

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

МЕЛЬНИЧУК Галина Михайлівна

УДК 616.314.17 - 008.1 + 575.1 + 616.008.9 + 616.31-08

**ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ І ПАРОДОНТОЗ:
МАРКЕРИ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ
МЕХАНІЗМИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ
ТА ЇХ КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державному вищому навчальному закладі «Івано-Франківський державний медичний університет» МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Політун Антоніна Михайлівна**,
Вищий державний навчальний заклад України «Національний
медичний
університет ім. О.О. Богомольця» МОЗ України, м. Київ, професор
кафедри терапевтичної стоматології

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Деньга Оксана Василівна**, Державна
установа „Інститут стоматології АМН України”, м. Одеса, завідувач відділення
стоматології дитячого віку

- доктор медичних наук, професор **Заболотний Тарас Дмитрович**,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ
України, завідувач кафедри терапевтичної стоматології факультету
післядипломної освіти

- доктор медичних наук, професор **Петрушанко Тетяна Олексіївна**, Вищий
державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна
академія» МОЗ України, м. Полтава, професор кафедри терапевтичної
стоматології

Захист відбудеться «21» квітня 2008 р. о 13.00 годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут
стоматології АМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут
стоматології АМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий «20» березня 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Ю.Г. Чумакова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Переважання в структурі стоматологічних хвороб захворювань пародонта, часте виникнення їх у молодому віці, схильність до прогресування, що спричиняє втрату зубів і соціальну дезадаптацію хворих, зумовлює актуальність вивчення даної проблеми. В Україні їх діагностують у 50-80% молодих і у 100% населення після 40 років (Косенко К.М., 1994; Мазур И.П., Поворознюк В.В., 2002). Це спричинене впливом численних факторів на виникнення і розвиток хвороб пародонта, відсутністю донозологічної діагностики, що унеможливорює застосування ранніх профілактичних заходів та знижує ефективність консервативних методів терапії (Заболотний Т.Д., 1992; Смоляр Н.І., 1995; Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Хоменко Л.А., Остапко Е.И., Биденко Н.В., 2006; Komman K.S., Loe H., 1993).

Досліджено, що розвиток захворювань пародонта зумовлений поєднаною дією різних екзогенних та ендогенних чинників і пускових механізмів (Куцевляк В.Ф., 1995; Белоклицкая Г.Ф., 1996; Політун А.М., 1996; Петрушанко Т.А., 2001; Newman M.G., 1997; Vasce D., 2005). Встановлена їх належність до мультифакторних хвороб, які є результатом поєднання спадкових і середовищних чинників, однак співвідносну роль цих чинників вивчено недостатньо (Hearch A.C. et al., 1997; Straka M., 2003; Kinane D.F., Shiba H., Hart T.C., 2005). Нез'ясованими залишилися питання про тип успадкування хвороб пародонта, їх генетичний зв'язок між собою (Suzuki A. et al., 2004), водночас вивчення цих механізмів за дерматогліфічними (ДГ) показниками та асоціаціями з різними антигенами систем крові дозволить розробити критерії їх ранньої діагностики.

Відомо, що у хворих на генералізований пародонтит (ГП) порушуються всі види обміну: білкового, жирового, вуглеводного (Борисенко А.В., 1992; Грудянов А.И., Москалев К.Е., 1997), змінюється мінеральний гомеостаз (Тарасенко Л.М., 2003; Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю., 2003; Sewon L.A. et al., 1995; Petrovich Ju.A. et al., 1996) і процеси мінералізації кісткової тканини (Мазур И.П., 2003; Чумакова Ю.Г., 2006; Sigel A., Sigel H., 2000), а також змінюється активність різних ферментних систем (Барабаш Р.Д., 1981; Лемецкая Т.И., Померанцева Е.Н., Воложин А.И., 1983; Борисенко А.В., 1992; Белоклицкая Г.Ф., 1996). Даних про порушення обмінних процесів при пародонтозі практично немає. У виникненні і розвитку хвороб пародонта певну роль відіграє вільнорадикальне окиснення (Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К., 1991; Ярова С.П, Осипенкова Т.С., 2001; Герелюк В.І., 2001; Myndy G.R., 1991; Page R.C., 1991), імунні порушення, зокрема зміни цитокінового профілю (Мащенко И.С., Самойленко А.В., 2001; Graves D.T., 1999; Bartova J., 2000; Straka M., 2001; Deschner J., 2003). Проте сумісна дія названих чинників, а також ендогенної інтоксикації вивчена недостатньо, і це обмежує уявлення про роль спадкових і середовищних факторів у розвитку хвороб пародонта.

Незважаючи на певні успіхи застосування традиційних методів лікування ГП із використанням протимікробних і протизапальних препаратів, у зв'язку з недостатньою ефективністю і побічними діями їх, останніми роками віддають перевагу засобам природного походження (Левицкий А.П., 2005; Назарян Р.С., 2006; Loesche W.J., Grossmann N., Giardano J., 1993; Goodson J.M., 1994; Walker C.V., 1996; Mariotti A., Monrol P.J., 1998). Застосування натуральних препаратів сприяє відновленню порушеного гомеостазу і нормалізації метаболічних процесів (Зубачик В.М., 1998; Волік Н.А., Білоклицька Г.Ф., 1999; Горохівський В.Н., Деньга О.В., 2002; Косенко К.Н., Городенко Э.А., Макаренко О.А., 2002). Тому розробка нових способів лікування хвороб пародонта з їх використанням є доцільною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи кафедри стоматології ФПО Івано-Франківського державного медичного університету „Комплексні методи діагностики, профілактики та лікування стоматологічних захворювань населення Івано-Франківської області” (№ ДР 0103U001013). Автор була безпосереднім виконавцем фрагмента наукової роботи.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є підвищення ефективності ранньої діагностики, профілактики і лікування захворювань пародонта шляхом розробки патогенетично обґрунтованого способу терапії ГП на основі вивчення маркерів спадкової схильності до виникнення та розвитку ГП і пародонтозу, метаболічних та імунних механізмів їх реалізації.

Для досягнення мети визначено наступні завдання:

1. Оцінити роль генетичної схильності до розвитку захворювань тканин пародонта на основі комплексного клініко-генетичного обстеження хворих за показниками дерматогліфів та асоціацій систем крові АВ0 і резус.

2. Дослідити функціональний стан генотипу осіб, хворих на ГП і пародонтоз, за цитогенетичною характеристикою інтерфазних ядер соматичних клітин.

3. Вивчити вміст основних остеотропних біометалів у крові і ротовій рідині хворих на ГП і пародонтоз.

4. Оцінити динаміку активності металоферментів і металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на ГП (залежно від перебігу та ступеня його розвитку) і пародонтоз.

5. Вивчити стан прооксидантно-антиоксидантної системи при хворобах пародонта за показниками перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активності ферментів-антиоксидантів, рівня ендогенної інтоксикації.

6. Оцінити зміни цитокінового профілю сироватки крові і ротової рідини та їх вплив на розвиток, активність перебігу і важкість ГП.

7. Розробити і впровадити в практику етіологічно та патогенетично обґрунтований спосіб комплексного лікування ГП і встановити його

лікувально-профілактичну дію на підставі вивчення клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імуноферментних показників у найближчих та віддалених термінах спостереження.

Об'єкти дослідження – генотип осіб, хворих на ГП і пародонтоз, зміни вмісту остеотропних біометалів, активності металоферментів і металозалежних ферментів, а також прооксидантно-антиоксидантної системи та цитокінового профілю у хворих на ГП і пародонтоз.

Предмет дослідження – клініко-генетичні, біохімічні та імунні маркери виникнення, розвитку і перебігу ГП і пародонтозу; ефективність комплексного лікування ГП із використанням препарату „Спіруліна”.

Методи дослідження: Для визначення стану пародонта й ефективності лікування проведено стоматологічне обстеження. Для з'ясування ролі спадкової схильності до ГП і пародонтозу використали генетичні методи. Із метою встановлення ролі метаболічних порушень на рівні клітин, тканин та органів застосували цитогенетичні і біохімічні дослідження. Для виявлення імунних змін у разі ГП здійснили імуноферментні дослідження. Для опрацювання результатів, побудови алгоритмів прогнозування виникнення захворювань і лікування ГП провели статистичні дослідження (кластерний, дискримінантний, кореляційний і факторний аналізи).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше сформульовано нову концепцію ролі спадкового чинника у виникненні і розвитку ГП і пародонтозу на підставі комплексного вивчення генетичних, метаболічних та імунних маркерів цих хвороб і доведено доцільність їх використання для ранньої діагностики і прогнозу перебігу.

Для вивчення спадкових механізмів розвитку ГП і пародонтозу вперше застосовано дерматогліфічний метод дослідження за розширеними показниками (пріоритетність підтверджується деклараційним патентом України на винахід № 47692 від 23.07.2001). За допомогою комплексного математичного аналізу ДГ показників вперше виявлено основну роль генетичного чинника у виникненні та розвитку пародонтозу і спільне значення спадкового та середовищних чинників в етіології і патогенезі ГП. Доведено значення асоціацій антигенів груп крові систем АВ0 і резус у виникненні ГП і пародонтозу, показано значення певного розподілу антигенів у їх розвитку у чоловіків та жінок. На підставі вивчення описаних генетичних маркерів розроблено нові критерії для доклінічної діагностики, прогнозу розвитку та диференціювання ГП і пародонтозу.

Дослідженнями транскрипційно-трансляційних процесів у геномі соматичних клітин вперше доведено наявність метаболічних порушень на клітинному рівні при пародонтозі, підтверджено їх роль у патогенезі ГП за розширеним аналізом цитогенетичних показників, зокрема п'яти індексів каріограм (еухроматину – ЕХ; індексу хроматизації – ІХ; нуклеолярного індексу – НІ; статевого хроматину – СХ; морфологічно змінених ядер – МЗЯ) та

інтегральним показником функціонального стану геному (ФСГ). Це дало змогу оцінити структурно-функціональні порушення в інтерфазних клітинах на всіх етапах реалізації спадкової інформації та виявити об'єктивні показники для діагностики і диференціації хвороб пародонта, а також для встановлення варіантів перебігу і ступеня розвитку ГП.

Вивчення динаміки вмісту остеотропних біометалів, особливо заліза, цинку і міді (які впливають на експресію генів, зокрема синтез ДНК, РНК і білка) у крові і ротовій рідині хворих на ГП і пародонтоз, дозволило розробити маркери для їх диференційної діагностики та вперше встановити стан мінерального обміну при пародонтозі. У реалізації спадкової схильності важливе значення мають порушення активності ферментів сироватки крові, які відповідають за різні види обміну: металоферментів-антиоксидантів – каталази, церулоплазміну (ЦП), насиченість трансферину залізом (ТФ); металозалежних ферментів – лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ) і кислій фосфатази (КФ). Встановлено, що порушення антиоксидантного захисту у хворих на ГП призводить до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації, який проявляється достовірним підвищенням вмісту середньомолекулярних пептидів (СМП) у сироватці крові та ротовій рідині. Виявлені відхилення свідчать, що ці зміни є загальним патогенетичним механізмом прогресування хвороби.

Виникнення і розвиток ГП зумовлені дисбалансом системи цитокінів, що доведено дослідженням рівня прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), інтерферону гама (ІФН- γ), інтерлейкіну 12 (ІЛ-12) та протизапального інтерлейкіну 4 (ІЛ-4), які відповідають за різні ланки імунітету. Виявлено, що підвищений вміст ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та знижений рівень ІЛ-4 у сироватці крові і ротовій рідині зумовлюють виникнення запального процесу в пародонті та активність його перебігу.

Встановлено суттєве порушення метаболічних процесів на клітинному, тканинному й органному рівнях та їх участь у патогенезі ГП і пародонтозу. Запропоновано нову схему взаємозв'язків між маркерами генетичної схильності до ГП і пародонтозу та алгоритми їх етіології і патогенезу.

Розроблено, патогенетично обґрунтовано й апробовано новий спосіб комплексного лікування ГП із використанням мікроводорості „Спіруліна” як джерела вітамінів, мікроелементів (МЕ), високоякісного білка та значної кількості біологічно активних речовин із генопротекторною, антиоксидантною, адаптогенною та імуномодулюючою дією (деклараційний патент України на винахід № 47692 від 23.07.2001), що зменшує ризик реалізації спадкової схильності до хвороби. Клініко-лабораторними дослідженнями доведено високу ефективність лікування ГП із використанням спіруліни як компонента комплексної терапії, яка підтверджена позитивною динамікою клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунних показників у безпосередніх та віддалених термінах після лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Підтверджено роль

спадкового чинника у розвитку ГП і пародонтозу. Запропоновано методи доклінічної діагностики генетичної схильності до ГП і пародонтозу за допомогою простих і доступних досліджень ДГ показників та асоціацій груп крові систем АВ0 і резус, які дають змогу здійснювати первинну профілактику хвороб пародонта. Доведено, що реалізація спадкової схильності відбувається за рахунок метаболічних порушень як на рівні клітин, так і на рівні тканин, органів та організму загалом. Розроблено критерії діагностики ГП і пародонтозу за цитогенетичними, біохімічними та імунними показниками, завдяки яким здійснюється їх диференційна діагностика, а також встановлюється перебіг і ступінь ГП. Ці дані водночас є маркерами для оцінки ефективності профілактики і лікування хвороб пародонта.

Запропоновано новий спосіб комплексного лікування ГП, який має етіологічну і патогенетичну дію, усуває метаболічні порушення в організмі загалом і в пародонті зокрема та сприяє загальному оздоровленню пацієнтів і досягненню стійкої ремісії ГП. Доведено високу ефективність розробленого комплексу, яка проявляється утриманням досягнутих відразу після лікування результатів упродовж 6 - 24 місяців і скороченням терміну лікування.

Отримані результати роботи реалізуються на практиці у терапевтичних відділеннях стоматологічних поліклінік: Київської міської, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького і Полтавської обласної; стоматологічній поліклініці Вінницького міського клінічного стоматологічного центру; стоматологічній клініці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; відділі захворювань пародонта Інституту стоматології АМН України (м. Одеса); Харківських стоматологічних поліклінік – обласній і №7 Дзержинського району; міській дитячій стоматологічній поліклініці № 2 м. Дніпропетровська, стоматологічних поліклініках м. Івано-Франківська: обласній, міській, дитячій та поліклініці Івано-Франківського державного медичного університету.

Результати дослідження використовуються у лікувальному і навчальному процесах кафедр терапевтичної стоматології: Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Луганського державного медичного університету, Білоруського державного медичного університету (3-ої кафедри), Донецького державного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Харківського державного медичного університету та Української медичної стоматологічної академії; кафедр: стоматології ФПО Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського; дитячої стоматології Дніпропетровської державної медичної академії; дитячої стоматології та біології з курсом медичної генетики Івано-Франківського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача є основним і полягає у проведенні інформаційного пошуку та аналізу наукової літератури за цією проблемою,

виборі напрямку, обсягу і методів дослідження, формулюванні мети і завдань, визначенні контингенту хворих. Основним є внесок автора у клініко-лабораторні, цитогенетичні, біохімічні та імунні дослідження, розробку та апробацію нового способу лікування хворих на ГП, аналіз і узагальнення одержаних результатів, формулювання висновків. Автором сформовано базу даних, проведено їх статистичну обробку, оформлено дисертацію. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися на: науково-практичній конференції „Стоматологія на межі тисячоліть” (Одеса, 2000); науково-практичних конференціях „Ліки – людині” (Харків, 2001, 2001); II національному з’їзді фармакологів України „Сучасні ліки – XXI століття” (Дніпропетровськ, 2001); VIII Українському біохімічному з’їзді (Чернівці, 2002); III з’їзді медичних генетиків України (Львів, 2002); Російском научном форумі „Стоматологія нового тисячелеття” учредительного съезда Национальной Ассоциации работников стоматологического образования (Москва, 2002); Всеукраїнській науково-практичній конференції „Сучасні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань” (Івано-Франківськ, 2003); міжнародній науково-практичній конференції „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології” (Київ, 2004); міжнародній науково-практичній конференції „Епідеміологія основних стоматологічних захворювань” (Івано-Франківськ, 2004); II (IX) з’їзді АСУ (Київ, 2005); науково-практичній конференції „Актуальні проблеми пародонтології” (Одеса, 2005); науково-практичній конференції „Сучасні технології щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології” (Івано-Франківськ, 2005); міжнародній науково-практичній конференції „Сучасні досягнення пародонтології, імплантології та остеології” (Одеса, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції (Полтава, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Стоматологія – вчора, сьогодні, завтра” (Харків, 2007); обласних конференціях осередку АСУ Івано-Франківської області (Івано-Франківськ, 2000-2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, серед яких 24 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (15 – одноосібних; 9 – у співавторстві), 9 публікацій у наукових часописах, збірниках, тезах з’їздів і конференцій. Отримано 2 деклараційні патенти України на винахід, видано 2 інформаційних листки.

Обсяг і структура дисертації. Загальний обсяг роботи складає 520 сторінок друкованого тексту, основний зміст викладено на 308 сторінках. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку цитованої літератури, додатків. Список літератури містить 586 джерел, із них 354 – вітчизняних, 232 – зарубіжних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Об'єкти і методи дослідження. Обстежено 971 пацієнта (435 чоловіків і 536 жінок) без соматичних захворювань за єдиною схемою, серед них – 793 (81,69%) хворих на ГП; 69 (7,11%) – на пародонтоз і 108 (11,12%) – здорових, віком від 19 до 45 років. Обстеження включало збір анамнезу, визначення стоматологічного статусу за загальноприйнятою методикою, а також розрахунок індексів: гігієни (ІГ) за Green-Vermillion, РМА за Parma, Kötschke (ІК), Ramfiord (ІР), проби Шиллера-Пісарєва (Ш-П), числа Свракова (ЧС) та вимірювання глибини пародонтальних кишень (ПК).

Генетичні дослідження базувалися на аналізі маркерів спадкової схильності – ДГ показників (за методом Т.Д. Гладковой, 1966, у модифікації Л.Є. Ковальчук і М.В. Бондаренко, 1997) та асоціацій ГП і пародонтозу з антигенами груп крові систем АВ0 і резус за рекомендаціями Ф. Фогеля, А. Мотульськи (1989). Досліджували ДГ відбитки 569 осіб: 160 хворих на ГП чоловіків і 249 жінок, 34 хворих на пародонтоз чоловіків і 35 жінок; 43 здорових чоловіків і 48 жінок. Групи крові визначали у 472 пацієнтів: 78 здорових (34 чоловіків і 44 жінок), 353 хворих на ГП (179 чоловіків і 174 жінок) і 42 хворих на пародонтоз (23 чоловіки і 19 жінок).

Цитогенетичні дослідження включали вивчення показників ФСГ: індексів ЕХ, ІХ, НІ, СХ та МЗЯ, а також інтегрального показника ФСГ за каріограмами з букальних епітеліоцитів (Дышловой В.Д., 1975; Ганина К.П., 1980; Челідзе П.В., Зацепіна О.В., 1988). Всього обстежено 322 особи: 228 хворих на ГП (133 чоловіків і 95 жінок), 38 хворих на пародонтоз (22 чоловіки і 16 жінок) і 56 здорових (по 28 чоловіків і жінок).

Біохімічні дослідження крові і ротової рідини провели у 337 осіб. Визначали вміст біометалів кальцію, заліза, міді, цинку і марганцю на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК за інструкцією виробника (АО „Селмі”, Суми). У сироватці крові досліджували активність металоферментів-антиоксидантів: кількісне визначення каталази – за методикою А.Н. Баха і С.В. Зубкової (Бабенко Г.О., 1968); насиченість ТФ залізом та активність ЦП – за методикою Г.О. Бабенка, 1968; а також металозалежних ферментів – ЛДГ і ЛФ – із використанням стандартних наборів біотестів та методики фірми Lachema (Чехія), а КФ – фірми „Simko Ltd” (Львів). Спектрофотометричним методом визначили стан ПОЛ: вміст дієнових кон'югатів (ДК) (В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара (1988) і тіобарбітурової кислоти (ТБК) активних продуктів за тестом із 2-тіобарбітуровою кислотою (Коробейникова Е.Н., 1989) у сироватці крові. Рівень ендогенної інтоксикації при ГП виявляли за вмістом СМП у сироватці крові та ротовій рідині. Оцінювали показник абсорбції в ультрафіолетовому світлі при довжині хвилі 254 нм і 280 нм за методикою Н.И. Габриеляна и В.И. Липатовой, 1984. *Імуноферментним методом* вивчали вміст цитокінів ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та ІЛ-4 у сироватці крові та ротовій рідині 64 хворих на ГП і здорових за реактивами і методиками фірми-виробника („Diameb”, Франція).

Для лікування відбирали соматично здорових пацієнтів, хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу початкового, I і II ступеня, яких було поділено на дві групи: до основної (I) увійшли пацієнти, в комплексному лікуванні яких, крім

базової терапії, використовували розроблений нами спосіб із застосуванням препарату „Спіруліна” (ВАТ „ХФЗ „Червона зірка”, м. Харків; реєстраційне посвідчення Р.0600/01891); до контрольної (II) – хворі, яким застосовували лише базову терапію з включенням препарату „Мульти-табс”. У комплексному лікуванні ГП спіруліну ми застосували вперше (Деклараційний патент України на винахід № 47692 від 15.07.2002). Після традиційної базової терапії хворим I групи (223 осіб) призначали спіруліну всередину по 1,0 г 3 рази на добу після їжі; курс лікування склав 4 тижні. Для аплікацій та інстиляцій *ex tempore* готували пасту таким чином: на скляній пластинці заміщували гранули спіруліни та порошок ентеросорбенту „Силлард П” (1:1) із 0,05% розчином хлоргексидину біглоконату. Пасту накладали на 20-25 хв, курс лікування склав 6-8 процедур, які здійснювали через 1-2 дні. 108 хворим II групи всередину призначали мульти-табс, а місцевого використовували іммобілізований на сорбенті „Силлард П” 0,05% розчин хлоргексидину біглоконату. Курс лікування за тривалістю не відрізнявся від такого у хворих основної групи. Оцінку ефективності здійснювали порівняльним аналізом клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунологічних показників до і після лікування та через 6, 12 і 24 місяці. Кожні 6 місяців хворих оглядали і проводили підтримуючу терапію: професійну гігієну і за необхідності – курс місцевого лікування. Усім хворим через рік призначали повторно курс препаратів усередину, а у разі ГП II ступеня ще й місцеву підтримуючу терапію.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою прикладних програми (пакет «STATISTICA 6.0»). Матеріал обробляли методами описової статистики і застосували метод аналізу відмінності з використанням t-критерію Ст'юдента, а також кластерний, дискримінантний, кореляційний (використовували коефіцієнти Пірсона і Спірмена) та факторний аналізи.

Результати дослідження та їх обговорення. У здорових, хворих на ГП і пародонтоз вивчено 32 найінформативніші ДГ показники. *Дискримінантним аналізом* доводили належність досліджуваних осіб до клінічно визначених нами виборок. Встановлено, що при зіставленні виборок „здорові – ГП” правильність занесення чоловіків у відповідні групи склала 96,4% (у здорових) та 92,4% (у хворих на ГП), а в жінок – 100% і 97,4% відповідно. У випадку дослідження „здорові – пародонтоз” відповідність зарахування пацієнтів у групи склала: у здорових чоловіків – 78,4%, у жінок – 67,4%, а у хворих на пародонтоз – відповідно 82,4% та 97,1%. Узгодження клінічних і ДГ даних щодо розподілу пацієнтів за діагнозами свідчить про високу діагностичну надійність ДГ методу, особливо при діагностиці пародонтозу. Отже, дискримінантний аналіз ДГ показників може бути використаний для доклінічної діагностики ГП і пародонтозу. Дослідженням парних *коефіцієнтів кореляцій* кожної із ДГ характеристик у всіх обстежених виявлено різну кількість сильних і середніх взаємозв'язків: у здорових, хворих на ГП і пародонтоз чоловіків – 101, 73 і 108, а в жінок – 100, 81 і 198 відповідно. Це вказує на суттєвий вплив спадкового фактора на виникнення і розвиток хвороб пародонта, особливо пародонтозу у жінок. За допомогою методу канонічних кореляцій підтверджено сильний зв'язок ДГ характеристик із виникненням пародонтозу ($r > 0,99$ у чоловіків і $r > 0,97$ у жінок) і

середній – із захворюванням на ГП ($r > 0,39$ у чоловіків і $r > 0,34$ у жінок). Отримані результати доводять, що пародонтоз належить до захворювань, у виникненні яких спадковий чинник є провідним, а розвиток ГП зумовлений і спадковими, і середовищними (наприклад, бактеріальним нальотом, палінням тощо) факторами, які чинять сумісну кумулятивну дію. *Факторним аналізом*, який дає змогу виявити діагностичні критерії до ГП і пародонтозу, виділено три головних фактори, у яких міститься приблизно така ж інформація, що й у значно більшому числі спостережень. Факторизація кореляційних матриць ДГ ознак виявила їх особливості залежно від захворювання і статі обстежуваних осіб (чітко простежувався статевий диморфізм). Встановлено найінформативніші ДГ ознаки для здорових, хворих на ГП і пародонтоз чоловіків і жінок (домінуючі гребеневі рахунки і малюнки на пальцях рук; малюнки у міжпальцевих проміжках; малюнки на гіпотенарі і тенарі; закінчення ліній долоні А, В, С, Д; згинальні складки долоні; кут *atd*) та доведено, що при складанні прогнозу розвитку хвороб пародонта необхідно врахувати не менше шести ДГ показників. Отже, проведений нами комплексний математичний аналіз дозволяє з високим ступенем достовірності прогнозувати схильність до розвитку ГП чи пародонтозу.

При вивченні розподілу антигенів груп крові системи АВ0 серед населення м. Івано-Франківська та області встановлено суттєві відмінності між обстеженими. У здорових і хворих на ГП чоловіків ідентифікували всі групи, проте група 0 у разі ГП зустрічалася у 2,06 ($p > 0,05$) разів частіше, а група АВ – у 2,72 ($p < 0,01$) разів рідше, ніж у здорових. У хворих на пародонтоз групи АВ не виявлено, і за цим показником вони достовірно відрізнялися від здорових ($p < 0,005$), а групу 0 фіксували у 2,07 ($p > 0,05$) разів частіше. При порівнянні даних хворих на ГП і пародонтоз чоловіків вірогідної різниці не встановлено. У здорових жінок група АВ не зустрічалася, а у разі ГП виявлено всі групи. У хворих на пародонтоз жінок не фіксували групи В, що було достовірно відмінним від здорових ($p < 0,005$), а групу АВ, якої не було у здорових, ідентифікували у 12,5% осіб ($p < 0,005$). За відсутністю групи В хворі на пародонтоз жінки вірогідно відрізнялися від хворих на ГП ($p < 0,05$). У всіх обстежених встановлено статевий диморфізм, але якщо у здорових суттєву різницю спостерігали за двома групами – 0 і АВ, то у хворих на ГП – за трьома – 0; А і АВ, а у разі пародонтозу, – за чотирма, особливо за В і АВ. Спільною рисою для всіх обстежених була наявність у здорових, хворих на ГП і пародонтоз статевого диморфізму за групою 0. За іншими показниками гендерні відмінності були різними.

За асоціаціями груп крові систем АВ0 і Rh також встановлено суттєві відмінності. Зокрема, у здорових чоловіків не зустрічали асоціацію 0 і Rh-, а у хворих на ГП були всі асоціації. При пародонтозі у чоловіків не ідентифіковано асоціацій В і Rh-; АВ і Rh+ та АВ і Rh-. Найістотніші відмінності між здоровими і хворими на ГП чоловіками виявлено за асоціацією АВ і Rh+, яка визначалася при ГП у 2,84 ($p < 0,05$) разів рідше. За пародонтозу у чоловіків суттєву різницю зі здоровими спостерігали за асоціаціями 0 і Rh- (встановлювали у 13,4% хворих і не виявляли у здорових; $p < 0,05$) та АВ і Rh+, якої не було у хворих ($p < 0,05$). Показники хворих на ГП і пародонтоз чоловіків відрізнялися за асоціацією 0 і Rh-, яка при пародонтозі зустрічалася у 3,34

($p < 0,05$) раза частіше. У здорових жінок не ідентифікували двох асоціацій – АВ і Rh+ та АВ і Rh-, а у хворих на ГП виявлено всі асоціації; у разі пародонтозу були відсутні чотири асоціації: 0 і Rh-; В і Rh+; В і Rh- та АВ і Rh-. Порівняння даних, одержаних у здорових і хворих на ГП жінок, показало значну, проте недостовірну різницю за асоціаціями А і Rh- та В і Rh+. У разі пародонтозу різниця зі здоровими була вірогідною за трьома асоціаціями: А і Rh-, яка у 8,26 ($p < 0,05$) раза частіше була у хворих; В і Rh+, що зовсім не виявлялася у хворих ($p < 0,05$) і АВ і Rh+, якої не було у здорових ($p < 0,05$). За чотирма асоціаціями суттєву, проте недостовірну різницю виявлено між жінками, хворими на ГП і пародонтоз. У всіх обстежених встановлено значний статевий диморфізм, особливо за асоціаціями 0 і Rh+ та АВ і Rh-. Отримані результати вказують на те, що антигени груп крові систем АВ0 і резус та їх асоціації можуть бути маркерами спадкової схильності до розвитку ГП і пародонтозу, а виявлені відмінності між хворобами є скринінг-тестами для прогнозування ризику їх розвитку і здійснення первинної профілактики (предикативної терапії).

Дослідженням ФСГ встановлено, що ГП і пародонтоз спричинені порушеннями процесів реалізації спадкової інформації, які змінюють характер і ступінь конденсації хроматину в інтерфазних ядрах букальних епітеліоцитів, що відображають експресію генів на рівні хромосом. У чоловіків це проявлялося істотним зниженням індексів ЕХ (на 28,59% і 13,12%; $p < 0,001$), ІХ (у 2,08 і 1,54 раза; $p < 0,001$), НІ (у 1,51 і 1,40 раза; $p < 0,001$) та інтегрального показника ФСГ (у 8,57 і 4,88 раза), а також підвищенням вмісту СХ (у 1,84 і 1,88 раза; $p < 0,001$) та МЗЯ (у 2,12; $p < 0,001$ і 1,18; $p > 0,05$ раза) при ГП і пародонтозі відповідно. У жінок спостерігали такі ж закономірності змін показників ЕХ, ІХ та МЗЯ. НІ за ГП суттєво знижувався (у 1,28 раза; $p < 0,01$), а у разі пародонтозу – підвищувався (у 1,31 раза; $p < 0,05$). Кількість СХ у жінок, хворих на ГП, зменшувалася у 1,30 ($p < 0,001$) раза. Перебіг ГП не мав суттєвої залежності від структурно-функціональних показників каріограм, проте порушення трансляційно-транскрипційних взаємозв'язків зумовлювало достовірне наростання важкості ГП. Статевий диморфізм проявлявся істотнішим погіршенням ФСГ у жінок: показник МЗЯ зростав більше – у 3,57 (за ГП) і 1,39 (за пародонтозу) раза; кількість СХ у чоловіків підвищувалася, у жінок – знижувалася, досягаючи практично однакових показників у хворих на ГП III ступеня обох статей. Це свідчить про порушення механізму регуляції експресії генів і у чоловіків, і у жінок, оскільки Х-хромосома містить гени контролю реалізації біологічної інформації.

Між цитогенетичними показниками у хворих на ГП виявлено сильні і достовірні ($p < 0,005 - 0,001$) кореляції: 7 позитивних – індекси ЕХ, ІХ, НІ між собою ($r > 0,99$) та із СХ жінок ($r > 0,95$) і між МЗЯ і СХ чоловіків ($r > 0,91$); 7 негативних – показники ЕХ, ІХ, НІ із МЗЯ ($r > -0,93$) та із СХ чоловіків ($r > -0,95$), а також між МЗЯ і СХ жінок ($r > -0,93$). Величина пародонтальних індексів і проб та глибина ПК у хворих на ГП тісно пов'язані зі структурно-функціональними порушеннями ФСГ і мають сильні вірогідні кореляції: негативні – з ЕХ, ІХ, НІ (у різних випадках r перевищує -0,74 – -0,98; далі за текстом: $r > -0,74 - -0,98$) і СХ жінок ($r > -0,76 - -0,93$) та позитивні – з МЗЯ ($r > 0,79 - 0,95$) і СХ чоловіків ($r > 0,71 - 0,93$), загалом – 42.

У всіх хворих на ГП чоловіків інтегральний показник ФСГ знижувався за хронічного і загостреного перебігу: при початковому ступені – в 3,76 і 2,41; I – у 12,94 і 7,8; II – у 60,38 і 53,96 разів відповідно, наближаючись до мінімальних значень за III ступеня ($0,19 \pm 0,001$ та $0,11 \pm 0,001$ в.о. порівняно з $25,36 \pm 0,06$ в.о. у здорових). При пародонтозі показник ФСГ знижувався у 4,88 разів. Отже, дослідження ФСГ вказує на порушення транскрипційно-трансляційних процесів, які достовірно корелюють зі станом пародонта. Отримані результати з вивчення генетичної обтяженості щодо ГП і пародонтозу (ДГ, асоціації з антигенами груп крові систем АВ0 і резус, ФСГ) дозволили виділити найінформативніші маркери захворювань пародонта (рис. 1).

Внутрішньоклітинні процеси зумовлені змінами генетичного апарату і мають суттєвий вплив на динаміку фізіологічних і патологічних процесів, тому фактори внутрішнього середовища – результат взаємодії генетичних і середовищних чинників в онтогенезі. Оскільки гени, які регулюють життєві функції, тісно пов'язані з МЕ гомеостазом, тому ми досліджували вміст окремих біометалів за ГП і пародонтозу. Встановлено суттєві зміни мінерального обміну. Вміст кальцію у крові хворих на ГП порівняно з даними у здорових практично не змінювався, концентрація заліза, цинку і марганцю знижувалася відповідно: на 13,87%; 26,76% і 38,25% ($p < 0,001$), а міді – підвищувалася – в 1,16 ($p < 0,001$) разів. Зміни у ротовій рідині були ще істотнішими. Рівень кальцію у разі ГП був більшим, ніж у здорових на 19,83% ($p < 0,005$), заліза, цинку і марганцю – меншим відповідно: на 36,94%; 29,21% і 80,04% ($p < 0,001$), а міді – вищим у 1,26 ($p < 0,001$) разів. Між показниками вмісту макро- і МЕ виявлено 36 сильних достовірних кореляцій. Встановлено залежність між характером перебігу ГП і кількістю мінералів, зокрема рівня кальцію у цільній крові та кальцію і міді в ротовій рідині, який був достовірно вищим, а заліза – нижчим (лише в ротовій рідині) за загостреного перебігу (p від $< 0,05$ до $< 0,001$). Отже, вказані показники можуть бути діагностичними маркерами загострення патологічного процесу в пародонті. Зміни значно поглиблювалися із наростанням важкості ГП. У хворих на пародонтоз порушення були подібними, проте вміст заліза у крові – меншим (у 1,07 разів; $p < 0,005$), а міді – більшим (у 1,28 разів; $p < 0,001$), ніж у хворих на ГП. У ротовій рідині рівень кальцію порівняно зі здоровими підвищувався (на 99,18%; $p < 0,001$), а заліза, цинку і марганцю – знижувався (на 102,90%; 66,53% і 142,67%; $p < 0,001$). Проте ці порушення були суттєво глибшими, зокрема вміст кальцію при пародонтозі був на 66,22% ($p < 0,001$) більшим, а заліза, цинку і марганцю – відповідно на 48,17% ($p < 0,001$); 28,88% ($p = 0,001$) і 34,79% ($p < 0,005$) меншим, ніж при ГП. Але найбільше обидві хвороби відрізнялися за показниками міді: за ГП він зростав у 1,26 ($p < 0,001$) разів, а за пародонтозу – знижувався в 1,66 ($p < 0,001$) разів. Наші дослідження підтверджують відомі дані про участь МЕ у патогенезі ГП (Горбачова І.А., Кирсанов А.І., Орехова Л.Ю., 2003), і показують, що не менш істотні, але дещо інші порушення відбуваються з МЕ обміном у випадку пародонтозу. Виявлені відмінності між цими хворобами можуть використовуватися для їх диференційної діагностики.

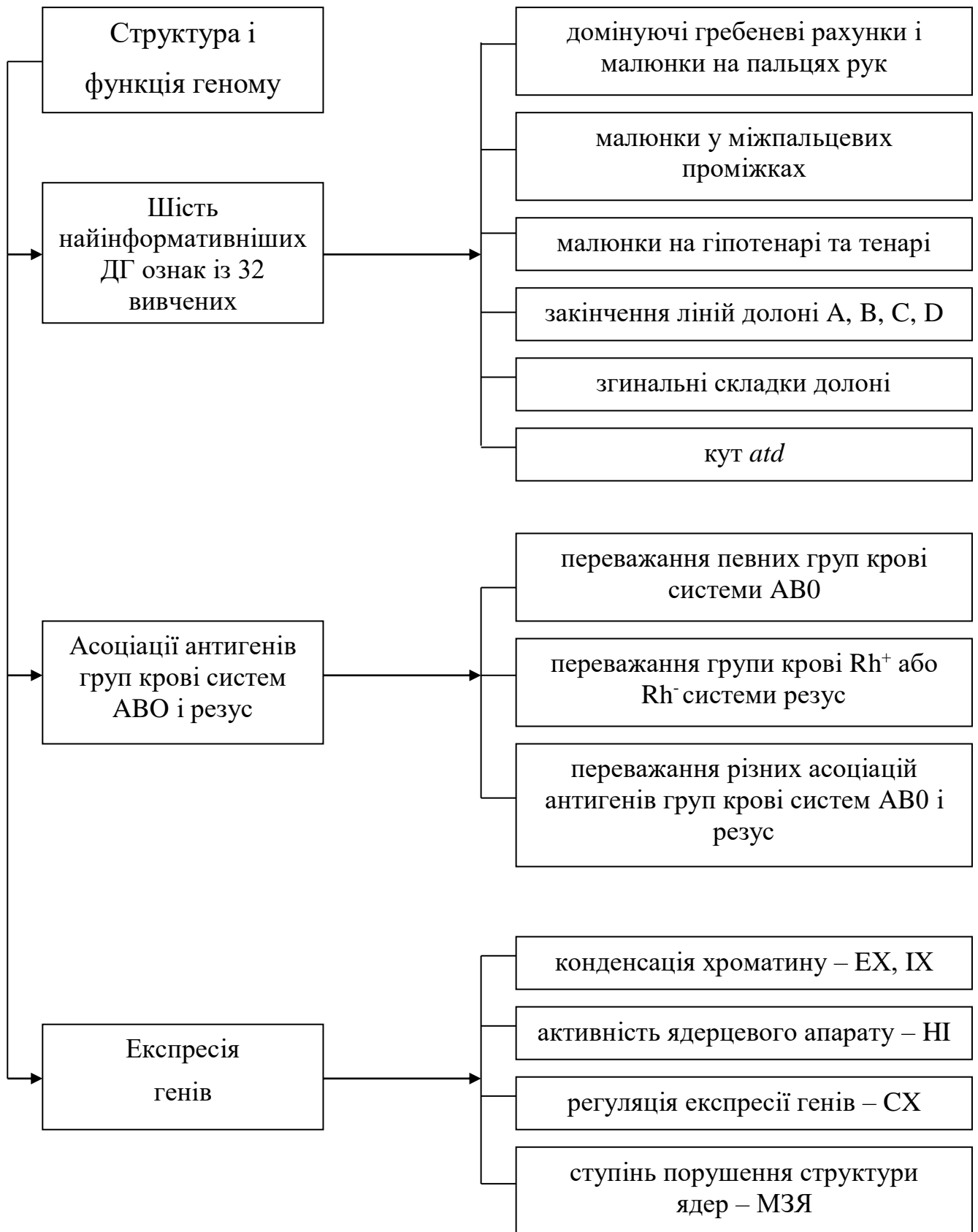


Рис. 1. Схема взаємозв'язків між маркерами генетичної схильності до генералізованого пародонтиту і пародонтозу.

Вміст біометалів у хворих на ГП має сильні достовірні взаємозв'язки із клінічними показниками: більшість із них (крім проби Ш-П) зворотно корелюють із рівнем заліза, марганцю і цинку у крові та ротовій рідині, а прямо – із кількістю кальцію у ротовій рідині та міді у крові і ротовій рідині. Показник проби Ш-П негативно корелює лише із вмістом марганцю у ротовій рідині. Загалом налічувалося 37 негативних і 18 позитивних сильних вірогідних кореляцій. Нами виявлено сильні кореляції між показниками ФСГ і МЕ у хворих на ГП, а саме: тісні позитивні кореляції індексів ЕХ, ІХ, НІ та СХ жінок із вмістом заліза, марганцю і цинку у крові і ротовій рідині та негативні – з рівнем кальцію у ротовій рідині і міді в обох рідинах. Індокси МЗЯ і СХ чоловіків, навпаки, мають сильні позитивні кореляції із вмістом кальцію у ротовій рідині, кількістю міді у крові і ротовій рідині та негативні – з рівнем заліза, марганцю і цинку в обох біологічних рідинах. Всього виявлено 27 прямих і 18 зворотних взаємозв'язків. Результати кореляційного аналізу між мінеральним складом і показниками ФСГ вказують на наявність у хворих на ГП достовірних взаємозв'язків між різними ланками метаболізму.

МЕ беруть участь у ферментативних реакціях організму, тому ми досліджували активність спряжених з ними металоферментів – каталази, ТФ і ЦП у сироватці крові. У хворих на ГП знижувалася активність каталази (в 1,17 раз; $p < 0,001$), насиченість ТФ залізом (на 15,98%; $p < 0,001$) і зростала активність ЦП (у 1,22 раз; $p < 0,001$), а зміни не залежали від перебігу, проте зі збільшенням ступеня ГП вони послідовно поглиблювалися. У хворих на пародонтоз активність каталази знижувалася незначно, насиченість ТФ залізом – на 26,45% ($p < 0,001$), а активність ЦП зростала у 1,13 ($p < 0,001$) раз. Виявлено достовірну відмінність між ГП і пародонтозом за показниками активності каталази, ЦП та насиченості ТФ залізом, які відрізнялися відповідно в 1,11; 1,08 і 1,09 ($p < 0,05$) раз, що може бути використано для їх диференційної діагностики. Отже, суттєві порушення активності металоферментів, встановлені нами, вказують на значне виснаження антиоксидантної системи та засвідчують їх участь у патогенетичних механізмах розвитку ГП і пародонтозу. Для детальнішої оцінки гомеостазу вивчалися також показники активності металозалежних ферментів у сироватці крові. У хворих на ГП активність ЛДГ і КФ зростала в 1,49 і 1,23 ($p < 0,001$), а ЛФ – знижувалася в 1,10 ($p < 0,01$) раз. Активність ЛДГ і КФ за загостреного перебігу була вищою, ніж за хронічного – на 10,80% ($p < 0,005$) і 16,25% ($p < 0,001$), особливо при наростанні важкості ГП. У разі пародонтозу зміни активності ЛДГ і КФ були вірогідними, але менш вираженими, а різниця показників із ГП – недостовірною. Підвищення активності ЛДГ може свідчити про активацію в тканинах пародонта в умовах запалення анаеробного типу обміну вуглеводів, продукти якого (зокрема, лактат), за даними ряду дослідників (Лемецькая Т.И., Померанцева Е.Н., Воложин А.И., 1983; Шварц А.Д., 1990; Борисенко А.В. и соавт., 1995; Белоклицкая Г.Ф., 1996), викликають порушення мікроциркуляції зі збільшенням проникливості судин пародонта для високомолекулярних речовин. Зміни активності ЛФ і КФ можуть засвідчувати порушення

метаболізму кісткової тканини і, ймовірно, зумовлені значним підвищенням кількості міді, оскільки вона впливає на остеобласти позитивно лише в оптимальних дозах, а підвищені дози знижують їх життєдіяльність і ріст (Володіна Т.Т., Печенова Т.Н., 1993). Послаблення активності ЛФ можна пояснити також зменшенням кількості заліза, марганцю та особливо цинку, як локального регулятора функції кісткових клітин (Woltgens J.H.M., Lyarun D.M., Bervoets T.J.M., 1991; Левицкий А.П., 2002). Одночасне значне збільшення активності КФ вказує на підвищення активності остеокластів та посилення резорбції кісткової тканини пародонта (Kent N.G., 1997; Поворознюк В.В., 2002). Отже, зміни активності вивчених ензимів формують комплекс факторів, які зумовлюють порушення внутрішньоклітинного гомеостазу. Це підтверджується тим, що між всіма ферментами у разі ГП є сильні і достовірні взаємозв'язки: 6 позитивних ($r > 0,79 - 0,99$) і 8 негативних ($r > -0,73 - -0,99$).

У хворих на ГП клінічні індекси (крім Ш-П) мають сильні позитивні достовірні кореляції з активністю ЦП, а показник ЧС, крім того, – з активністю ЛДГ і КФ ($r > 0,79 - 0,95$) та негативні – всі – з активністю каталази і ЛФ, а також (крім Ш-П) – із насиченістю ТФ залізом ($r > -0,72 - -0,96$). Загалом було 20 позитивних і 8 негативних кореляцій. Порушення активності ферментів супроводжувалися змінами показників ФСГ, що підтверджується наявністю 14 сильних вірогідних прямих кореляцій між: активністю каталази, ТФ і ЛФ та індексами ЕХ, ІХ, НІ і СХ жінок; активністю ЦП та даними МЗЯ і СХ чоловіків ($r > 0,79 - 0,98$). 7 негативних взаємозв'язків виявлено між: активністю ЦП і показниками ЕХ, ІХ, НІ та СХ жінок; активністю каталази, ТФ, ЛФ та індексом МЗЯ ($r > -0,76 - -0,98$). Показники активності каталази, ТФ і ЛФ мають сильні позитивні достовірні зв'язки із вмістом заліза, марганцю і цинку у крові та ротовій рідині та сильні негативні зв'язки – з рівнем кальцію у ротовій рідині, міді у крові та ротовій рідині. Між активністю ЦП, КФ і ЛДГ та вмістом кальцію у ротовій рідині, міді у крові та ротовій рідині встановлено сильні позитивні кореляції, а негативні – з кількістю заліза, марганцю і цинку у крові і ротовій рідині. Загалом виявлено 27 позитивних ($r > 0,74 - 0,99$) та 26 негативних ($r > -0,72 - -0,98$) сильних достовірних кореляцій, що доводить морфо-функціональну цілісність організму, єдність будови, функції і біохімічних реакцій.

Зміни активності ферментів у хворих на ГП супроводжувалися посиленням процесів ПОЛ: вміст ДК і ТБК-активних продуктів (які пов'язані між собою сильним достовірним прямим взаємозв'язком – $r > 0,95$) значно зростав – у 1,44 ($p < 0,001$) і 1,14 ($p < 0,005$) рази і не залежав від перебігу ГП, але підвищувався із поглибленням патологічного процесу. Відомо, що посилення ліпопероксидації сприяє пошкодженню ядерного хроматину (Губский Ю.И., 2001), що підтверджується і нашими даними: між вмістом ДК і ТБК-активних продуктів та індексами ЕХ, ІХ, НІ, СХ жінок встановлено 8 сильних достовірних зворотних кореляцій ($r > -0,90 - -0,98$), а з показниками МЗЯ і СХ чоловіків – 4 прямих ($r > 0,86 - 0,90$). Про активацію ПОЛ свідчать прямі взаємозв'язки між рівнем його продуктів та

кількістю макро- і МЕ, а саме: ДК і ТБК-активних продуктів – із вмістом кальцію у ротовій рідині ($r > 0,76$; $r > 0,90$); ДК – із рівнем міді ($r > 0,78$) у ротовій рідині; ТБК-активних продуктів – із кількістю міді в обох біологічних рідинах ($r > 0,81$; $r > 0,90$). Сильні непрямі кореляції виявлені між: рівнем ДК і ТБК-активних продуктів та вмістом заліза і марганцю в обох біологічних рідинах ($r > -0,79$ – $-0,98$); кількістю ДК та концентрацією цинку в ротовій рідині, а також рівнем ТБК-активних продуктів і цинку в обох рідинах ($r > -0,81$; $r > -0,95$).

У сироватці крові та ротовій рідині зростає рівень СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ (нуклеотидні і пептидні залишки) – у 1,20 – 1,31 раза ($p < 0,001$) незалежно від перебігу і ступеня ГП, що вказує на розвиток синдрому ендогенної інтоксикації уже при початкових ступенях і на його участь у патогенезі ГП. Збільшення рівня СМП в організмі додатково сприяє інтенсифікації ліпопероксидації, що підтверджується достовірними сильними прямими кореляціями між: рівнем ДК і СМП₂₅₄ у крові і ротовій рідині ($r > 0,75$; $r > 0,80$); вмістом ТБК-активних продуктів та СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r > 0,82$; $r > 0,82$); кількістю ТБК-активних продуктів і СМП₂₈₀ у ротовій рідині ($r > 0,78$). Показники ПОЛ і СМП мають також сильні достовірні позитивні кореляції з клінічними індексами: ІГ, РМА, Ш-П, ІК, ІР та глибина ПК – із вмістом ДК ($r > 0,90$ – $0,95$), ТБК-активних продуктів ($r > 0,83$ – $0,95$), СМП₂₅₄ у крові і ротовій рідині ($r > 0,85$ – $0,87$), а показник ЧС – із рівнем ТБК-активних продуктів ($r > 0,79$) і СМП₂₈₀ у ротовій рідині ($r > 0,93$) і підтверджують значні порушення цілісності тканин пародонта. Виявлені 12 позитивних і 6 негативних сильних взаємозв'язків рівнів СМП із цитогенетичними показниками хворих на ГП (індекси ЕХ, ІХ, НІ та СХ жінок мають непрямі, а МЗЯ і СХ чоловіків – прямі кореляції з кількістю СМП₂₅₄ у сироватці крові і ротовій рідині та СМП₂₈₀ у ротовій рідині) засвідчують вплив ендогенної інтоксикації на порушення в геномі соматичних клітин. Водночас утворення СМП зумовлено головним чином дезінтеграцією цілісного процесу реалізації генетичної інформації, що завершується синтезом необхідних клітині поліпептидів (Чернюк Н.В., 2003). Отже, дослідження рівня СМП можна рекомендувати для ранньої скринінгової діагностики ГП як маркерів синдрому ендогенної інтоксикації, що засвідчують посилення патогенності бактерій у зоні ураження (СМП₂₅₄) та значну активацію розпаду білків тканин пародонта (СМП₂₈₀). Разом із показниками ПОЛ вони можуть також використовуватися для оцінки контролю ефективності лікування ГП.

У сироватці крові всіх хворих на ГП достовірно зростає рівень ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12 – у 3,24 ($p < 0,001$); 1,79 ($p < 0,005$); 1,46 ($p = 0,01$) раза відповідно, а ІЛ-4 – знижувався у 2,13 ($p < 0,05$) раза. Подібні зміни були і в ротовій рідині: вміст ФНП- α – збільшувався на 74,17% ($p < 0,005$); ІФН- γ – на 203,03% ($p < 0,05$), а ІЛ-12 – на 97,36% ($p < 0,005$). Зниження рівня ІЛ-4 на 28,57% ($p > 0,05$) було не таким значним. Дисбаланс у системі цитокінів не залежав від перебігу захворювання, але був сильнішим при поглибленні ГП: за хронічного перебігу II-III ступеня порівняно з початковим-I ступенем рівень сироваткового ІФН- γ підвищувався на 78,34%, а ФНП- α у ротовій рідині – на 79,57% ($p < 0,05$). Встановлено синергічну дію вивчених прозапальних цитокінів та їх сумісну антагоністичну дію відносно протизапального ІЛ-4. Отримані

10 ($r > 0,80 - 0,99$) прямих і 8 ($r > -0,80 - -0,99$) зворотних сильних достовірних кореляцій між вивченими цитокінами підтверджують дані науковців про чіткі агоністичні та антагоністичні взаємозв'язки між окремими медіаторами в межах цитокінової системи і вказують на їх спільну участь у розвитку запального процесу в пародонті. Зростання вмісту ФНП- α у ротовій рідині, на нашу думку, свідчить про значну активацію моноцитів/макрофагів пародонтопатогенними мікроорганізмами, а підвищення концентрації ІФН- γ підтверджує його роль у прогресуванні ГП, дію ІФН- γ у даному випадку як прозапального цитокіна та вказує на активацію Т хелперів 1-го типу. Достовірне зростання у всіх групах хворих рівня ІЛ-12 у ротовій рідині, очевидно, зумовлене збільшенням патогенності мікрофлори порожнини рота при поглибленні патологічного процесу в пародонті і підвищенням місцевої імунної відповіді на її дію. Зниження вмісту антифлогістичного ІЛ-4 засвідчує виснаження протизапальних механізмів імунної системи у хворих на ГП та пригнічення гуморального імунітету.

Нами виявлено, що для цитокінів характерна значна індивідуальна мінливість, яка проявлялася великим діапазоном коливань їх рівня у середині вибірки. У крові більшим був розмах коливань у випадку ГП загостреного перебігу початкового і I ступеня, а за хронічного – у разі II і III ступеня; в ротовій рідині ширший діапазон спостерігався у разі загостреного перебігу. Отже, оцінюючи результати лікування, необхідно враховувати зміни рівня цитокінів не лише у всієї групи загалом, а й у кожного конкретного пацієнта зокрема, адже вони можуть бути пов'язані зі спадковою конституцією, яка визначає індивідуальну специфіку клітинної картини будь-яких хвороб і зумовлює велику індивідуальну різницю в силі імунної відповіді (Бочков Н.П., 2002). Показники вмісту цитокінів мають сильні і достовірні кореляції з клінічними даними: індекси ІГ, РМА, ІР, ІК та глибина ПК позитивно корелюють із рівнем ІФН- γ у крові ($r > 0,78$) та ФНП- α у ротовій рідині ($r > 0,78$), а негативно – з кількістю ІФН- γ та ІЛ-4 у ротовій рідині (відповідно $r > -0,87$ і $r > -0,78$). Показник ЧС має прямі взаємозв'язки із вмістом ФНП- α у крові ($r > 0,93$) та ІЛ-12 в обох рідинах ($r > 0,93$; $r > 0,83$) і непрямий – із рівнем ІЛ-4 у крові ($r > -0,93$). Проба Ш-П та кількість ІФН- γ у ротовій рідині пов'язані сильною негативною кореляцією ($r > -0,93$).

Нашими дослідженнями підтверджений взаємозв'язок між порушеннями мінерального обміну та дисбалансом цитокінової продукції у хворих на ГП, зокрема за наявністю сильних позитивних кореляцій між: рівнем ІФН- γ і ІЛ-12 у крові, ФНП- α в обох рідинах та вмістом кальцію в ротовій рідині і міді в обох рідинах; кількістю ІЛ-4 у крові та рівнем заліза, марганцю і цинку в обох рідинах (всі – $r > 0,73 - 0,93$). При цьому сильні негативні кореляції виявлені між: рівнем ІФН- γ і ІЛ-12 у крові, ФНП- α в обох рідинах та кількістю заліза, марганцю і цинку в обох рідинах; рівнем ІЛ-4 в обох рідинах та вмістом кальцію у ротовій рідині і міді в обох рідинах. Всі коефіцієнти коливалися у межах $r > -0,73 - -0,93$. Між активністю металоферментів і продукуванням цитокінів також виявлена залежність: активність каталази і насиченість ТФ залізом достовірно сильно і негативно корелювали з рівнем ІФН- γ і ІЛ-12 у крові та ФНП- α в обох рідинах, а позитивно – із вмістом ІЛ-4 в обох рідинах. Для показників активності ЦП були виявлені обернені закономірності: сильні позитивні кореляції з кількістю

ІФН- γ , ІЛ-12 у крові і ФНП- α в обох рідинах; а також негативні – з рівнем ІЛ-4 в обох рідинах ($r > 0,78$ – $r > 0,88$). Ряд сильних достовірних зв'язків пов'язує й активність металозалежних ферментів із вмістом цитокінів. Це – позитивні кореляції між: активністю ЛДГ та рівнем ФНП- α у крові й ІЛ-12 в обох рідинах ($r > 0,83$; $r > 0,83$; $r > 0,93$); активністю КФ та вмістом ФНП- α у крові і ІЛ-12 в обох рідинах ($r > 0,83$ – $0,88$); активністю ЛФ та рівнем ІЛ-4 в обох рідинах і ІФН- γ у ротовій рідині ($r > 0,71$ – $0,93$). Негативні кореляції визначалися між: активністю ЛДГ та рівнем ІЛ-4 у крові ($r > 0,83$); активністю КФ та вмістом ІЛ-4 в обох рідинах ($r > 0,88$; $r > -0,83$); активністю ЛФ та рівнем ІФН- γ і ІЛ-12 у крові, а також ФНП- α в обох рідинах ($r > -0,73$ – $-0,93$).

Про порушення продукування цитокінів при активації процесів ПОЛ свідчать сильні обернені кореляції рівнів ДК та ІФН- γ і ІЛ-4 у ротовій рідині ($r > -0,78$; $r > -0,73$). Прямі сильні взаємозв'язки виявлені між кількістю ТБК-активних продуктів та ІФН- γ і ІЛ-12 у крові, а також між ними та ФНП- α в обох рідинах (всі – $r > 0,78$), а обернені – між ТБК-активними продуктами і ІФН- γ у ротовій рідині та ІЛ-4 в обох рідинах (всі – $r > -0,78$). Встановлено сильні позитивні взаємозв'язки вмісту ІФН- γ у крові із рівнем СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r > 0,95$; $r > 0,74$) та СМП₂₈₀ у ротовій рідині ($r > 0,95$); кількості ФНП- α та ІЛ-12 у крові і ротовій рідині із вмістом СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r > 0,74$ – $0,95$). Сильні негативні кореляції спостерігалися між: рівнем ІЛ-4 та СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r > -0,74$ – $-0,95$), кількістю ІФН- γ у ротовій рідині та СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r > -0,95$); вмістом ІФН- γ у крові, ФНП- α у ротовій рідині та СМП₂₈₀ у крові ($r = -0,80$). Ці результати вказують на роль цитокінів в активації запальних реакцій у пародонті, що зумовлює посилення ПОЛ і розвиток синдрому ендогенної інтоксикації з одночасним ослабленням антиоксидантної системи.

Таким чином, порушення мінерального обміну і активності ферментів, що відповідають за різні види обміну, посилення пероксидації, зростання синдрому ендогенної інтоксикації, пригнічення антиоксидантного захисту і розбалансованість продукції цитокінів, встановлені нами, свідчать про те, що розвиток та прогресування ГП і пародонтозу відбувається на тлі складних порушень гомеостатичної рівноваги в організмі. Ці зміни генетично зумовлені, бо присутність в органах і клітинах МЕ, ферментів, цитокінів та інших речовин залежить від активності генів, що їх кодують, а порушення в них спричиняють слабкість контролюючої системи гомеостазу (Никитина Т.В., Родина Е.Н., 2003). Водночас, встановлено, що при запаленні змінюється клітинний фенотип і генетична транскрипційна програма (Straka M., 2000). Відомо, що в основі спадкової схильності до хвороб лежить широкий генетичний балансовий поліморфізм популяцій людини за ферментами, структурними і транспортними білками, антигенами (Бочков Н.П., 2002). Нами підтверджено це положення стосовно ГП і пародонтозу. Результати досліджень дозволили розглядати етіологію і патогенез захворювань пародонта з позицій генетичних сприянь, метаболічних та імунних порушень (рис. 2).

Із метою послаблення впливу спадкового чинника і регуляції розбалансованих метаболічних та імунних процесів на різних рівнях нами запропонований новий спосіб лікування ГП. Дослідження показали, що включення спіруліни в комплексну терапію

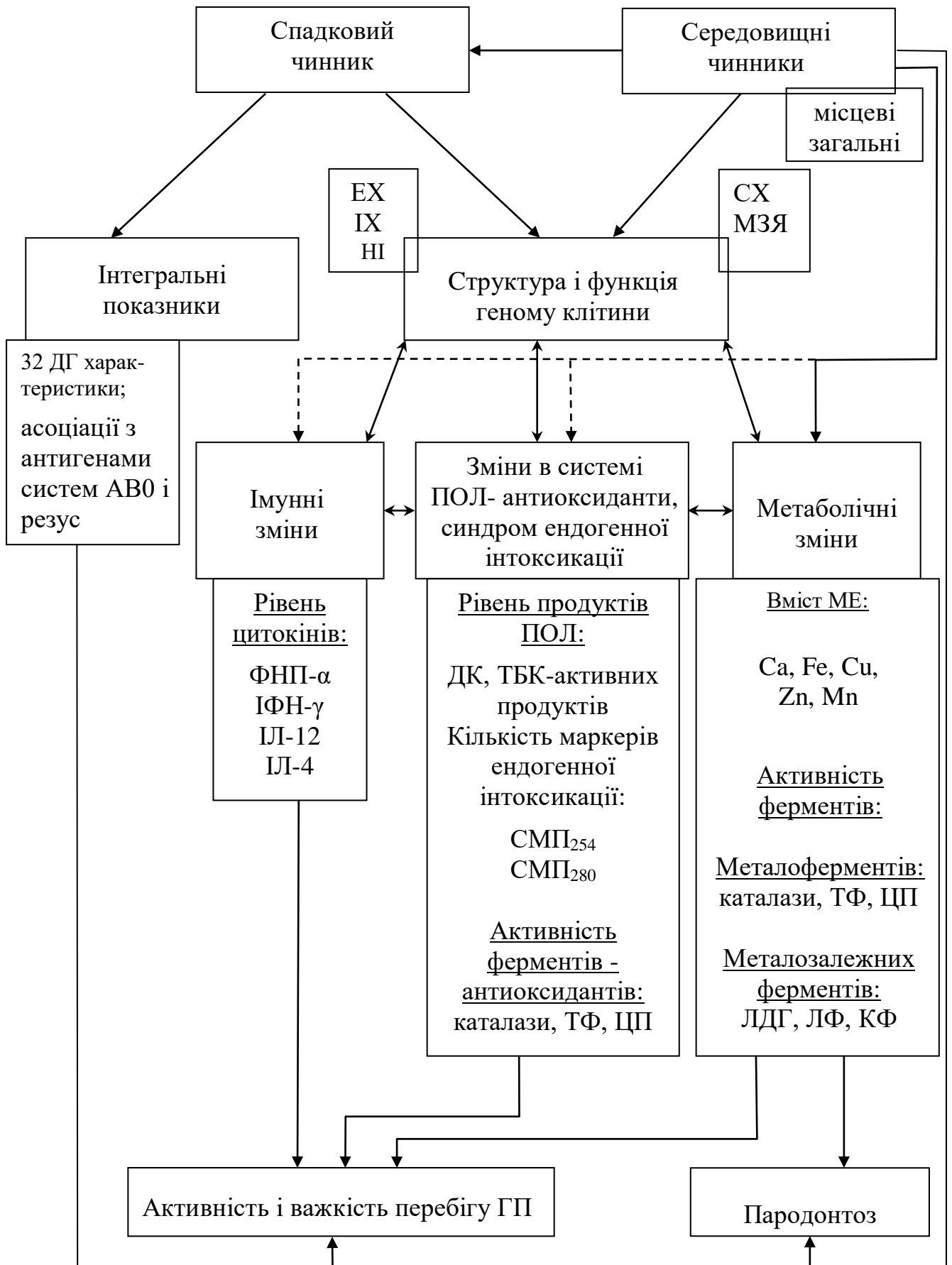


Рис. 2. Основні етіологічні і патогенетичні ланки ГП і пародонтозу (робоча схема).

хворих на ГП сприяло зменшенню клініко-біохімічних, цитогенетичних та імунних проявів захворювання і свідчило про досягнення ремісії або поліпшення клінічного стану пародонта. У хворих основної групи незадовільні результати були у 2,25% осіб, а в контрольній – у 12,04%. Більша ефективність розробленого нами способу проявлялася також меншою кількістю відвідувань, зокрема у хворих I групи у разі ГП хронічного перебігу початкового ступеня їх було на 25,64% ($p=0,001$), а за I – на 21,69% ($p<0,001$) менше, ніж у II групі. Індекси і проби в основній групі знижувалися також істотніше, ніж у контрольній (у 1,47 – 2,40 раз).

Внаслідок лікування основної групи у чоловіків (за ГП початкового і I ступеня) та жінок (у разі ГП I ступеня) незалежно від перебігу ФСГ часто ставав ліпшим, ніж у здорових. У чоловіків найвідчутніші зміни спостерігалися за всіма, крім ПІ, індексами та показником ФСГ (зростав у 2,60 – 24,08 раз у I групі та у 1,99 – 17,17 раз – у II). У жінок найістотніше відновлювалися індекси СХ та МЗЯ. Досягнуті результати підтверджувалися зменшенням кількості сильних достовірних кореляцій між даними каріограмз 14 до 3, а з клінічними індексами – з 44 до 15. Успіх зумовлений тим, що спіруліна є потужним антиоксидантом і генопротектором, тому комплексне лікування з її використанням має молекулярно-генетичні механізми дії, завдяки чому сприяє нормалізації метаболізму на клітинному рівні. Наші дослідження підтвердили гіпотезу про регулюючий вплив антиоксидантів на ФСГ (Левицкий Е.Л., 1998).

Завдяки лікуванню у пацієнтів основної групи незалежно від ступеня ГП збільшувався вміст заліза, цинку і марганцю та зменшувався рівень міді (більше – за хронічного перебігу), особливо у ротовій рідині, а отримані результати були близькими до даних у здорових, що підтверджувалося зменшенням кількості сильних вірогідних кореляцій між ними із 29 до 10. На ефективність розробленого нами способу вказує також значне зниження кількості сильних достовірних кореляцій між рівнем МЕ та клінічними показниками – із 55 до 23. Подібні закономірності простежуються і за взаємозв'язками між індексами ФСГ і вмістом МЕ: якщо до лікування налічувалося 45 сильних і вірогідних кореляцій, то після – 14. У хворих групи контролю таких достовірних змін вмісту біометалів не виявлено. Отже, комплексне лікування ГП із використанням спіруліни сприяє швидкому регулюванню мінерального гомеостазу, бо її хелатовані МЕ легко засвоюються організмом (порівняно з МЕ штучно синтезованого мульти-табсу), м'яко регулюють гомеостаз і „безконфліктно” включаються у процеси життєдіяльності хворих.

Незалежно від перебігу і ступеня ГП під впливом лікування активність каталази та насиченість ТФ залізом в основній групі достовірно зростали і ставали вищими від даних у здорових (за ГП початкового і I ступеня) або досягали їх, а активність ЦП знижувалася, а також суттєво зменшувалася активність ЛДГ і КФ та підвищувалася – ЛФ (особливо за ГП початкового і I ступеня). Позитивні зміни активності ферментів підтверджувалися зменшенням кількості достовірних взаємозв'язків між ними з 14 до 2. Отримані результати засвідчили, що спіруліна, насичуючи організм і тканини пародонта необхідними мінералами, вітамінами тощо (Берестов В.А., 2002), сприяє регулюванню окисно-відновних процесів і активації антиоксидантного захисту, що

призводить до гальмування запально-дистрофічних процесів та досягненню стійкої ремісії ГП. На нашу думку, застосування спіруліни стимулює також аеробне окиснення вуглеводів і зменшення рівня лактату (зумовлене зниженням активності ЛДГ), що сприяє поліпшенню мікроциркуляції в тканинах пародонта. Висока результативність регуляції активності фосфатаз вказує на суттєву нормалізацію кісткоутворення в тканинах пародонта і дозволяє припустити, що спіруліна має непряму остеотропну дію та впливає на стимуляцію остеогенезу. У II групі деяка нормалізація активності ферментів спостерігалася лише за ГП I ступеня.

Наші заходи призводили до зниження рівня ДК і ТБК-активних продуктів (особливо за ГП I і II ступеня), що супроводжувалося зменшенням кількості сильних достовірних позитивних зв'язків між показниками ПОЛ і клінічними індексами з 13 до 8 ($r > 0,89$). Виявлено також зменшене число сильних вірогідних кореляцій між продуктами ПОЛ і вмістом МЕ (9 порівняно з 14). Достовірне зниження ліпопероксидації і значне підвищення активності ФСГ в основній групі може свідчити, що спіруліна справляла високу терапевтичну дію не лише на клітинному рівні, але й на молекулярному, та, гальмуючи процеси ПОЛ, захищала ядерний хроматин від пошкоджень як генопротектор, що підтверджується зниженням числа сильних взаємозв'язків між показниками ФСГ і ПОЛ із 12 до 4. У групі контролю не завжди вдавалося досягнути істотного зменшення вмісту ТБК-активних продуктів.

Ефективність використання розробленого нами комплексу засвідчувалася достовірною елімінацією СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ майже у всіх хворих на ГП. При цьому обидві фракції істотніше зменшувалася у крові за ГП загостреного перебігу, а в ротовій рідині – за хронічного. Ці дані свідчать про значне зниження ендогенної інтоксикації, що підтверджувалося збільшенням кількості сильних достовірних взаємозв'язків між показниками СМП із 3 до 8, а також повним зникненням 5 виявлених раніше вірогідних кореляцій між продуктами ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації. Це може вказувати на порушення взаємозв'язку між вмістом ДК, ТБК-активних продуктів і СМП, утворення яких, як встановлено нами, взаємопотенціюється. Так проявлялася не лише антиоксидантна дія спіруліни, але й детоксикаційна і сорбційна дія розробленого нами комплексу.

Застосоване лікування сприяло регулюванню продукції цитокінів: різко зменшувалася експресія прозапальних ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та підвищувалося утворення протизапального ІЛ-4 (особливо за загостреного перебігу). Отримані дані (крім рівня ІЛ-12 у ротовій рідині) ставали кращими, ніж у здорових, і підтверджувалися збільшенням кількості сильних взаємозв'язків між показниками вмісту цитокінів із 7 до 28. Індивідуальна мінливість рівня цитокінів, притаманна хворим на ГП до лікування, зберігалася і після, а це зумовлює необхідність аналізувати досягнуті результати за даними кожного пацієнта зокрема і до, і після терапії. Отже, використання у комплексному лікуванні спіруліни практично повністю усувало дисбаланс продукції цитокінів очевидно завдяки вмісту в ній біля 50-70% високоякісного білка з переважанням амінокислот лізину і гістидину, треоніну та аспарагінової і глутамінової кислот, а також інших імуноактивних речовин (зокрема

фікоціаніну), які сприяють адекватній імунній відповіді (Купраш Л.П., Чекман І.С., Горчакова Н.А., 2000). Висока сорбційна активність розробленої нами пасти також сприяла підвищенню рівня місцевого імунного захисту пародонта.

Для встановлення тривалості дії комплексної терапії ГП пацієнтів обох груп обстежували через півроку, один і два роки. Виявлено, що через 6 місяців у 97,31% хворих основної і 88,89% – контрольної груп отримані результати були задовільними. Через 12 і 24 місяці стабільний стан пародонта спостерігався відповідно у 96,41% і 91,93% хворих I та у 86,11% і 78,70% – II групи. Пролонгована дія терапії проявлялася тим, що у пацієнтів основної групи впродовж перших півроку глибина ПК продовжувала знижуватися і залишалася меншою протягом двох років. У групі контролю виявлені ті ж закономірності, але результати лікування були не такими вираженими.

Досягнута регуляція ФСГ у хворих основної групи зберігалася впродовж року, особливо у випадку ГП I і II ступеня. У чоловіків це спостерігалось за всіма, крім НІ, даними, а у жінок (хворих на ГП I і II ступеня) – за всіма п'ятьма індексами, особливо виражено – за показниками СХ (який продовжував підвищуватися) і МЗЯ (який продовжував знижуватися). Це вказує на пролонговану дію нашого способу лікування і підтверджується зниженою кількістю достовірних кореляцій між індексами ФСГ – до 6 через півроку і до 8 – через рік (порівняно з 14 до лікування). Кількість вірогідних взаємозв'язків між цитогенетичними і клінічними показниками залишалася значно зменшеною і через 6, і через 12 місяців (17 і 21 порівняно з 42 до лікування). Отримані дані у хворих контрольної групи були схожими, проте через 6 і 12 місяців часто погіршувалися (особливо індекси СХ та МЗЯ).

Тривала регуляція МЕ обміну проявлялася тим, що через півроку і рік досягнуті показники вмісту біометалів утримувалися або поліпшувалися (особливо рівень заліза, цинку і марганцю), що підтверджується значно зниженою кількістю сильних достовірних кореляцій між ними: до 11 і 12 – через 6 і 12 місяців (порівняно із 29 до терапії). Зменшення кількості вірогідних сильних кореляцій із 55 до лікування до 31 і 39 через півроку і рік після завершення терапії між показниками рівня МЕ і клінічними індексами також засвідчує пролонгованість дії розробленого нами медикаментозного комплексу. Дослідження достовірних взаємозв'язків між кількістю МЕ і показниками каріограм показало, що через півроку отримані відразу 14 достовірних кореляцій збереглися, а через рік їх число збільшилося до 19 (порівняно із 45 до терапії). Отже, лікування мало пролонгований вплив на МЕ обмін і на тісно пов'язані з ним показники ФСГ. У хворих групи контролю у віддалені терміни спостереження якщо інколи і виявлялося поліпшення деяких показників МЕ, то воно було незначним.

Досягнута нормалізація активності каталази, ТФ і ЦП утримувалася у всіх пацієнтів I групи півроку та у частини – рік, що вказувало на тривалу регуляцію металоферментного обміну і посилення антиоксидантного захисту. Зменшена активність ЛДГ і КФ та підвищена – ЛФ зберігалася у більшості пацієнтів 6 місяців, а у частини (особливо за ГП I ступеня) – 12. Отримані дані констатують стійке поліпшення метаболізму і підтверджуються зменшеною кількістю сильних

достовірних кореляцій між активністю ферментів: до 4 – через півроку і до 9 – через рік (порівняно із 14 до лікування). Знижене число сильних достовірних кореляцій між активністю ферментів і рівнем МЕ (через 6 місяців – 17, а через 12 – 23, порівняно з 53 до терапії) вказує на стійкість отриманих результатів та значне відновлення порушеного гомеостазу. У пацієнтів контрольної групи достовірні зміни активності ферментів зрідка фіксувалися лише перших півроку.

Знижена кількість продуктів ПОЛ спостерігалася у більшості хворих основної групи рік, а у частини пацієнтів групи контролю – півроку. Зменшена до 8 кількість вірогідних кореляцій між показниками вмісту продуктів ПОЛ і клінічними індексами утрималася 12 місяців, а з показниками ФСГ число взаємозв'язків через 6 і 12 місяців склало відповідно 5 і 6 кореляцій (порівняно з 12 до лікування). Кількість кореляцій із показниками рівня МЕ, одержаних відразу після лікування (9), збільшилася до 10 – через півроку і до 12 – через рік, проте різниця з вихідними даними (16 кореляцій) залишалася відчутною. У групі контролю через рік вміст продуктів ПОЛ значно зріс. Одержані дані засвідчили безсумнівну перевагу нашого способу лікування.

Підсумовуючи викладене, хочемо наголосити, що комплексна терапія хворих на ГП запропонованим нами способом була успішною. Отримані дані підтверджують наукові відомості про корегуючий вплив спіруліни і „Силларду П” на різноманітні порушення в організмі людини. Багатогранна дія розробленого нами комплексу сприяла досягненню ремісії або поліпшенню клінічного стану пародонта майже у всіх пацієнтів, а також регуляції метаболізму клітин, відновленню МЕ гомеостазу, нормалізації активності ферментного спектра сироватки крові, пригніченню процесів ПОЛ, зниженню ендогенної інтоксикації і підвищенню антиоксидантного захисту та регуляції цитокинової ланки місцевого і загального імунітету. Одержані результати зберігалися від півроку до одного і двох років. Все це свідчить про вплив запропонованого нами способу лікування на різноманітні етіопатогенетичні механізми розвитку ГП. Отже, використання цього способу має тверде наукове підґрунтя і дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження у лікувальну практику.

Таким чином, виконане нами дослідження дозволило з'ясувати деякі нові ланки етіології і патогенезу захворювань пародонта і показало, що при використанні запропонованого нами комплексного лікування можлива корекція цих впливів. Діючи на місцеві чинники (усунення травматичних факторів і запалення тканин пародонта та призупинення дистрофії), здійснюючи загальне медикаментозне лікування з використанням спіруліни, ми водночас впливали на етіологічні чинники та механізми патогенезу ГП на різних рівнях: на клітинному (вплив на ФСГ), на регуляторні механізми та показники гомеостазу (регуляція вмісту МЕ, активності ферментів, дія на прооксидантно-антиоксидантну систему і синдром ендогенної інтоксикації), а також на імунну систему (регуляція рівня цитокінів). Отже, використовуючи препарати, які впливають на встановлені нами етіологічні і патогенетичні механізми розвитку ГП, можна пригальмувати реалізацію генетичних сприянь за рахунок регуляції метаболічних процесів на клітинному, тканинному і органному рівнях, адже відомо, що „геном неможливо змінити, втім можна змінити експресію, роботу генів,

цілеспрямовано впливаючи на їх оточення, ... можна успішно оптимізувати стан здоров'я, використовуючи відповідні продукти харчування, медикаменти та уникаючи тих несприятливих чинників довкілля, які особливо негативно впливають на наш організм, тобто на середовище, що оточує гени” (Запорожан В.М., 2007).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, що виявляється у визначенні ролі генетичного чинника в етіології і патогенезі ГП і пародонтозу, а також поліпшенні якості їх ранньої діагностики на основі встановлення комплексу клініко-генетичних, біохімічних та імунних маркерів виникнення і розвитку цих захворювань, а також в обґрунтуванні нового патогенетичного способу комплексного лікування хворих на ГП.

1. Доведено участь генетичного чинника у виникненні і розвитку ГП і пародонтозу на підставі дискримінантного і факторного аналізу комплексу ДГ показників. Виявлені сильні позитивні кореляції між ДГ ознаками та пародонтозом ($r > 0,99$ у чоловіків і $r > 0,97$ у жінок) підтверджують провідну роль спадкового чинника у формуванні цього захворювання. Розвитку ГП сприяють і генетичний, і середовищний чинники, що доводить установлений нами кореляційний зв'язок середньої сили ($r > 0,39$ у чоловіків і $r > 0,34$ у жінок) між ДГ характеристиками та ГП. На основі аналізу 32 ДГ показників створено математичну модель ГП і пародонтозу, а також визначено найінформативніші ДГ ознаки (домінуючі гребеневі рахунки і малюнки на пальцях рук; малюнки у міжпальцевих проміжках; малюнки на гіпотенарі і тенарі; закінчення ліній долоні А, В, С, Д; згинальні складки долоні; кут *atd*). Наявність шести з них дають змогу здійснювати доклінічну діагностику цих хвороб.

2. Генетична схильність до розвитку ГП і пародонтозу підтверджується особливостями розподілу антигенів груп крові систем АВ0 і Rh. У хворих на ГП чоловіків порівняно зі здоровими група АВ зустрічалася у 2,72 ($p < 0,01$) рази рідше, а за пародонтозу не виявлено носіїв групи АВ ($p < 0,005$). Достовірні ($p < 0,05$) відмінності між здоровими і хворими на ГП чоловіками встановлено за асоціацією АВ і Rh+ (визначалися за ГП у 2,84 рази рідше), а у разі пародонтозу – за 0 і Rh- (наявна у хворих) та АВ і Rh+ (ідентифікована у здорових). За асоціацією 0 і Rh- (яка за пародонтозу зустрічалася у 3,34 ($p < 0,005$) рази частіше) хворі на ГП і пародонтоз чоловіки відрізнялися найбільше. При ГП у жінок за антигенами груп крові АВ0 вірогідних відмінностей від здорових не виявлено. У хворих на пародонтоз жінок не встановлено осіб із групою В, а групу АВ, яка не зустрічалася у здорових, зафіксовано у 12,5% осіб ($p < 0,005$). За асоціаціями А і Rh- (наявна у здорових у 8,26 рази рідше), В і Rh+ (немає у хворих) та АВ і Rh+ (відсутня у здорових) констатовано різницю між здоровими і хворими на пародонтоз жінками ($p < 0,05$). У всіх обстежених виявлено статевий диморфізм, особливо за групою крові 0 та асоціаціями 0 і Rh+ та АВ і Rh-.

3. Цитологічними дослідженнями генетичних маркерів структурно-функціонального стану геному соматичних клітин у хворих на ГП і пародонтоз

встановлено порушення процесів реалізації спадкової інформації на клітинному рівні. У чоловіків достовірно знижувалися індекси ЕХ, ІХ, НІ і підвищувалися – СХ ($p < 0,001$) та МЗЯ (лише у разі ГП; $p < 0,001$). У жінок за індексами ЕХ, ІХ та МЗЯ спостерігалися схожі закономірності; показник НІ у разі ГП знижувався у 1,28 ($p < 0,01$), а за пародонтозу – підвищувався у 1,31 ($p < 0,05$) раза. Статевий диморфізм проявлявся істотнішим збільшенням індексу МЗЯ у хворих на ГП і пародонтоз жінок, а також зниженням індексу СХ у жінок і підвищенням його у чоловіків. Отримані дані дозволяють вважати, що варіанти пригнічення функції ядерного геному можуть бути критеріями диференційної діагностики ГП і пародонтозу та ступеня розвитку ГП.

4. При захворюваннях пародонта суттєво порушується мінеральний гомеостаз. У хворих на ГП у крові та ротовій рідині достовірно ($p < 0,001$) знижувався вміст заліза (на 13,87% і 36,94%), цинку (на 26,76% і 29,21%) і марганцю (на 38,25% і 80,04%) та збільшувалася кількість міді (в 1,16 і 1,26 раза), а також вірогідно підвищувався рівень кальцію (на 19,83%; $p < 0,005$) у ротовій рідині. Ці зміни залежали від перебігу і ступеня розвитку хвороби. За пародонтозу порушення обміну біометалів за всіма, крім рівня цинку, показниками було ще істотнішим і достовірно відмінним від даних у разі ГП. Найсуттєвішу різницю у хворих на ГП і пародонтоз виявлено за показником міді у ротовій рідині, який за пародонтозу зменшувався в 1,66 ($p < 0,001$) раза.

5. У хворих на ГП і пародонтоз встановлено зміни активності металоферментів і металозалежних ферментів у сироватці крові: зниження активності каталази (в 1,17; $p < 0,001$ і в 1,05; $p < 0,05$ раза) та ЛФ (в 1,10; $p < 0,01$ і в 1,04; $p > 0,05$ раза), зменшення насиченості залізом ТФ (на 15,98% і 26,45%; $p < 0,001$), підвищення активності ЦП (у 1,22 і 1,13 раза; $p < 0,001$), ЛДГ (у 1,49; $p < 0,001$ і 1,34; $p < 0,05$ раза) та КФ (на 23,04%; $p < 0,001$ і на 20,79%; $p < 0,01$). Ці дані корелювали з активністю і ступенем розвитку ГП. Показники активності каталази, ЦП, ТФ і КФ, які достовірно ($p <$ від 0,05 до 0,001) відрізнялися у хворих на ГП і пародонтоз, можуть бути використані для їх диференційної діагностики.

6. Зміни кількості біометалів, активності металоферментів-антиоксидантів і металозалежних ензимів при хворобах пародонта та наявність значного числа сильних вірогідних кореляцій цих даних із клінічними показниками у разі ГП засвідчили порушення обмінних процесів як на рівні всього організму, так і в пародонті. Це пов'язано зі структурно-функціональними змінами спадкового апарату соматичних клітин у хворих на ГП і підтверджується наявністю сильних достовірних кореляцій показників ФСГ із вмістом МЕ та активністю ферментів. Виявлений дисбаланс МЕ та ферментного гомеостазу вказує на його участь у патогенезі ГП і пародонтозу.

7. Встановлені нами при хворобах пародонта зміни активності каталази, ЦП і насиченості ТФ залізом та збільшення рівня ДК і ТБК-активних продуктів за ГП у 1,44 ($p < 0,001$) і 1,14 ($p < 0,005$) раза свідчать про порушення антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на ГП, який проявлявся достовірним підвищенням концентрації СМП обох фракцій у сироватці крові та ротовій рідині у 1,20 – 1,31 раза ($p <$ від 0,005 до 0,001) і підтверджувався сильними вірогідними кореляціями між показниками ПОЛ і СМП. Виявлені

відхилення залежали від ступеня ГП, але не пов'язані з перебігом хвороби, що дозволяє розглядати ці зміни як загальний патогенетичний механізм її прогресування.

8. У сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП підвищувався вміст прозапальних цитокінів ФНП- α (у 3,24 раза, $p < 0,001$ і на 74,17%; $p < 0,005$), ІФН- γ (у 1,79 раза; $p < 0,005$ і на 203,03%; $p < 0,05$), ІЛ-12 (у 1,46; $p = 0,01$ раза і на 97,36%; $p < 0,005$) та знижувався рівень протизапального ІЛ-4 (у 2,13 раза; $p < 0,05$ і на 28,57%; $p > 0,05$). Встановлена синергічна дія ФНП- α , ІФН- γ і ІЛ-12 та їх сумісна антагоністична дія відносно ІЛ-4. Достовірні зміни кількості цитокінів, які відповідальні за різні ланки імунітету, та сильні кореляційні зв'язки між ними засвідчують дисбаланс цієї системи, що підтверджує участь цитокінів у патогенезі ГП і може бути однією з причин реалізації спадкової схильності до хвороби.

9. Кореляційним і кластерним аналізом клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунологічних даних доведено, що при захворюваннях пародонта мають місце суттєві метаболічні зміни, які призводять до функціонального напруження адаптаційно-приспосувальних реакцій організму та лежать в основі патогенетичних механізмів їх розвитку і прогресування.

10. Комплексне лікування ГП із включенням натурального мікроводорестевого препарату „Спіруліна” сприяло ліквідації або значному зниженню запальних явищ у пародонті (у 97,75% хворих I групи порівняно з 87,96% в II групі) та поліпшенню всіх клініко-лабораторних показників. Це підтверджено зниженням пародонтальних індексів і проб та глибини ПК, регуляцією активності ФСГ, відновленням порушеного мінерального та ферментного обміну, зменшенням процесів ПОЛ та підвищенням антиоксидантного захисту, зниженням рівня ендогенної інтоксикації та встановленням балансу в системі цитокінів, а також значними змінами кількості сильних і достовірних кореляцій між всіма вивченими показниками.

11. У віддалених термінах спостереження результати, досягнуті безпосередньо після комплексного лікування, залишалися стабільними, особливо у хворих на ГП початкового і I ступеня. Через півроку у 97,31%, через рік – у 96,41%, а через два – у 91,93% хворих на ГП основної групи виявлено клініко-рентгенологічну стабілізацію (в групі контролю відповідно 88,89%; 86,11% і 78,70%). Показники глибини ПК, індексів СХ і МЗЯ (особливо у жінок), рівня заліза у крові та ротовій рідині і міді у ротовій рідині, активності каталази, ЛДГ і ЛФ у сироватці крові через 6 місяців поліпшувалися, а кількість і якість кореляцій залишалися близькими до даних, отриманих відразу після лікування. Через рік відмічалось зниження числових значень частини показників, проте досягнуті позитивні достовірні зміни зберігалися.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Із метою діагностики наявності спадкової схильності до розвитку ГП і пародонтозу при індивідуальних і масових обстеженнях населення рекомендуються такі скринінг-тести: вивчення ДГ показників та асоціацій агентів груп крові систем АВ0 і резус.

2. Для аналізу ДГ характеристик можна використати розроблену нами комп'ютерну програму або стандартну програму «STATISTICA 6.0». За допомогою математичного аналізу отриманих ДГ показників кожного хворого встановлюється наявність генетичної схильності до ГП і пародонтозу ще до перших клінічних проявів хвороби.

3. Найважливішими ознаками спадкової схильності до захворювань пародонта є шість із визначених нами найінформативніших ДГ показників. Вони по-різному розподіляються у здорових, хворих на ГП і пародонтоз чоловіків і жінок, тому для кожної групи обстежених нами створена окрема модель образу, з якою і звіряються отримані ДГ дані кожного хворого.

4. Генетична схильність до захворювань пародонта реалізується фенотипово у клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунних змінах. На підставі їх вивчення у комплексному лікуванні хворих на ГП нами запропоновано новий спосіб корекції виявлених порушень, який передбачає включення у схему базового лікування мікрородості спіруліни. Для загальної дії її приймають по 1,0 г тричі на день (курс – 4 тижні), місцево – у вигляді аплікації та інстиляцій у ПК пасти, що містить гранули спіруліни і порошок ентеросорбенту „Силлард П” (1:1), замішаних на 0,05% розчині хлоргексидину біглюконат (на 20-25 хвилин; курс – 6-8 процедур, через 1-2 дні).

5. Для упередження реалізації спадкової схильності до ГП рекомендуються такі профілактичні заходи: дотримання правил раціональної індивідуальної гігієни (ІГ не повинен перевищувати $0,17 \pm 0,01$ бала); збалансоване харчування з оптимальним вмістом мікронутрієнтів (МЕ і вітамінів); нормалізація захисних властивостей організму шляхом періодичного прийому адаптогенів (препарату „Спіруліна” чи інших імуномодуляторів).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Клименко А.О., Катеринюк В.Ю., Мельничук Г.М., Катеринюк О.Г. Зміни активності металоферментів у хворих на хронічний генералізований пародонтит // Вісник стомат. – 2000. – № 5. – С. 43-44. *Здобувач брала участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів та написанні статті.*

2. Мельничук Г.М., Ковальчук Л.Є., Мельничук С.С. Цитологічні показники інтерфазних ядер соматичних клітин при захворюваннях тканин пародонту // Гал. лік. вісник. – 2001. – Т.8, № 1. – С. 61-64. *Здобувач провела пошук та аналіз літератури, набір і клініко-лабораторне обстеження хворих, проаналізувала отримані дані, оформила статтю до друку.*

3. Мельничук Г.М. Прогнозування ризику розвитку пародонтиту та пародонтозу методом комп'ютерного кореляційного аналізу дерматогліфічних показників // Гал. лік. вісник. – 2001. – Т.8, № 3. – С. 68-71.

4. Мельничук Г.М. Факторний аналіз кількісних і якісних дерматогліфічних показників для ранньої діагностики захворювань тканин пародонту // Вісник Вінн. держ. мед. ун-ту. – 2001. – Т.5, № 2. – С. 481-484.

5. Мельничук Г.М., Ковальчук Л.Є., Осипчук М.М., Мельничук С.С. Визначення спадкової схильності до захворювань тканин пародонту на основі дискримінантного аналізу дерматогліфічних показників // Буков. мед. вісник. – 2001. – Т.5, № 4. – С. 84-88. *Здобувачем здійснено підбір та обстеження хворих, забір дерматогліфів, аналіз результатів, написання статті.*

6. Катеринюк В.Ю., Мельничук Г.М., Клименко А.О. Клініко-біохімічна оцінка застосування іммобілізованих остеотропних мікроелементів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту // Лекарства – человеку: М-лы научно-практ. конф. – Харьков, 2001. – Т. XV, № 1-2. – С. 250-257. *Здобувач допомогла в дослідженнях, провела загальне редагування статті.*

7. Мельничук Г.М. Генетичні аспекти патогенезу захворювань тканин пародонту // Гал. лік. вісник. – 2002. – Т.9, № 2. – С. 155-159.

8. Мельничук Г.М. Функціональний стан геному у хворих на пародонтит і пародонтоз // Гал. лік. вісник. – 2002. – Т.9, № 4. – С. 109-112.

9. Мельничук Г.М. Асоціації захворювань пародонту з генетичними маркерами (антигени систем АВ0, Rh, HLA та інші) // Гал. лік. вісник. – 2003. – Т.10, № 1. – С. 124-128.

10. Мельничук Г.М. Зміни мінерального складу слини при захворюваннях пародонту // Вісник проблем біол. і мед. – 2003. – Вип. 5. – С. 63-65.

11. Мельничук Г.М. Стан макро- та мікроелементного гомеостазу при захворюваннях тканин пародонта // Укр. стом. альманах. – 2003. – № 2. – С.34-35.

12. Мельничук Г.М. Встановлення маркерів спадкової обтяженості до хвороб пародонта за аналізом взаємозв'язків груп крові систем АВ0 і Rh // Одес. мед. журн. – 2004. – № 6 (86) . – С. 69-71.

13. Мельничук Г.М., Катеринюк В.Ю. Нормалізація вмісту остеотропних мікроелементів у слині хворих на генералізований пародонтит під впливом лікування // Укр. мед. альманах. – 2005. – Том 8, № 2 (додаток). – С. 94-96. *Здобувач провела обстеження і лікування хворих, аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку.*

14. Мельничук Г.М., Гресько І.В. Діагностична цінність визначення середньомолекулярних пептидів у сироватці крові та змішаній слині при генералізованому пародонтиті // Укр. стом. альманах. – 2005. – № 3. – С. 32-35. *Здобувач здійснила пошук літератури, набір клінічного матеріалу, аналіз результатів, оформила статтю до друку.*

15. Мельничук Г.М. Рівень цитокінів у сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 3/47. – С. 104-106.

16. Мельничук Г.М. Цитокиновий профіль слюни у больных генералізованим пародонтитом // Соврем. стомат. – 2005. – № 3. – С. 71-73.

17. Мельничук Г.М., Клименко А.О. Активність лужної та кислої фосфатаз у сироватці крові та слині хворих на генералізований пародонтит і пародонтоз // Вісн. проблем біол. і мед. – 2005. – Вип. 3. – С. 141-145. *Здобувач провела обстеження хворих та аналіз результатів, написала статтю.*

18. Мельничук Г.М. Динаміка показників цитокинового спектра крові на фоні лікування генералізованого пародонтиту спіруліною // Укр. стом. альманах. – 2005. – № 4. – С. 25-28.

19. Мельничук Г.М., Клименко А.О. Динаміка активності церулоплазміну та холінестерази в сироватці крові при захворюваннях тканин пародонта // Експер. та клін. фізіол. і біохім. – 2005. – № 4. – С. 76-79. *Здобувач провела клінічне дослідження і статистичну обробку, написала статтю.*

20. Мельничук Г.М. Зміни рівня ендогенної інтоксикації при генералізованому пародонтиті під впливом лікування // Практична медицина. – 2005. – № 2 (Том XI). – С. 79-83.

21. Мельничук Г.М. Вплив спіруліни на регуляцію порушень процесу реалізації спадкової інформації при генералізованому пародонтиті // Гал. лік. вісник. – 2005. – Т.12, №4. – С. 62-65.

22. Мельничук Г.М. Характеристика клінічного стану пародонту і активності сироваткового ферменту лактатдегідрогенази у хворих із патологією тканин пародонту до і після лікування // Архів клін. мед. – 2005. – №2. – С. 81-85.

23. Мельничук Г.М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализированного пародонтита // Современ. стомат. – 2006. – № 1. – С. 55-57.

24. Мельничук Г.М., Катеринюк В.Ю. Мікроелементний та металоферментний обмін у хворих на генералізований пародонтит і пародонтоз // Укр. стомат. альманах. – 2007. – № 5. – С.17-21. *Здобувач здійснила дослідження, підготувала статтю до друку.*

25. Деклараційний патент України на винахід №47692 А МПК А61 К 31/00 Спосіб лікування пародонтиту / Г.М. Мельничук, А.М. Політун, А.О. Клименко, С.С. Мельничук. Заявлено 23.07.2001; Опубл. 15.07.2002, Бюл. № 7. – 3 с. *Здобувач розробила та апробувала спосіб лікування, описала винахід.*

26. Деклараційний патент України на винахід №48431 А МПК А61 В 10/00 Спосіб доклінічної діагностики захворювань тканин пародонту / Г.М. Мельничук, Л.Є. Ковальчук, М.М. Осипчук, С.С. Мельничук. Заявлено 23.07.2001; Опубл. 15.08.2002, Бюл. № 8. – 2 с. *Здобувачем запропоновано ідею, обстежено хворих, описано та оформлено заявку на винахід.*

27. Мельничук Г.М. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту із використанням мікроводорості спіруліна // Інформ. лист № 82-2003. – К.: Укрмедпатентінформ, 2003. – 3 с.

28. Мельничук Г.М., Ковальчук Л.Є. Спосіб доклінічної діагностики генералізованого пародонтиту і пародонтозу // Інформ. лист № 91-2003.– К.: Укрмедпатентінформ, 2003. – 3 с. *Здобувач підготувала та оформила інформаційний лист.*

29. Політун А.М., Мельничук Г.М. Комплексне вивчення про- та протизапальних цитокінів слини при генералізованому пародонтиті // Дентальные технологии. – 2006. – № 1-2 (26-27). – С. 4-6. *Здобувач провела*

літературний пошук і клініко-лабораторні дослідження, проаналізувала отримані дані і підготувала статтю до друку.

30. Мельничук Г.М. Застосування спіруліни в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту // *Лекарства – человеку: М-лы науч.-практ. конф. – Харьков, 2001. – Т. XVI, № 1-2. – С.14-16.*

31. Мельничук Г.М. Лечение хронического генерализованного пародонта с применением средств природного происхождения // *Учред. съезд Нац. асс. работников стомат. образования: М-лы науч. форума с междунар. участием “Стоматология нового тысячелетия”. – М.: Авиаиздат, 2002. – С. 33-34.*

32. Мельничук Г.М., Мельничук А.С. Визначення спадкової схильності до захворювань тканин пародонту за асоціаціями з антигенами груп крові системи АВ0 // *Програма і м-ли III з'їзду мед. генетиків України з міжнар. участю. – Львів, 2002. – С. 74. Здобувач обстежила хворих, сформувала групи, написала і підготувала тези до друку.*

33. Мельничук Г.М., Мельничук А.С. Генетичні маркери захворювань тканин пародонту // *Програма і м-ли III з'їзду мед. генетиків України з міжнар. участю. – Львів, 2002. – С. 74. Здобувач провела пошук літератури, набір пацієнтів, аналіз результатів та оформила тези до друку.*

34. Мельничук Г.М. Корекція метаболічних порушень при лікуванні пародонтиту із використанням мікрододородості *Spirulina platensis* // *М-ли всеукр. наук.-практ. конф. „Сучасні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань”. – Івано-Франківськ, 2003. – С. 21-22.*

35. Мельничук Г.М., Катеринюк В.Ю., Катеринюк О.Г. Зміна активності фосфатаз у крові та слині хворих на генералізований пародонтит I ступеня важкості під впливом комплексного лікування із включенням стоматологічної пасти „Силлардент-біо ” // *М-ли II (IX) з'їзду АСУ. – К.: Книга плюс, 2004. – С. 249-250. Здобувач провела обстеження хворих, аналіз отриманих даних, підготувала матеріали до друку.*

36. Мельничук Г.М. Вплив лікування спіруліною на показники перекисного окиснення ліпідів при генералізованому пародонтиті // *Сучасні технології щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології: М-ли міжнар. наук.-практ. конф. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 57.*

37. Мельничук Г.М. Нормалізація активності маркерів кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит під впливом лікування спіруліною // *Сучасні технології щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології: М-ли міжнар. наук.-практ. конф. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 58.*

АНОТАЦІЯ

Мельничук Г.М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за

спеціальністю 14.01.22. – стоматологія. Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса, 2007.

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі спадкового фактора у виникненні і розвитку генералізованого пародонтиту і пародонтозу та механізмів його реалізації. На підставі вивчення генетичних, метаболічних та імунних маркерів цих хвороб сформульовано нову концепцію ролі генетичного чинника: в етіології і патогенезі пародонтозу він відіграє основну роль, а генералізованого пародонтиту – діє сумісно із середовищними факторами.

Доведено наявність метаболічних порушень як на клітинному рівні (за змінами показників функціонального стану геному), так і на рівні тканин і органів (за порушеннями мінерального обміну й активності різних ферментних систем) у хворих на пародонтоз, поглиблено знання про їх роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. У виникненні і розвитку генералізованого пародонтиту певну роль відіграють порушення антиоксидантного захисту, розвиток синдрому ендогенної інтоксикації та дисбаланс системи цитокінів. Розроблено нові критерії для доклінічної та клінічної діагностики і прогнозу розвитку генералізованого пародонтиту і пародонтозу та їх диференціювання.

Розроблено, патогенетично обґрунтовано та апробовано новий спосіб комплексного лікування генералізованого пародонтиту із використанням вітамінно-мікроелементного препарату із багатогранною дією – мікрowodорості спіруліни, який зменшує ризик реалізації спадкової схильності до хвороби, усуває метаболічні порушення, сприяє загальному оздоровленню пацієнтів і досягненню стійкої ремісії.

Ключові слова: генералізований пародонтит, пародонтоз, етіологія, патогенез, діагностика, маркери спадкової схильності, метаболічні та імунні порушення, спіруліна.

АННОТАЦІЯ

Мельничук Г.М. Генерализованный пародонтит и пародонтоз: маркеры наследственной предрасположенности, патогенетические механизмы метаболических нарушений и их комплексная коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. Государственное учреждение «Институт стоматологии АМН Украины», Одесса, 2007.

Диссертационная работа посвящена изучению роли наследственного фактора в возникновении и развитии генерализованного пародонтита и пародонтоза и механизмов его реализации. На основании комплексного изучения генетических, метаболических и иммунных маркеров этих заболеваний сформулирована новую концепцию роли наследственного фактора и определена целесообразность их использования для ранней диагностики и

прогнозирования течения болезней.

С помощью дерматоглифического метода установлена основная роль генетического фактора в возникновении и развитии пародонтоза и общее значение наследственного и средовых факторов в этиологии и патогенезе генерализованного пародонтита. Доказано значение ассоциаций антигенов групп крови систем АВ0 и резус в возникновении заболеваний пародонта, показано значение определенного распределения антигенов в их развитии.

Исследованиями функционального состояния генома буккальных клеток нами впервые установлены метаболические нарушения при пародонтозе и подтверждена их роль в патогенезе генерализованного пародонтита.

Изучение гомеостаза за динамикой уровня остеотропных биометаллов, особенно железа, цинка и меди (которые влияют на экспрессию генов, в частности, синтез ДНК, РНК и белка) в крови и ротовой жидкости и активности металлоферментов-антиоксидантов (каталазы, церулоплазмينا, насыщения трансферина железом) и металлозависимых ферментов (лактатдегидрогеназы, щелочной и кислой фосфатаз) в сыворотке крови у больных генерализованным пародонтитом и пародонтозом позволило разработать маркеры для их дифференцированной диагностики и впервые определить состояние минерального и ферментного обмена при пародонтозе. Нарушение антиоксидантной защиты у больных генерализованным пародонтитом приводит к повышению уровня продуктов липопероксидации в сыворотке крови и развитию синдрома эндогенной интоксикации, который проявляется достоверным повышением содержания среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови и ротовой жидкости. Эти изменения являются общим патогенетическим механизмом прогрессирования болезни.

Генерализованный пародонтит сопровождается дисбалансом системы цитокинов, которые отвечают за различные звенья иммунитета. Повышенный уровень в крови и ротовой жидкости провоспалительных ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-12 и пониженный – противовоспалительного ИЛ-4 обуславливает развитие воспалительного процесса в пародонте и влияет на активность его течения.

Наши исследования свидетельствуют о существенном нарушении метаболических процессов у больных на клеточном, тканевом и органном уровнях и их участии в развитии заболеваний пародонта. Предложена новая схема взаимосвязей между маркерами генетической предрасположенности к генерализованному пародонтиту и пародонтозу и алгоритмы их этиологии и патогенеза. Разработаны новые критерии для доклинической и клинической диагностики, прогноза развития и дифференцирования этих болезней.

Разработан, патогенетически обусловлен и апробирован новый способ комплексного лечения генерализованного пародонтита с использованием витаминно-микроэлементного препарата генопротекторного, антиоксидантного, адаптогенного и иммуномодулирующего действия – микроводоросли „Спирулина”, который уменьшает риск реализации наследственной

предрасположенности к болезни. Доказана высокая эффективность предложенного способа, что подтверждено положительной динамикой клинических, цитогенетических, биохимических и иммунных показателей в непосредственных и отдаленных сроках после лечения.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, пародонтоз, этиология, патогенез, диагностика, маркеры наследственной предрасположенности, метаболические и иммунные нарушения, спирулина.

ANNOTATION

Melnychuk G.M. Generalized periodontitis and parodontosis: markers of genetic predisposition, pathogenetic mechanisms of metabolic disorders and their complex correction. – Manuscript.

Dissertation for obtaining scientific degree of Doctor of Medical Science on speciality 14.01.22. – Stomatology. State Institution «Institute of Dentistry of Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odessa, 2007.

The dissertation is dedicated to the study of the role of a genetic factor in occurrence and development of periodontal diseases and its mechanisms of occurrence. A new concept of the role of a genetic factor, based on the study of genetic, metabolic and immune markers of these diseases, has been formulated: it plays a leading role in etiology and pathogenesis of parodontosis, whereas in those of generalized periodontitis it is the combination of both genetic and environmental factors.

The presence of metabolic disorders both on cellular level (based on changes in data of functional state of genome) and levels of tissues and organs (based on disorders of microelements metabolism and activity of various enzyme systems) in patients with parodontosis has been proved; the knowledge about their role in pathogenesis of generalized periodontitis has been made more profound. In occurrence and development of generalized periodontitis a certain role is also assigned to disturbance of antioxidant protection, development of endogenous intoxication syndrome and imbalance of cytokine system. New criteria for pre-clinical and clinical diagnostics and prognosis of development of generalized periodontitis and parodontosis and their differentiation have been worked out.

A new method of complex treatment of generalized periodontitis using vitamin-microelement preparation with multi-purpose actions – micro-alga „Spirulina”, which reduces the risk of occurrence of genetic predisposition to the disease, eliminates metabolic disorders, contributes to general recovery of patients and achievement of stable remission, has been developed, pathogenetically explained, and approved.

Key words: generalized periodontitis, parodontosis, etiology, pathogenesis, diagnostics, markers of genetic predisposition, metabolic and immune disorders, spirulina.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГП – генералізований пародонтит
ДГ – дерматогліф, дерматогліфічний
ДК – дієнові кон'югати
ЕХ – еухроматин
ІР – індекс Ramfjord
ІГ – індекс гігієни за Green, Vermillion
ІК – індекс Kótschke
ІЛ – інтерлейкін
ІФН – інтерферон
ІХ – індекс хроматизації
КФ – кисла фосфатаза
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛФ – лужна фосфатаза
МЕ – мікроелементи
МЗЯ – морфологічно змінені ядра
НІ – нуклеолярний індекс
ПК – пародонтальна кишень
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
Проба Ш-П – проба Шиллера-Пісарєва
РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
СМП – середньомолекулярні пептиди
СХ – статевий хроматин
ТБК-активні продукти – тіобарбітуровокислі активні продукти
ТФ – насиченість трансферину залізом
ФНП – фактор некрозу пухлин
ФСГ – функціональний стан геному
ЦП – церулоплазмін
ЧС – число Свракова