155/2016/3634948.

Jin J. L. Apoprotein C-III: A review of its clinical implications / J.L. Jin, Y.L. Guo, J.J. Li // *Clin. Chim. Acta*. – 2016. – Vol. 460. – P. 50-54.

John V. Periodontal Disease and Systemic Diseases: An Update for the Clinician / V. John, H. Alqallaf, T. de Bedout // *J. Indiana Dent. Assoc*. – 2016. – Vol. 95, N 1. – P. 16-23.

Jonasson G. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair? / G. Jonasson, M. Rythén // *Clin. Cosmet. Investig. Dent*. – 2016. – Vol. 8. – P. 95-103.

Jonasson G. Mandibular bone structure, bone mineral density, and clinical variables as fracture predictors: a 15-year follow-up of female patients in a dental clinic / G. Jonasson, A. Billhult // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*. – 2013. – Vol. 116. – P. 362–368.

Jonasson G., Sundh V., Ahlqwist M. et al. A prospective study of mandibular trabecular bone to predict fracture incidence in women: a low-cost screening tool in the dental clinic // *Bone*. – 2011. – Vol. 49. – P. 873–879.

Jonasson G., Sundh V., Hakeberg M. et al. Mandibular bone changes in 24 years and skeletal fracture prediction // Clin. Oral Investig. – 2013. – Vol. 17. – P. 565–572.

Joshiyura K. J., Wand H. C., Merchant A. T., Rimm E. B. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease // J. Dent. Res. – 2004. – Vol. 83, N 2. – P. 151-155.

K. Sasaki, Suzuki O., Takahashi N. Interface Oral Health Science 2016, DOI 10.1007/978-981-10-1560-1_18

Käräjämäki A. J., Bloigu R., Kauma H. et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes // Metabolism. – 2016; doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.009.

Karhunen L. Serum leptin and short-term regulation of eating in obese women / L. Karhunen, S. Haffner, R. Lappalainen // Clin. Sci. - 2014. – Vol. 92. – P. 573-578.

Kaye E. K. n-3 Fatty acid intake and periodontal disease / E.K. Kaye // J. Am. Diet. Assoc. – 2010. – Vol. 110. – P. 1650–1652.

Kazumi T. Effects of dietary fructose or glucose on triglyceride production and lipogenic enzyme activities in the liver of Wistar fatty rats, an animal model of NIDDM / T. Kazumi, H. Odaka, T. Hozumi et al. // Endocr. J. – 1997. – Vol. 44. – №2. – P. 239-245.

Ketabi M. The association between periodontal disease parameters and severity of atherosclerosis / M. Ketabi, F.R. Meybodi, M.R. Asgari // Dent. Res. J. (Isfahan). – 2016. – Vol. 13, N 3. – P. 250-255.

Khalaf H. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF-beta1 as a marker for disease progression. Cytokine. 2014; 67: 29–35.

Khan T. S. Type 1 diabetes and osteoporosis: from molecular pathways to bone phenotype / T.S. Khan, L.A. Fraser // J. Osteoporos. - 2015; doi: 10.1155/2015/174186.

Khosravi-Boroujeni H. Is the Association between Vitamin D and Metabolic Syndrome Independent of Other Micronutrients / H. Khosravi-Boroujeni, F. Ahmed, N. Sarrafzadegan // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* - 2016. – Vol. – P. 1-16.

Kohei Ishida, Tetsuo Kobayashi, Satoshi Ito. Interleukin-6 Gene Promoter Methylation in Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2011; 83(7):917-25. ·-DOI: 10.1902/jop.2011.110356.

Kostapanos M. S., Florentin M., Elisaf M. S., Mikhailidis D. P. Hemostatic factors and the metabolic syndrome // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 11, N 6. – P. 880-905.

Kribbs P. J., Chesnut C. H., Ott S. M., Kilcoyne R. F. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population // *J. Prosthet. Dent.* – 1989. – Vol. 62. – P. 703–707.

Kudiyirickal M. G. Diabetes mellitus and oral health / M.G. Kudiyirickal, J.M. Pappachan // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 49, N 1. – P. 27-34.

Kuo L.C. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis / L.C. Kuo, A.M. Polson, T. Kang // *Public Health*. - 2008. – Vol. 122, N 4. – P. 417-433.

Kwon Y. E., Ha J. E., Paik D. I., Jin B. H., Bae K. H. The relationship between periodontitis and metabolic syndrome among a Korean nationally representative sample of adults. *J Clin Periodontol* 2011;38: 781–786.

La Monte M. J., Williams A. M., Genco R. J. et al. Association between metabolic syndrome and periodontal disease measures in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio study // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, N 11. – P. 1489-1501.

Lagdive S. S., Marawar P. P., Byakod G., Lagdive S. Evaluation and comparison of interleukin-8 (IL-8) level in gingival crevicular fluid in health and severity of periodontal disease: a clinicobiochemical study. *Indian J. Dent. Res.* 2013; 24: 188-192.

Larder R. Genetic aspects of human obesity / R. Larder, C.T. Lim, A.P. Coll // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 93-106.

Lee J. B., Yi H. Y., Bae K. H. The association between periodontitis and dyslipidemia based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol* 2013;40:437–442.

Lemieux S., Després J. P., Moorjani S. et al. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? // *Diabetologia.* – 1994. – Vol. 37, N 8. – P. 757-764.

Levashov P. A., Sedov S. A., Belogurova N. G., Shipovskov S. V., Levashov Bacteriolytic A. V. activity of human interleukin-2 // *Biochemistry. Biokhimia.* 2012 Nov;77(11):312-1314.

Levine R. S. Obesity, diabetes and periodontitis - a triangular relationship? / R.S. Levine // *Br. Dent. J.* – 2013. – 215, N 1. – P. 35-39.

Li Q. A Phytosterol-Enriched Spread Improves Lipid Profile and Insulin Resistance of Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial / Q. Li, B. Xing // *Diabetes Technol. Ther.* – 2016. – Vol. 18, N 8. – P. 499-504.

Lithell H. O. Hyperinsulinemia, insulin resistance and the treatment of hypertension / H.O. Lithell // *J. Hypertens.* - 1996. - Vol. 9. - P. 150-154.

Livia S. Finoti. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96:22.

Loesche W. J. Interaction between periodontal disease, medical disease and immunity in older individuals / W.J. Loesche, D.E. Lopatin // *Periodontol.* - 2000. – Vol. 16. — P. 80-105.

Loos B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(Suppl 11):2106–15.

Mafi Golchin M., Heidari L., Ghaderian S. M., Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A Silent Disease with Complex Genetic Contribution // *J. Genet. Genomics.* – 2016. – Vol. 43, N 2. – P. 49-61.

Magnussen C. G., Cheriyan S., Sabin M. A. et al. Continuous and Dichotomous Metabolic Syndrome Definitions in Youth Predict Adult Type 2 Diabetes and Carotid Artery Intima Media Thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // J. Pediatr. – 2016. – Vol. 171. – P. 97-103.

Marcelo K. L., Ribar T., Means C. R. et al. Research Resource: Roles for Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase 2 (CaMKK2) in Systems Metabolism // Mol. Endocrinol. - 2016. – Vol. 30, N 5. – P. 557-572.

Maripuu M., Wikgren M., Karling P. et al. Relative hypocortisolism is associated with obesity and the metabolic syndrome in recurrent affective disorders // J. Affect. Disord. – 2016. – Vol. 204. – P. 187-196.

Marshall T. A., Warren J. J., Hand J. S. et al. Oral health, nutrient intake and dietary quality in the very old // J. Am. Dent. Assoc. – 2002. – Vol. 133. – P. 1369–1379.

Mawardi H. H. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases / H.H. Mawardi, L.S. Elbadawi, S.T. Sonis // Saudi Med. J. – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 150-158.

McCarthy I. The physiology of bone blood flow: a review / I. McCarthy // J. Bone Joint Surg. Am. – 2006. – Vol. 88, Suppl. 3. – S. 4-9.

McDermott M. T. Central hyperthyroidism / M. T. McDermott, E. C. Ridgway // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 1998. – Vol. 27, N 1. – P. 187-203.

McDermott M. T. Thyroid hormone resistance syndromes / M.T. McDermott, E.C. Ridgway // Am. J. Med. – 1993. – Vol. 94, N 4. – P. 424-432.

McDermott M. T., Christensen R. S., Lattimer J. The effects of region-specific resistance and aerobic exercises on bone mineral density in premenopausal women // Mil Med. – 2001. – Vol. 166, N 4. – P. 318-321.

McKenzie R. C., Sauder D. N. The role of keratinocyte cytokines in inflammation and immunity. J Invest. Dermatol. 1990; 95(suppl 6):105S–107S.

Meah F. A., DiMeglio L. A., Greenbaum C. J. et al. The relationship between BMI and insulin resistance and progression from single to multiple

autoantibody positivity and type 1 diabetes among TrialNet Pathway to Prevention participants // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, N 6. – P. 1186-1195.

Melton 3rd L. J., Leibson C. L., Achenbach S. J., Therneau T. M., Khosla S., “Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study,” *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 23, pp. 1334–1342, 2008.

Mercado C.I., Yang Q., Ford E.S. et al. Gender- and race-specific metabolic score and cardiovascular disease mortality in adults: A structural equation modeling approach--United States, 1988-2006 // *Obesity (Silver Spring)*. – 2015. – Vol. 23, N 9. – P.1911-1919.

Minagawa K, Iwasaki M, Ogawa H, Yoshihara A, Miyazaki H. Relationship between metabolic syndrome and periodontitis in 80-year-old Japanese subjects. *J Periodontal Res*. 2015 Apr; 50(2):173-179.

Morelli A. Hypogonadotropic hypogonadism and metabolic syndrome: insights from the high-fat diet experimental rabbit animal model / A. Morelli, L. Vignozzi, M. Maggi // *Minerva Endocrinol*. – 2016. – Vol. 41, N 2. – P. 240-249.

Morita T., Ogawa Y., Takada K. Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J. Public Health Dent*. 2009; 69(4): 248–253.

Morita T., Ogawa Y., Takada K. et al. Association between periodontal disease and metabolic syndrome // *J. Public Health Dent*. – 2009. – Vol. 69, N 4. – P. 248-253.

Morita T., Yamazaki Y., Mita A. et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome // *J. Periodontol*. – 2010. – Vol. 81, N 4. – P. 512-519

Musskopf M. L, Daudt L. D, Weidlich P., Gerchman F., Gross J. L., Oppermann R. V. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clin Oral Investig*. 2017 Mar;21(2):675-683. doi: 10.1007/s00784-016-1935-8. Epub 2016 Sep 7.

Na Y. K., Hong H. S., Lee W. K.2, Kim Y. H., Kim D. S. Increased methylation of interleukin 6 gene is associated with obesity in Korean women. *Mol Cells*. 2015; 38(5):452-6. doi: 10.14348/molcells.2015.0005. Epub 2015 Apr 28.

Nakagawa T. A Casual Role for Uric acid in Fructose-induced Metabolic syndrome / T. Nakagawa , H. Hu , S. Zharikow et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006. – Vol.290. – №3. – P. F625-F631.

Nedungadi T. P. Sexual dimorphism in body fat distribution and risk for cardiovascular diseases / T. P. Nedungadi, D. J. Clegg // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2009. – Vol. 2, N 3. – P. 321-327.

Neiva R. F., Steigenga J., Al-Shammari K. F., Wang H. L. Effects of specific nutrients on periodontal disease onset, progression and treatment // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 579–589.

Nelson D. A., Jacobson S. J. “Why do older women with diabetes have an increased fracture risk?” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 86, pp. 29–31, 2001.

Neyraud E. et al. Variability of human saliva composition: Possible relationships with fat perception and liking. *Archives of Oral Biology*. 2012. Vol.57. P.556-566.

Nishimoto S., Fukuda D., Higashikuni Y. et al. Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance // *Sci Adv.* – 2016. – Vol. 2, N 3; doi: 10.1126/sciadv.1501332

Offenbacher S. Commentary: changing paradigms in the oral disease-systemic disease relationship / S. Offenbacher, J.D. Beck // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, N 6. – P. 761-764.

Oppenheim J., Feldman M. (Eds). *Cytokine Reference*. London: Academic Press, 2000. 2000p.

Orozco A., Gemmel E., Bikel M., Seymour G. J. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.* 2006; 21: 256-260.

Oztekin G., Baser U., Kucukcoskun M. et al. The association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a case control study // COPD. - 2014. – Vol. 11, N 4. – P. 424-430.

Peng W., Qiang F., Peng W. et al. Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 222. – P. 119-129.

Pessoa L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus / L. Pessoa, V. Galvão, L. Santos-Neto // Med. Hypotheses. – 2011. – Vol. 77, N 2. – P. 286-289.

Peter - Haugen Volkmann. Ортомолекулярная санация кишечника - основа успеха любой медицинской и стоматологической терапии/ / Volkmann Peter - Haugen // Новое в стоматологии. - 2003. - № 7. - С. 8–10.

Ping Li, Yuhao Zhao, Xiaoyan Wu et al. Interferon gamma (IFN- γ) disrupts energy expenditure and metabolic homeostasis by suppressing SIRT1 transcription//Nucleic Acids Res. 2012 Feb; 40(4):1609-1620.

Possemiers S. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / S. Possemiers [et al.] // Gut. – 2009. – v. 58. – P. 1091-1103.

Psaty B. M. Rosiglitazone and cardiovascular risk / B.M. Psaty, C.D. Furberg // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356, N 24. – P. 2522-2524.

Psomas C., Younas M., Reynes C. et al. One of the immune activation profiles observed in HIV-1-infected adults with suppressed viremia is linked to metabolic syndrome: The ACTIVIH study // EBioMedicine. – 2016. – Vol. 8. – P. 265-276.

Pyndus T. A. Complex prophylaxis of pathological changes in rats periodontal tissues with modeling of metabolic syndrome (morphological study) / T. A. Pyndus, O. V. Denga., V. V. Gargin // Вісник стоматології. – 2017. – №4. – С. 6-11.

Pyndus T. A. Efficiency of treatment and prevention of complications of parodontitis in patients with metabolic syndrome. *Journal of education, health and sport*. 2017; 7(10): 170-186.

Queiroz-Junior C. M. A controversial role for IL-12 in immune response and bone resorption at apical periodontal sites. *Clin Dev Immunol*. 2010; 2010:327417. doi: 10.1155/2010/327417

Raghavan V. Relevance of Haematologic Parameters in Obese Women with or without Metabolic Syndrome / V. Raghavan, D. Gunasekar, K.R. Rao // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2016. – Vol. 10, N 5. – P. 11-16.

Ramesh Kumar S. G. Comparative assessment of the prevalence of periodontal disease in subjects with and without systemic autoimmune diseases: A case-control study / S.G. Ramesh Kumar, M.B. Aswath Narayanan, D. Jayanthi // *Contemp. Clin. Dent.* - 2016. – Vol. 7, N 2. – P. 170-175.

Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition / G. M. Reaven // *Annu Rev. Med.* – 1993. – Vol. 44. – P. 121-131.

Reaven G. M. Syndrome X: 10 years after / G. Reaven // *Drugs.* – 1999. – Vol. 58, Suppl. 1. – P. 9-20.

Reaven G. M. Syndrome X: 6 years later / G.M. Reaven // *J. Intern. Med. Suppl.* – 1994. – Vol. 736. – P. 13-22.

Reaven G., Segal K., Hauptman J. et al. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87, N 7. – P. 827-831.

Reddy M. S. Decreased bone mineral density and periodontal management / M.S. Reddy, S.L. Morgan // *Periodontology* 2000. – 2013. – Vol. 61. – P. 195–218.

Rees T. D. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus / T.D. Rees // *Periodontol.* 2000. – Vol. 23. – P. 63-72.

Reinehr T., Kulle A., Wolters B. et al. Relationships between 24-hour urinary free cortisol concentrations and metabolic syndrome in obese children // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, N 7. – P. 2391-2399.

Renata Gorska, Hanna Gregorek, Jan Kowalski, Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis// Journal of Clinical Periodontology: 2016:8/90

Resnick L. M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X" / L.M. Resnick // Am. J. Hypertens. – 1993. – Vol. 6, N 4. – P. 123-134.

Resnick L. M. The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions / L. Resnick // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1999. – Vol. 42, N 1. – P. 1-22.

Resnick L. M., Gupta R. K., Gruenspan H., Laragh J. H. Intracellular free magnesium in hypertension: relation to peripheral insulin resistance // J. Hypertens. Suppl. – 1988. – Vol. 6, N 4. – P. 199-201.

Ribeiro L. S., Santos J. N., Vieira C. L. et al. Association of dental infections with systemic diseases in Brazilian Native Indigenous: a cross-sectional study // J. Am. Soc. Hypertens. – 2016. – Vol. 10, N 5. – P. 413-419.

Ridker P. M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P.M. Ridker // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, N 1. – P. 145-156.

Rizzo N., Bevilacqua N., Guida L. et al. Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells // Cytokine. – 2012. – 60, N 1. – P. 197-204.

Rudney J. D. Does variability in salivary protein concentrations influence oral microbial ecology and oral health? Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 1995. Vol.6(4). P.343-367.

Rutledge A. C. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms/ A.C. Rutledge, K. Adeli // *Nutrition Reviews*. – 2007. – V. 65, № 6. – P. 13-23.

Ryan M. E. Diagnostic and therapeutic strategies for the management of the diabetic patient / M.E. Ryan // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2008. – Vol. 29, N 1. – P. 32-38, 40-44.

Sabirova A. I. Cytokine status in patients with generalized parodontitis and metabolic syndrome. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo Slavjanskogo Universiteta*. 2016; 16(7): 102-105.

Saengtipbovorn S. Effectiveness of lifestyle change plus dental care program in improving glycemic and periodontal status in aging patients with diabetes: a cluster, randomized, controlled trial / S. Saengtipbovorn, S. Taneepanichskul // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 86, N 4. – P. 507-515.

Saengtipbovorn S., Taneepanichskul S. Lifestyle Change Plus Dental Care (LCDC) program improves knowledge, attitude, and practice (KAP) toward oral health and diabetes mellitus among the elderly with type 2 diabetes / S. Saengtipbovorn, S. Taneepanichskul // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2015. – Vol. 98, N – P. 279-290.

Sanceau J., Wijdenes J., Revel M. IL-6 and IL-6 receptor modulation by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha in human monocytic cell line (THP-1). Priming effect of IFN-gamma. *J Immunol* October 15. 1991; 147(8):2630-2637.

Scardina G.A. Good oral health and diet / G.A. Scardina, P. Messina // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012; 2012:720692. doi: 10.1155/2012/720692.

Schifferle R.E. Nutrition and periodontal disease / R.E. Schifferle // *Dent. Clin. N. Am.* – 2005. – Vol. 49. – P. 595–610.

Seeman E. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility / E. Seeman, P.D. Delmas // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2250–2261.

Seymour R. A. Is oral health a risk for malignant disease? / R. A. Seymour // *Dent. Update*. 2010 – Vol. 37, N 5. – P. 279-280, 282-283.

Shay K. The importance of oral health in the older patient / K. Shay, J.A. Ship // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1995. – Vol. 43. – P. 1414–1422.

Silva N., Dutzan N., Hernandez M. et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *J. Clin. Periodontol.* 2008; 35(3): 206–214.

Simpson T. C., Weldon J. C., Worthington H. V. et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2015; doi: 10.1002/14651858.

Skvoretz J., Dyer K., Daley E. et al. Research and Practice Communications Between Oral Health Providers and Prenatal Health Providers: A Bibliometric Analysis // *Matern. Child Health J.* – 2016. – Vol. 20, N 8. – P. 1607-1619.

Sonost 2000, User's manual // *Strumentazione Medica* [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступа: http://www.strumedical.com/admin/allegati/126-Sonost_2000%20%20manuale%20pdf.pdf – Дата доступа: 10.02.2017.

Soory M. Inflammatory mechanisms and redox status in periodontal and cardiometabolic diseases: effects of adjunctive nutritional antioxidants and statins / M. Soory // *Infect. Disord. Drug Targets*. – 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 301-315.

Southard K. A., Southard T. E., Schlechte J. A., Meis P. A. The relationship between the density of the alveolar process and that of post-cranial bone // *J. Dent. Res.* – 2000. – Vol. 79. – P. 964–969.

Stroev Yu. I., Churilov L. P., Fedash V. V. et al. «Triunghiul bermudelor» in diabetul zaharat: microangiopatia, ateroscleroza, hipertensiunea arterială (comparații clinice și patologice) // *A IV-a Conferință Națională de studii interdisciplinare în medicina internă. Rezumate.* - București, 2006. - P. 19–21.

Sullivan D. H., Martin W., Flaxman N., Hagen J. E. Oral health problems and involuntary weight loss in a population of frail elderly // J. Am. Geriatr. Soc. – 1993. – Vol. 41. – P. 725–731.

Tang Q., Li X., Song P., Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future // Drug Discov. Ther. – 2015. – Vol. 9, N 6. – P. 380-385.

Tchernof A., Starling R. D., Turner A. et al. Impaired capacity to lose visceral adipose tissue during weight reduction in obese postmenopausal women with the Trp64Arg beta3-adrenoceptor gene variant // Diabetes. – 2000. – Vol. 49, N 10. – P. 1709-1713.

Thanakun S., Pornprasertsuk-Damrongsri S., Gokyu M. [et al.] Inverse Association of Plasma IgG Antibody to Aggregatibacter actinomycetemcomitans and High C-Reactive Protein Levels in Patients with Metabolic Syndrome and Periodontitis // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 2. doi: 10.1371.

Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L. et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries // J. Dent. Res. – 2010. – Vol. 89, N 10. – P. 1068-1073.

Timonen P., Niskanen M., Suominen-Taipale L. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. J. Dent. Res. 2010; 89(10): 1068–1073.

Tsatsanis C., Dermitzaki E., Avgoustinaki P. et al. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis // Hormones (Athens). – 2015. – Vol. 14, N 4. – P. 549-562.

Tzanavari T. TNF-alpha and obesity / T. Tzanavari, P. Giannogonas, K. P. Karalis // Curr. Dir. Autoimmun. - 2010. – Vol. 11. – P. 145-156.

Umland E. M. Bazedoxifene and Conjugated Equine Estrogen: A Combination Product for the Management of Vasomotor Symptoms and Osteoporosis Prevention Associated with Menopause / E.M. Umland, L. Karel, N. Santoro // Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 36, N 5. – P. 548-561.

Un Ju Jung, Myung-Sook Choi. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease// Int J Mol Sci. 2014 Apr;15(4):6184-6223.

van der Putten G. J., Vanobbergen J., de Visschere L., Schols J., de Baat C. Association of some specific nutrient deficiencies with periodontal disease in elderly people: A systematic literature review // Nutrition. – 2009. – Vol. 25. – P. 717–722.

van der Velden U. Micronutritional approaches to periodontal therapy / U. van der Velden, D. Kuzmanova, I.L.C. Chapple // J. Clin. Periodontol. – 2011. – Vol. 38, Suppl. 11. – P. 142–158.

Verhulst S., Dalgård C., Labat C. et al. A short leucocyte telomere length is associated with development of insulin resistance // Diabetologia. - 2016 . – Vol. 59, N 6. – P. 1258-1265.

Villena J. E. Diabetes Mellitus in Peru / J.E. Villena // Ann. Glob. Health. 2015. – Vol. 81, N 6. – P. 765-775.

Visser L. The use of p-nitrophenol-N-tret-butyl-oxycarbonyl-alaninate as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // Biochem. biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268.- №1. – P. 275-280.

von Wowern N. Bone mass of mandibles. In vitro and in vivo analyses / N. von Wowern // Dan. Med. Bull. – 1986. – Vol. 33. – P. 23–44.

Vozza I., Cavallè E., Corridore D. et al. Preventive strategies in oral health for special needs patients // Ann. Stomatol. (Roma). – 2016. – Vol. 6, N 3-4. – P. 96-99.

Walsh P. S., Metzger D. A., Higuchi R. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. BioTechniques. 2013; 54(3): 134–139

Wasalathanthri S. Sweet taste sensitivity in pre-diabetics, diabetics and normoglycemic controls: a comparative cross sectional study / S.

Wasalathanthri, P. Hettiarachchi, S. Prathapan // BMC Endocr. Disord. – 2014. – Vol. 14. – P. 67.

Watanabe K. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association / K. Watanabe, Y.D. Cho // Arch. Oral Biol. – 2014. – Vol. 59, N 8. – P. 855-870.

Wongdee K. Update on type 2 diabetes-related osteoporosis / K. Wongdee, N. Charoenphandhu // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, N 5. – P. 673-678.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. – Geneva : WHO, 1994. -112 p.

Ximenez-Fyvie L. A., Almaguer-Flores A., Jacobo-Soto V. et al. Description of the subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects: chronic periodontitis and periodontal health // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 77, N 3. –P. 460-471.

Ximenez-Fyvie L. A., Almaguer-Flores A., Jacobo-Soto V. et al. Subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects with generalized aggressive periodontitis // J. Clin. Periodontol. – 2006. – Vol. 33, N – P. 869-877.

Yamori M., Njelekela M., Mtabaji J. et al. Hypertension, periodontal disease, and potassium intake in nonsmoking, nondrinker african women on no medication // Int. J. Hypertens. - 2011; doi: 10.4061/2011/695719.

Yannick Delpu. DNA Méthylation and Cancer Diagnosis//Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 15029-15058; doi: 10.3390/ijms 140715029.

Zhu S., Wang Z., Shen W., Heymsfield S.B., Heshka S. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) // Am. J. Clin. Nutr. 2003. V.78, N2. P.228-235.

Zhu Y. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective / Y. Zhu, C. Zhang // Curr. Diab. Rep. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 7.

Ziki M.D., Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis / M.D. Ziki, A. Mani // Curr. Opin. Lipidol. – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 162-171.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Пиндус Т. А. Морфофункциональные особенности тканей пародонта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, В. В. Гаргин // Modern Science. – 2017. – №6. – С. 136-140. *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 метаболическом синдроме / Т. А. Пиндус, О. В. Деньга, А. Макаренко // Modern Science. – 2017. – №5. – С. 67-75. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

Пиндус Т. А. Состояние тканей ротовой полости крыс в условиях моделирования метаболического 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*

Семенов Е.И. Сравнительный анализ видового и количественного состава микроорганизмов в тканях пародонтального кармана и переимплантной борозды при отсутствии Р-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.*

Пиндус Т. А. Биохимические исследования ротовой жидкости пациентов с заболеваниями пародонта на фоне метаболического синдрома / 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.

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

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.*

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 // Инновации в стоматологии. – 2017. – №4. – С. 2-5. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

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

Pyndus T. A. Efficiency of treatment and prevention of complications of parodontitis in patients with metabolic syndrome. Journal of education, health and sport. 2017; 7(10): 170-186.

Denga O., Pyndus T., Gargin V., Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity. Georgian Medical

News. 2017; 12(273): 99-104. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Деньга О. В. Метилирование промотора гена TLR2 при различной степени парадонтита на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2017.– №.4(50). – С.77-80. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Пиндус Т. А. Активность цитокинов IL-1 β и IL-2 у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома / 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.*

Пиндус Т.А. Содержание интерлейкинов IL-8 и IL-12 в слюне пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим 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.*

Деньга О. В. Коррекция функционального состояния генов IFN- γ IL-6 при хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / О. В. Деньга, Т. А. Пиндус, В. В. Бубнов // EESJ. – 2017.– №12(28). - Vol1. – С. 26-28. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Пиндус Т. А. Коррекция нарушений в сыворотке крови и тканях полости рта крыс при моделировании метаболического синдрома /Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // EESJ. – 2018.– №1(29). - Vol1. – С. 21-24. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

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

Деньга А. Э. Денситометрические показатели качества кости при хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // EESJ. – 2018.– №3(31). – С. 30-32. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

Пиндус Т. А. Состояние функциональных реакций в тканях пародонта при хроническом генерализованном пародонтите и метаболическом синдроме в процессе лечебно-профилактических мероприятий / Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // Scientific pages. – 2018.– №8. – С. 10-13. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

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

Пиндус Т.А. Стоматологический статус пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий / Т.А. Пиндус // Отечественная и мировая медицина в условиях современности: міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 12-13 січня 2018 р.: тези доповіді. – Дніпро, 2018. – С. 103-106.

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 доповіді. – Одеса, 2018. – С 91-94.

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 доповіді. – Львів, 2018. – С. 88-92.

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 доповіді. – Київ, 2018. – С. 74-78.

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 доповіді. – Львів, 2018. – С. 98-41.

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 доповіді. Київ, 2018. – С.101-105.

Пиндус Т.А. Вплив моделювання метаболічного синдрому на стан тканин ротової порожнини щурів синдрому / Т.А. 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 доповіді. – Львів, 2018. – С. 63-67.

Пиндус Т.А. Вплив лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом / Т.А. Пиндус // Современные

научные исследования представителей медицинской науки – прогресс медицины будущего: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 6-7 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Київ, 2018. – С. 69-72.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Отечественная и мировая медицина в условиях современности: міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 12-13 січня 2018 р.: тези доповіді. – Дніпро, 2018.

Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави : міжнародна наук.-практ. конф., м. Одеса, 19-20 січня 2018 р.: тези доповіді. – Одеса, 2018.

«Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку : міжнародна наук.-практ. конф., м. Львів, 26-27 січня 2018 р.: тези доповіді. – Львів, 2018.

Медична наука та практика ХХІ століття: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 2-3 лютого 2018 р.: тези доповіді. – Київ, 2018.

Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: міжнародна наук.-практ. конф, м. Львів, 23-24 лютого 2018 р.: тези доповіді. – Львів, 2018.

Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 2-3 березня 2018 р.: тези доповіді. Київ, 2018.

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 доповіді. – Львів, 2018.

Современные научные исследования представителей медицинской науки – прогресс медицины будущего: міжнародна наук.-практ. конф, м. Київ, 6-7 квітня 2018 р.: тези доповіді. – Київ, 2018.