

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

На правах рукопису

М Е Л Ь Н И Ч У К Г а л и н а М и х а й л і в н а

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

Дисертація

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Науковий консультант:
доктор медичних наук, професор
ПОЛІТУН Антоніна Михайлівна

Івано-Франківськ – 2008

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	16
1.1. Генетичні механізми розвитку захворювань тканин пародонта	16
1.2. Метаболічні порушення при генералізованих захворюваннях пародонта та імунні механізми їх розвитку..	25
1.2.1. Роль мікроелементного та металоферментного обміну в розвитку хвороб пародонта	25
1.2.2. Активність ферментів сироватки крові при хворобах пародонта	30
1.2.3. Вільнорадикальне окиснення, синдром ендогенної інтоксикації та антиоксидантний захист при захворюваннях тканин пародонта	33
1.2.4. Роль цитокінів у патогенезі генералізованого пародонтиту...	36
1.3. Сучасні підходи до медикаментозного лікування генералізованого пародонтиту (ГП).....	43
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	56
2.1. Характеристика об'єкту клінічних досліджень та стоматологічного обстеження	56
2.2. Особливості клінічного стану пародонта у хворих на ГП	58
2.3. Дослідження маркерів генетичної схильності до розвитку ГП і пародонтозу	63
2.3.1. Метод дерматогліфічного дослідження	64

2.3.2.	Визначення асоціацій захворювань пародонта з антигенами груп крові систем АВ0 та резус	70
2.3.3.	Цитологічний метод оцінки функціональної активності геному букальних епітеліоцитів	71
2.4.	Біохімічні методи дослідження при захворюваннях тканин пародонта	73
2.4.1.	Визначення вмісту біометалів у цільній крові та ротовій рідині хворих	74
2.4.2.	Методи визначення активності ферментів у сироватці крові	74
2.4.3.	Методи оцінки стану пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у сироватці крові	74
2.4.4.	Методика дослідження рівня середньомолекулярних пептидів у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП... ..	75
2.5.	Визначення цитокінового профілю сироватки крові та ротової рідини у хворих на ГП	75
2.6.	Комплексне лікування хворих на ГП	75
2.7.	Статистичний аналіз результатів дослідження	79
РОЗДІЛ 3.	РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРА У ВИНИКНЕННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ДИСТРОФІЧНО-ЗАПАЛЬНИХ І ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА	80
3.1.	Оцінка спадкової схильності до захворювань тканин пародонта за результатами вивчення дерматогліфічних характеристик	80
3.1.1.	Дискримінантний аналіз дерматогліфічних показників у хворих на ГП і пародонтоз	80
3.1.2.	Кореляційний аналіз ДГ показників у хворих на ГП і пародонтоз	81
3.1.3.	Факторний аналіз дерматогліфічних показників у хворих на ГП і пародонтоз	85

3.2.	Роль груп крові систем АВ0 і резус як спадкових чинників у виникненні ГП і пародонтозу	91
3.3.	Функціональний стан геному інтерфазних ядер соматичних клітин при захворюваннях тканин пародонта	99
РОЗДІЛ 4.	МЕХАНІЗМИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ І ПАРОДОНТОЗ	128
4.1.	Динаміка мікроелементного складу цільної крові і ротової рідини хворих на ГП і пародонтоз	128
4.2.	Активність металоферментів та металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на ГП і пародонтоз	146
4.3.	Показники пероксидного окиснення ліпідів і рівня ендогенної інтоксикації у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП і пародонтоз	156
4.4.	Рівень цитокінів у біологічних рідинах хворих на ГП	166
РОЗДІЛ 5.	КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ БЕЗПОСЕРЕДНЬО ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ	185
5.1.	Динаміка клінічних показників у хворих на ГП відразу після комплексного лікування	186
5.2.	Активність функціонального стану геному соматичних клітин у хворих на ГП у динаміці комплексного лікування...	196
5.3.	Оцінка ефективності комплексної терапії ГП у безпосередні терміни після комплексного лікування на підставі вивчення динаміки метаболічних та імунних змін	218
5.3.1.	Вміст біометалів у цільній крові та ротовій рідині хворих на ГП у динаміці комплексного лікування	218
5.3.2.	Зміни активності металоферментів і металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на ГП безпосередньо після завершення комплексного лікування	237

5.3.3.	Оцінка результатів комплексної терапії ГП за показниками пероксидного окиснення ліпідів і рівня середньомолекулярних пептидів у сироватці крові та ротовій рідині хворих	248
5.3.4.	Ефективність комплексного лікування хворих на ГП за динамікою цитокінового профілю сироватки крові та ротової рідини	256
РОЗДІЛ 6.	СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ	275
6.1.	Динаміка клінічних показників у хворих на ГП через 6, 12 і 24 місяці після комплексного лікування	275
6.2.	Активність функціонального стану геному у хворих на ГП у віддалені терміни після комплексної терапії	289
6.3.	Ефективність комплексної терапії хворих на ГП через півроку і рік після лікування за показниками метаболічних змін	314
6.3.1.	Мікроелементний склад цільної крові та ротової рідини хворих у віддалених термінах спостережень	314
6.3.2.	Активність металоферментів і металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на ГП через 6 і 12 місяців після комплексної терапії	336
6.3.3.	Стан прооксидантної системи у хворих на ГП через 6 і 12 місяців після комплексного лікування	350
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	361
	ВИСНОВКИ	400
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	404
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	405

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГП – генералізований пародонтит
ДГ – дерматогліф, дерматогліфічний
ДК – дієнові кон'югати
ЕХ – еухроматин
ІR – 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 кишеня
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
Тх₁ і Тх₂ – Т хелпери 1-го типу і 2-го типу
ФНП – фактор некрозу пухлин
ФСГ – функціональний стан геному
ЦП – церулоплазмін
ЧС – число Свракова

ВСТУП

Актуальність дослідження. Переважання в структурі стоматологічних хвороб дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, часте виникнення їх у молодому віці, схильність до прогресування, що спричиняє повну втрату зубів, погіршення якості життя і соціальну дезадаптацію хворих середнього і старшого віку, зумовлює актуальність вивчення цієї проблеми. В Україні їх діагностують у 50-80% осіб молодого віку і у 100% населення – після 40 років [168, 210, 298], а в регіоні Прикарпаття – у 94,97% дорослих [283].

Значна поширеність хвороб пародонта зумовлена низкою причин: впливом численних зовнішніх і внутрішніх факторів на їх виникнення і розвиток, відсутністю донозологічної діагностики, що унеможлиблює застосування ранніх профілактичних і лікувальних заходів та знижує ефективність консервативних методів терапії [57, 101, 115, 337, 373, 483, 547].

Дослідженнями, присвяченими вивченню етіології та патогенезу захворювань пародонта, встановлено наявність поєднаної дії різних екзогенних та ендогенних чинників і пускових механізмів, які призводять до їх розвитку, та засвідчено, що патогенез цих хвороб складний, багатофакторний і багатогранний [25, 185, 216, 295, 304].

Вирішальними у розробці профілактичних заходів, які дозволяють знизити поширеність захворювань пародонта, є дослідження, присвячені етіології та патогенезу їх початкових стадій [382, 508, 542]. Встановлено, що хвороби пародонта належать до мультифакторних захворювань, які є результатом поєднання спадкових і середовищних чинників [482, 531]. Однак їх співвідносну роль у розвитку і перебігу зазначеної патології вивчено недостатньо [456, 482]. Нез'ясованими залишаються питання про тип успадкування хвороб пародонта, їх генетичний зв'язок між собою [488]. На даний час відсутні достовірні маркери як для оцінки схильності конкретного пацієнта до розвитку ГП, так і для визначення прогнозу хвороби, що утруднює ранню діагностику ГП, і, як наслідок, ефективну своєчасну терапію, тому інтерес до вивчення генетичних факторів ризику розвитку

хвороб пародонта значно зріс [310].

Відомо, що у хворих на ГП порушуються всі види обміну: білкового, жирового, вуглеводного [40, 93], змінюється мінеральний гомеостаз [86, 355, 434, 445, 554], порушуються процеси мінералізації кісткової тканини [209, 217, 392, 527]. ГП супроводжується також змінами активності різних ферментних систем [9, 17, 25, 40, 199]. Даних про порушення обмінних процесів при пародонтозі практично немає.

Певну роль у виникненні і розвитку хвороб пародонта відіграє вільнорадикальне окиснення [25, 63, 78, 413, 416, 506, 514]. Відомо про участь у патогенезі захворювань пародонта імунних механізмів, зокрема змін цитокінового профілю крові, слини і ясенної рідини [223, 394, 419, 444, 464, 532, 534]. Проте сумісний вплив названих чинників, а також ендогенної інтоксикації на виникнення і прогресування хвороб пародонта вивчено недостатньо, і це обмежує уявлення про роль спадкових та середовищних факторів у їх розвитку.

Незважаючи на певні успіхи застосування традиційних методів лікування ГП із використанням протимікробних і протизапальних препаратів, у зв'язку з недостатньою ефективністю і їх побічними діями, останніми роками багато дослідників віддають перевагу засобам природного походження [107, 193, 264, 461, 490, 492, 543]. Застосування натуральних препаратів із широким спектром біологічної дії сприяє відновленню порушеного гомеостазу та нормалізації метаболічних процесів і в організмі хворих, і в тканинах пародонта [61, 90, 126, 169, 191, 192]. У зв'язку із цим розробка нових способів лікування хвороб пародонта з використанням таких препаратів у комплексній терапії є доцільною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківського державного медичного університету „Комплексні методи діагностики, профілактики та лікування стоматологічних захворювань населення Івано-Франківської області”, Державний реєстраційний № 0103U001013). Автор була

безпосереднім виконавцем фрагмента наукової роботи, матеріали ввійшли у її два розділи.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є: розробка ефективних способів ранньої діагностики, профілактики і лікування захворювань пародонта на основі вивчення маркерів спадкової схильності до виникнення і 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 фактор.

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 найближчі та віддалені терміни спостереження.

Об'єкти дослідження: генотип здорових, хворих на ГП і пародонтоз, вміст остеотропних біометалів, активність металоферментів і металозалежних ферментів, стан прооксидантно-антиоксидантної системи та цитокіновий профіль у крові і ротовій рідині здорових, 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 препаратів „Спіруліна” та „Силлард П”.

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 хворих на 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 концепцію ролі спадкового чинника у виникненні та розвитку ГП і пародонтозу на підставі комплексного вивчення генетичних, метаболічних та імунних маркерів цих хвороб і доведено доцільність їх використання для ранньої діагностики та прогнозу перебігу вказаних захворювань.

Для вивчення спадкових механізмів розвитку ГП і пародонтозу нами застосовано дерматогліфічний (ДГ) 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 доведено основну роль генетичного чинника у виникненні і розвитку пародонтозу та спільне значення спадкового і середовищних чинників в етіології і патогенезі ГП. Доведено значення асоціацій антигенів груп крові систем АВ0 і резус фактор у виникненні ГП і пародонтозу та певного розподілу антигенів у їх розвитку як у чоловіків, так і у 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 нами вперше встановлено 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 за 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, зокрема заліза, цинку і міді (які впливають на експресію генів, зокрема синтез ДНК, РНК і білка) у крові та ротовій рідині хворих на ГП і пародонтоз, дозволило розробити маркери для їх диференційної діагностики та вперше дослідити 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 кислої 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.

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 у тканинах пародонта 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.

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 безпосередні та віддалені терміни 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 фактор, 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. Ці дані водночас є маркерами для оцінки ефективності профілактики та 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 збільшенням періоду стабілізації до 6 – 24 місяців і

скороченням термінів лікування.

Отримані нами результати роботи реалізуються на практиці у терапевтичному відділенні 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 (Одеса); Харківських стоматологічних поліклініках – обласній і №7 Дзержинського району; міській дитячій стоматологічній поліклініці № 2 Дніпропетровська; стоматологічних поліклініках Івано-Франківська: обласній, міській, дитячій та Івано-Франківського державного медичного університету.

Результати дослідження використовуються у лікувальному і навчальному процесі кафедр терапевтичної стоматології: Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пірогова, 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 факультету післядипломної освіти 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. Автором здійснені клініко-лабораторні, цитогенетичні, біохімічні та імунні дослідження, розроблено та апробовано новий спосіб

комплексного лікування хворих на ГП, проведено аналіз і узагальнення одержаних результатів та сформульовані висновки. Автором сформовано базу даних, здійснено їх статистичну обробку, оформлено дисертацію. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Дисертаційну роботу апробовано на розширеному засіданні кафедри стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківського державного медичного університету. Основні положення дисертаційних досліджень оприлюднено на: 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 „Стоматология нового тысячелетия” учредительного съезда Национальной Ассоциации работников стоматологического образования (Москва, 2002); II (IX) з'їзді Асоціації стоматологів України (Київ, 2005); науково-практичних конференціях: „Стоматология на межі тисячоліть” (Одеса, 2000); „Ліки – людині” (Харків, 2001; 2001); „Сучасні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань” (Івано-Франківськ, 2003); міжнародних науково-практичних конференціях: „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології” (Київ, 2004); „Епідеміологія основних стоматологічних захворювань” (Івано-Франківськ, 2004); „Актуальні проблеми пародонтології” (Одеса, 2005); „Сучасні технології щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології” (Івано-Франківськ, 2005); „Сучасні досягнення пародонтології, імплантології та остеології” (Одеса, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції (Полтава, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Стоматология – вчора, сьогодні, завтра” (Харків, 2007); обласних конференціях осередку Асоціації стоматологів України Івано-Франківської області (Івано-Франківськ, 2000-2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 36 наукових праць, серед яких 24 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (15 – одноосібних; 9 – у співавторстві), 10 публікацій – у наукових часописах,

збірниках, тезах з'їздів і конференцій, отримано 2 деклараційні патенти України на винахід. Видано 2 інформаційних листки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Генетичні механізми розвитку захворювань тканин пародонта

Генералізовані захворювання тканин пародонта за етіологією належать до мультифакторних хвороб, які є результатом поєднання спадкових і середовищних факторів. Однак співвідносна роль цих чинників у їх розвитку і перебігу вивчена недостатньо [1, 44, 166, 456]. Переважна частина генетичних досліджень присвячена генеалогічному методу, що дає змогу встановити ступінь ризику розвитку захворювання у родичів хворого, розробляти інформативні критерії для формування контингентів ризику [153, 469, 501, 525].

Дані генеалогічних досліджень останніх десятиріч розглядають генералізовану форму періодонтальної атрофії як спадкове захворювання [431, 449, 471, 503, 505]. Є переконливі дані про наявність одного або більше генів, які відповідають за успадкування пародонтиту [470]. Проте питання про тип успадкування хвороб пародонта дотепер залишається не вирішеним.

Невід'ємною складовою досліджень спадкової зумовленості ознак є близнюковий метод. Він дозволяє встановити значення спадковості і середовища у формуванні фізіологічних особливостей організму і розвитку спадкової патології [45, 280, 482]. У виникненні захворювань пародонта роль генетичних факторів засвідчує висока конкордантність цих хвороб у монозиготних близнюків порівняно з дизиготними [414]. Встановлено, що максимальному впливу спадкових факторів підпадає пародонтоз, мінімальному – пародонтит [323].

Ризик розвитку пародонтиту залежить від генетичного контролю імунної системи, генетично зумовленої біологічної неповноцінності тканин пародонта, змін судин, активності ферментів, порушення структури та формування колагену, цементу, епітелію, кісток щелеп, тканинного метаболізму за рахунок відсутності генетичної стійкості до чинників, що індукують розвиток хвороб пародонта [22, 40, 127, 452, 457, 469].

Одним із методів генетичних досліджень, який успішно застосовується в клініці для розпізнавання схильності до найрізноманітніших хвороб, є ДГ метод [38, 60, 80, 100, 109, 110, 306, 537].

Вивчення показників ДГ як маркерів генетичної схильності до стоматологічних захворювань виявлено в обмеженій кількості джерел [28, 323, 372]. Існує зв'язок між інтенсивністю каріозного процесу і деякими особливостями ДГ правої руки (гребеневий рахунок II і IV пальців, сумарна кількість дельт на одній руці) у чоловіків і лівої руки (гребеневий рахунок IV пальця) у жінок [28]. З'ясовано, що низька інтенсивність карієсу у чоловіків поєднується з достовірною перевагою завитків. Величина кута *atd* у чоловіків коливається залежно від інтенсивності карієсу не суттєво, а у жінок – статистично достовірно [324]. Встановлено чіткий зв'язок між розподілом типів ДГ малюнків у батьків і дітей із вродженими вадами розвитку щелепно-лицьової ділянки [372]. Стверджується, що вивчення кількісних і якісних візерунків шкірних складок є добрим генетичним маркером для вивчення ранньопрогресуючого пародонтиту [551].

Переконливі дані отримано в роботі, в якій доведено статистично достовірний взаємозв'язок між співвідношеннями груп крові АВ0 і пальцевими ДГ, який має односпрямований характер [307]. Фенотипу В відповідають максимальні величини, а фенотипам А і 0 – мінімальні величини загального гребеневого рахунку та інтенсивності рисунка, найбільш виражені відмінності у частоті ульнарних петель і завитків ($p < 0,001$). Фенотип АВ за більшістю показників займає проміжне місце. Таким чином, отримані дані засвідчують існування генетичної асоціації між групами крові АВ0 і деякими особливостями пальцевих ДГ. Можливі механізми: 1) ефект зчеплення генів; 2) плейотропний вплив генів АВ0 на ДГ; 3) гени АВ0 і ДГ мають симетричний вплив на життєздатність індивіда, внаслідок чого частота окремих комбінацій фенотипів відхиляється від теоретичної (рак, діабет, ревматизм) [307].

Отже, численними генетичними дослідженнями доведено, що в етіології захворювань пародонта спадковий фактор відіграє більшу чи меншу роль. Проте одностайної думки про механізми формування цих захворювань немає, що зумовлює необхідність подальших генетичних досліджень.

Одним із напрямків встановлення спадкової схильності до мультифакторних

захворювань є визначення асоціацій з антигенами систем крові АВ0, Rh, HLA та інших [116, 293, 496]. Генетичні маркери крові вивчали при багатьох хворобах внутрішніх органів [27, 108, 109], серед яких незначна кількість публікацій присвячена дослідженню захворювань порожнини рота [323, 368, 405].

Значення окремих еритроцитарних антигенів систем АВ0, Rh та інших, в осіб, які хворіли на карієс і пародонтит, висвітлено в небагатьох наукових працях, але вони мають фрагментарний характер [213, 396, 453, 478]. Дані про асоційованість хвороб пародонта з певними серологічними групами за системами АВ0 і Rh суперечливі [369, 480]. За міркуваннями одних дослідників на пародонтит переважно хворіють особи з групою 0(I), інших – з групою В(III) [478]. Деякі вчені не виявили чіткої кореляції між групами крові системи АВ0 і хворобами пародонта [426, 462]. Дослідження підлітків Нігерії показало, що при ювенільному пародонтиті переважали асоціації груп крові В(III) і Rh⁺ та АВ(IV) і Rh⁺, а у хворих на хронічний пародонтит – асоціації В(III) і Rh⁺; В(III) і Rh⁻; 0(I) і Rh⁺; 0(I) і Rh⁻ та АВ(IV) і Rh⁺ [420].

Асоціації різних еритроцитарних антигенів вперше ідентифікував Ф.З.Савранский (1989), який встановив, що висока захворюваність на пародонтит характерна для осіб із трьохкомпонентними BRh⁺ Hр 2-1, BRh⁺ Hр 2-1, ARh⁻ Hр 2-1, чотирьохкомпонентними ARh⁺ MNP⁻, 0Rh⁻ MNP⁻, 0Rh⁻ MP⁻ і п'ятикомпонентними 0Rh⁺ MNP⁺ Hр 1-1, ARh⁺ MNP⁻ Hр 2-1 антигенними асоціаціями. Висока захворюваність на пародонтоз характерна для носіїв трьохкомпонентних 0Rh⁺ Hр 2-1; ARh⁻ Hр 2-1 і 0Rh⁻ Hр 2-2, чотирьохкомпонентних 0Rh⁺ MP⁺, ABRh⁺ MP⁺, 0Rh⁻ MP⁻ і п'ятикомпонентних 0Rh⁺ MNP⁺ Hр 2-2, ARh⁺ MP⁻ Hр 2-1 і 0Rh⁺ MNP⁺ Hр 1-1 антигенних асоціацій [323].

Таким чином, знайдено асоціації антигенів із захворюваннями пародонта, а також із карієсом зубів, проте дослідження демонструють різну сприйнятливість до цих хвороб людей, які відрізняються генотипами.

Низку робіт присвячено дослідженню зв'язку захворювань тканин пародонта із системою Human Leukocyte Antigens-system (HLA). Антигени цієї системи запропоновано використовувати як маркери схильності (резистентності) організму до хвороб пародонта [187, 422, 455]. Дослідженнями встановлено різний розподіл HLA-антигенів у хворих на пародонтит порівняно зі здоровими: люди з антигенами HLA A28 і

B5 резистентні до прогресування процесу в пародонті [188]. Проте в інших дослідженнях при цій же хворобі не виявлено підвищення частоти HLA-B5 і B8, які є маркерами типових аутоімунних хвороб [129, 140]. Позитивними для прогнозу уражень пародонта є антигени HLA-A3 і рідкісні HA-A28 для чоловіків та B37 для жінок, а прогностично несприятливими – HA-B17, Bу, B27, B7, меншою мірою – HLA-B13, HLA-Cw4, B15, B14 і ще менше – HLA-Bw22 [187]. Їх можна розцінювати як маркери формування схильності організму до хвороб тканин пародонта [187, 422]. Для прогнозування виникнення і прогресування запальних захворювань пародонта може бути використано також антиген B13: у разі гінгівіту він визначався, а за пародонтиту легкого ступеня з активним перебігом запального процесу був відсутній [132].

Велику кількість публікацій присвячено вивченню ранньопрогресуючого пародонтиту, що дало змогу встановити різний генетичний контроль генералізованої і локалізованої форм даного захворювання [421, 422, 473, 474, 502, 509].

У хворих із запально-дистрофічними процесами у тканинах пародонта досліджували асоціації зі структурами антигенних рядів сублокусів А, В, С системи HLA першого класу [8]. Порівняння частоти типування антигенів у хворих на пародонтит із показниками норми і середньопопуляційним фоном засвідчило пародонтопротекторну роль таких антигенів, як: A1, Ag, A26, B13, C4 і пародонтосхильну роль A28, B7, B27 [221]. Встановлено, що глибокий вторинний імунодефіцит і, як наслідок, агресивний перебіг ГП асоціюються з антигенами HLA-A1, B8, B-17, Cw2 (на тлі пригніченого Т-клітинного імунітету). Носії таких локусів, як A28, B7, B18, B27 і Cw2 (на тлі пригніченого переважно гуморального імунітету), навпаки, характеризувалися менш вираженим зниженням функціональної активності показників імунітету та повільно прогресуючим перебігом патологічного процесу в пародонті [219].

Отже, у хворих на ГП із генетичною схильністю показники функціонування імунної системи мають виражений дефіцит клітинних і гуморальних чинників та знижену неспецифічну резистентність, що, вірогідно, і визначає несприятливий перебіг запально-деструктивного процесу в пародонті. Імунодефіцит у цих хворих знижує ступінь відповіді організму на пошкоджуючий чинник, що зумовлює особливості клінічної картини у даної групи пацієнтів, зокрема обсіменіння пародонтальних кишень

більш вірулентними мікроорганізмами [220, 341].

Порушення хемотаксису, фагоцитозу нейтрофілів, функцій лімфоцитів та макрофагів і дозрівання імуніцитів, а також дефекти чи недостатнє утворення гуморальних антитіл, що мають місце при пародонтиті, значною мірою також зумовлені генетичними чинниками, клінічно проявляються недостатнім або порушеним антибактеріальним та антиінфекційним захистом тканин пародонта, що призводить до хронічного перебігу запального процесу з частими загостреннями [531].

Підсумовуючи, зазначимо, що генетичний фон детермінує поліморфізм багатьох фізіологічних реакцій людини у відповідь на зовнішньосередовищну дію, імунологічну реактивність організму, зниження активності контролюючої системи імунологічного гомеостазу [117, 418]. При утворенні мікробної бляшки у всіх людей в одних розвивається генералізоване ураження пародонта, в інших – ні. Це зумовлено впливом генетичних чинників, зниженням загальної неспецифічної та імунологічної реактивності організму і резистентності пародонтальних тканин, їх використання в епідеміології і профілактиці хвороб пародонта [380, 508].

Аналіз літератури засвідчив, що пошук маркерів до мультифакторних хвороб, до яких належать генералізовані захворювання пародонта, є одним із перспективних напрямків сучасної медицини, що пов'язано з ідеєю „генетичного паспорта” людини [76]. Складність методів вивчення спадкових факторів і дороговизна поки що обмежують їх використання в епідеміології та профілактиці хвороб пародонта [380]. Проте необхідна комплексна система діагностики спадкової схильності до захворювань пародонта, яка включала б найбільш доступні, матеріально необтяжливі методи, відсутня. У сучасних умовах соціально-економічного розвитку України найбільш реальними для визначення маркерами виникнення, важкості перебігу та можливих ускладнень є антигени груп крові систем АВ0 і Rh. Їх використання, а також ДГ дослідження забезпечать ранню діагностику і профілактику хвороб пародонта.

Відомо, що ФСГ є об'єктивним критерієм ступеня важкості різних захворювань [20]. Найбільш інформативним показником є стан хроматину інтерфазного ядра [124, 304]. При скринінгових обстеженнях населення зручним об'єктом досліджень ФСГ є клітини букального епітелію. Це – один із неінвазивних тестів, що за сукупністю морфо-

функціональних показників інтерфазних ядер дає змогу визначити ФСГ на ранніх стадіях захворювання та встановити порушення реалізації спадкової інформації [277, 375].

Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури і кількості хромосом, однак він не відображає активності транскрипційно-трансляційного апарату [263]. Тому дослідження структурного стану хроматину інтерфазного ядра, що характеризує активність генів і дозволяє оцінювати функціонування геному загалом, набули широкого впровадження [70, 114, 374, 423, 548]. Було встановлено характер змін цитологічних показників ядер соматичних клітин при різних патологічних станах, а також розроблено методики кількісного обліку різних конденсованих структур ядра [43, 71].

З'ясовано, що в інтерфазному ядрі нормальних клітин наявні два види хроматину, які відрізняються за локалізацією в ядрі, чутливістю до дії дисоціюючих речовин і нуклеази, здатністю до конформаційних переходів ДНК та механізмом конденсації. Низка ознак дозволяє зарахувати перший з них до транскрипційно неактивного – гетерохроматину, а другий – до активного ЕХ [74]. Переважання ЕХ над гетерохроматином вважається морфологічним критерієм функціональної активності клітини, причому остання тим вища, чим більший ступінь розрідження конденсованого хроматину [124, 404].

Однією з особливостей геному клітин еукаріот є наявність у ньому багатократно повторених рибосомних генів. Зазвичай вони згруповані в один або декілька кластерів, які розміщені в спеціалізованих ділянках хромосом, що отримали назву ядерцеутворюючих районів [386]. У результаті транскрипції рибосомних генів формується ядерце, а структура його залежить від ступеня експресії рибосомних генів і відображає рівень метаболізму клітини в цілому [124]. Кількість ядерцевмісних клітин (НІ) є важливим показником метаболізму і дає змогу робити висновки про активність синтезу попередника рРНК, швидкість процесингу та вихід зрілих субодиниць рибосом у нуклеоплазму [404].

Рівень реалізації спадкової інформації засвідчує ступінь конденсації Х-хромосоми. Конденсація цілої хромосоми або її ділянки сприяє інактивації локалізованих тут генів [314]. Опису морфології і частоти виявлення СХ в різних клітинах людини залежно від

різних умов, а також генетичним та клініко-діагностичним аспектам проблеми присвячено велику кількість публікацій [109, 388]. Аналіз числа, розмірів і форми СХ має широке застосування в практиці цитогенетичної діагностики статі людини та численних структурних змін у системі Х-хромосоми [489]. Показник гетеропікнотичної Х-хромосоми розглядають як маркер оптимальної регуляції експресії генів. Взаємозв'язок ІХ, СХ та НІ дозволив використовувати їх поєднане вивчення для оцінки ФСГ.

Окрім числа ядерцевмісних клітин, дослідників цікавить кількість МЗЯ, що є своєрідним індикатором прояву патологічних процесів у різних органах і системах. Патологія клітинного ядра морфологічно проявляється зміною структури, розмірів, форми, кількості ядерця, виникненням різних ядерних включень [277]. Структура і розміри ядра залежать передовсім від плоідності, зокрема від вмісту в ньому ДНК, а також його функціонального стану, який, своєю чергою, визначається характером розподілу хроматину. Форма ядра може змінюватися у зв'язку з утворенням випинань у цитолему, що призводить до збільшення ядерної поверхні і свідчить про його синтетичну активність щодо нуклеїнових кислот і білків [277]. При ушкодженні ядра його мембрана утворює парануклеарні вакуолі (півмісяцеві, брунькуючі) та вакуолі, які увігнуті всередину від мембрани. При різко вираженій вакуолізації ядро плаває в світлій великій вакуолі. Інша характерна особливість патології ядра – набряк. При цьому воно збільшується і заокруглюється, одночасно контури хроматину стираються, а вміст ядра стає сірим і гомогенним. Третя різновидність ушкодження – каріопікноз, супроводжується зменшенням і заокругленням ядра з концентрацією його матеріалу та гомогенізацією структур. Окрім того, спостерігається каріорексис – розпад пікнотичного ядра на друзки і каріолізис – розчинення ядра [390].

МЗЯ бувають різних типів: вакуолізовані, вакуолізовані зі статевим хроматином, такі, що мають багато конденсованих структур хроматину, пікнотичні, неправильної форми, лізуючі [71]. Відношення кількості незмінених ядер епітеліоцитів до числа ядер із зміненою оболонкою є найбільш показовим критерієм ефективності лікування [330].

Експресія генів клітин організму, які моделюють реакції зчитування генетичної інформації в ядерному хроматині, регулюються нейроендокринною системою, при порушенні якої відбуваються адаптивні зміни клітинних функцій [34]. При будь-якому

захворюванні патологічні зміни проявляються на клітинному рівні і супроводжуються порушенням окремих процесів регуляції обміну речовин, розладами спадкової інформації геному, що призводить до змін його функціонального стану. Ймовірно, це стосується також хвороб пародонта. Незважаючи на те, що питанню патогенезу цих захворювань присвячено багато досліджень, особливості його розвитку на рівні клітини як самостійної саморегулюючої системи цілісного організму не вивчені [330]. Одна з перших робіт, в якій розглядався стан СХ у разі пародонтопатій, була опублікована в 1974 році [143]. Автори встановили, що при різних формах пародонтопатій (хронічний катаральний гінгівіт, хронічний гіпертрофічний гінгівіт, дистрофічний пародонтоз, дистрофічно-запальний пародонтоз) відмічалась деяка тенденція до зниження СХ. Подібну закономірність було виявлено у жінок, хворих на ГП II-III ступеня за хронічного перебігу [329, 330]. У мазках цих пацієнток переважав поліморфізм ядер (різна форма і товщина ядерної оболонки). У разі ГП загостреного перебігу збільшувалась кількість ядер із потовщеною, зморщеною каріолею, порушеною цілісністю ядерної оболонки, лізованим хроматином, низьким вмістом СХ. Це вказує на слабку активність біосинтетичних процесів у клітинах, що корелює із характером перебігу і ступенем важкості хвороби.

Із наростанням важкості ГП збільшувалась гетерохроматизація ядер і вираженість деструктивних процесів у клітинах епітелію порожнини рота. Було встановлено, що за ГП загостреного перебігу число клітин із морфологічно незміненими ядрами вдвічі менше, ніж у здорових, а деструктивний хроматин у ядрах зустрічався в чотири рази частіше [329, 330]. Частота клітин із МЗЯ статистично достовірно збільшувалась залежно від важкості патологічного процесу і незалежно від статі хворих [152].

Клініко-цитологічні та цитогенетичні дослідження інших дослідників виявили зміни структурної організації інтерфазних ядер соматичних клітин у хворих на гінгівіт і ГП, які залежали від характеру перебігу та ступеня розвитку патологічного процесу в тканинах пародонта. У мешканців регіонів з природною недостатністю фтору та йоду структурно-функціональні зміни генетичного апарату клітин букального епітелію зростали і корелювали з рівнем дефіциту цих біоелементів в об'єктах оточуючого середовища [88, 304]. Залежність порушень процесів диференціації і дозрівання клітин

епітелію від ступеня важкості пародонтиту підтвердилася мікроскопічним дослідженням цитологічних препаратів, забарвлених за методом Папаніколау [43, 377], цитоспектрофотометричним методом сканування та методом гістохімічного забарвлення [72]. При ГП початкового ступеня ці порушення пов'язані зі зниженням показників місцевого імунітету [378].

Отже, стан хроматину та вміст ДНК у клітинах букального епітелію слугує інформативним показником формування всіх клітин організму (і пародонта) та їх функцій упродовж усього життя тканини [377].

Із вищенаведеного огляду літератури закономірний висновок: на основі комплексу функціональних і морфологічних характеристик букального епітелію можна об'єктивно оцінити загальний функціональний стан організму. Цей спосіб може бути особливо корисним для виявлення групи ризику, бо слизова оболонка порожнини рота – дуже динамічна система, своєрідний індикатор для прояву ознак загальносоматичних хвороб людини [42]. Особливо актуальним є вивчення ФСГ букального епітелію у разі ГП і пародонтозу, що дає змогу встановити групи ризику до виникнення цих захворювань.

Висновок. На підставі генеалогічних і близнюкових досліджень останніх десятиріч було встановлено, що захворювання тканин пародонта належать до хвороб зі спадковою схильністю. Проте ці дослідження носили фрагментарний характер, і питання про тип успадкування хвороб пародонта дотепер залишається не вирішеним.

У клінічній медицині для розпізнавання схильності до найрізноманітніших хвороб використовують ДГ метод. Робіт, які б досліджували ДГ показники при захворюваннях пародонта, виявлено небагато; при цьому вивчалися лише декілька ДГ характеристик у хворих на різні форми пародонтиту. У нашій роботі планується вивчення великої кількості ДГ показників у хворих на ГП і пародонтоз із наступним математичним обґрунтуванням. Дискримінантний, кореляційний та факторний аналізи отриманих даних дозволять встановити особливості успадкування цих хвороб, їх генетичний взаємозв'язок між собою та розробити критерії ранньої діагностики хвороб пародонта.

За допомогою вивчення генетичних маркерів крові, а саме: асоціацій з антигенами систем крові АВ0, Rh, HLA та інших також вивчають наявність спадкової схильності до різних хвороб. Проте дані про асоційованість хвороб пародонта з певними серологічними

групами за цими системами суперечливі, а вивчення антигенів системи HLA – дороговартісне. У зв'язку з цим, на нашу думку, доцільно зосередитися на вивченні антигенів крові систем АВ0 і резус, окремо для жінок і чоловіків, бо в наведених вище джерелах такого поділу не проводили.

Об'єктивним критерієм для встановлення патогенетичних механізмів різних захворювань на клітинному рівні є вивчення функціонального стану геному. Дослідження стану інтерфазного ядра епітеліоцитів за показниками ЕХ, ІХ, НІ, СХ і МЗЯ дає змогу оцінити глибину порушень транскрипційно-трансляційних процесів при різних ступенях розвитку ГП і пародонтозі, а отже, і загальний функціональний стан організму. Однак у пародонтології ФСТ вивчали лише за показниками СХ і МЗЯ у хворих на ГП (найчастіше у жінок). Отже, процеси реалізації спадкової інформації у клітині у разі ГП вивчені частково. А дослідження інтерфазних ядер соматичних клітин у хворих на пародонтоз не проводилося.

Таким чином, зважаючи на те, що наукова література не містить достатніх даних про генетичні методи дослідження захворювань пародонта (поєднання яких давало б змогу визначити фактори ризику їх виникнення), що були б доступними та показовими при клінічному обстеженні, метою нашого дослідження є встановлення таких клініко-діагностичних маркерів спадкової схильності до ГП і пародонтозу. На основі клінічних показників, результатів дискримінантного, кореляційного та факторного аналізів дерматогліфів, даних про асоціації захворювань пародонта з генетичними маркерами систем АВ0 і Rh, різних функціональних та морфологічних характеристик букального епітелію будуть встановлені найінформативніші клініко-генетичні та імунологічні показники ГП і пародонтозу, перебігу і ступеня ГП та ефективності лікування.

1.2. Метаболічні порушення при генералізованих захворюваннях пародонта та імунні механізми їх розвитку

1.2.1. Роль мікроелементного та металоферментного обміну в розвитку хвороб пародонта.

Захворювання тканин пародонта, незважаючи на успіхи у їх вивченні і лікуванні, уражають значну частину населення [103, 210, 298]. Міркування про природу і розвиток

патологічних процесів у пародонті численні, різноманітні і суперечливі, проте етіологія та патогенез ГП і пародонтозу так і залишаються не до кінця з'ясованими [101, 382, 484]. Встановлено, що у разі ГП відбувається порушення всіх видів обміну: білкового, жирового, вуглеводного [40, 93]. Це призводить до розвитку складних різноманітних змін дистрофічного і запального характеру.

Одну з основних ролей при виникненні захворювань тканин пародонта відіграє успадкування відмінностей метаболізму і диференціації тканин [553]. Хвороби пародонта зумовлені змінами генетичного апарату навколорубних тканин, що супроводжується зниженням обміну речовин, порушенням фізико-хімічних процесів на молекулярному рівні та змінами імунобіологічної реактивності [127].

Існуючі численні дослідження і наявні теорії патогенезу ГП (бактеріальна, імунна, нейросудинна тощо) [101, 190, 203, 218, 547], дані про розвиток ГП під впливом стресу, який викликає як морфологічні зміни, так і посилення інфекційно-імунологічного конфлікту в тканинах пародонта [156, 355], не дають відповіді на питання, яким чином провокується розвиток дистрофічного процесу в кістковій тканині альвеолярного відростка [197, 415], а одним із важливих чинників здоров'я чи захворювань тканин пародонта є саме стан кісткової тканини альвеоли.

Кісткова тканина – це динамічна, метаболічно активна система в якій ремоделювання (перебудова) триває все життя людини [57]. Дослідженнями [299] встановлено, що найважливіша роль у мінеральному гомеостазі належить не залозам внутрішньої секреції, а кістковій системі, і, зокрема, пасивному іонному обміну кістка-внутрішнє середовище-кров. У зв'язку з цим в останні роки значно ширше вивчається роль макро- та МЕ – специфічних регуляторів окремих фізіологічних процесів як в організмі людини загалом, так і в порожнині рота зокрема. Мінерали мають значний вплив на підтримання гомеостазу й створюють оптимальні умови для репаративної регенерації [57].

Одним із шляхів залучення МЕ у компенсаторні й адаптаційні процеси є їх участь у ферментативних реакціях [13, 265]. Крім того, встановлено, що понад 30 остеотропних мінералів мають значення для життєдіяльності остеогенних клітин у процесі осифікації і декальцинації. Серед них – кальцій, який має важливе значення для забезпечення

оптимального гомеостазу, функціонування регуляторних систем організму [57, 262, 428]. Макроелемент кальцій і його солі забезпечують жорстку структуру кісток і зубів [81, 298, 432, 523]. Порушення метаболізму кальцію – основа захворювань пародонта, остеопорозу і дистрофічних змін альвеолярної кістки [57].

У слині кальцію міститься вдвічі менше, ніж у сироватці крові [41], кількість якого у циркулюючій плазмі при вираженій атрофії і резорбції кісткової тканини у хворих на ГП підвищена [516], особливо у разі загострення хронічного процесу [209]. Обтяження патологічного процесу супроводжується достовірним збільшенням показників рівня кальцію в крові і слині [186, 332, 434]. За даними деяких авторів [271, 309] у хворих на ГП рівень кальцію в змішаній слині, капілярній крові та тканинах пародонта знижувався. Такі суперечливі дані можна пояснити тим, що в механізмах остеопорозу, характерного для ГП, відіграє суттєву роль перерозподіл кальцію в різних тканинах [86], а ступінь активності остеопорозу залежить від різних порушень кальцієво-фосфорного обміну та зниження активності формування кісткової структури пародонта [217].

Важливим остеотропним МЕ є залізо, що має неспецифічну дію, проте сприятливо впливає на відкладання кальцій-фосфорного апатиту в остеїдній субстанції. Цей біометал завжди виявляється в складі кісткової тканини, відіграючи значну роль в обмінних процесах у місцях остеосинтезу, він є непрямим показником ступеня васкуляризації кісткової тканини, а також вказує на порушення компенсаторно-адаптаційних можливостей організму [145, 279]. Іони трьохвалентного заліза беруть участь в утворенні зв'язків між ланками ДНК [26]. При недостатності заліза порушується ріст і формування кісткової системи, а також знижується активність ЛФ, рівень кальцію і біосинтез колагену в кістках, ретенція кальцію в організмі [336, 356].

Залізо плазми знаходиться в складі ТФ, який транспортує його до кісткового мозку і відіграє значну роль у неспецифічному захисті організму [336]. Насиченість ТФ залізом – надійний діагностичний тест гіпосидерозу, та відображає запаси заліза в організмі [356, 417]. Залізовмісні білок ТФ і фермент каталаза мають антиоксидантні властивості, лише дія каталази – специфічна і надзвичайно потужна (одна молекула каталази за 1 секунду розкладає 44 тисячі молекул H_2O_2) [371, 498], а ТФ – неспецифічна, зумовлена зв'язуванням іонів заліза [257].

Встановлено, що у хворих на ГП у слині, крові і циркулюючій плазмі знижується концентрація заліза [84, 86, 147]. Поряд з цим деякі автори вказують на зростання вмісту цього металу за ГП в змішаній слині, ясенній рідині та крові [15, 25, 291, 554]. При вивченні залізов'язуючої функції ТФ у сироватці крові у разі ГП було встановлено зниження насиченості ТФ залізом [147, 291]. У слині і крові цих пацієнтів активність каталази підвищується [40, 201, 291], або знижується [147].

Остеотропний метал мідь – істинний біоелемент, що каталізує ряд суттєвих ферментних систем в остеогенних клітинах, впливаючи на кальцієво-фосфорний обмін у кістковій тканині, і без якого остеобластичне диференціювання не здійснюється [57, 279]. Зокрема іони міді активізують кокарбоксілазу, яка бере активну участь у процесі окостеніння; впливають на активність ЛФ, входять до складу низки інших ферментів [258]. Дефіцит міді сприяє порушенню синтезу сполучнотканинних структур (колагену, еластину) [334, 356, 479]. Позитивна дія міді на остеобластичні елементи спостерігається лише при введенні оптимальних доз, бо при підвищенні дози цього металу в експерименті відбувається зниження життєдіяльності остеобластів та пригнічення їх росту [62].

У хворих на ГП вміст міді в крові, слині та зубах значно збільшується [15, 147, 201], а за даними інших авторів [86, 516], – циркулююча плазма містить зменшену кількість міді. Іони міді впливають на активність рибонуклеази, утворюють комплекси з білками і нуклеїновими кислотами [287, 319].

Мідь біологічно зв'язана із залізом: мідьвмісний білок ЦП сприяє насиченню ТФ [358], окислюючи двовалентне залізо в трьохвалентне, після чого залізо може приєднатись до ТФ і поступати в кістковий мозок та включатися у гемоглобін еритроцитів [13, 265, 336, 358, 483].

ЦП – мультифункціональний білок, який бере участь у гомеостазі міді, а також у неспецифічному захисті організму як реактант гострої фази (його називають ще модулятором запальної відповіді), захищає ліпідні мембрани від перекисного окиснення [539, 545]. В окислювальних реакціях за участю Fe^{2+} ЦП є антиоксидантом [257], основним антиоксидантом сироватки крові і позаклітинної рідини [327, 450]. ЦП і ТФ фіксуються на специфічних рецепторах мембран, звідки поступають у клітини, де і

руйнуються лізосомальними ферментами, а метали відновлюються у клітинних органелах і використовуються в обміні [258, 327, 487].

За даними низки авторів [40, 147, 291, 389], активність ЦП у разі ГП зростає в крові, змішаній слині та яснах і залежить від ступеня важкості і перебігу хвороби. При поєднанні захворювань пародонта із хворобами внутрішніх органів вміст міді і активність ЦП в плазмі знижені [85].

Цинк, як і інші остеотропні МЕ, має виражений вплив на фізіологічні і біохімічні процеси в кістковій тканині. Обмін цинку тісно пов'язаний із кальцієм і міддю, він здатний конкурувати з кальцієм за місце в кристалічній решітці [145]. За поширеністю в організмі цинк – на другому місці після заліза [435]. Цей МЕ рівномірно відкладається у всіх кістках, які є його депо, і впливає на кісткову тканину, активуючи ЛФ й мінеральний обмін кістки. Зниження рівня цинку в альвеолярному відростку сприяє його руйнуванню [472, 535]. Дефіцит цинку негативно впливає на антиоксидантний захист [445, 536].

Завдяки здатності брати участь у процесах лігандоутворення з органічними молекулами в організмі людини, цинк впливає більше як на 200 біохімічних реакцій. Відомо понад 80 ферментів, які в активному центрі містять цей МЕ, зокрема ЛФ і ЛДГ [194, 287, 519, 538]. Цинк відіграє важливу фізіологічну роль у процесах росту, розвитку і розмноження [7, 319, 435, 459, 472, 550]. При недостатності цього мінералу в організмі первинним біохімічним дефектом є порушення експресії генів, зокрема синтезу ДНК, РНК і пов'язаного з ним синтезу білка [287, 319].

Цинк є сильним активатором Т-клітинного імунітету, тобто виявляє імуностимулюючу дію. Зниження рівня циркулюючого в крові цинку супроводжується зниженням продукування Т-лімфоцитами цитокінів [258, 334, 336, 438, 530].

За даними низки авторів, рівень цинку в крові і слині хворих на ГП знижений [86, 147, 491, 516, 517] та корелює з демінералізацією кісткової тканини [535]. Деякі дослідники вказують на підвищений вміст цинку у слині і крові хворих на ГП [15, 291].

Остеотропний МЕ марганець регулює мінеральний обмін у кістковій тканині, вступаючи в тісний зв'язок із неорганічною субстанцією кістки [13]. Він активує ферменти каталазу, КФ і ЛФ та бере участь в процесах мінералізації і регуляції

фосфорно-кальцієвого обміну [145, 258]. Недостатність марганцю, кофактора ферментів синтезу органічного матриксу остеоцитів [527], зумовлює порушення остеогенезу та хондрогенезу, внаслідок чого виникають деформації і зупинка росту скелету, розбалансування вуглеводного обміну і пошкодження цілісності сполучної тканини, що викликає її „пористість” [356]. Марганець впливає на метаболізм нуклеїнових кислот шляхом активації або інгібування їх ферментів і здатний прискорювати процес транскрипції, активуючи РНК-полімеразу [258, 287, 319].

У хворих на ГП вміст марганцю у слині і цільній крові знижений [147], за іншими дослідженнями, – кількість марганцю в слині була значно меншою, а в крові – більшою [291].

Підсумовуючи, зазначимо, що при захворюваннях тканин пародонта відбуваються значні зсуви вмісту розглянутих нами біотиків-біометалів. При цьому активна участь МЕ і металовмісних сполук – металоензимів у підтриманні гомеостазу в цілому і в тканинах пародонта зокрема вказує на важливе значення і перспективність дослідження ролі МЕ в нормі і за умов патології [50]. У зв'язку з цим актуальним залишається дослідження макро- та МЕ. Особливо важливим є вивчення порушення обміну остеотропних МЕ та спряжених із ними металоферментів, бо зменшення мінеральної щільності кісткової тканини супроводжується прогресуванням дистрофічно-резорбтивних процесів у тканинах пародонта, деструкцією міжзубних перетинок, розузгодженням процесів ремоделювання органічного матриксу кістки [332]. Такі дослідження дають підставу для розробки патогенетично обґрунтованого лікування захворювань тканин пародонта.

1.2.2. Активність ферментів сироватки крові при хворобах пародонта.

Важливу роль у мінералізації і перебігу фізіологічних процесів у тканинах відіграють фосфатази – металозалежні ферменти, які каталізують гідролітичне розщеплення органічних ефірів фосфорної кислоти, ЛФ – у лужному середовищі, КФ – у кислому [448]. ЛФ – цинквмісний фермент, який активується марганцем, кобальтом і міддю [356, 549], і гальмується недостатністю цинку і заліза [279, 336]. Цей фермент пов'язаний із плазматичною мембраною клітин і виявлений в остеобластах, печінці,

тонкому кишечнику та плаценті, тому активність ЛФ, що визначається в крові, є сумою ізоферментів із вказаних джерел [297, 504]. ЛФ задіяна в процесах мінералізації та є маркерним ферментом остеобластів, маркером формування (ремоделювання) кістки [5]. Активність ЛФ разом із рівнем кальцію в крові свідчить про метаболізм кісткової тканини [297, 332].

КФ (лізосомальна гідролаза) – маркерний фермент лізосом, виявлений у кістковій тканині, простаті, тромбоцитах, еритроцитах і селезінці [297]. КФ має п'ять ізоферментів, один з яких є кістковим [430]. Кісткова КФ є також маркером резорбції кісткової тканини, оскільки бере безпосередню участь у резорбції кістки й продукується остеокластами в позаклітинне середовище. Кількість її у сироватці крові зростає за посилення кісткової резорбції [5, 297, 361, 481].

Оскільки ЛФ і КФ розглядаються у разі ГП як біомаркери, ці показники вивчаються досить широко, особливо маркер втрати пародонтальної кістки – ЛФ [458]. У хворих на ГП активність ЛФ у сироватці крові зменшується [147, 271] і супроводжується посиленням активності КФ і в сироватці крові [147, 171], і в лімфоцитах, особливо у разі важкого ступеня, що пов'язано з переважанням процесів катаболізму, з активною деструкцією кісткової тканини, з участю КФ у розчиненні фосфату і карбонату кальцію [211].

За даними інших авторів, активність ЛФ і КФ у сироватці крові збільшується, за ГП III ступеня та у випадку ГП загостреного перебігу [209, 361]. Є дані і про зниження активності обох фосфатаз [49]. Установлено також, що на різних стадіях розвитку ГП відбуваються різнопланові порушення метаболізму кісткової тканини, що проявляється зменшенням активності ЛФ у сироватці крові хворих на ГП I-II ступеня та збільшенням її за II і II-III ступеня важкості хвороби, а зміни залежать від віку: у молодих активність ЛФ зростає, а в середньому і старшому віці – знижується [392].

Коливання активності загальної ЛФ у сироватці крові (незначне зниження в початковій стадії і підвищення – у розвинутій) і ще більший розмах коливань у межах одного діагнозу (за ГП початкового вона або збільшувалася на 40%, або зменшувалася на 25%; у разі розвинутого ГП відповідно – на 40% і на 34%) спонукало науковців до дослідження вмісту кісткового ізоферменту ЛФ. На підставі отриманих результатів

зроблено висновки: підвищення – це знак компенсаторної дії, позитивний прогноз, а зниження засвідчує несприятливі порушення метаболізму в кістковій тканині. У більшості хворих зі зниженням кісткового ізоферменту ЛФ виявлено спадкову обтяженість [131].

Оскільки визначення загальної активності ЛФ і КФ у сироватці крові без одночасного встановлення ізоферментного спектру не дозволяє виявити тканинну локалізацію патологічного процесу, рекомендують разом з ЛФ і КФ визначити активність індикаторних ферментів, відсутніх у кістковій тканині [214], зокрема ЛДГ – цинквмісного гліколітичного ферменту, який каталізує зворотну реакцію перетворення молочної кислоти в піровиноградну. Клініко-діагностичне значення має визначення активності ЛДГ у сироватці крові, а також її ізоферментного спектру [36].

У хворих на ГП за даними низки авторів [9, 17, 199, 291] активність ЛДГ достовірно збільшується у крові і слині, що пов'язано з виходом у змішану слину ферменту та його ізоферментів із зруйнованих м'яких тканин або зі збільшенням кількості мікроорганізмів у пародонтальних кишнях. В умовах запалення в тканинах пародонта активується анаеробний тип обміну вуглеводів. При цьому відбувається прискорення перетворення пірувату в кінцевий продукт гліколізу – лактат, що сприяє формуванню ацидозу. Після лікування ГП в ясенній рідині знижується ЛДГ₂, що свідчить про зменшення проникливості судин для високомолекулярних речовин і може бути тестом для встановлення перебігу ГП і контролю лікування [199]. Є дані про залежність активності ЛДГ від віку – у 6-7-річних дітей за гінгівіту в слині вона підвищувалась, а у 13-16-річних – знижувалася [3].

Таким чином, вивчення активності різних ферментів сироватки крові, відповідальних за підтримання гомеостазу, є актуальними при дослідженні захворювань тканин пародонта [4, 398]. Активність фосфатаз і ЛДГ та їх вплив на розвиток хвороб пародонта з'ясовані не повною мірою. Це і зумовило наш інтерес до вивчення вказаних показників у хворих на ГП і пародонтоз для встановлення деяких механізмів їх патогенезу, бо „багатогранність фізіологічних ферментів забезпечує діалектичну єдність адаптивних і патогенних результатів, які вони реалізують” [17].

1.2.3. Вільнорадикальне окиснення, синдром ендогенної інтоксикації та антиоксидантний захист при захворюваннях тканин пародонта.

Одним з основних механізмів у патогенезі запалення є активація процесів вільнорадикального окиснення і деструкції клітинних мембран [18, 64, 203]. Центральною ланкою реакцій ВРО є утворення вільних радикалів, які зумовлюють порушення структури і функцій біологічно важливих сполук [316]. Так, вільнорадикальне окиснення нуклеїнових кислот призводить до появи в них розривів, мутацій; білків – до утворення зшивок і до ферментативних порушень; вуглеводів – до їх полімеризації, ліпідів – до пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) із наступною деградацією і утворенням пероксидів ліпідів, що швидко і різко змінює їх властивості. Ліпопероксидація, тобто утворення первинних продуктів – гідрпероксидів та вторинних: проміжних – дієнових кон'югатів (ДК) і кінцевих – малонового діальдегіду (або ТБК-активних продуктів) зумовлює порушення структури фосфоліпідів мембран клітин [64, 224, 460, 493, 524]. Продукти ПОЛ змінюють їх проникність і структуру, фізичні і хімічні властивості [177, 524], що призводить до пошкодження тканин на молекулярному і клітинному рівнях, до виникнення запальних і дистрофічних змін [225, 526]. Порушення процесів поділу і дозрівання клітин зумовлює порушення метаболізму організму загалом [48, 64]. Накопичення продуктів пероксидації сприяє виснаженню ендогенних антиоксидантних систем [429].

Численими дослідженнями доведено, що у разі ГП відбуваються значні порушення вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту [9, 78, 113, 142, 289, 506, 514], що лежить в основі стресового ураження пародонтальних тканин [85, 295, 357]. Перекиси ліпідів діють на пародонт шляхом прямого впливу на навколорубні тканини з наступним розвитком атрофії альвеолярного відростка та опосередковано – внаслідок біохімічних змін слини за рахунок порушення ферментовидільної функції слинних залоз [25, 416]. При цьому антиоксидантний захист послаблюється не лише в яснах, але й у кістковій тканині. Зміни, зумовлені продуктами ПОЛ за гінгівіту, мають продовження (або розвиток) у кістковій тканині альвеолярного відростка і після згасання запальної реакції в яснах [197].

За даними різних авторів у хворих на ГП рівень малонового альдегіду достовірно

збільшується в слині і крові [9, 84, 113, 130, 147, 171, 201, 223, 413].

Вільнорадикальна ланцюгова реакція каталізується різними речовинами, в тому числі металами, зокрема іонами заліза та міді [37]. Залізо у формі вільних іонів чи низькомолекулярних комплексів – сильний прооксидант, який стимулює вільнорадикальне окиснення [18, 26]. Як атом зі змінною валентністю, залізо різко активує утворення найбільш руйнівного $\cdot\text{OH}$ -радикала [257, 466]. Крім того, у разі гінгівіту і ГП посилюється кровоточивість, що сприяє виходу заліза з еритроцитів (його рівень підвищується). Завдяки цьому активується вільнорадикальне окиснення в ясенній тканині і поліпшується мікробний метаболізм, а це провокує посилення патологічного процесу в яснах [554]. Підвищений рівень вільного заліза в ротовій рідині – раніше невідомий індуктор перекисних механізмів патогенезу ГП [25]. Однак є дані про те, що при достатньо високих концентраціях (більше, ніж 0,1 ммоль/л) Fe^{2+} може взаємодіяти з вільними радикалами, обриваючи ланцюг ПОЛ [18]. Таким чином, залежно від концентрації Fe^{2+} виконує прооксидантну або антиоксидантну функції [268].

Вторинним наслідком активації органічного протеолізу та ПОЛ є підвищення концентрації СМП [385]. Накопичення продуктів „спотвореного метаболізму” (гідроперекисів, малонового діальдегіду, ДК, середніх молекул, сульфгідрильних груп тощо) у внутрішньому середовищі призводить до дискоординації метаболічних процесів, спричиняючи ендогенну (метаболічну) інтоксикацію [91, 281] та розвитку імунодефіциту [175, 500].

Патогенетичне значення СМП визначається їх високою біологічною активністю, завдяки чому СМП викликають багато патофізіологічних ефектів на різних рівнях: молекулярному, клітинному, системному [91, 278, 349]. Вони здатні пригнічувати активність ЛДГ, синтез нуклеїнових кислот, порушувати тканинне дихання, мембранний транспорт, впливати на процеси фагоцитозу, мікроциркуляцію і лімфодинаміку, а також мають імунодепресивну та цитотоксичну дію [302, 387, 436]. Залежно від спектрофотометричних характеристик виділяють дві фракції СМП: СМП₂₅₄ нм (нуклеотидні), до якої входять фрагменти нуклеїнових кислот, вищі жирні кислоти, тригліцериди, холестерин і СМП₂₈₀ нм (пептидні) – пул, який містить ароматичні амінокислоти, складові альбуміну, глобуліну, колагенових волокон [388].

Рівень СМП у сироватці крові і сечі практично здорових осіб є відносно стабільним у всіх вікових групах, що дозволяє використовувати його як інформативний тест оцінки стану організму і важливий універсальний чинник метаболічної інтоксикації [54, 67, 281, 302].

Незалежно від етіології захворювання, погіршення загального стану супроводжується збільшенням вмісту СМП у крові хворого [320]. Підвищення концентрації СМП виявлено при багатьох хворобах [91, 278, 348, 388, 497, 540].

У стоматології СМП вивчалися рідко: наявні дані про ці показники за флегмон щелепно-лицевої ділянки [111, 123, 179, 207], а також при ендотоксикозі у дітей у разі гострого герпетичного стоматиту [75], у випадку загострення хронічного періодонтиту [370] та в експерименті в умовах дефіциту фтору або йоду в харчовому раціоні [87].

Напротивагу ушкоджуючій дії продуктів ПОЛ і СМП у нормальних умовах неферментативне вільнорадикальне окиснення ліпідів обмежується складною багатокомпонентною фізіологічною антиоксидантною системою. Її робота залежить від низки чинників, у тому числі генетичних, які відповідальні за біосинтез її компонентів у необхідних для організму складі та кількості [343]. Фізіологічна антиоксидантна система наявна у всіх тканинах, що засвідчує її універсальність; їй належить важлива регуляторна роль у процесі адаптації організму [95]. Вона утворена комплексом гідрофобних і гідрофільних речовин, із антирадикальним механізмом дії, який спрямований на знищення вільних радикалів (токоферолу, флавоноїдів) та антиперекисних металозалежних ферментів, у тому числі супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, ЦП, каталази [63, 135, 343, 371, 450, 467, 493].

Біоантиоксиданти створюють так звану „буферну фізіологічну антиоксидантну систему”, а співвідношення про- та антиоксидантів – „антиоксидантний статус організму” [303]. Серед елементів первинної системи антиоксидантного захисту важлива роль належить ферментам ЦП і ТФ [267]. Вони утворюють прооксидантну-антиоксидантну буферну систему крові, яка бере участь у підтриманні окислювального гомеостазу. У цій системі ЦП відіграє роль відновленого члена – антиоксиданта (активація ПОЛ зумовлює зростання активності ЦП), а ТФ виконує прооксидантну функцію [18]. У хворих на ГП спостерігається значна недостатність фізіологічної

антиоксидантної системи при підвищеному рівні вільнорадикального окиснення [151]. Це проявляється зниженням активності каталази, ЦП і супероксиддисмутази у сироватці крові [84].

На підставі вищенаведених даних можна зробити висновок, що в патогенезі ГП відіграє роль надмірна активація процесів ПОЛ та розвиток синдрому ендогенної інтоксикації на фоні антиоксидантної недостатності. Це створює найбільш сприятливі умови для розвитку патологічних реакцій, оскільки захисні системи організму виснажені і не можуть перешкодити руйнівній дії радикалів, перекисів, вторинних токсичних продуктів „спотвореного метаболізму”. СМП при хворобах пародонта (за даними літератури) не вивчалися. Отже, дослідження їх та показників ДК і ТБК-активних продуктів для встановлення впливу пероксидації й ендогенної інтоксикації на механізми розвитку ГП у поєднанні із вивченням антиоксидантних ферментів каталази, ТФ і ЦП із метою розробки комплексного патогенетичного лікування є актуальним.

1.2.4. Роль цитокінів у патогенезі генералізованого пародонтиту.

Фундаментальні роботи ряду авторів [135, 216, 510] розкрили багато механізмів імунологічної реакції організму у відповідь на запалення в пародонті, як на рівні організму, так і на органному та клітинному рівнях. В останній час отримала поширення цитокінова концепція розвитку пародонтиту [321].

Цитокіни – низькомолекулярні розчинні речовини білкової природи – є медіаторами імунної системи, синтезуються і включаються практично в кожну ланку імунітету і запалення (регулюючи проліферацію і функціональну активність клітини), визначають природу імунної відповіді, силу і тривалість реакцій імунітету, запалення та регенерації [157, 325, 353, 511]. Ці медіатори міжклітинних взаємодій та імунної відповіді чинять непрямий (опосередкований) вплив на неспецифічну резистентність макроорганізму до мікроорганізмів і є сигнальними молекулами, які відіграють ключову роль в імунній системі в нормі і при патології [52, 96, 367]. Цитокіни як викликають пошкодження, так і захищають від нього [96, 411].

Основними компонентами „цитокінової мережі” є клітини-продуценти, сам білок-цитокін, рецептор, який його сприймає і клітина-мішень, а також гени, що кодують

утворення цитокінів [157, 381]. Найважливішими продуцентами цитокінів є макрофаги, які виділяють їх на ранньому етапі імунної відповіді (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-12 та інші) та Т-хелпери, що виробляють їх на другому етапі. При цьому Т-хелпери 1-го типу (Тх₁) беруть участь у формуванні клітинного імунітету і продукують ІЛ-2, ІЛ-3, ФНП- α і β , ІФН- γ , а Т-хелпери 2-го типу (Тх₂) – гуморального і продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13 [52, 69, 367, 411].

У патогенезі багатьох хвороб задіяні прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-11, ІЛ-12, ФНП, ГМ-КСФ, ІФН- α , ІФН- γ) – первинні медіатори запалення [52, 59, 410]. Їм належить провідна роль у розвитку хронічного запалення в пародонті, яке індукується мікробними агентами [321, 465]. Пусковим механізмом є пародонтопатогенна мікрофлора, яка активує моноцити і макрофаги до продукції ними каскаду прозапальних цитокінів, що призводять до деградації позаклітинного матриксу і, як наслідок, – до ушкодження тканин пародонта і резорбції альвеолярної кістки [162, 382, 454]. При цьому розвивається дисбаланс продукування прозапальних та протизапальних цитокінів, який порушує взаємозв'язки у локальній системі пародонтального комплексу, а переважання прозапальних над протизапальними цитокінами у кінцевому підсумку призводить до порушення регенерації тканин пародонта, зокрема до утворення пародонтальних кишень [326, 381, 465, 521]. Цитокіни відіграють важливу роль не лише в ініціації запального процесу, але і в регуляції активності остеобластів та остеокластів, а деякі з них (у першу чергу – ІЛ-1 і ФНП) беруть безпосередню участь у резорбції кістки [210].

На утворення цитокінів значною мірою впливають генетичні фактори, водночас при запаленні змінюється клітинний фенотип і генетична транскрипційна програма. Навіть незначні зміни в структурі генів, що кодують утворення медіаторів запалення, можуть спричинити значні негативні наслідки у відповіді організму на бактеріальні токсини [532].

Отже, функціонування „цитокінової мережі” є суттєвою ланкою механізмів клітинних реакцій і міжклітинної взаємодії при запальних процесах у пародонті, а вивчення її допоможе встановити деякі механізми патогенезу ГП та вибрати адекватне лікування [215].

Провідними прозапальними цитокінами визнано цитокіни першої хвилі – ІЛ-1 і

ФНП [12, 217, 326, 444, 447]. ФНП – один із найактивніших прозапальних цитокінів, продукується різними типами клітин і забезпечує розвиток клітинного імунітету. Його функція залежить від концентрації у сироватці крові та у локальному місці запалення. У фізіологічних умовах ФНП – основний медіатор запалення у відповідь на інфекцію і важливий регулятор імунної відповіді. Він індукує вивільнення ІЛ-1, а той стимулює синтез інших цитокінів, впливає на демінералізацію кісткової тканини і синтез колагену [381]. Водночас властивості ФНП та ІЛ-1 дублюються [66]. ФНП є також активним тригером продукції ІФН- γ , у той же час ІФН- γ індукує виробіток ФНП, що засвідчує тісний взаємозв'язок різних цитокінів [66]. Цей цитокін активує гепатоцити (синтез білків гострої фази, зокрема і ЦП) [266].

Родина ФНП належить до першої групи періодичної таблиці і налічує близько 20 членів, найвідоміші з них – ФНП α -кахексин (продукт активованих моноцитів і макрофагів та інших клітин) і β -лімфотоксин (продукт активованих Т-лімфоцитів – Т-хелперів і Т-супресорів) [353, 384, 411]. ФНП- α є цитокіном широкого спектру дії – має виразну цитотоксичну, імунорегуляторну, прозапальну, пірогенну та остеотропну дію і посилює запальний процес та стимулює кісткову резорбцію в пародонті [221, 494, 522, 532]. Висока активність захворювань пародонта пов'язана із підвищенням концентрації ФНП- α у різних біологічних субстратах хворих: у сироватці крові, слині, зубній бляшці, ясенній рідині і крові, в тканинах пародонта [46, 162, 215, 325, 532].

Інтерферони – група білків із противірусною, імуномодельною та антипроліферативною дією [139], які належать до V групи періодичної системи [353]. Біологічні ефекти ІФН виходять далеко за межі імуноопосередкованих реакцій. Вони справляють противірусну, протипухлинну, імунорегуляторну, антимітотичну, радіопротекторну, бактеріостатичну дію, нормалізують клітинні процеси [112, 399]. ІФН- γ є імунним інтерфероном (α – лейкоцитарний, β – фібробластичний) і продукується Т-лімфоцитами (переважно активованими T_{H1}), а також природними кілерами і макрофагами [410, 411]. ІФН- γ є головним медіатором клітинного імунітету [106], він регулює співвідношення клітинного і гуморального складників імунної відповіді і, як основний продукт T_{H1} клітин, знижує секреторну активність T_{H2} клітин [410].

Прозапальний цитокін ІФН- γ (ІФН II типу) характеризує хронічне запалення і

разом із ІЛ-1 та ФНП- α відіграє центральну роль у його розвитку [149, 437, 451, 464, 477, 486]. Він регулює секрецію ФНП, стимулює утворення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-12, водночас ці цитокіни стимулюють продукцію ІФН- γ [441, 446, 468]. ІФН- γ пригнічує синтез колагену фібробластами [463].

Дані про продукцію ІФН- γ при захворюваннях пародонта суперечливі. За одними джерелами, експресія його значно вища в тканинах і слині хворих із запальними процесами в пародонті [46, 518]. За даними інших авторів, у сироватці крові ясен встановлене різке пригнічення як α , так і γ інтерферон-продукції (яке супроводжувалось вторинним імунодефіцитом за Т-хелперним і Т-супресорним типом) у разі ГП активного перебігу і дещо менші зміни за відносно сприятливого перебігу хвороби [99]. Встановлено також, що інтерфероновий статус хворих на ГП загостреного перебігу важкого ступеня характеризувався системним дефіцитом їх продукції, що опосередковано вказує на гіперпродукцію інтерферонів у вогнищах ураження пародонта [137].

У наукових джерелах про роль ІЛ-12 у патогенезі ГП – одного із основних прозапальних цитокінів другої хвилі, який є регуляторним цитокіном – важливою ланкою між механізмами неспецифічного захисту і специфічною імунною відповіддю, посередником між макрофагами і лімфоцитами та відповідає за вроджений і набутий імунітет [12, 331, 366, 410], – є лише поодинокі публікації. Водночас ІЛ-12 – це фактор, що активує цитотоксичні Т-лімфоцити (індукує диференціацію Т-хелперів за Т χ_1 типом) і природні кілери. Продукується в основному моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, дендритними клітинами, активованими В-лімфоцитами. ІЛ-12 синтезується у відповідь на дію мікробних компонентів та їх продуктів або прозапальних цитокінів. Він є ключовим цитокіном для посилення клітинно-опосередкованої імунної відповіді (зокрема в розвитку Т χ_1 опосередкованих аутоімунних захворювань) та ініціації ефективного протиінфекційного захисту відвірусів, бактерій, грибів і найпростіших. Дефекти ІЛ-12 проявляються рецидивуючими і дисемінуючими інфекціями, викликаними цими мікроорганізмами. Такий протективний ефект ІЛ-12 зумовлений ІФН- γ -залежними механізмами. ІЛ-12 індукує синтез ІФН- γ , що, своєю чергою, потенціює синтез ІЛ-12 макрофагами [331, 366].

Оскільки ІЛ-12 є центральним медіатором імунної реакції і впливає на розвиток і швидке збільшення T_H1 клітин та пригнічує клітини T_H2 типу, його вивчення важливе для знання імунної реакції [411]. Крім стимулюючої дії на продукцію Т-лімфоцитами ІФН- γ , ІЛ-12 надає інгібуючого впливу на продукцію T_H2 ІЛ-4. Водночас ІЛ-4 є важливим обмежувачем посилення продукції ІЛ-12 дендритними клітинами [266, 366]. Попри вплив на клітинний імунітет, ІЛ-12 має стимулюючу дію на гуморальний імунітет [366].

Вивченням імунної відповіді на пародонтопатогенні мікроорганізми встановлено, що клітини здорових і хворих на ГП продукували ІФН- γ та ІЛ-12, а ІЛ-4 виявлявся у невеликій кількості проб. Найсильнішим індуктором ІФН- γ та ІЛ-12 були А.а.: ІФН- γ вироблявся Т-лімфоцитами, а його синтез блокувався антитілами до ІЛ-12. Зв'язку зі станом пародонта (оцінювали за глибиною кишень і ступенем резорбції кістки) і продукцією ІФН- γ не виявлено. Звідси – висновок, що тип імунної відповіді на дію пародонтопатогенів в основному прозапальний (T_H1 -зумовлений) і визначається він рівнем синтезу моноцитами ІЛ-12. Зсув у бік T_H1 -відповіді не корелює зі ступенем прояву патологічного процесу [401, 476].

На противагу цим результатам, у хворих із ранніми проявами ГП були отримані наступні дані: достовірно вищий рівень продукції ІЛ-4 і достовірно нижча інтенсивність синтезу ІФН- γ порівняно з аналогічними показниками здорових. Автори роблять висновок, що схильність імунної системи до T_H2 -відповіді сприяє розвитку ГП [534]. На користь зсуву імунного компонента в ділянці деструкції до T_H2 -відповіді свідчить також той факт, що число клітин, які синтезують ІЛ-4 та ІЛ-6 в уражених ділянках, переважало над кількістю продуцентів ІЛ-12 та ІФН- γ [401, 419].

Система цитокінів здорового пародонта знаходиться у рівновазі, тобто разом із прозапальними тут присутні їх антагоністи – протизапальні цитокіни. І якщо цитокіни, які стимулюють і підтримують запалення, виявляються у незначній кількості, то протизапальні – практично у всіх дослідженнях [162, 321, 325]. Стримують деструктивно-запальний процес у пародонті та зменшують остеопороз у першу чергу ІЛ-4 та ІЛ-10, а також – трансформуючий фактор росту (ТФР- β_1 і ТФР- β_2), ІЛ-1Ra, розчинні рецептори до ІЛ-6 [162, 325, 447, 494].

Основними клітинами-продуцентами ІЛ-4 є T_H2 -клітини, а також активовані IgG та

IgE мастоцити. Він впливає на активацію, диференціювання і проліферацію Т-клітин, утворення інших цитокінів при імунній відповіді організму на запальний процес та активує В-лімфоцити, тобто виробіток антитіл. Цей цитокін пригнічує синтез ФНП- α , ІЛ-1 β , має сильний антагоністичний ефект до ІФН- γ , який пригнічує функціонування Тх₂- клітин, отже, і розвиток гуморальної відповіді, за що відповідає ІЛ-4 [266, 285, 400]. У дослідженнях *in vitro* L.I.Sakkas et al. (1999) показали, що ІЛ-4 індукує продукцію колагену [448], і зростання його в сироватці крові вказує на активацію Тх₂ шляху клітинно-гуморальної відповіді.

Встановлено, що рівень ІЛ-4 в ясенній рідині перевищує рівень інших цитокінів майже втричі, блокуючи виробіток ІЛ-1 і ФНП- α макрофагами і перешкоджаючи таким чином розвитку запального процесу в пародонті [162]. А місцевий дефіцит ІЛ-4 у тканинах ясен сприяє синтезу ІЛ-1 і ФНП [133]. Рівень ІЛ-4 у разі ГП знижений в ясенній рідині, слині, зубній бляшці та в сироватці крові [46, 162, 321, 395].

Підсумовуючи, зазначимо, що цитокіновий статус хворих на ГП досліджений ще недостатньо. І якщо значною мірою встановлена роль ІЛ-1 β , меншою – ФНП- α та ІЛ-4 у патогенезі ГП, то значення змін продукції таких різнопланових за дією цитокінів, як ІФН- γ і особливо ІЛ-12 у розвитку і прогресуванні патології пародонта, майже не вивчене. Це і буде предметом нашого дослідження. Отримані результати дадуть змогу розробити патогенетично обґрунтований спосіб лікування захворювань тканин пародонта.

Висновок. Успадковані відмінності метаболізму і диференціації клітин, зміни генетичного апарату навколозубних тканин при захворюваннях тканин пародонта зумовлюють зниження обміну речовин, порушення фізико-хімічних процесів на молекулярному рівні та зміни імунобіологічної реактивності. Це сприяє порушенню всіх видів обміну: білкового, жирового, вуглеводного, мікроелементного.

У хворих на ГП у сироватці крові, ротовій та ясенній рідині змінюється кількість макро- та МЕ кальцію, заліза, цинку, міді і марганцю. Активність спряжених із ними металоферментів – каталази, ТФ, ЦП, металозалежних ферментів – ЛФ, КФ і ЛДГ також змінюється. Це призводить до різноманітних порушень гомеостазу. Проте дані про кількість МЕ та активність ферментів у хворих на ГП суперечливі, що обґрунтовує

необхідність дослідження цих показників.

Доведено, що у разі ГП відбуваються значні порушення вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту. У цих процесах задіяні МЕ, оскільки вільнорадикальна ланцюгова реакція каталізується металами (зокрема іонами заліза і міді), а спряжені з ними металоферменти каталаза, ТФ і ЦП є водночас антиоксидантами, від яких залежить стан антиоксидантного захисту.

Наслідком активації органічного протеолізу і ПОЛ є підвищення концентрації СМП, які спричиняють дискоординацію метаболічних процесів і призводять до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. У хворих на ГП, за даними доступної нам літератури, СМП не вивчалися.

У зв'язку з цим дослідження показників ПОЛ – ДК і ТБК-активних продуктів, рівня СМП у сироватці крові і ротовій рідині разом із вивченням активності антиоксидантних ферментів каталази, ТФ і ЦП дозволить з'ясувати стан оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ГП і пародонтоз та її вплив на розвиток цих захворювань.

Останніми роками набула поширення цитокінова концепція розвитку ГП. Відомо, що „цитокінова мережа” є суттєвою ланкою механізмів клітинних реакцій і міжклітинної взаємодії при запальних процесах у пародонті. Одним із найважливіших прозапальних цитокінів є ФНП- α , результати вивчення якого наводяться у науковій літературі. Дані про участь ІФН- γ у патогенезі захворювань пародонта суперечливі, а роль прозапального цитокіна ІЛ-12 ще не з'ясована. Дещо більше, проте недостатньо вивчена дія протизапального ІЛ-4, який бере активну участь у захисті тканин пародонта від пошкоджуючого впливу підвищених рівнів прозапальних цитокінів.

Вищевикладене зумовлює наш інтерес до вивчення вмісту ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та ІЛ-4 у сироватці крові та ротовій рідині хворих, а поєднане дослідження вказаних цитокінів, які відповідають за різні ланки імунітету, допоможе з'ясувати деякі механізми патогенезу ГП і запропонувати адекватне лікування.

Отже, дослідження порушень мінерального обміну за показниками остеотропних макро- і МЕ, що регулюють трансляційно-транскрипційні процеси та синтез білків і нуклеїнових кислот, впливають на активність ферментів, задіяних у мінералізації

кісткової тканини і в підтриманні гомеостазу організму, а також у прооксидантно-антиоксидантних процесах у взаємозв'язку із дослідженням ендогенної інтоксикації та цитокінового профілю крові і ротової рідини хворих на ГП і пародонтоз, є актуальним. Отримані нами дані будуть підґрунтям для розробки комплексного патогенетичного лікування.

1.3. Сучасні підходи до медикаментозного лікування генералізованого пародонтиту

Лікування захворювань тканин пародонта залишається актуальною проблемою стоматології [403]. Оскільки однією із важливих причин ГП є наявність патогенної мікрофлори, пошук ефективних антибактеріальних засобів продовжується [92, 490, 507, 528]. Не втратив своєї актуальності антисептик хлоргексидин, який має виражену антимікробну дію в порожнині рота [19, 393].

У пародонтології і далі широко застосовуються антибіотики [23, 338, 363, 393]. Проте більшість науковців визнають, що при компенсованому пародонтиті дорослих, який зазвичай добре піддається механічній пародонтальній терапії, використання антибіотиків не дає або майже не дає переваг [515, 528]. Системна антибіотикотерапія при ГП, яка часто і обґрунтовано пропонується й нині [342, 393, 395], має багато недоліків: неможливість досягнути високої концентрації їх в ясенній рідині, наявність побічних ефектів, сумнівна переносимість [461, 490, 544]. Оскільки специфічний пародонтальний агент не встановлений досі, використання антибіотиків при лікуванні пародонтиту малоефективне, а шанс формування полірезистентних мікроорганізмів зростає [492, 543]. Крім того, тотальне пригнічення мікрофлори порожнини рота створює передумови для рецидивів захворювань тканин пародонта і може призводити до суперінфекції, перш за все до кандидозу [142]. Тому більшість вчених застерігають від надмірного використання протимікробних препаратів [193]

Широкого застосування в стоматології набули нестероїдні протизапальні препарати [78, 94, 338, 433, 510], але їх дію на організм теж не можна розцінювати однозначно, бо ці препарати не тільки не гальмують деструктивні процеси в хрящовій і кістковій тканинах, а в багатьох випадках навіть провокують їх, порушуючи синтез

колагінази, еластази, глікопротеїдів, колагену та інших протеїдів, які необхідні для регенерації хрящів і кісток [178, 492, 541]. Крім того, нестероїдні протизапальні препарати, як і антибіотики, викликають чимало ускладнень [51, 178, 409].

Протимікробне і протизапальне лікування не забезпечує корекції дистрофічних змін в альвеолярному відростку, тому дуже актуальним є застосування препаратів, які сприяють нормалізації метаболічних процесів у тканинах пародонта [209]. Оскільки чужорідні лікарські речовини, справляючи лікувальний ефект, спричиняють тією чи іншою мірою і токсичну дію на організм, варто прагнути застосовувати речовини, що властиві самому організму і в нормальних умовах поступають із зовнішнього середовища та є для нього життєво необхідними біотичними факторами, які беруть участь у метаболізмі. Такими речовинами слугують вітаміни і МЕ.

Використання МЕ-металів у якості біотичних факторів заслуговує особливої уваги, бо без шкоди організму природним шляхом дозволяє впродовж довгого часу активно і позитивно діяти на хід фізіологічних процесів [136]. Найбезпечнішим способом корекції їх недостатності є введення МЕ у комбінації, бо сумарний ефект комбінації МЕ завжди вищий, ніж ефективність кожного МЕ, взятого окремо [440].

Встановлено, що при ГП доцільно призначати остеотропні препарати не тільки всередину (між тканинами зуба і організмом існують іонообмінні процеси), а й застосовувати місцеву остеотропну терапію, бо метаболізм мінералізованих тканин зубощелепової системи досить сповільнений порівняно з іншими відділами скелету, а остеопоротичні зміни мають місцевий характер [82, 308, 412]. У зв'язку з цим значної уваги при лікуванні ГП надають підвищенню вмісту макро- і МЕ у тканинах пародонта [427, 484, 499].

Роль металів у біологічних системах відмінна від ролі їх у звичайних неорганічних сполуках завдяки тому, що в організмі вони утворюють з молекулами комплекси, які називаються лігандами. В.К. Подимов, засновник напрямку „лігандна патологія”, сконцентрував увагу на взаємодії в організмі лігандів (природних носіїв МЕ) і МЕ [300]. У ролі біолігандів можуть виступати ферменти, вітаміни, амінокислоти, вуглеводи, білки, гормони та багато інших життєвонеобхідних сполук. Нормальне функціонування багатьох біологічних систем визначається металолігандним гомеостазом [79, 358]. У

зв'язку з цим у профілактиці і лікуванні порушень мінерального обміну пріоритет слід надавати препаратам макро- і МЕ з біолігандами, які краще засвоюються організмом, не викликаючи побічних явищ [334].

В останні роки розроблено ряд препаратів МЕ з біолігандами природного походження: Біомос М, Ауріта, Мариніл, Спіруліна, Гумет Р, Краплі Береш +, Намацит, Віта та багато інших сучасних природних медикаментів, що містять мінеральні компоненти [25, 165, 334].

Для кісткової тканини важливий правильний білково-мінеральний обмін, який при ГП нормалізує препарат „Космол”, що є сухим молочним продуктом із підвищеним вмістом мінеральних речовин і збалансованим білковим, жировим і вуглеводним складом [57, 296]. Остеотропну активність мають соєві препарати СБЖО, „ЕКСО” та „Остеоген”, у складі яких є білки, амінокислоти, вітаміни групи В, Д₃, кальцій, фосфор, магній, залізо, цинк та інші МЕ, лецитин. Ці препарати сприяють накопиченню солей кальцію та МЕ в кістках і зубах [57, 195, 198].

Джерелом фосфору для організму є органічний фосфор лецитину, який у складі ліпопротеїнів постачається із печінки в кістки і зуби, де під дією фосфоліпаз і фосфатаз перетворюється в неорганічний фосфат. Лецитин входить до препаратів „Біотрит” (екстракт із проростків пшениці) і „Біотрит-Дента”, таблеток і мазі „Віталонг”, пародонтальної пов'язки „Профіпар”, зубної пасти „Лека”, зубного елексиру „Бальзам Вікторія”, „Біодент-2”, які створені в Інституті стоматології АМН України і широко використовуються при лікуванні ГП [169, 171].

Одним із провідних механізмів розвитку ГП є підсилені процеси ПОЛ на тлі виснаження резервів фізіологічної антиоксидантної системи [63]. Завдяки сучасним дослідженням для патогенетичного лікування та профілактики захворювань пародонта обґрунтована доцільність використання препаратів-антиоксидантів і засобів, які створюють оптимальні умови для метаболізму та забезпечують нормальний ріст клітин і тканин [10, 24, 31, 192].

Антиоксидантною дією володіє великий комплекс вітамінів (В₁, В₂, А, К, Е, Д та ін.), пектини, глікозиди, фосфоліпіди, біофлавоноїди, амінокислоти [63]. Препарати антиоксиданти для лікування ГП застосовують як місцево, так і загально. Найчастіше це

синтезовані вітамінно-МЕ комплекси „Намацит”, „Аеровіт”, „Аевіт”, „Пангексавіт”, „Глутамевіт”, „Квадевіт”, „Санасол”, „Мільтрум” [25, 284, 376].

В останнє десятиліття у світі широкого поширення набули вітамінно-МЕ і водночас антиоксидантні препарати природного походження. Більшість природних антиоксидантів мають широкий спектр дії: протизапальну, імуномодельюючу, корегуючу дію тощо і сприяють швидкому і більш повному видужанню [18, 144].

Враховуючи, що вільнорадикальне окиснення „запускає” і процес деструкції мембран, патогенетично обґрунтованим при запаленні є одночасне використання антиоксидантів та мембраностабілізаторів, які здатні інгібувати ПОЛ і метаболізм арахідонової кислоти. Такими є препарати на основі згадуваного вже лецитину (основного фосфоліпіда біомембран) і антиоксидантів прямої дії (α - токоферолу, β -каротину, аскорбінової кислоти) [126, 169, 289]. До них належать названі вище засоби „Профіпар” і „Віталонг”, а також препарати „Ліпін”, „Катомас” – суміш рослинних олій із додаванням α -токоферолу і β -каротину [61, 191]. Застосування катомасу і ліпіну сприяє стабілізації енергетичних процесів в ядрах клітин, а також відновленню необхідної фізико-хімічної структури клітинної поверхні, тобто регуляції метаболізму клітини [61, 126].

Ефективно і швидко підвищити неспецифічну резистентність організму можна застосуванням адаптогенних препаратів рослинного і тваринного походження [73, 196]. Розщеплюючись на компоненти звичайного клітинного метаболізму, що нормалізують біоз, адаптогени активно впливають на ядерно-цитоплазматичні взаємовідносини і посилюють біосинтез білка, моделюють захисні системи організму і його реактивність [261, 345]. Природні метаболічні препарати (на відміну від штучних) не змінюють функцій біохімічних систем, а повертають порушені обмінні реакції до фізіологічних. Адаптогенні препарати рослинного походження (до яких належить більшість природних біостимуляторів) виконують роль індукторів пристосування організму до несприятливих зовнішніх та внутрішніх факторів, хронічних інтоксикацій, починаючи з клітинного рівня, підвищують неспецифічну резистентність, мають виражені антиоксидантні властивості та остеотропну активність [90, 122, 371].

Функціональну активність багатьох адаптаційно-трофічних систем організму

забезпечують фітоадаптогени і біофлавоноїди, біологічними функціями яких є : капілярозміцнююча, кардіотропна, гіпотензивна, спазмолітична, протизапальна, антитоксична, остеотропна, гепатопротекторна, гормоноподібна, радіопротекторна, генопротекторна, протипухлинна дії [192]. До адаптогенів, які використовувалися у пародонтології, зачисляють вищеназвані АО і мембранопротектори „Катомас”, „СБЖО”, „Бальзам Вікторія”, „Біотрит”, а також біофлавоноїд „Кверцетин” і на його основі „Вітапектин” (структурований на фруктовому пектині) [61, 126, 192].

„Кверцетин” і „Вітапектин” – імуностимулятори нового покоління, які діють як унікальні реставратори організму, коригенти імунітету, сорбоантиоксиданти, кардіопротектори, мембраностабілізатори [212, 408]. Використання препаратів-адаптогенів при лікуванні ГП особливо ефективно, якщо застосовувати їх комплексно – місцево, перорально і підшкірно [61, 191].

Таким чином, використання природних препаратів, які водночас є вітамінно-МЕ комплексами і мають комплексну антиоксидантну, мембраностабілізуючу, адаптогенну дію, є перспективним напрямком у медицині [33, 144].

Одним із нових напрямків натуральної терапії є використання водоростей. Завдяки вмісту багатьох МЕ, вітамінів, амінокислот та інших біологічно активних речовин вони мають остеотропну, антиоксидантну, неспецифічну імуностимулюючу та інші дії і при ГП використовуються місцево і приймаються всередину [57, 362]. Це – препарати із ламінарії і фукуса (бурих водоростей), зокрема „Морська зірка” [56, 200], гомеопатичний засіб із морської водорості „Келп” [82], натуральний водоростевий препарат для загального лікування „Кламін” [86].

Ще одним представником водоростей, що успішно використовується в медицині, є синьо-зелена мікрowodорість спіруліна (*Spirulina*), яка належить до специфічної групи організмів із лабільним метаболізмом і високим ступенем пристосування, що дозволило цим примітивним організмам, першим оксигенним фотосинтетикам, пережити всі кліматичні зміни на нашій планеті [402]. Головними властивостями спіруліни є те, що в процесі асиміляції в ній здійснюється перехід (біотрансформація) есенціальних макро- та МЕ (J, Ca, P, Fe, K, Mg, Mn ,Cu, Zn, Cr, Na, Se) із неорганічної форми в органічну, тобто відбувається хелатування, в результаті якого МЕ поєднуються із амінокислотами [259].

Біомаса спіруліни містить абсолютно всі речовини, необхідні людині для нормальної життєдіяльності, а її біопротектори, біокоректори і біостимулятори не зустрічаються більше ні в одному продукті натурального походження, що зумовлює феноменальні властивості спіруліни. Вміст білка в спіруліні (60-70%) набагато вищий, ніж в інших продуктах, і він має всі необхідні (у тому числі незамінні) амінокислоти, ненасичені жирні кислоти [29, 154]. Спіруліна засвоюється організмом людини на 95% [181].

Висока біодоступність і мінімальна токсичність органічних форм есенціальних МЕ, знижений ризик можливих передозувань зумовлюють використання спіруліни як препарату, збагаченого необхідними для нормального перебігу обмінних процесів в організмі макро- і МЕ [29, 183, 529]. В оптимальних співвідношеннях сконцентровані в спіруліні і важливі вітаміни – β -каротин, С, Е, Д, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, РР, фоліева і пантотенова кислоти, інозитол [29, 183]. Відомо, що вітаміни не можуть засвоюватись без допомоги МЕ [259], тому поєднання в одному препараті натуральних вітамінів і МЕ, як є в спіруліні, має особливе значення.

Встановлено, що найбільш ефективним є комплексне застосування антиоксидантів з гідрофільними і гідрофобними властивостями [343]. Саме таким є препарат із синьо-зеленої водорості *Spirulina platensis*, який може бути використаний як превентивний агент (інгібітор), що знижує рівень активних форм кисню, знижуючи цим активність ПОЛ за рахунок своїх вітамінів-антиоксидантів, МЕ селену, ферменту супероксиддисмутази [183, 407].

Спіруліна має ентеросорбуючі і радіопротекторні властивості, але, на відміну від інших сорбентів, що виводять з організму і необхідні речовини, діє вибірково, вивільнюючи організм лише від радіонуклідів і важких елементів [183, 407]. При застосуванні спіруліни в опромінених хворих нормалізувався білково-вуглеводний та сольовий обмін, зростав гемоглобін та кількість еритроцитів, підвищувався імунітет [121].

Експериментальними дослідженнями, проведеними в інституті геронтології АМН України, встановлено, що: спіруліна нормалізує обмінні процеси в організмі (білковий, ліпідний, мінеральний); має антиоксидантну і мембраностабілізуючу дію; сприяє

виведенню з організму інкорпорованих солей свинцю і стронцію; нормалізує систему мікросомального окиснення в печінці при старінні та під впливом ксенобіотиків; виявляє гепатопротекторну дію при патологічних процесах у печінці, нормалізуючи структуру і функцію гепатоцитів; знижує рівень холестерину і тригліцеридів у крові, виявляє гемостимулюючу дію (при опроміненні та кровопусканні); нормалізує показники функціональної активності генетичного апарату гепатоцитів за умов хімічного пошкодження органу; виявляє імуномодулюючу дію при токсичному пригніченні системи імунітету; є геріатричним препаратом і попереджує передчасне старіння організму [83, 181, 182, 352].

Складники спіруліни регулюють проникливість клітинних мембран, стабілізують активну структуру ДНК, рибосом, суттєво впливають на активність ферментів, синтез нуклеїнових кислот, беруть участь у функції хлоропластного і ядерного геномів, активують синтез РНК [183]. В експерименті встановлено, що біологічні ефекти синьо-зеленої водорості спіруліни здійснюються шляхом впливу на генетичні процеси – транскрипцію і трансляцію, тому препарат може використовуватися з метою відновлення ФСГ [260]. Дія спіруліни на функціональні властивості генетичного апарату клітин печінки щурів відбувалася за двома механізмами: шляхом безпосереднього впливу на процес синтезу білків на рівні трансляції як постачальник необхідних попередників (амінокислот) та складових частин ферментів і МЕ, а також шляхом нормалізації процесів реплікації та транскрипції, здійснюючи мембраностабілізуючий ефект, у тому числі і ядерної мембрани [65].

Клінічні дослідження спіруліни упевнили, що цей препарат є ефективним біогенним гепатопротекторним засобом [154], що зумовлено його антиоксидантною, мембраностабілізуючою, імунокорегуючою, жовчогінною дією [155]. Спіруліна виявляє також кардіопротекторні, ліпідкорегуючі, імуномодельючі й антикоагулянтні властивості при лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця [135]. Використання спіруліни дозволяє пришвидшити процеси саморегуляції імунної системи при лікуванні мікробної екземи [6] і туберкульозу у дітей [282], бо вона є протектором із пневмотропним захистом [256]. Встановлено, що корекція імунітету спіруліною при хворобах печінки здійснюється завдяки нормалізації клітинної ланки імунітету шляхом

збільшення кількості CD₄ лімфоцитів та величини імунорегуляторного індексу [58].

Препарат має стимулюючий вплив на гемопоез і може застосовуватись як антианемічний засіб [164]. Складники спіруліни поліпшують показники червоної і білої крові та імунологічного статусу хворих і стимулюють регенераторні процеси у випадках сповільненого зрощення переломів і при тривало-незагойних ранах і виразках [322]. Спіруліна посилює ріст лактобацил, регулює функцію шлунково-кишкового тракту [346], оптимізує розумову діяльність [311]. Адаптогенний вплив спіруліни допомагає відрегулювати обмінні процеси як в організмі матері, так і плоду в умовах гіпоксії [180].

Здійснені в Україні дослідження з визначення шкідливості продемонстрували, що спіруліна належить до практично нешкідливих речовин (IV клас небезпечності за ГОСТ 19.01.1976) і не справляє негативного впливу на організм за тривалого 10-місячного застосування [181]. Є попередні дані про репаративні властивості спіруліни, її бактерицидну, противірусну, протигрибкову активність [346].

Синьо-зелена водорість у стоматології використовувалася всередину як засіб для профілактики карієсу [146], бо встановлено, що спіруліна здатна стимулювати функціональну активність слинних залоз і підвищувати резистентність емалі до карієсу [339]. Суміш „Спіруліни Кримської” із бджолиним медом застосовувалася при лікуванні хворих на десквамативний глосит з патологією органів травлення; виявлена її хороша місцева протизапальна та епітелізіюча дія, добрий вплив на трофіку і вегетативну нервову систему [359]. При експериментальному пародонтиті використання спіруліни із місцевим застосуванням еліксиру „Ексодент” і аплікацій з гумінату нормалізувався метаболізм у кістковій тканині щелеп і ясен, суттєво гальмувалася вікова атрофія альвеолярного відростка [406].

У патогенезі захворювань ротової порожнини значну роль відіграє мікрофлора, токсичні продукти її життєдіяльності та патологічні метаболіти обмінних порушень. Це зумовлює необхідність детоксикації із використанням речовин, що мають сорбційну дію. Еферентні методи лікування, які базуються на виведенні з організму отруйних і баластних речовин екзо- і ендогенного походження, увійшли в окремий напрям сучасної фармакотерапії [288]. Такими речовинами є сорбенти, які володіють детоксиційною, дегідратійною, дренажною, антиалергічною, імуностимулюючою, ензимоподібною,

каталітичною і бактеріостатичною дією, а також здатністю підвищувати рН середовища і депонувати лікарські речовини із наступним їх виділенням [312, 313]. Завдяки одночасній сорбційній, антимікробній і протизапальній дії аплікаційні сорбенти впливають на первинне джерело ендотоксину, перешкоджаючи проникненню мікрофлори, токсинів і продуктів розпаду тканин із пародонтальних кишень у кров, сприяючи елімінації компонентів запалення із вогнища [163].

Сорбенти мають широке застосування у стоматології й успішно використовуються при захворюваннях пародонта для місцевого і загального лікування, бо встановлено, що гемосорбція та ентеросорбція в поєднанні з аплікаційною сорбцією дають при ГП імуномодельючий ефект при пародонтиті [397]. Для місцевого лікування захворювань пародонта з успіхом застосовували активовані вуглецеві матеріали, АВВМ „Днепр - МН”, дигіспон, гелевін [163, 315, 337]. Але при порівнянні різних сорбентів – Аеросил, Алькосорб, Полісорб, Силлард П, Веста, Белосорб-П, Белосорб-Г, Карбосфер, Дебризан, АВВМ, Целосорб, СКН, Гелевін встановлено, що кремнеземні сорбенти, особливо Силлард П, за всіма досліджуваними параметрами був найліпшим і проявив унікальні механізми дії при загальному і місцевому застосуванні [39, 77, 161, 206].

Отже, більшість наукових джерел віддають перевагу сорбенту Силларду П (Полісорб МП, Силікс, Аеросил). Цей лікарський засіб має високу хімічну чистоту, однорідність, біологічну та термічну стійкість і є фізіологічно нешкідливим, має високу адсорбційну здатність : 1г Силларду П зв'язує до 300 - 500 мг на 1г білків речовини та 10^9 мікроорганізмів. Він має досить високу швидкість адсорбції – за одну хвилину реалізується до 80% його адсорбційної ємкості. Десорбція з поверхні Силларду П здійснюється повільно – 2-3 доби [54, 176].

Експериментальні та клінічні дослідження засвідчили, що Силлард П є мембраноатакуючим антисептиком, який не тільки викликає порушення метаболізму мікроорганізмів, але і детоксикацію продуктів їх екзоцитозу. Висока осмотичність препарату забезпечує блокаду зворотної дифузії токсичних речовин у тканини. Силлард П має високу білоксорбційну здатність, яка значно перевищує таку у відомих сорбентів, завдяки чому виводить з організму бактеріальні токсини та інші різноманітні шкідливі речовини білкової природи [206, 288], забезпечуючи стимуляцію

антибактеріального захисту організму [39].

У зв'язку зі швидким вимиванням слиною і ясенною рідиною ліки мають короткочасну дію, а включення в комплексне лікування запальних захворювань пародонта аплікаційної сорбції та іммобілізованих препаратів пролонгованої дії сприяє підвищенню клінічної ефективності лікувальних маніпуляцій, що і зумовило створення для медикаментозної терапії стоматологічних захворювань макромолекулярних терапевтичних системи поліфункціональної пролонгованої дії на основі сорбентів [57, 294, 318]. Із цією метою найкраще використовувати пірогенні кремнеземи, які повністю нерозчинні (на відміну від органічних носіїв), мають здатність надавати медикаментам нових якостей (збільшують тривалість їхньої дії, стійкість при збереженні, зменшують токсичність), не змінюючи властивостей.

Уперше в стоматологічній практиці для лікування ГП іммобілізовані на полісорбі хімічні речовини були запропоновані колективом під керівництвом проф. М.А. Кодоли [138]. Ці дослідження мають продовження і тепер, тому арсенал іммобілізованих на кремнеземах медикаментів розширюється [55, 120, 128, 174, 184, 202, 272, 283].

Таким чином, використання сорбенту Силлард П при лікуванні захворювань пародонта є перспективним, оскільки іммобілізувати шляхом адсорбції на його поверхні (найпростіший спосіб) можна будь-яку лікарську речовину [272].

Висновок. Незважаючи на наявність великого різноманіття лікарських засобів і способів лікування ГП, запропоновані на сьогодні схеми дозволяють лише деякою мірою зменшити активність та прогресування патологічного процесу в пародонті. У зв'язку з цим пошук нових біологічно активних препаратів і розробка нових способів лікування хвороб пародонта залишаються актуальними. Вищевикладене визначило напрямки нашого дослідження – розробку нової лікарської композиції для місцевого лікування, утвореної при іммобілізації на Силларді П порошку спіруліни і 0,05% розчину хлоргексидину біглюконату. Висока сорбційна здатність Силларду П, поєднана із багатогранними лікарськими якостями спіруліни та протимікробною дією хлоргексидину, повільна десорбція цих препаратів із поверхонь частинок сорбенту в сукупності із вживанням препарату багатоспрямованої дії „Спіруліна” всередину матиме добрий терапевтичний ефект при комплексному лікуванні ГП. Використання його має

етіологічну спрямованість і є патогенетично обґрунтованим, бо зумовлено особливостями патогенезу ГП, а вміст у цих лікувальних комплексах кальцію, заліза, міді, цинку, марганцю та інших МЕ буде регулювати обмін вуглеводів, жирів, нуклеопротеїдів і мінералів в організмі загалом і в щелепно-лицевій ділянці зокрема, що підтверджено експериментально [205], і планується дослідити нами в клініці.

Висновки до розділу. Вченими інтенсивно вивчаються причини виникнення і розвитку захворювань пародонта, проте, ці механізми залишаються нез'ясованими повною мірою. Встановлено, що розвиток хвороб пародонта залежить від багатьох чинників, серед яких генетичний є одним із основних. Це підтверджується генеалогічними дослідженнями, вивченням спадкової схильності за допомогою близнюкового методу, визначенням асоціацій із антигенами систем крові АВ0, Rh, HLA та інших.

Для дослідження спадкової схильності до захворювань пародонта метод ДГ досліджень використовувався обмежено. При цьому, за даними наукової літератури, вивчення ДГ показників – простий та інформативний метод для встановлення генетичної схильності до різноманітних захворювань, що спонукало нас до використання його для масштабних досліджень у хворих на ГП і пародонтоз.

Результати визначення асоціацій ГП із антигенами різних систем крові суперечливі і потребують подальшого вивчення. У зв'язку з цим викликає інтерес дослідження асоціацій груп крові систем АВ0 і резус. Наш вибір продиктований тим, що вивчення спадкової схильності за допомогою вищевказаних методів є найдоступнішим, матеріально необтяжливими та інформативним. Дослідження названих генетичних маркерів дозволить розробити критерії для ранньої діагностики і профілактики хвороб пародонта.

За даними літератури, при вивченні ФСГ у хворих на ГП досліджували два показники інтерфазних ядер соматичних клітин – СХ і МЗЯ. Це не відображає всіх етапів реалізації транскрипційно-трансляційних процесів у клітині. У зв'язку з цим нами планується більш поглиблене вивчення показників ФСГ у хворих на ГП і вперше – у хворих на пародонтоз. Результати дослідження морфо-функціональних характеристик букальних епітеліоцитів дозволять встановити найінформативніші клініко-генетичні

показники ГП різного перебігу і ступеня важкості та пародонтозу, а також ефективності лікування ГП.

Генетичні сприяння, що призводять до розвитку захворювань пародонта, зумовлюють порушення всіх видів обміну. За показниками вмісту у різних біологічних рідинах і тканинах пародонта хворих на ГП біометалів кальцію, заліза, цинку, міді і марганцю було встановлено порушення мінерального обміну. Дані про ці зміни суперечливі, тому потребують подальшого уточнення, а у хворих на пародонтоз МЕ гомеостаз раніше не досліджували.

Увагу науковців привертало вивчення активності металоферментів каталази, ТФ і ЦП, металозалежних ферментів ЛФ, КФ і ЛДГ у хворих на ГП. Проте вплив цих змін на розвиток і перебіг ГП досліджений недостатньо, а у хворих на пародонтоз вказані показники не вивчалися.

Встановлено, що при захворюваннях пародонта інтенсифікуються процеси ПОЛ, які супроводжуються підвищенням вмісту у сироватці крові ДК і ТБК-активних продуктів. При цьому не вивчено залежності перебігу і ступеня важкості ГП від кількості продуктів ПОЛ, а також стан ПОЛ у хворих на пародонтоз. Відомо, що порушення вільнорадикального окиснення сприяють розвитку синдрому ендогенної інтоксикації, показники якого (СМП) у хворих на ГП нами будуть вивчатися вперше. Про стан антиоксидантного захисту свідчить активність ферментів каталази, ТФ і ЦП. Дослідження антиоксидантної системи у хворих на ГП потребує подальшого вивчення, а у хворих на пародонтоз раніше не проводилося.

В останні роки у хворих на ГП широко вивчається цитокиновий профіль. Значною мірою встановлена роль цитокінів ФНП- α та ІЛ-4 у патогенезі ГП, а роль ІФН- γ та ІЛ-12 з'ясована недостатньо. Дослідження вмісту названих цитокінів, які відповідають за різні ланки імунітету, у сироватці крові і ротовій рідині хворих на ГП, дозволить нам встановити деякі механізми розвитку цього захворювання.

Отримані завдяки біохімічним та імунним дослідженням результати допоможуть у розробці патогенетично обґрунтованого способу лікування ГП.

Вищевикладене свідчить, що вчення про хвороби пародонта знаходиться в постійному розвитку. Незважаючи на це, лікування захворювань тканин пародонта

залишається актуальною проблемою стоматології. Широке застосування антибактеріальних, протимікробних, протизапальних засобів часто не дає бажаних результатів, не забезпечує корекції дистрофічних змін в альвеолярному відростку, тому актуальним є застосування у комплексному лікуванні ГП препаратів, які сприяють нормалізації обмінних процесів у тканинах пародонта. Дуже важливо, щоб ці препарати містили життєво необхідні біологічні фактори, які беруть участь у метаболізмі. Такими є вітаміно-МЕ комплекси на біолігандах (найкращі з них – природного походження). В останні роки запропонована велика кількість названих засобів. Крім остеотропних властивостей, сучасні медикаменти для лікування ГП повинні мати також антиоксидантну й адаптогенну дію. Такими властивостями володіють препарати із водоростей, зокрема мікроводорості спіруліни.

Унікальний склад натурального препарату „Спіруліна” зумовлює його багатогранний вплив на організм людини. Він нормалізує обмінні процеси (білковий, ліпідний, мінеральний), має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, гепатопротекторну, генопротекторну (відновлює ФСГ), імуномодельюючу тощо дію. Це спонукало нас для комплексного лікування хворих на ГП зупинити свій вибір на препараті „Спіруліна”.

Для місцевого лікування у пародонтології успішно застосовуються сорбенти. Використання одного з найкращих з них – кремнеземного ентеросорбента „Силлард П” – підсилить дію спіруліни. Це буде досягнуто завдяки іммобілізації спіруліни і розчину хлоргексидину біглюконату (для додаткової протимікробної і антисептичної дії) на сорбенті „Силлард П”.

Таким чином, аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок, що обраний нами напрямок досліджень є актуальним, а розроблений спосіб місцевого і загального лікування ГП – обґрунтованим і має як етіологічну, так і патогенетичну дію.

Матеріали розділу опубліковані у наукових статтях [227, 231, 244].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення визначених у роботі завдань у хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу початкового, I, II та III ступеня розвитку, на пародонтоз початкового і I ступеня й у практично здорових людей з інтактним пародонтом було виконано комплексне обстеження із застосуванням клінічних, генетичних, біохімічних та імунологічних методів дослідження. Клінічне та лабораторне обстеження і лікування здійснено на базі клініки кафедри стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківського державного медуніверситету (зав. – д. мед. н., проф. М.М. Рожко). Здобувач висловлює щирі слова подяки працівникам кафедр та лабораторій за допомогу у проведенні даних досліджень.

2.1. Характеристика об'єкту клінічних досліджень та стоматологічного обстеження

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%) – хворих на пародонтоз і 108 (11,12%) – клінічно здорових осіб, віком від 19 до 45 років. Крім стандартної медичної картки стоматологічного хворого, клінічні дані доповнювали результатами додаткових методів дослідження.

У хворих ретельно збирали анамнез і визначали стоматологічний статус за загальноприйнятою методикою. При огляді щелепно-лищевої ділянки у пацієнтів досліджували присінок і власне порожнину рота. Відмічали особливості архітектоніки присінку порожнини рота, розміщення вуздечок верхньої і нижньої губ, язика, слизових тяжів, виявляли шкідливі звички, парафункції і т.д. За наявності ортопедичних конструкцій звертали увагу на їх функціональну повноцінність.

Оцінювали стан ясенних сосочків, маргінальної та альвеолярної частини ясен, відмічали наявність гіперемії, набряку, кровоточивості, зубних відкладень. Звертали увагу на вираженість ретракції ясен, оголення і підвищену чутливість шийок зубів, наявність травматичної оклюзії. Ступінь рухомості зубів визначали за

загальноприйнятою методикою [100]. Глибину ясенної борозни, ясенної і пародонтальної кишені (ПК) вимірювали градуїтованим зондом з чотирьох поверхонь зуба. Крім прямого вимірювання, враховували висоту оголення кореня, тобто відстань від емалево-цементної межі до краю ясен (непрямий метод). Підсумовування отриманих даних давало можливість встановити істинну глибину кишені [23]. Досліджували наявність і характер ексудату із патологічних кишень.

Для об'єктивної оцінки стану пародонта визначали індекси: гігієни (ІГ) за Green-Vermillion, папілярно-маргінально-альвеолярний за Parma (РМА), Köttschke (ІК), Ramfiord (ІР). Активність запального процесу в яснах і його поширеність визначали за допомогою проби Шиллера-Пісарєва (Ш-П) і математизованого йодного числа Свракова (ЧС) [100]. Ці проби є своєрідним індикатором, який дозволяє оцінювати ефективність лікування. Використання індексів дозволило уточнити діагноз і варіанти перебігу патологічного процесу у хворих на ГП, а також виявити ступені розвитку хвороби. Діагностику хвороб пародонта здійснювали за класифікацією захворювань тканин пародонта М.Ф. Данилевського, 1994 [100].

Стан кісткової тканини пародонта визначали за результатами рентгенологічних обстежень (внутрішньоротові рентгенограми, ортопантомограми). Досліджували стан компактної пластинки, висоту міжкоміркових перетинок, а також структуру коміркового відростка верхньої щелепи і коміркової частини нижньої щелепи [316]. Інтактним пародонт вважали у разі збереження безперервності міжкоміркових перетинок, висота яких майже досягала емалево-цементної межі, не спостерігалось явищ остеопорозу та розширення періодонтальної щілини в ділянці шийок зубів. Ознаками ураження кісткової тканини вважали наявність: остеопорозу у ділянці міжкоміркових перетинок; розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці; розволокнення верхівок міжкоміркових перетинок; деструкції кортикальної пластинки. Виявляли чотири ступені деструкції кісткової тканини щелепи: початковий – відсутня компактна пластинка вершин міжкоміркових перетинок, їх остеопороз без істотної втрати кісткової маси; I ступінь – деструкція міжкоміркових перетинок на 1/3 довжини кореня; II ступінь – на 1/2 довжини кореня; III ступінь – деструкція більша від 1/2 довжини кореня [438].

Для оцінки ефективності лікування використовували критерії „ремісія”,

„поліпшення”, „без змін”, „прогресування”. Критерій „ремісія” [19, 125] застосували тоді, якщо після лікування ясна були блідо-рожевого кольору, щільно прилягали до поверхні зубів, не виявлявся екссудат у пародонтальних кишнях. На рентгенограмі стан кісткової тканини коміркового відростка характеризувався зникненням вогнищ остеопорозу міжкоміркових перетинок, ущільненням кісткової тканини їх компактною пластинки.

2.2. Особливості клінічного стану пародонта у хворих на ГП

Зіставлення клінічних даних, отриманих при обстеженні хворих на ГП різного перебігу, виявило суттєву різницю показників (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика стану пародонта у хворих ГП залежно від перебігу (M±m)

Показники	ГП хронічного перебігу, n=220	ГП загостреного перебігу, n=235
ІГ, бали	1,62±0,09	1,84±0,06 p<0,005
РМА, бали	1,68±0,07	2,04±0,08 p=0,001
проба Ш-П, бали	5,25±0,21	6,77±0,22 p<0,001
ЧС, бали	1,88±0,08	2,66±0,11 p<0,001
ІК, %	141,35±5,20	155,50±4,89 p<0,05
ІР, бали	4,67±0,07	4,80±0,07 p>0,05

Виявлено недостатній рівень індивідуальної гігієни порожнини рота, а також суттєву різницю показників залежно від характеру перебігу захворювання. При цьому у разі ГП загостреного перебігу ІГ був у 1,14 (p<0,005) раза вищим, ніж за хронічного. Індекс РМА у хворих на ГП загостреного перебігу був вищим від показника у пацієнтів із хронічним перебігом хвороби – у 1,21 (p<0,005) раза. У випадку хронічного перебігу захворювання проба Ш-П склала 5,25±0,21 балів, а у випадку загостреного – достовірно зростала в 1,29 (p<0,005) раза. У хворих на ГП загостреного перебігу (порівняно з

хронічним) ще вірогідніше підвищувався (у 1,41 раза; $p < 0,001$) показник ЧС. У випадку ГП загостреного перебігу дещо вищим порівняно з хронічним (в 1,10 раза; $p < 0,05$) виявився показник ІК. Індекс ІР, як критерій запальних і дистрофічних змін в тканинах пародонта, був більшим у хворих на ГП загостреного перебігу лише в 1,03 раза, різниця з відповідними даними у разі хронічного перебігу була недостовірною ($p > 0,05$).

Таким чином, перебіг ГП суттєво впливав на показники ІГ, РМА, Ш-П, ЧС та ІК і не впливав на індекс ІР.

Результати, отримані при визначенні пародонтальних індексів і проб у хворих на ГП, залежали від ступеня розвитку захворювання (табл. 2.2). Одержані нами дані свідчать, що у міру розвитку хвороби ІГ зростав відповідно у 1,53; 1,99 і 2,38 раза із високим ступенем вірогідності ($p_1 \leq 0,001$). Індекс РМА також істотно зростав відповідно у 1,62; 2,24 і 2,81 раза ($p_1 < 0,001$). Виявлено суттєву різницю даних при зіставленні показників РМА у хворих на ГП різного ступеня. Така ж закономірність характерна і для проби Ш-П. Із наростанням глибини ураження цей показник збільшувався у 1,47; 1,91 і 2,51 раза ($p_1 < 0,001$). Про достовірне зростання глибини ураження тканин пародонта свідчать результати визначення показника ЧС ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 = 0,001$; $p_3 < 0,001$). Поглиблення патологічного процесу в пародонті призводило до підвищення індексу ІК у разі ГП хронічного перебігу I, II і III ступеня порівняно з ідентичними показниками у хворих на ГП початкового ступеня відповідно в 1,34; 1,59 і 3,25 раза ($p_1 < 0,001$). Динаміка вказаного індексу при різних ступенях важкості хвороби також демонструє достовірні відмінності. Якщо за ГП початкового ступеня індекс ІР складав $3,75 \pm 0,11$ балів, то за III – $5,71 \pm 0,05$ балів, збільшуючись у 1,18; 1,36 і 1,52 раза ($p_1 < 0,001$). Виявлено суттєву різницю показника ІР у хворих на ГП різного ступеня ($p < 0,001$).

У разі ГП загостреного перебігу основні закономірності, виявлені нами за хронічного, зберігалися, проте показники індексів і проб були вищими (табл. 2.3). У цих хворих показники ІГ із наростанням важкості хвороби достовірно зростали ($p_1 < 0,001$) і суттєво відрізнялися від даних за хронічного перебігу ($p < 0,001$), збільшуючись відповідно на: 37,11%; 18,92%; 5,18% і 8,66%. У міру зростання важкості ГП індекс РМА у випадку загостреного перебігу також підвищувався відповідно у 1,79;

Клінічна характеристика стану пародонта у хворих на ГП хронічного перебігу ($M \pm m$)

Показники	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
	початковий, n=58	I, n=66	II, n=51	III, n=45
ІГ, бали	0,97±0,06	1,48±0,06 p ₁ <0,001	1,93±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,31±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001 p ₃ <0,001
РМА, бали	0,91±0,11	1,47±0,08 p ₁ <0,001	2,04±0,16 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005	2,56±0,16 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001
проба Ш-П, бали	3,16±0,12	4,65±0,25 p ₁ <0,001	6,02±0,32 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	7,93±0,41 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ЧС, бали	1,11±0,08	1,60±0,10 p ₁ <0,001	2,18±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	2,93±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001 p ₃ <0,001
ІК, %	83,24±2,12	111,50±3,51 p ₁ <0,001	132,12±4,69 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	270,48±9,22 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ІР, бали	3,75±0,11	4,44±0,08 p ₁ <0,001	5,09±0,11 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	5,71±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примітка. Тут і в табл. 2.3 вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у хворих на ГП початкового ступеня; p₂ – до величини у хворих на ГП попереднього ступеня; p₃ – до величини у хворих на ГП І ступеня.

Клінічна характеристика стану пародонта у хворих на ГП загостреного перебігу ($M \pm m$)

Показники	Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
	початковий, n=62	I, n=78	II, n=53	III, n=42
ІГ, бали	1,33±0,07	1,76±0,09 p ₁ <0,001	2,03±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	2,51±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ =0,005 p ₃ <0,001
РМА, бали	1,11±0,11	1,99±0,10 p ₁ <0,001	2,45±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	2,93±0,22 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001
проба Ш-П, бали	4,76±0,24	6,08±0,24 p ₁ <0,001	8,60±0,41 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	8,71±0,47 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001
ЧС, бали	1,61±0,10	2,19±0,11 p ₁ <0,001	3,18±0,19 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,40±0,36 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005 p ₃ <0,001
ІК, %	94,93±3,31	128,00±4,13 p ₁ <0,001	166,98±5,72 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	281,47±8,32 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ІР, бали	3,80±0,10	4,64±0,07 p ₁ <0,001	5,11±0,11 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	6,21±0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примітка. Див. табл. 2.2.

2,21 і 2,64 ($p_1 < 0,001$) раз. Різниця цих показників з такими за ГП хронічного перебігу склала 21,98%; 35,37%; 20,10% і 14,45%. ГП загостреного перебігу при поглибленні патологічного процесу супроводжувався посиленням запальної реакції в пародонті, що підтверджено результатами проби Ш-П, яка у хворих на ГП I, II і III ступеня зростала відносно початкового ступеня у 1,28; 1,81 і 1,83 раз ($p_1 < 0,001$). Зіставленням цих показників у разі загостреного і хронічного перебігу виявлено збільшення даних проби за ГП загостреного перебігу на 50,63%; 30,75%; 42,86% і 9,84% при початковому, I, II і III ступені. Показник ЧС у хворих на ГП загостреного перебігу також більше підвищувався, відповідно на 45,05%; 36,88%; 45,87% і 50,17%. На відміну від ГП початкового ступеня, у разі I, II і III ступеня розвитку хвороби індекс ІК зростав у 1,35; 1,76 і 2,97 раз ($p_1 < 0,001$). При загостренні патологічного процесу зростання ІК за початкового ступеня було на 14,04% вищим; за I – на 14,80%; за II – на 26,39% і за III – на 4,06%, ніж у разі хронічного. Зміни в тканинах пародонта, зафіксовані за допомогою індексу ІР, у хворих із загостреним перебігом захворювання були близькими до таких у пацієнтів із хронічним перебігом при ГП початкового, I і II ступеня. Різницю виявлено лише у хворих на ГП III ступеня загостреного перебігу. У випадку ГП хронічного перебігу початкового ступеня глибина ясенних кишень складала $2,41 \pm 0,03$ мм, а у разі загостреного – збільшувалася в 1,12 раз і досягала $2,69 \pm 0,03$ мм. Середня глибина ПК у всіх хворих на ГП хронічного перебігу склала $3,51 \pm 0,08$ мм, а при загостреному – $3,72 \pm 0,08$ мм. Різниця між цими показниками за різного перебігу захворювання була недостовірною ($p_1 > 0,05$). Глибина ясенних кишень за ГП хронічного перебігу початкового ступеня склала $2,41 \pm 0,03$ мм, а у разі загостреного – $2,69 \pm 0,03$ мм. Із поглибленням патологічного процесу в пародонті у хворих на ГП I, II і III ступеня зростала глибина ПК (рис. 2.1) як за хронічного, так і за загостреного перебігу. При цьому суттєву різницю показників ($p < 0,001$) виявлено при різних ступенях ГП, а перебіг не впливав на цей показник.

Таким чином, результати дослідження тканин пародонта з використанням клінічних і параклінічних методів обстеження засвідчили, що більшість показників, а саме: ІГ, РМА, проба Ш-П, ЧС та ІК – залежать від перебігу ГП і є достовірно вищими у разі загостреного перебігу захворювання.

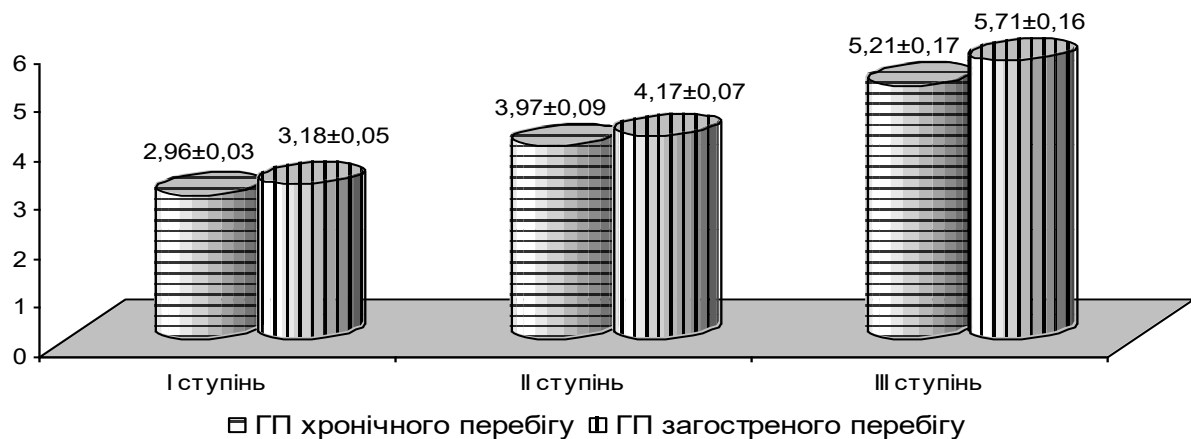


Рис. 2.1. Глибина ПК у хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу I, II і III ступеня

Зі зростанням ступеня розвитку хвороби істотно ($p_1 < 0,001$) підвищувалися показники всіх вивчених нами клінічних індексів і проб (порівняно з даними у разі початкового ступеня). Зіставленням вказаних показників при різних ступенях розвитку ГП виявлено відмінності із високим ступенем вірогідності (від $p_1 < 0,05$ до $p_1 \leq 0,001$) за ГП хронічного перебігу. У хворих на ГП загостреного перебігу різниця між показниками індексів і проб у разі ГП II і III ступеня із даними при початковому і I ступені була також достовірною. При порівнянні клінічних показників відповідних ступенів розвитку у разі ГП різного перебігу між собою у більшості випадків (крім IR) встановлено значну різницю. Вивчені нами пародонтальні індекси і проби (за винятком показника ЧС) позитивно корелюють між собою, а зв'язки між ними (всього 15) – сильні ($r >$ від 0,93 до 0,99) і достовірні. ЧС має з іншими параклінічними показниками 6 зв'язків середньої сили ($r > 0,69$ – із ПГ, РМА, ІК, IR та ПК, а також $r > 0,38$ – із пробою III-II).

Отже, нашими дослідженнями підтверджено, що вибрані нами показники є хорошими клінічними маркерами для оцінки стану пародонта, а вивчення їх дозволяє диференціювати різні варіанти перебігу і різні ступені розвитку ГП. Зміни клінічних індексів і проб під дією лікування можуть бути критеріями успішності терапії ГП.

2.3. Дослідження маркерів генетичної схильності до розвитку ГП і пародонтозу

Із метою вивчення значення генетичних чинників у патогенезі генералізованих

захворювань пародонта проведено генетичні дослідження, які базувалися на аналізі маркерів спадкової схильності – ДГ показників та асоціацій ГП і пародонтозу з антигенами груп крові систем АВ0 і резус. Цитогенетичні дослідження включали вивчення показників ФСГ за каріограмами з букальних епітеліоцитів. Генетичні дослідження здійснені за консультативною допомогою завідувача кафедри медичної біології з курсом медичної генетики Івано-Франківського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Л.Є. Ковальчук, цитогенетичні дослідження – на базі цієї ж кафедри.

2.3.1. Метод дерматогліфічного дослідження.

Для ДГ обстеження визначали рельєф шкіри долонь за методом Т.Д. Гладковой [79] у модифікації Л.Є. Ковальчук, М.В. Бондаренко, 1997 [156], який базується на дослідженнях Камінса та Мідло. Об'єктами обстеження були ДГ відбитки 569 осіб, а саме: 160 хворих на ГП чоловіків і 249 жінок, 34 хворих на пародонтоз чоловіків і 35 жінок; контролем слугували 43 фенотипово здорових чоловіків і 48 жінок.

Для отримання дерматогліфів друкарську фарбу у вигляді крему наносили валиком на чисту поверхню долонь і пальців рук. Для отримання відбитка використовували білий папір, злегка натискали на тильну поверхню китиць рук для точного відображення всіх частин долоні. Потім знімали фарбу, миючи руки теплою водою з милом і содою.

Оцінка характеру ДГ ознак здійснювали згідно з міжнародною класифікацією. Із-поміж 36 вивчених ДГ показників вибрали найістотніші 32, оскільки чотири з них зустрічалися лише спорадично. Із цих показників виділяли якісні ознаки: малюнки пальцеві, міжпальцеві, на тенарі, гіпотенарі; закінчення головних долонних ліній, наявність пальцевих, долонних та додаткових трирадіусів, згинальні складки долоні, їх варіанти та кількісні ознаки: гребеневі рахунки на кожному пальці і на кожній руці, загальний та у міжпальцевих проміжках, кути долоні (рис. 2.2). На кожного хворого заповнювали спеціально розроблену нами карту генетичного обстеження (рис. 2.3).

Математичний аналіз ДГ здійснювався із використанням методу багатofакторного статистичного аналізу за допомогою спеціально розробленої нами

КАРТА ГЕНЕТИЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРОГО

Відомості про хворого:

Прізвище, ім'я, по-батькові:

1.2. Рік народження:

1.3. Місце проживання:

1.4. Група крові в системі АВ0: 0, А, В, АВ

1.5. Резус-фактор: (+), (-).

Відомості про обстеження:

2.1. Дерматогліфіка:

Гребеневий рахунок на правій _____, лівій _____ руках та загальний _____

2.1.2. Кут atd _____

2.1.3. Малюнки на пальцях рук (потрібне підкреслити) :

права: **1.A.Lu.Lr.W** **2.A.Lu.Lr.W** **3.A.Lu.Lr.W** **4.A.Lu.Lr.W**
5.Lu.Lr.W

ліва: **1.A.Lu.Lr.W** **2.A.Lu.Lr.W** **3.A.Lu.Lr.W** **4.A.Lu.Lr.W**
5.A.Lu.Lr.W

2.1.4. Малюнки в міжпальцевих проміжках рук:

права: **1.Lu.Lr.W** **2.Lu.Lr.W** **3.Lu.Lr.W** **4.Lu.Lr.W**

ліва: **1.Lu.Lr.W** **2.Lu.Lr.W** **3.Lu.Lr.W** **4.Lu.Lr.W**

2.1.5. Малюнки на гіпотенарі рук : правої - **A.Lu.Lr.W** ; лівої - **A.Lu.Lr.W**

2.1.6. Малюнки на тенарі рук : правої - **A.Lu.Lr.W** ; лівої - **A.Lu.Lr.W**

2.1.7. Закінчення головних ліній долонь рук у полях:

права: **A** ___ **B** ___ **C** ___ **D** ___ ліва: **A** ___ **B** ___ **C** ___ **D** ___

2.1.8. Згинальні складки долоні: 4-пальцева; перехідні форми; 3-класичні.

Рис. 2.3. Карта генетичного обстеження

(спільно із зав. кафедри статистики і вищої математики Прикарпатського національного університету к.ф.-м. наук доц. М.М. Осипчуком) програми на персональному комп'ютері "Pentium". Нами проведено дискримінантний, кореляційний та факторний аналізи. Для полегшення статистичної обробки всі якісні характеристики ДГ показників переведено в числові способом нумерації їх значень [327], що проілюстровано табл. 2.4 і 2.5. Цифрове розшифрування якісних ДГ даних відображено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Цифрове розшифрування якісних дерматогліфічних характеристик

Пальцеві малюнки					Закінчення ліній у полях*		Різновиди складок долоні		
A	Lu	Lr	W	Wc	5'	5''	4-пальцеві	перехідні	класичні
1	2	3	4	5	5	5.5	21	22	23

Примітка.* Закінчення ліній в інших полях шифруються їхніми ж номерами.

Вибрані нами 32 дерматогліфічні характеристики також нумерувалися, а інформацію про номер тієї чи іншої ДГ характеристики наведено в табл. 2.5.

Методика дискримінантного аналізу. Допустимо, що є дві вибірки з m -вимірних ($m=32$) сукупностей. Їх можна геометрично подати як дві вибіркові китиці в m -вимірному евклідовому просторі. Спроекуємо їх на таку пряму, щоб відмінність між проєкціями виборок була максимальною (порівнянно з відмінностями між проєкціями на інші прямі). Завдання полягало в тому, щоб знайти напрям, у якому потрібно спроекувати китиці на одновимірний підпростір так, щоб опісля вони віддалились одна від одної настільки, наскільки це можливо відповідно до коливань всередині виборок.

На практиці, коли ми знайдемо такий напрям для проектування, одержимо спосіб для розрізнення виборок із двох сукупностей за допомогою деяких лінійних комбінацій компонентів [346].

Визначення належності вектора даних до однієї з двох сукупностей здійснюється таким чином. Нехай задано деякий вектор даних (x_1, x_2, \dots, x_m) . Знайдемо його проєкцію x на вибрану пряму. Віднесемо даний вектор до тієї сукупності, на якій досягається мінімум (за l) значення: $\delta_l = |x - \bar{z}_l| \cdot \bar{s}_l^{-1}$. Отримані результати наведені в табл. 2.6 і 2.7.

Таблиця 2.5

Нумерація дерматогліфічних характеристик

Назва	ДГ ознаки	№ ознаки
Гребеневий рахунок правої руки		1
Гребеневий рахунок лівої руки		2
Гребеневий рахунок загальний		3
Кут <i>atd</i> правої руки		4
Кут <i>atd</i> лівої руки		5
Малюнок I пальця правої руки		6
Малюнок II пальця правої руки		7
Малюнок III пальця правої руки		8
Малюнок IV пальця правої руки		9
Малюнок V пальця правої руки		10
Малюнок I пальця лівої руки		11
Малюнок II пальця лівої руки		12
Малюнок III пальця лівої руки		13
Малюнок IV пальця лівої руки		14
Малюнок V пальця лівої руки		15
Малюнок у III міжпальцевому проміжку правої руки		16
Малюнок у IV міжпальцевому проміжку правої руки		17
Малюнок у III міжпальцевому проміжку лівої руки		18
Малюнок у IV міжпальцевому проміжку лівої руки		19
Малюнок на гіпотенарі правої руки		20
Малюнок на гіпотенарі лівої руки		21
Малюнок на тенарі правої руки		22
Малюнок на тенарі лівої руки		23
Закінчення лінії А на правій руці		24
Закінчення лінії В на правій руці		25
Закінчення лінії С на правій руці		26
Закінчення лінії Д на правій руці		27
Закінчення лінії А на лівій руці		28
Закінчення лінії В на лівій руці		29
Закінчення лінії С на лівій руці		30
Закінчення лінії Д на лівій руці		31
Згинальна складка долоні		32

Таблиця 2.6

**Коефіцієнти лінійних комбінацій для визначення проекції вектора
спостережень при дискримінантному аналізі**

Чоловіки		Жінки	
здорові – хворі на ГП	здорові – хворі на пародонтоз	здорові – хворі на ГП	здорові – хворі на пародонтоз
0.0009	0.0110	-0.0082	-0.0233
-0.0062	-0.0071	0.0027	0.0488
0.0010	-0.0141	-0.0008	-0.0174
-0.0197	-0.2214	-0.0170	-0.1679
0.0231	-0.0183	-0.0155	-0.0496
-0.0246	0.0502	0.0802	0.1548
0.0028	0.2127	0.1173	0.6297
0.0284	0.1882	0.0502	-0.0345
0.0038	0.0825	0.0077	0.0490
0.0435	-0.3106	0.0062	-0.5094
-0.0144	0.3729	-0.0047	-0.2256
0.0053	-0.1823	0.0342	-0.0608
0.0533	0.0121	-0.0870	-0.0576
-0.0707	-0.0628	0.0007	0.0075
0.1033	-0.3173	-0.0839	0.1765
-0.0536	0.2151	0.0188	0.6245
-0.0075	-0.3957	-0.0635	-0.4956
0.0912	0.5526	0.0659	0.1175
0.0749	-0.0139	-0.1077	-0.4493
0.0186	-0.0597	0.0113	-0.2614
0.0261	0.1623	-0.0200	-0.0202
0.0003	0.0588	0.1757	0.0685
0.0194	0.2484	0.0019	-0.5967
-0.0342	-0.0576	-0.0878	-1.7873
0.0231	0.3283	0.0063	-0.3190
-0.0153	0.0923	0.0507	-0.1030
-0.0023	-0.9677	-0.1752	-0.6440
-0.0413	0.0428	0.0296	0.0866
-0.0843	0.0085	0.0198	0.2633
0.0067	-0.1900	-0.0382	0.0041
0.0805	-0.5314	-0.0336	-0.8210
1.5607	-0.3940	-1.4461	0.0292

Таблиця 2.7

Середні та обернені середньоквадратичні відхилення для визначення відстаней δ_1 і δ_2

	Чоловіки		Жінки	
	здорові (1) – хворі на Г П (2)	здорові (1) – хворі на пародонтоз (2)	здорові (1) – хворі на ГП (2)	здорові (1) – хворі на пародонтоз (2)
\bar{z}_1	34,65721	-30,69406	11,10870	-29,46610
\bar{s}_1^{-1}	8,74227	1,41134	0,00237	0,28095
\bar{z}_2	39,09462	-24,37444	-31,00468	-61,61115
\bar{s}_2^{-1}	0,44278	0,03064	0,00554	0,00075

Примітка. Аналогічні результати одержуються за допомогою стандартних програм статистичної обробки даних (програми „STATISTICA” або „SPSS”).

Для *кореляційного аналізу* ввели дві додаткові характеристики. Перша з них дорівнювала 1, якщо в носія ДГ характеристик був ГП, і – 0, якщо ГП не виявили. Друга характеристика дорівнювала 1 за наявності пародонтозу і 0 – за його відсутності. Це дало можливість оцінити зв'язок між захворюванням (ГП – пародонтоз) та даними ДГ.

Отримані парні коефіцієнти кореляцій між введеними та ДГ ознаками дали змогу стверджувати про слабкий зв'язок між хворобами та кожною з характеристик окремо. Але це не виключило наявності більш тісного зв'язку між хворобами та всіма ДГ характеристиками в сукупності.

Застосовано метод канонічних кореляцій [346] для одержання лінійних комбінацій $c_1X_1 + c_2X_2 + \dots + c_{32}X_{32}$, що мають максимальні коефіцієнти кореляції з наявністю хвороби й отримали коефіцієнти кореляції для кожної хвороби та статі окремо.

Використовуючи *факторний аналіз* ДГ [346] показників, встановлено основні фактори, що визначають мінливість у даній вибірці та ДГ характеристики, які домінують у кожному факторі.

2.3.2. Визначення асоціацій захворювань пародонта з антигенами груп крові систем АВ0 та резус.

Оцінку генетичної схильності до захворювань тканин пародонта проводили на

основі визначення асоціацій груп крові систем АВ0 і резус за рекомендаціями Ф. Фогеля, А. Мотульски, 1989 [364]. Всі асоціації було поділено на чотири групи, які відрізнялися між собою наявністю провідного антигена 0(I), A(II), B(III) чи АВ(IV).

Досліджувалися особи однієї національності – українці в третьому поколінні, з метою виключення відомого в генетиці факту неоднакового розподілу антигенів крові у представників різних народів. Змішування в одну групу осіб різного походження дає викривлену оцінку фенотипових і генетичних частот груп крові серед популяції, що вивчається [170]. Всього обстежено 472 пацієнти, з них: 78 здорових осіб (34 чоловіків і 44 жінок), 353 хворих на ГП (179 чоловіків і 174 жінок) і 42 хворих на пародонтоз (23 чоловіків і 19 жінок).

Для аналізу асоціацій використано стандартний статистичний метод визначення відносної частини ризику (X) виникнення певної хвороби. З цією метою в двох вибірках – хворі особи (хв.) і група здорових (зд.) – порівнювали частоту двох ознак або груп ознак, наприклад, А проти 0 або А+В+А проти 0:
$$X = \frac{A(хв.) \cdot 0(зд.)}{A(зд.) \cdot 0(хв.)}$$
.

Якщо відношення А/0 не відрізняється в обох вибірках, вважали, що асоціація відсутня. Значення X дорівнює 1 у разі відсутності відмінностей між порівнюваними групами осіб. За наявності асоціацій значення X буде більшим або меншим від 1, при цьому ступінь підвищення характеризує величину ризику [44, 270].

2.3.3. Цитологічний метод оцінки функціональної активності геному букальних епітеліоцитів.

Із метою встановлення змін ФСГ у хворих на ГП і пародонтоз та під впливом лікування нами зроблено аналіз інтерфазних ядер соматичних клітин слизової оболонки порожнини рота за методикою К.П. Ганиной [69, 70]. Відомо, що функціональний стан хромосом інтерфазного ядра соматичних клітин людини знаходить своє відображення в характері та ступені конденсації хроматину [122, 303]. Зміна конденсації хроматину відбувається при різних патологічних станах і відображає регуляцію роботи генів на рівні хромосом або їх ділянок [70]. Їх реєстрація є об'єктивною характеристикою ФСГ клітин людини, вивчення якого дає змогу оцінювати загальний стан організму. Об'єктом

дослідження були епітеліальні клітини слизової оболонки рота, оскільки їх оцінюють як своєрідний „найтонший індикатор” прояву ознак соматичних захворювань людини і загального стану здоров'я [42].

За даними каріограм вивчали активність ФСГ хворих на ГП і пародонтоз та здорових осіб. Об'єктом дослідження слугували ядра букальних епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота. Матеріал забирали шпателем (не раніше ніж через 2-3 години після вживання їжі та чищення зубів) швидким, ковзким рухом по середній лінії щоки. Глибина зішкрібу дозволяла отримати клітини середнього шару епітелію, які мають великі ядра та ядерця, насичені РНК. Мазок обережно наносили на чисте знежирене предметне скло і фіксували 96° спиртом упродовж 5-10 хвилин.

ДНК виявляли, використовуючи реакцію Фьольгена в модифікації Л.С. Ковальчук і співавт. [157]. Для ідентифікації ядерця препарати фарбували ацетоорсеїном чи метиленовим синім і вивчали за допомогою оптико-електронного комплексу „Метаскан-2”. У кожному препараті досліджували по 100 інтерфазних ядер із наступною оцінкою їх структурних характеристик, а саме:

- ЕХ – показник ядер із перевагою еухроматину;
- ІХ – індекс хроматизації – відношення кількості ядер з еухроматином до такої з гетерохроматином ;
- НІ – нуклеолярний (ядерцевий) індекс – співвідношення клітин з ядерцями до загальної кількості клітин – за методикою П.В. Челидзе и О.В. Зацепиной [385];
- СХ – індекс статевого хроматину – кількість клітин із гетеропікнотичною Х-хромосоною ;
- МЗЯ – індекс морфологічно змінених ядер – відношення морфологічно змінених ядер до всіх вивчених у препараті в перерахунку на 100 ядер – за методикою В.Д. Дышлогого [112].

Загальний рівень альтерації СОПР оцінювали за формулою інтегрального показника ФСГ: $\frac{НЯ \cdot НІ}{МЗЯ \cdot СХ} \cdot ІХ$, де НЯ – нормальні ядра.

Всього було обстежено 322 особи – 183 чоловіків та 139 жінок, серед них – 228 хворих на ГП (133 чоловіків і 95 жінок), 38 хворих на пародонтоз (22 чоловіків і 16

жінок) і 56 здорових (по 28 чоловік і жінок). Розподіл хворих на ГП, залежно від статі, перебігу і ступеня важкості хвороби, відображений в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

**Розподіл обстежених хворих на ГП для цитогенетичного дослідження
букальних епітеліоцитів**

Хворі на ГП чоловіки, n=133		
ступені важкості	хронічний перебіг	загострений перебіг
початковий	23	20
I	21	31
II	9	9
III	10	10
Хворі на ГП жінки, n=95		
ступені важкості	хронічний перебіг	загострений перебіг
початковий	14	12
I	9	23
II	9	10
III	9	9

Різниця в кількості обстежених осіб між чоловіками і жінками пояснюється тим, що у всіх жінок зішкріб забирався в один період оваріально-менструального циклу в діапазоні трьох днів [171].

2.4. Біохімічні методи дослідження при захворюваннях тканин пародонта

Із метою дослідження фенотипових проявів хвороб пародонта та встановлення деяких механізмів їх розвитку нами здійснено біохімічні дослідження крові і ротової рідини хворих на ГП і пародонтоз та здорових (337 осіб). Вони виконані на базі кафедри біологічної хімії ІФДМУ (зав. – д. мед. н., проф. Г.М. Ерстенюк) за консультативною допомогою професора цієї кафедри – д. мед. н. А.О. Клименка. Показники ендогенної інтоксикації вивчалися в міжкафедральній науково-практичній імуноферментній лабораторії ІФДМУ (зав. – к. мед. н., доц. І.В. Гресько).

Для визначення мікроелементного обміну у хворих на ГП і пародонтоз досліджували вміст макро- та МЕ у цільній крові та ротовій рідині пацієнтів. Як критерій

оцінки гомеостазу організму при захворюваннях тканин пародонта встановлювали активність різних ферментів сироватки крові та ротової рідини хворих. Роль прооксидантно-антиоксидантних процесів у розвитку ГП і пародонтозу вивчали за станом ПОЛ та активністю антиоксидантних ферментів. Рівень ендогенної інтоксикації у хворих на ГП виявляли за вмістом СМП у сироватці крові та ротовій рідині.

2.4.1. Визначення вмісту біометалів у цільній крові та ротовій рідині хворих.

Вміст біометалів *кальцію, заліза, міді, цинку і марганцю* досліджували на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК, виготовленому АО „Селмі” (м. Суми) в 1995 р., за стандартною методикою, описаною в заводській інструкції з експлуатації. Прилад сертифіковано центром стандартизації, метрології та сертифікації м. Івано-Франківська 28.11.2001 р. Для встановлення концентрації вказаних біометалів проводили забір біологічних рідин (крові та ротової рідини), які готували до визначення за методикою Г.О. Бабенка, 1968; 1999 [13, 14].

2.4.2. Методи визначення активності ферментів у сироватці крові.

Кількісне визначення *каталази* у сироватці крові здійснювали за методикою А.Н. Баха і С.В. Зубкової [14].

Показник насиченості *трансферину залізом (ТФ)* та активність *церулоплазміну (ЦП)* у сироватці крові визначали за методикою Г.О. Бабенка, 1968; 1999 [13, 14].

Активність *лактатдегідрогенази (ЛДГ)* у сироватці крові вивчали з використанням стандартних наборів біотестів та методики фірми Lachema (Чехія).

Активність *фосфатаз* у сироватці крові визначали за методом гідролізу динатрійфенілфосфату: *лужної – (ЛФ)* із використанням наборів BIO-Ld-TEST (Lachema., Чехія), а *кислої (КФ)* – наборів реактивів фірми „Simko Ltd” (Львів).

2.4.3. Методи оцінки стану пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у сироватці крові.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові *дієнових кон'югатів (ДК) і тіобарбітуровоких активних (ТБК-активних) продуктів*, які визначали

спектрофотометричним методом. Для визначення рівня *ДК* використовували спрощену методику В.Б. Гаврилова и соавт., 1988 [67]. Інтенсивність утворення *ТБК-активних продуктів* аналізували за тестом із 2-тіобарбітуровою кислотою [165].

Стан антиоксидантної системи визначали за активністю в сироватці крові металовмісних ферментів-антиоксидантів *каталази, ЦП і ТФ* (методики дослідження описані в підрозд. 2.4.2).

2.4.4. Методика дослідження рівня середньомолекулярних пептидів у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП.

Для кількісної оцінки *середньомолекулярних пептидів (СМП)* використовували показник абсорбції за різної довжини хвилі за методикою Н.И. Габриэляна и В.И. Липатовой, 1984 [66]. Детекцію фракцій здійснювали в ультрафіолетовому світлі при довжині хвилі 254 нм (СМП₂₅₄ – нуклеотидні залишки) і 280 нм (СМП₂₈₀ – пептидні залишки).

2.5. Визначення цитокінового профілю сироватки крові та ротової рідини у хворих на ГП

Для встановлення участі цитокінів у патогенезі ГП досліджували цитокіновий профіль крові та ротової рідини у 64 хворих і здорових у міжкафедральній науково-практичній імуноферментній лабораторії ІФДМУ (зав. – к. мед. н., доц. І.В. Гресько).

Вміст цитокінів ФНП α , ІФН γ , ІЛ-12 та ІЛ-4 досліджували імуноферментним методом за реактивами і методиками фірми-виробника („Diameb”, Франція).

2.6. Комплексне лікування хворих на ГП

Для лікування відбирали соматично здорових пацієнтів без тяжких патологій прикусу і значної травматичної оклюзії за умови збереження і функціонування не менше 22-24 зубів, без металевих включень у порожнині рота та супутніх захворювань слизової оболонки порожнини рота. Хворих на ГП було поділено на дві групи: до основної групи

(I, групи спостереження) ввійшли пацієнти, у комплексному лікуванні яких, крім базової терапії, використовували розроблений нами спосіб лікування із застосуванням спіруліни; до контрольної групи (II, групи порівняння) – хворі, яким застосовували лише базову терапію і використовували препарат „Мульти-табс” (рис. 2.4.).

Усіх хворих перед початком лікування обстежено за допомогою клінічних, рентгенологічних, лабораторних, генетичних, біохімічних та імуноферментних методів. Встановлювали діагноз і здійснювали базову терапію, яка включала дві фази: початкового і медикаментозного лікування. На етапі початкового лікування навчали правилам догляду за порожниною рота із неодноразовим контролем та використанням засобів індикації зубних відкладень. Далі застосовували професійну гігієну. Після антисептичної обробки порожнини рота та ясен під аплікаційним або інфільтраційним знеболенням розчинами анестетиків ретельно видаляли над’- і під’ясенні зубні відкладення. Механічне видалення зубних відкладень поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату „Piezodent”. Процедура скейлінгу закінчували старанним шліфуванням і поліруванням пришийкових ділянок та контактних поверхонь із наступною їх обробкою фтористими препаратами [100].

Приступаючи до фази медикаментозного лікування, виявляли і ретельно усували місцеві подразнюючі фактори, зокрема нависаючі краї пломб. При глибині ПК 4-5 мм (ГП II ступеня розвитку) за умов відсутності явищ загострення патологічного процесу здійснювали кюретаж [100]. Після кюретажу ПК заповнювали сумішшю препаратів відповідно до обраного способу лікування, фіксуючи їх твердіючою пов’язкою. За наявності пародонтальних абсцесів здійснювали гінгівотомію з наступним кюретажем [100, 125]. Для усунення травматичної оклюзії та з метою вирівнювання оклюзійних поверхонь виявляли передчасні контакти і здійснювали вибіркоче пришліфовування зубів [100].

Для лікування відбирали хворих, які не потребували об’ємного втручання. За показаннями здійснювали тимчасове шинування, яке передувало терапевтичному лікуванню. При потребі тимчасові шини замінювалися на постійні.

Оскільки лікування ГП вимагає етапності, постійності і контролю, кожні 6 місяців після лікування здійснювали підтримуючу терапію [207]. Вона полягала в тому, що

повторно призначали початкове лікування в об'ємі, необхідному кожному конкретному пацієнтові, і за необхідності – курс місцевого медикаментозного лікування. Усім хворим через рік призначали повторно курс препаратів усередину, а у разі ГП II ступеня важкості – ще й місцеву підтримуючу терапію.

Розроблений нами спосіб терапії ГП, який застосовували у хворих основної групи (I, група спостереження) полягав у використанні в комплексному лікуванні препарату „Спіруліна”, ентеросорбенту „Силлард П” та антисептика хлоргексидину біглюконату.

Біологічно активний вітамінно-мікроелементний природний препарат „Спіруліна” використовувався для загального і місцевого лікування ГП. Препарат „Спіруліна” – 100% мікроводорость *Spirulina platensis*, у зв'язку з чим унеможлиблюється побічна дія, як при прийомі хімічних препаратів, та немає ніяких протипоказань до застосування. Спіруліна містить ряд біопротекторів, біокоректорів та біостимуляторів системної дії, які в такій кількості і в такому збалансованому складі не зустрічаються ні в одному препараті натурального походження [29]. У спіруліні сконцентровані в оптимальних співвідношеннях найважливіші вітаміни (в тому числі антиоксиданти) – А, В₁, В₂, В₃, В₆, РР, біотин, фолієва кислота, інозитол, пантотенат, С і Е, 28 амінокислот (у тому числі 8 незамінних: ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, треонін, триптофан, валін), понад 11 ненасичених жирних кислот, а також велика кількість макро- і мікроелементів, а саме: натрій, калій, кальцій, магній, хлор, фосфор, залізо, цинк, мідь, йод, селен та інші корисні речовини: ізопреноїди, ферменти, індольні і фенольні сполуки тощо [29]. Крім того, місцево застосовувалася композиція зі спіруліни та ентеросорбенту „Силлард П” (який додає суміші десорбційної, детоксикаційної дії і пролонгує дію спіруліни) та антисептик – 0,05% розчин хлоргексидину біглюконату.

У комплексному лікуванні ГП спіруліна застосована нами вперше (деклараційний патент України на винахід № 47692 від 15.07.2002). Препарат випускає ВАТ „ХФЗ „Червона зірка”, м. Харків (реєстраційне посвідчення Р.06.00/01891) у вигляді гранул.

Для загального лікування хворих основної групи (223 осіб) призначали прийом препарату „Спіруліна” всередину по 1,0 г 3 рази на добу після їжі; курс лікування склав 4 тижні. Для місцевого застосування *ex tempore* готували пасту таким чином: на скляній пластинці замішували гранули спіруліни та порошок ентеросорбенту „Силлард П”, взяті

в рівних кількостях, із 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату до утворення суміші гелеподібної консистенції (тобто здійснювалася проста іммобілізація), яка легко вводиться в ПК та добре утримується на яснах при аплікації. Пасту накладали на 20-25 хв., курс лікування склав 6 - 8 процедур, які здійснювали через 1-2 дні.

Для лікування 108 хворих контрольної групи (II, група порівняння) у комплексній терапії для загального лікування призначали препарат „Мульти-табс”, а для місцевого – використовували іммобілізований на ентеросорбенті „Силлард П” 0,05% розчин хлоргексидину біглюконату. Курс загальної і місцевої терапії за тривалістю був таким же, як у хворих основної групи.

Оцінку ефективності лікування здійснювали порівняльним аналізом клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імуноферментних показників до і після лікування та у віддаленні терміни – через 6, 12 і 24 місяці.

2.7. Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Матеріал обробляли методами описової статистики, а також застосовували метод аналізу відмінності з використанням t-критерію Ст'юдента. Застосовували кластерний, дискримінантний, кореляційний (використовували коефіцієнти кореляції Пірсона і Спірмена) та факторний аналізи. При обробці даних використовували пакет „STATISTICA 6.0”. Результати вважали вірогідними в тому випадку, коли коефіцієнт достовірності p був меншим або дорівнював 0,05 [187].

Матеріали розділу висвітлені у публікаціях [104, 105].

РОЗДІЛ 3

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРА У ВИНИКНЕННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ДИСТРОФІЧНО-ЗАПАЛЬНИХ І ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА

3.1. Оцінка спадкової схильності до захворювань тканин пародонта за результатами вивчення дерматогліфічних характеристик

Багато дослідників вказують, що розвиток хвороб пародонта зумовлений спадковою схильністю, проте роль генетичних чинників у виникненні ГП і пародонтозу до кінця не з'ясовано. З метою оцінки спадкової схильності до цих хвороб пародонта застосували дерматогліфічний метод. Враховуючи те, що формування ДГ показників пов'язано з диференціацією та морфогенезом інших органів і систем в ембріональному розвитку, аналіз дерматогліфіки є об'єктивним критерієм оцінки генетичної схильності до різних хвороб, що послужило вибором його для застосування у пародонтології.

3.1.1. Дискримінантний аналіз дерматогліфічних показників у хворих на ГП і пародонтоз.

Для визначення генетичної схильності до ГП і пародонтозу нами було виділено і піддано аналізу 32 ДГ показники (із 58 можливих), які були найбільш інформативними в обстеженому нами контингенті людей. Після математичних обрахунків цих характеристик їх було поділено на кількісні – $X_1 - X_5$ (гребеневі рахунки на кожному пальці, сумарні для правої і лівої рук, та загальний для обох рук, а також долонні кути) та якісні – $X_6 - X_{32}$ (малюнки на пальцях, у міжпальцевих проміжках і на тенарі та гіпотенарі, закінчення чотирьох долонних ліній, згинальні складки долонь). Для статистичної обробки даних усі якісні ДГ характеристики було переведено в кількісні шляхом нумерації (див. табл. 2.5) [328].

Отримані дві дослідні вибірки із 32-вимірних сукупностей подавали як дві вибіркові китиці у 32-вимірному евклідовому просторі. Проектували вибіркові китиці на одновимірний простір так, щоб вони стали віддаленими одна від одної настільки,

наскільки це можливо відповідно до коливань у середині вибірок.

У результаті дискримінантного аналізу отримано такі напрями в багатовимірному просторі ДГ характеристик, у яких найбільше розрізняються кожні дві вибірки: здорові – ГП і здорові – пародонтоз (див. табл. 2.6). Отримані нами коефіцієнти на практиці можна використати таким чином: після одержання від обстежуваної людини 32 ДГ характеристик кожна з них множиться на відповідні числа з наведеної таблиці. Отримані добутки додаються, після цього одержуємо показник, що характеризує дані окремого обстеженого індивідууму. Встановивши за формулою $\delta_1 = |x - \bar{z}_1| \cdot \bar{s}_1^{-1}$ та даними таблиці 2.7 відстані (дельта 1 і дельта 2) отриманого показника до таких же показників, що характеризують хворобу (порівняно зі здоровими), виберемо меншу з них. Належність досліджуваної особи до тієї чи іншої вибірки визначає менше числове значення дельти. Це дає змогу визначити спадкову схильність людини до ГП чи пародонтозу.

Перевірка належності обстежених осіб до відповідних вибірок (яку було здійснено на підставі клінічних досліджень) довела, що у першому випадку (здорові – ГП) правильність занесення чоловіків у відповідні групи склала 96,4% (за критерієм здорових) та 92,4% (за критерієм ГП), а у жінок відповідно 100% і 97,4%. У випадку дослідження „здорові – пародонтоз” правильність зарахування у відповідні групи складала: у здорових чоловіків – 78,4%, у жінок – 67,4%, а у хворих на пародонтоз – відповідно 82,4% та 97,1%. Такий збіг клінічної діагностики з даними, отриманими на основі ДГ, свідчить про високу надійність ДГ методу, особливо для діагностики пародонтозу. Завдяки цьому, керуючись аналізом ДГ ознак, можна диференціювати хвороби пародонта.

Отже, на підставі дискримінантного аналізу ДГ показників нами розроблено методику доклінічної діагностики захворювань тканин пародонта – ГП і пародонтозу.

3.1.2. Кореляційний аналіз ДГ показників у хворих на ГП і пародонтоз.

Із метою встановлення найбільш інформативних взаємозв'язків між показниками генетичного та клінічних обстежень у хворих на ГП і пародонтоз нами проведено кореляційний аналіз за парними коефіцієнтами кореляцій кожної із 32 ДГ характеристик у групах здорових і хворих чоловіків і жінок. Виявлено різну кількість сильних, середніх

і слабких кореляцій у трьох групах обстежених.

У здорових чоловіків ідентифіковано 8 сильних кореляційних зв'язків, у групі хворих на ГП – 5, а на пародонтоз – 14. У жіночій вибірці група здорових мала 7 сильних кореляцій, група хворих на ГП – 4, а на пародонтоз – 22 зв'язки (рис. 3.1).

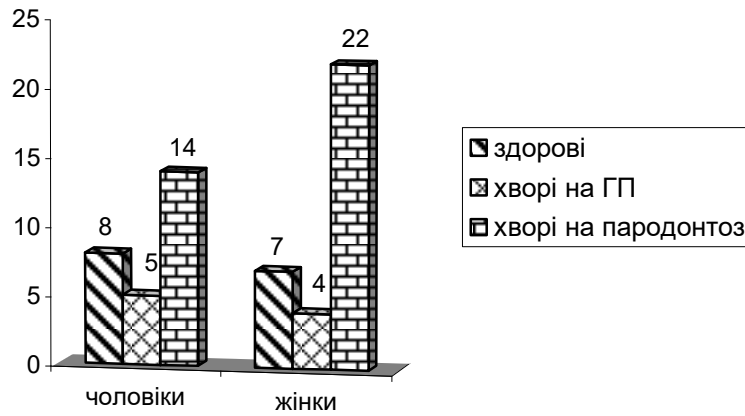


Рис. 3.1. Кількість сильних кореляційних взаємозв'язків між ДГ показниками у здорових, хворих на ГП і пародонтоз

Взаємозв'язки середньої сили у чоловіків зустрічалися в кількості 93 у здорових, 68 – у групі хворих на ГП і 94 – у хворих на пародонтоз. У жіночій вибірці ці кореляції були розподілені таким чином: 110 – у здорових, 77 – у хворих на ГП і 176 – у хворих на пародонтоз. Загалом сильні і середні зв'язки у здорових, хворих на ГП і пародонтоз чоловіків склали відповідно: 101, 73 і 108, а у жінок – 100, 81 і 198 кореляцій.

Таким чином, отримання такої значної кількості сильних і середніх кореляційних зв'язків (особливо у хворих на пародонтоз) вказує на великий вплив спадкового чинника на виникнення і розвиток хвороб пародонта, передовсім пародонтозу в жінок.

Для більшої ілюстративності сильні кореляційні зв'язки відображені на рисунках. Так, у здорових чоловіків тісні кореляції встановлено між гребневими рахунками на окремих руках між собою і загальним гребневим рахунком, між кутами atd та мапюнками на IV-тих пальцях обох рук, між закінченнями головних ліній В і Д та закінченням лінії С у відповідних полях на обох руках (рис. 3.2, а).

Виявлені у хворих на ГП 5 сильних кореляцій об'єднували такі показники: гребневий рахунок на кожній руці та загальний, кути atd та закінчення головних ліній В і Д на правиці.

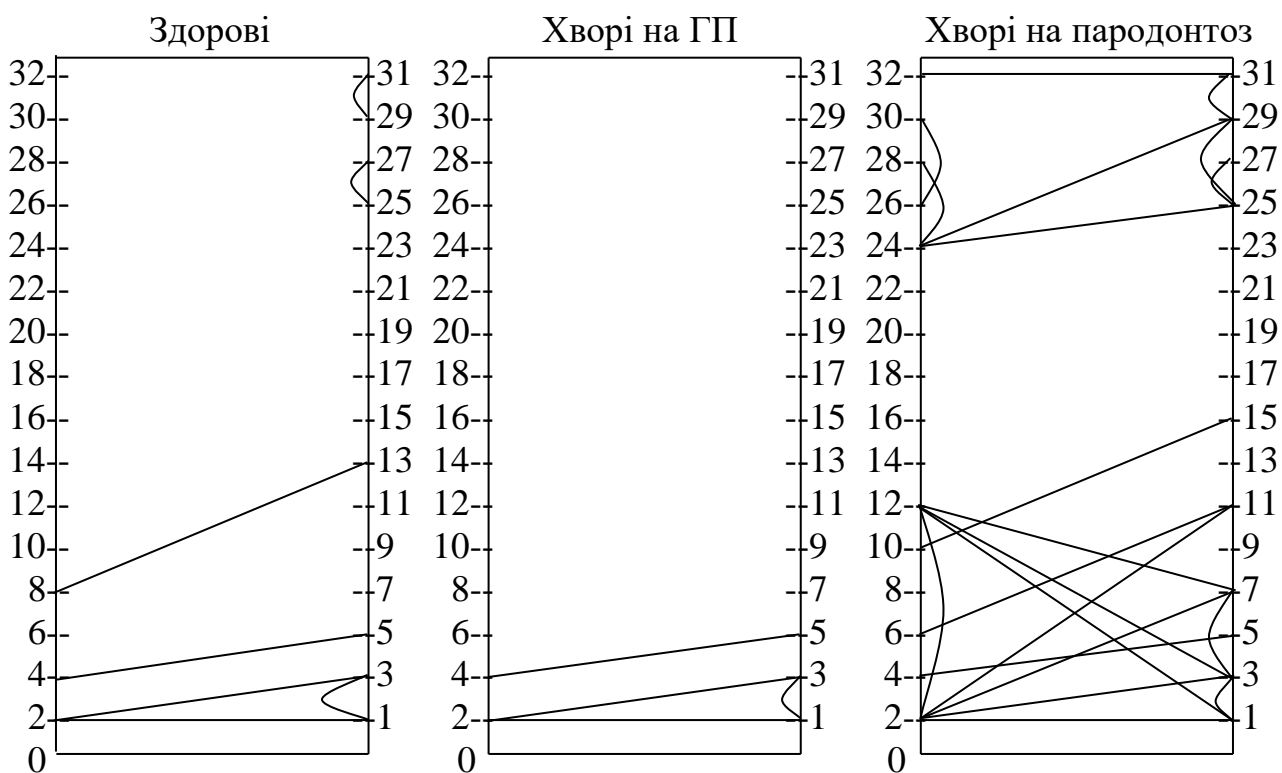
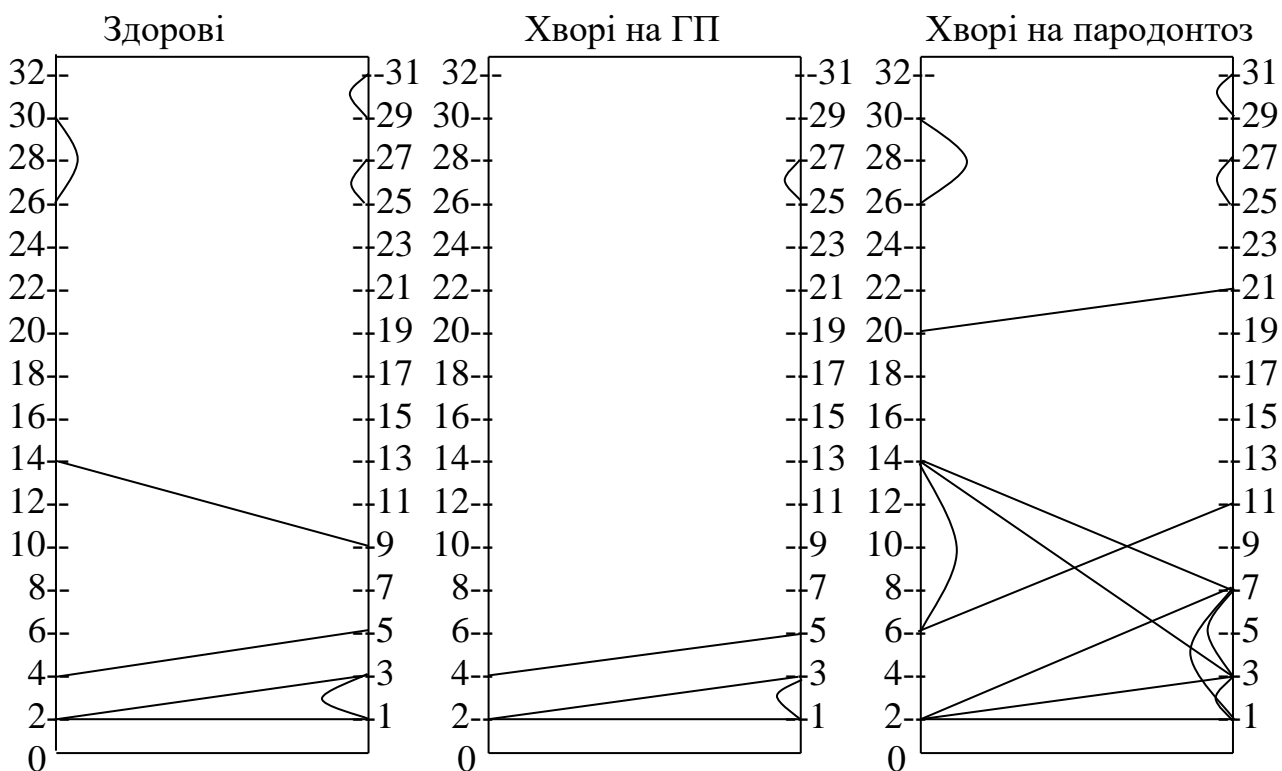


Рис. 3.2. Тісні кореляційні зв'язки між ДГ характеристиками у чоловіків (а) і жінок (б).

Примітка. Номери 1–32 відповідають номерам ДГ показників (див. табл. 2.5).

У хворих на пародонтоз тісні взаємозв'язки було встановлено між значно більшою кількістю показників, які включали кореляції між: гребневим рахунком на окремих руках між собою і загальним; гребневими рахунками і малюнком на II пальці правої руки; гребневим рахунком лівої руки, загальним гребневим рахунком і малюнком на II пальці правої руки; загальним гребневим рахунком і малюнком на IV пальці лівої руки; малюнком на I пальці правої та I і IV пальцями лівої рук; малюнками на II пальці правих і IV пальці лівих; малюнками на гіпотенарах обох рук; закінченнями ліній В і Д на обох руках та закінченням лінії С на обох руках.

При аналізі кореляцій у здорових жінок виявлено 7 тісних зв'язків – між: гребневими рахунками на обох руках між собою і загальним; кутами atd обох рук; малюнками на III пальцях обох рук; закінченнями головних ліній В і Д на обох руках (рис. 3.2, б). У жінок, хворих на ГП, 4 сильні кореляції об'єднали гребневі рахунки на обох руках між собою та і загальним рахунком, між кутами atd на обох руках.

І в чоловіків, і в жінок найбільшу кількість кореляцій (22) було ідентифіковано у хворих на пародонтоз. Це були зв'язки між такими показниками: гребневими рахунками на окремих руках між собою і загальним; гребневим рахунком обох рук і малюнком на II пальці лівої руки; гребневим рахунком лівої руки і малюнком на II пальці правих та на I пальці лівих; загальним гребневим рахунком і малюнком на II пальці обох рук; кутами atd; малюнками на I, II та V пальцях обох рук; закінченнями ліній А, В і С та В і Д на обох руках; закінченнями ліній А і В на правій руці; закінченнями ліній А на правій та лінії В на лівій руці; закінченням лінії В на правих та лінії А на лівих та закінченням лінії Д на правій руці і згинальними складками долоні. Як свідчать наведені дані, серед обстежених груп число тісних кореляцій переважало у хворих на пародонтоз чоловіків і жінок.

Крім того, проведено аналіз зв'язку між наявністю хвороби (ГП, пародонтоз) та ДГ характеристиками (рис. 3.3). Застосований метод канонічних кореляцій дозволив виявити сильний зв'язок цих характеристик із захворюванням на пародонтоз ($r > 0,99$ у чоловіків і $r > 0,97$ у жінок) та середній зв'язок їх із захворюванням на ГП ($r > 0,39$ у чоловіків і $r > 0,34$ у жінок).

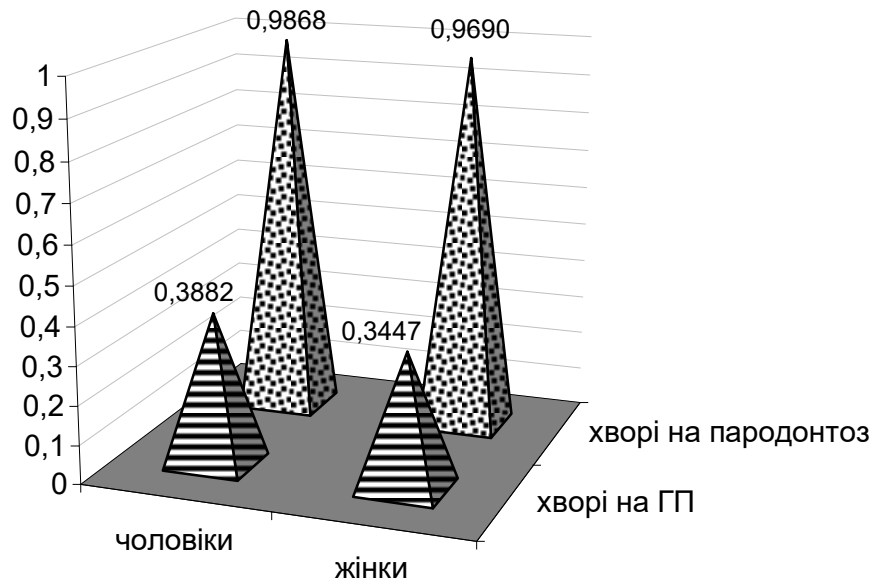


Рис. 3.3. Канонічні коефіцієнти кореляцій

Таким чином, кореляційний аналіз довів, що пародонтоз детермінується із визначеною генетичною конституцією людини, а отже, належить до захворювань, у виникненні яких спадковий чинник є провідним. Формування і розвиток ГП також залежить від спадкового чинника, до якого, очевидно, додаються і середовищні фактори.

3.1.3. Факторний аналіз дерматогліфічних показників у хворих на ГП і пародонтоз.

Індивідуальна мінливість та генетичний поліморфізм ДГ показників спонукав нас застосувати такий метод статистичного аналізу, як факторний, який є сукупністю методів, призначених для математичного аналізу взаємовідношень між змінними або об'єктами [347]. Основною метою факторного аналізу було виділення з великої кількості визначених ДГ характеристик кількох гіпотетичних показників, названих факторами, які зберігають всю наявну інформацію про об'єкт. У результаті цього у них міститься приблизно така ж інформація, що й у значно більшому числі вихідних спостережень.

При факторизації кореляційних матриць ДГ ознак кожного обстеженого пацієнта встановлено, що для групи здорових чоловіків були характерними 9 факторів, які склали 91,25% інформації в загальній дисперсії вибірки; для осіб, хворих на ГП, ці показники склали відповідно 11 факторів і 91,16%, хворих на пародонтоз – відповідно 8 факторів і 90,94% інформації. Для жінок зі здоровим пародонтом характерними були 8 факторів, які

складали 90,91% інформації, у хворих на ГП відповідно – 12 факторів і 90,54%, а у хворих на пародонтоз – 9 факторів і 91,39% інформації.

Для спрощення аналізу ДГ показників для кожної сукупності нами виділено лише по три головних фактори. Розподіл їх у чоловіків відображено на рис. 3.4.

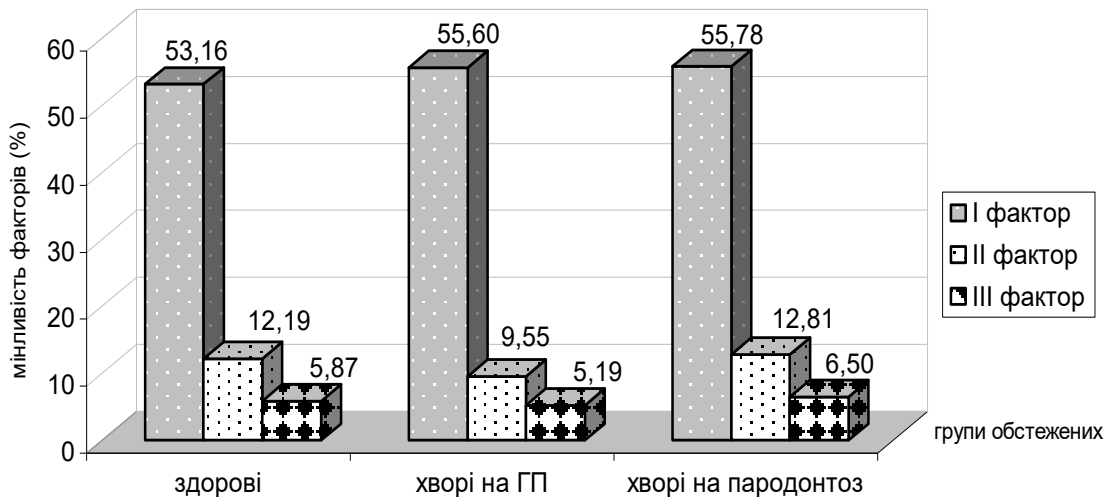


Рис. 3.4. Внесок головних факторів у загальну дисперсію вибірки кожної групи: здорових, хворих на ГП і пародонтоз чоловіків

Аналізуючи отримані дані, можемо констатувати, що спільним для всіх обстежених було те, що сумарний внесок головних факторів у загальну дисперсію вибірки склав 71,22% у здорових чоловіків, 70,34% – у хворих на ГП і 75,09% – у хворих на пародонтоз. У всіх досліджуваних чоловіків перший фактор включав найбільший відсоток ДГ показників (53,16% – у здорових; 55,60% – за ГП і 55,58% – за пародонтозу) і не відрізнявся у хворих різних груп. Відмінним було те, що другий фактор у хворих на ГП чоловіків порівняно з групами здорових і хворих на пародонтоз включав лише 9,55% показників (за ГП – 12,19%; за пародонтозу – 12,81%). Дані у хворих на пародонтоз чоловіків відрізнялися від даних здорових і хворих на ГП тим, що у разі пародонтозу третій фактор включав найбільше показників – 6,50% (водночас у здорових – 5,87%, а за ГП – 5,19%).

У жінок розподіл головних факторів (рис. 3.5) відрізнявся від такого у чоловіків. На відміну від чоловіків, відсоток головних факторів у загальній дисперсії вибірки у жінок відрізнявся: найбільшим він був у здорових (75,31%), найменшим – у хворих на

ГП (67,69%), середнім – у хворих на пародонтоз (69,81%).

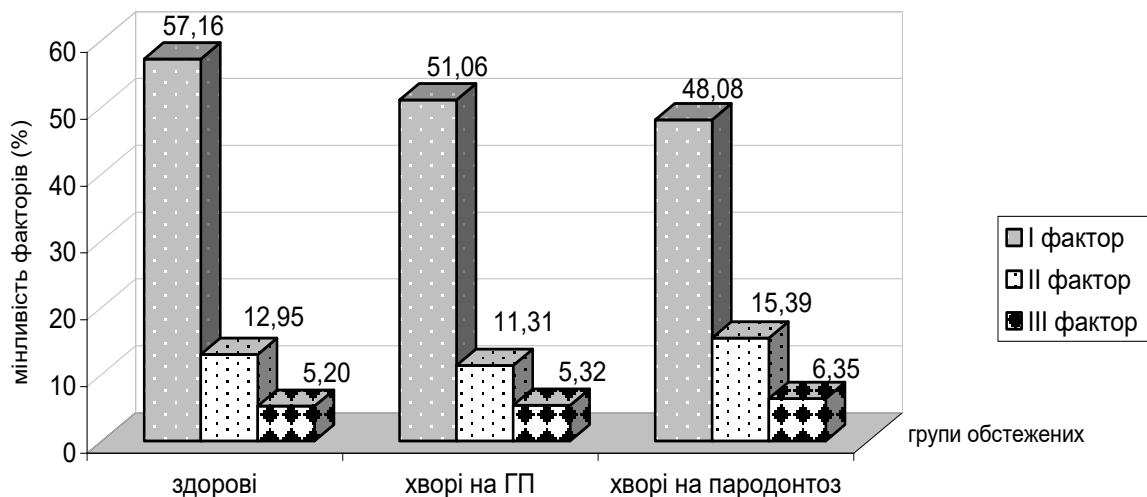


Рис. 3.5. Внесок головних факторів у загальну дисперсію вибірки кожної групи: здорових, хворих на ГП і пародонтоз жінок

При цьому відсоток першого фактора у жінок різних груп також був різним, і, подібно до сумарного відсотка всіх трьох головних факторів, найбільшим був у здорових (57,16%), найменшим – у хворих на пародонтоз (48,08%) і середнім – при ГП (51,06%). Внесок другого фактора у жінок найбільшим був у разі пародонтозу (15,39%), найменшим – у разі ГП (11,31%) і середнім – у здорових (12,95%). Третій фактор включав найбільше ДГ показників у жінок, хворих на пародонтоз (6,35%), і приблизно однакову кількість у здорових (5,20%) і хворих на ГП (5,32%).

Детальний аналіз складників кожного з трьох факторів, мотивацію їхньої назви у здорових і хворих на ГП і пародонтоз викладено в нашій роботі [243]. Факторизація кореляційних матриць ДГ ознак виявила їх особливості залежно від захворювання і статі обстежених нами осіб. Відмінності отриманих результатів були достатньо вираженими і при порівнянні груп здорових із групами хворих, і при порівнянні груп хворих між собою.

Аналіз ДГ показників перших факторів усіх трьох виборок у чоловіків виявив, що у здорових (на відміну від груп хворих) відсутня лінія С на обох долонях. Водночас у хворих на ГП і пародонтоз відсутні малюнки в міжпальцевих проміжках на лівій руці. Якщо у здорових наявні малюнки на тенарі обох рук, то у хворих на ГП – лише на лівій, а у разі пародонтозу вони відсутні.

Розглядаючи ДГ ознаки перших факторів у обстежених жінок усіх груп, ми відзначили, що на відміну від здорових, де наявні всі долонні лінії на обох руках, у разі ГП на лівій руці відсутня лінія В, а за наявності пародонтозу на обох руках – лінія С. У хворих на ГП найбільш інформативними компонентами першого фактора також були: наявність малюнка в ІІІ міжпальцевому проміжку правої руки і відсутність його на тенарі лівої руки. До комплексу відмінних від груп здорових і хворих на ГП показників першого фактора у разі пародонтозу входили: наявність кореляцій між малюнками на ІІІ пальці і гіпотенарі лівої руки і відсутність їх зі згинальними складками обох долонь.

Вивчення особливостей другого фактора у хворих на ГП чоловіків засвідчує, що діагностичною ознакою даного захворювання може бути наявність малюнка Lr на ІІ пальці лівої руки. У випадку пародонтозу виявлено наступні критерії обтяженої спадковості: кореляції малюнків на І пальці лівої і ІІІ пальці правої рук.

Аналізуючи показники другого фактора у жінок, хворих на ГП, встановили, що, на відміну від здорових пацієнток, його формує наявність малюнка на ІІ пальці лівої і відсутність малюнка на ІІІ пальці правої рук. У хворих на пародонтоз до складових даного фактора не належав малюнок на ІІІ пальці лівої руки. Всі інші малюнки пальців рук були ідентичними з такими у хворих на ГП.

Найбільше відрізнялися ДГ характеристики в осіб чоловічої статі групи здорових від таких при ГП і пародонтозі за ознаками третього фактора. Це проявлялось тим, що у здорових чоловіків наявні лінії С на обох долонях, перевага малюнка Lu на V пальці правої і в ІV міжпальцевому проміжку лівої рук, а в групах хворих визначалися лише малюнки на гіпотенарі обох рук.

Дія третього фактора у жінок, хворих на ГП, була обмежена лише двома показниками (малюнками в ІІІ і ІV міжпальцевих проміжках). Це найбільш асиметричний фактор, тому його характеристики можуть використовуватись як додаткові критерії спадкової схильності до ГП. У хворих на пародонтоз тісні кореляції ідентифіковано між малюнками на гіпотенарі і головною лінією С на правій руці та між цією лінією і малюнком у ІІІ міжпальцевому проміжку на лівій руці. Отже, дія третього фактора є найбільш специфічною для діагностики захворювань пародонта у жінок.

Крім вищеописаних ДГ показників, важливими генетичними маркерами ГП і

пародонтозу були частота і розподіл пальцевих малюнків. Установлено різке збільшення кількості папілярних ліній на обох руках у хворих на ГП (особливо у жінок) порівняно з групою здорових і зменшення цих ДГ ознак у хворих на пародонтоз на відміну від цих показників у хворих на ГП, і у здорових (особливо у жінок).

Найбільш інформативними для груп здорових виявилися: малюнок Lu на III і V пальцях і малюнок W на IV пальцях обох рук у жінок та малюнок Lu на III, IV і V пальцях обох рук і I пальці лівої руки у чоловіків. Для хворих на ГП жінок характерні: малюнок Lr на II пальцях та перевага малюнка W на IV пальцях обох рук.

У чоловіків, хворих на ГП, частота Lr на II пальцях у 1,6 разів менша, ніж у жінок, однак сумарний показник частоти даного малюнка за ГП переважав значення здорових у 10 разів на правій і у 18 разів на лівій руках. Разом із показниками факторів, які характеризують ГП у чоловіків, його можна трактувати як маркер спадкової схильності.

У хворих на пародонтоз жінок у 1,4 раза зменшувалася частота малюнка Lu, у 3,16 раза – Lr на обох руках порівняно зі здоровими. У чоловіків, хворих на пародонтоз, зменшувалася частота малюнка A на лівій (у 1,6 раза) та Lu на правій (у 1,27 раза) руках. Зміни кількості складного малюнка W і у чоловіків, і у жінок були незначними.

Отже, для більш повного відображення ДГ ознак у системі генетичної детермінованості до захворювань тканин пародонта необхідно враховувати статеві особливості. При аналізі деяких показників не виявлялося статевого диморфізму, але при розгляді всіх ДГ характеристик відмінності між статтю в групах з однією нозологією простежувались чітко. У здорових осіб чоловічої статі в сукупності ознак першого фактора відсутня лінія C на обох руках, а у жінок – малюнок у III міжпальцевому проміжку лівої руки. Другий фактор у чоловіків включав чотири показники, а у жінок – сім, у тому числі: малюнок на III пальці правої та на I і V пальцях лівої рук. При аналізі показників третього фактора у жінок встановлено відсутність лінії C на обох долонях і наявність малюнків у III міжпальцевих проміжках обох рук та на гіпотенарі правої.

Аналіз кореляційних матриць, зокрема факторний аналіз, дозволив виявити найбільш інформативні ДГ ознаки при захворюваннях тканин пародонта (табл. 3.1).

На підставі здійснених математичних досліджень можна зробити висновок, що при складанні прогнозу розвитку хвороб пародонта необхідно враховувати сукупність не

менше п'яти інформативних ДГ показників.

Висновок. Таким чином, статистичні дослідження ДГ характеристик дали змогу розробити метод доклінічної діагностики ГП і пародонтозу (дискримінантний аналіз) і встановити наявність сильного зв'язку між ДГ характеристиками та захворюванням на пародонтоз і середнього зв'язку між ДГ характеристиками та захворюванням на ГП (кореляційний аналіз). Тісний зв'язок „ДГ – пародонтоз” ($r > 0,9$) засвідчує, що у виникненні пародонтозу спадковий чинник відіграє провідну роль, а середній зв'язок „ДГ – ГП” ($r > 0,3$) вказує на те, що маніфестація ГП можлива в осіб із відповідним генотипом під впливом певних факторів середовища. Вивченням структури ДГ показників обстежених людей (факторний аналіз) було встановлено найінформативніші ДГ показники у здорових, хворих на ГП і пародонтоз чоловіків і жінок. Математичний аналіз ДГ ознак показав, що для прогнозу розвитку вивчених нами захворювань тканин пародонта необхідно враховувати сукупність не менше п'яти інформативних ДГ ознак.

3.2. Роль груп крові систем АВ0 і резус як спадкових чинників у виникненні ГП і пародонтозу

Одним із напрямків встановлення спадкової схильності до мультифакторних захворювань є визначення асоціацій із моногенними ознаками – генетичними маркерами. При вивченні ролі спадкового фактора у розвитку захворювань тканин пародонта має значення пошук асоціацій між цими захворюваннями та їх генетичними маркерами (порівняно із середніми показниками репрезентативної вибірки популяції). Встановлення таких асоціацій доводить участь спадкового фактора у розвитку схильності до захворювання та може бути використано як спосіб виявлення осіб із високим ризиком виникнення цих хвороб [44].

Для встановлення маркерів спадкової обтяженості до захворювань тканин пародонта нами здійснено аналіз взаємозв'язків груп крові за системами АВ0 і резус із ГП і пародонтозом, тим більше, що на основі хромосомної теорії та існування груп зчеплення генів така діагностика спадкової схильності можлива, бо гени, які детермінують захворювання тканин пародонта, можуть бути розміщені в тих самих

хромосомах, де і гени, які визначають антигени груп крові систем АВ0 і резус. Крім того, система АВ0 має найбільше значення серед інших еритроцитарних антигенів, а резус-належність за своїм значенням у медицині і біології людини займає друге місце після системи АВ0 [116, 293].

Величини відносного ризику захворювань пародонта за асоціаціями антигенів груп крові системи АВ0 встановлювали шляхом визначення відносної частоти ризику виникнення хвороб за допомогою стандартного статистичного методу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Асоціації груп крові системи АВ0 та захворювань пародонта

Захворювання пародонта	Групи крові	Величина відносного ризику порівняно зі здоровими
генералізований пародонтит	A : 0	1,0584
	A+B+AB : 0	0,8833
	A : B	1,5157
	A : AB	1,6381
	B : AB	1,0801
	B : 0	0,6978
пародонтоз	A : 0	1,2903
	A+B+AB : 0	0,8777

Примітка. Величина відносного ризику, більша за 1, засвідчує наявність асоціацій між групами порівняння хворих та здорових і вказує на високий ризик виникнення захворювання.

Аналізуючи отримані дані, ми з'ясували, що величини відносного ризику у разі ГП і пародонтозу різні. Істотні результати взаємозв'язків антигенів системи АВ0 отримано для ГП у пацієнтів із групами А порівняно з В, а також А порівняно з АВ. Для пародонтозу значний генетичний ризик встановлено в осіб з групою А порівняно з 0.

Вивчення розподілу антигенів груп крові систем АВ0 та резус серед населення м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області дозволило виявити відмінності між здоровими та хворими на ГП і пародонтоз (табл. 3.3). За результатами наших досліджень встановлено, що у здорових і хворих на ГП чоловіків зустрічалися всі чотири групи крові системи АВ0, а у здорових жінок – три. За пародонтозу і в жінок, і в чоловіків виявлено лише три групи крові системи АВ0. При цьому серед хворих на ГП чоловіків

група крові 0 (I) зустрічалася в 2,06 рази частіше, а група крові АВ (IV) – у 2,72 ($p < 0,01$) рази рідше, ніж у здорових осіб. У хворих на ГП жінок, порівняно зі здоровими, у 1,32 рази рідше зустрічалася група крові 0 (I); у 1,44 – група В (III); у 1,25 рази переважала група А (II), а також виявлялася відсутня у здорових група АВ(IV).

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів за групами крові систем АВ0 та резус, %

Обстежені	Стать	Групи крові системи АВ0				Резус-належність	
		0	A	B	AB	позитивна	негативна
здорові	чол.	14,71	38,24	23,53	23,53	91,18	8,82
	жін.	34,09	40,91	25,0	0	86,36	13,64
хворі на ГП	чол.	30,25	41,36	19,75	8,64*	90,74	9,26
	жін.	25,81	50,97	17,42	5,81	83,23	16,77
хворі на пародонтоз	чол.	30,44	52,17	17,39	0 [▲]	82,61	17,39
	жін.	25,0	62,5	0 ^{▲•}	12,5 [▲]	81,25	18,75

Примітка. * – достовірна різниця даних хворих на ГП і здорових; [▲] – достовірна різниця даних хворих на пародонтоз і здорових; [•] – достовірна різниця даних хворих на ГП і пародонтоз.

У хворих на пародонтоз чоловіків (на відміну від здорових) носіїв рецесивного алеля 0 (I) ідентифікували в 2,07 рази більше, групу А (II) – у 1,36 рази частіше, а групу В (III) – у 1,35 рази рідше; осіб з групою АВ(IV) не виявляли взагалі (різниця зі здоровими – достовірна; $p < 0,005$). Серед жінок, хворих на пародонтоз (порівняно зі здоровими), група крові 0 (I) виявлялася у 1,36 рази рідше, тип антигену А(II) зустрічався в 1,53 рази частіше, зовсім не виявляли осіб з антигеном В(III) (різниця вірогідна – $p < 0,005$) та у 12,5% осіб ідентифікувалася група АВ(IV) (за цим показником різниця достовірна – $p < 0,005$), якої не було у здорових.

Порівнянням наявності певної групи крові системи АВ0 у хворих на ГП і пародонтоз найбільшу різницю спостерігали у чоловіків за групою А(II), яка зустрічалася у 1,26 рази частіше при пародонтозі, а також за групою АВ(IV), яка не встановлювалася взагалі. У жінок група А(II) при пародонтозі ідентифікувалася в 1,23, а АВ(IV) – у 2,15 рази частіше; група В(III) зовсім не фіксувалася (різниця достовірна – $p < 0,05$).

Зіставленням груп крові системи АВ0 у чоловіків із такими у жінок виявлено, що

для всіх обстежених характерний статевий диморфізм. У здорових його ідентифікували за групами 0(I) і АВ(IV); у хворих на ГП – за групами 0(I); А(II) і (найбільше) – АВ(IV); у хворих на пародонтоз – за всіма чотирма групами, особливо – за В(III) і АВ(IV).

Цікаві дані отримано нами при аналізі типів резус-належності хворих на ГП і пародонтоз (див. табл. 3.3). Якщо порівняти відсоток людей, які мають Rh⁺ групу крові, із відсотком обстежених із Rh⁻ групою, то можна констатувати, що у здорових осіб Rh⁺ визначався найчастіше, а Rh⁻ – найрідше. При хворобах пародонта (особливо у хворих на пародонтоз) частка людей із Rh⁺ зменшувалася, а кількість пацієнтів із Rh⁻ групою крові збільшувалася. При цьому Rh⁻ фактор у разі ГП зустрічався у чоловіків у 1,05, а у жінок – у 1,23 раза частіше. У хворих на пародонтоз чоловіків Rh⁻ виявлено у 1,97, а в жінок – у 1,37 раза частіше, ніж у здорових людей. Зіставленням показників при ГП і пародонтозі встановлено, що за наявності пародонтозу у чоловіків група Rh⁻ переважала в 1,88 раза, а у жінок різниця була незначною.

Необхідно зазначити, що у здорових і хворих на ГП (на відміну від даних при пародонтозі) чітко виявлено статевий диморфізм: порівняно з чоловіками Rh⁻ у здорових жінок зустрічався в 1,55 раза частіше, а у хворих на ГП – у 1,81 раза більше.

Крім досліджень генетичних маркерів за системою АВ0 і за резус-належністю, окремо нами вивчено також розподіл обстежених пацієнтів, хворих на ГП і пародонтоз, за асоціаціями груп крові систем АВ0 та резус разом (табл. 3.4). Аналіз отриманих даних показав, що в усіх групах переважала асоціація А і Rh⁺, що є характерним для європейської популяції. У здорових чоловіків не виявили асоціації 0 і Rh⁻, а у здорових жінок не зустрічали асоціацій АВ і Rh⁺ та АВ і Rh⁻. У хворих на ГП обох статей констатовано всі асоціації. У разі пародонтозу у хворих чоловіків не виявляли три асоціації – В і Rh⁻; АВ і Rh⁺ та АВ і Rh⁻, а в жінок – чотири, і розподіл їх дещо відрізнявся через відсутні асоціації 0 і Rh⁻; В і Rh⁺; В і Rh⁻; АВ і Rh⁻.

Зіставлення відсоткового розподілу асоціацій у хворих на ГП і у здорових чоловіків показало, що більшість (за винятком трьох) асоціацій у цих груп обстежених не відрізнялися. При цьому у разі ГП (на відміну від здорових) асоціація 0 і Rh⁺ виявлялася в 1,90 ($p_1 > 0,05$), а асоціація А і Rh⁻ – у 1,68 ($p_1 > 0,05$) раза частіше; асоціація АВ і Rh⁺ достовірно ідентифікувалася в 2,84 ($p_1 < 0,005$) раза рідше.

Таблиця 3.4

Частота розподілу пацієнтів за асоціаціями груп крові систем АВ0 та резус, %

Асоціації АВ0 і Rh	Чоловіки			Жінки		
	здорові, n=34	хворі на ГП, n=179	хворі на пародонтоз, n=23	здорові, n=44	хворі на ГП, n=174	хворі на пародонтоз, n=19
0 і Rh+	14,71	27,93 $p_1 > 0,05$	17,39 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	29,55	21,26 $p_1 > 0,05$	25,0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
0 і Rh-	0	3,91 $p_1 > 0,05$	13,04 $p_1 < 0,05$ $p_2 = 0,05$	4,55	4,60 $p_1 > 0,05$	0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
A і Rh+	35,29	34,07 $p_1 > 0,05$	47,83 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	38,64	41,95 $p_1 > 0,05$	43,75 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
A і Rh-	2,94	4,94 $p_1 > 0,05$	4,35 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,27	9,77 $p_1 > 0,05$	18,75 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
B і Rh+	20,59	17,31 $p_1 > 0,05$	17,39 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	18,18	13,79 $p_1 > 0,05$	0 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
B і Rh-	2,94	1,67 $p_1 > 0,05$	0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	6,82	3,45 $p_1 > 0,05$	0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
AB і Rh+	20,59	7,26 $p_1 < 0,005$	0 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0	4,02 $p_1 > 0,05$	12,50 $p_1 < 0,005$ $p_2 > 0,05$
AB і Rh-	2,94	1,12 $p_1 > 0,05$	0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0	1,15 $p_1 > 0,05$	0 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Всього	100	100	100	100	100	100

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p_1 – до величини у здорових; p_2 – до величини у хворих на ГП.

У хворих на пародонтоз розподіл асоціацій у чоловіків значно відрізнявся від такого у здорових за чотири асоціаціями, а саме за: B і Rh- ($p_1 > 0,05$); AB і Rh+ ($p_1 < 0,05$) та AB і Rh- ($p_1 > 0,05$) асоціаціями (які не визначалися), та асоціацією 0 і Rh- ($p_1 < 0,05$), яка у здорових не зустрічалася і склала 13,04%. Відсутністю трьох вищеназваних асоціацій та виявленими у 3,34 ($p_2 = 0,05$) і 1,40 ($p_2 > 0,05$) разів частіше асоціаціями 0 і Rh- і A і Rh+ відповідно суттєво відрізнялися дані у хворих на пародонтоз від таких за ГП.

У жінок розподіл асоціацій за частотою виявлення у хворих на ГП подібний до розподілу у здорових людей, проте асоціація A і Rh- у хворих зустрічалася в 4,30 ($p_1 > 0,05$) разів частіше, ніж у здорових. Асоціація B і Rh+ за ГП хоч і займала за частотою виявлення третє місце, але ідентифікувалася в 1,32 ($p_1 > 0,05$) разів рідше, ніж у здорових, а асоціації AB і Rh+ та AB і Rh- зрідка (в 4,02% і 1,15% відповідно; $p_1 > 0,05$) встановлювалися у разі ГП і не зустрічалися у здорових.

У хворих на пародонтоз жінок, на відміну від груп здорових і хворих на ГП, третьою за накопиченням антигенів була асоціація A і Rh-: її визначали у 8,26 ($p_1 < 0,05$) разів частіше, ніж у здорових і у 1,92 ($p_2 > 0,05$) разів більше, ніж у хворих на ГП. Відсутність асоціації B і Rh+ у хворих на пародонтоз достовірно ($p_1 < 0,05$) відрізняла ці дані від таких у здорових. Четверта за частотою встановлення асоціація AB і Rh+ (яка не ідентифікувалася у здорових жінок, чим вірогідно ($p_1 < 0,005$) відрізняла дані хворих на пародонтоз і здорових) переважала відсоток у хворих на ГП у 3,11 ($p_2 > 0,05$) разів. Крім того, у випадку захворювання на пародонтоз (на відміну від даних у разі ГП) зовсім не виявлялися три асоціації: B і Rh+; B і Rh-; AB і Rh-.

Порівнянням асоціацій груп крові систем АВ0 і резус, отриманих у чоловіків і жінок, встановлено статевий диморфізм і у хворих на ГП, і у хворих на пародонтоз.

Отже, розподіл антигенів АВ0 і резус та асоціацій АВ0 і Rh серед хворих на ГП і пародонтоз за багатьма параметрами суттєво відрізнявся. Найхарактерніші відмінності за цими показниками у згрупованому вигляді наведено в табл. 3.5.

Вивченням співвідношення носіїв антигенів груп крові систем АВ0 і Rh та їх асоціацій у хворих на ГП залежно від перебігу захворювання встановлено значні, проте недостовірні відмінності і в чоловіків, і в жінок (за всіма антигенами – $p > 0,05$).

Висновок. На підставі вищевикладеного можемо зробити висновок: дані клініко-

лабораторних досліджень груп крові за системами АВ0 і резус засвідчують, що асоціації антигенів цих систем можуть бути маркерами спадкової схильності до ГП і пародонтозу. Значний ризик розвитку ГП виявлений у пацієнтів із групами А порівняно з В і А порівняно з АВ, а пародонтозу – в осіб із групою А порівняно з 0. Здорові, хворі на ГП і пародонтоз значно відрізнялися за розподілом антигенів систем АВ0 і резус, а також за їх асоціаціями. У них чітко простежується статевий диморфізм.

ГП хронічного і загостреного перебігу характеризується незначними особливостями розподілу еритроцитарних антигенів. Зважаючи на те, що кожен з алелей антигенів груп крові системи АВ0 представлений кількома варіантами, тобто має місце явище множинного алелізму (наприклад, антиген А існує у восьми, антигенів В – у семи варіантах), можливі різні комбінації між цими алелями. Від їхнього поєднання залежить характер перебігу патологічного процесу в пародонті і наявність спадкової схильності до хронічного чи загостреного перебігу. Підсумовуючи, зазначимо, що спадкова схильність до того чи іншого перебігу ГП може детермінувати поліморфізм клінічної картини. Останній визначається також різноманітністю генів системи резус. Отримані нами дані можуть використовуватися як скринінг-тести для прогнозування ризику розвитку хвороб (доклінічна діагностика) і первинної профілактики захворювань пародонта.

3.3. Функціональний стан геному інтерфазних ядер соматичних клітин при захворюваннях тканин пародонта

Більшість захворювань людини спричинені порушеннями процесів реалізації спадкової інформації, які виявляються змінами характеру і ступеня конденсації хроматину в інтерфазних ядрах соматичних клітин. Із метою встановлення механізмів патогенезу хвороб пародонта на клітинному рівні ми провели дослідження ФСГ у хворих на ГП та пародонтоз; групою порівняння слугували показники, отримані у здорових.

Оцінку каріограм епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота здійснювали за показниками, що характеризують експресію генів на рівні хромосом: наявність та структура ядерця і гетеропікнотичної Х-хромосоми, морфологічні зміни в ядрах (див. розд. 2.3.3).

За отриманими показники каріограм у хворих на ГП і на пародонтоз виявили деякі відмінності між цими захворюваннями (табл. 3.6). Оскільки першим етапом реалізації біологічної інформації в клітині є транскрипція, яка починається деспіралізацією ДНК, найбільш показовим виявляється ступінь конденсації хроматину. Нами встановлено, що кількість ядер із перевагою ЕХ істотно зменшена в усіх чоловіків, хворих на ГП та пародонтоз, і це зниження склало відповідно 28,59% і 13,12% ($p_1 < 0,001$). Між показником ЕХ у хворих на пародонтоз і ГП різниця склала 13,68% ($p_2 < 0,001$). За наявності ГП змінювався й ІХ, який характеризує відношення ядер із перевагою еухроматинових ділянок до ядер із перевагою гетерохроматинових структур. У здорових осіб він був більшим, ніж у хворих на ГП у 2,08 ($p_1 < 0,001$) раза. За пародонтозу ІХ знижувався в 1,54 ($p_1 < 0,001$) раза порівняно з даними у здорових, але був вищим від показника у хворих на ГП у 1,35 ($p_2 < 0,001$) раза.

Обов'язковим компонентом ядра для більшості інтерфазних клітин еукаріотів та невід'ємною частиною ядерного апарату є ядерце. Його структура і кількість відображають рівень метаболізму клітин, що є актуальним у наших дослідженнях. У здорових чоловіків НІ складав $4,21 \pm 0,21\%$. Ядерця були компактними, їхні розміри коливалися в середньому від 3 до 4 мкм. У хворих на ГП показник НІ знижувався в 1,51 ($p_1 < 0,001$) раза, а у хворих на пародонтоз – у 1,40 ($p_1 < 0,001$) раза. Зіставленням індексу НІ у разі ГП і пародонтозу виявлено несуттєве підвищення його в 1,08 ($p_2 > 0,05$) раза за пародонтозу.

В обстежених чоловіків вивчали також СХ. Центром хроматизації Х-хромосоми вважали хроматин примембранної локалізації, віддалений від решти ядерного матеріалу „німбом” – вузькою ділянкою просвітлення каріоплазми. Середньогрупова частота клітин із гетеропікнотичною Х-хромосомою у здорових чоловіків складала $5,93 \pm 0,31\%$. При захворюваннях тканин пародонта показник СХ збільшувався подібно: у хворих на ГП – у 1,84 ($p_1 < 0,001$), а у хворих на пародонтоз – у 1,88 ($p_1 < 0,001$) раза.

Важкість порушень ФСГ підтверджує число МЗЯ. У хворих на ГП даний показник зростав у 2,12 ($p_1 < 0,001$) раза, а у випадку пародонтозу – у 1,18 ($p_1 > 0,05$) раза порівняно зі здоровими.

Таблиця 3.6

**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів
при захворюваннях тканин пародонта у чоловіків (M±m)**

Показники	Ч о л о в і к и		
	здорові, n=28	хворі на ГП, n=133	хворі на пародонтоз, n=22
ЕХ, %	74,25±0,94	57,74±0,70 p ₁ <0,001	65,64±1,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ІХ, в.о.	3,00±0,12	1,44±0,04 p ₁ <0,001	1,95±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
НІ, %	4,21±0,21	2,79±0,12 p ₁ <0,001	3,00±0,17 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
СХ, %	5,93±0,30	10,92±0,35 p ₁ <0,001	11,14±0,48 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
МЗЯ, %	7,75±0,58	16,42±0,76 p ₁ <0,001	9,18±0,52 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
ФСГ, в.о.	25,36±0,06	2,96±0,03	5,20±0,03

Примітка. Тут і в табл. 3.7 вказано вірогідність різниці:
p₁ – до величини у здорових; p₂ – до величини у хворих на ГП.

Між числом патологічно змінених ядер у разі ГП і пародонтозу виявлено значну різницю: у разі пародонтозу цей показник був у 1,79 ($p_2 < 0,001$) раза меншим порівняно з таким при ГП.

Визначення інтегрального показника ФСГ за відповідною формулою (див. розд. 2.3.3) показало його зниження у хворих на ГП у 8,57 раза, а у хворих на пародонтоз – у 4,88 раза. Суттєво відрізнялися показники ФСГ у хворих на ГП і пародонтоз: при дистрофічно-запальному процесі він був меншим у 1,76 раза.

Оскільки ФСГ у чоловіків при пародонтозі вивчалися нами вперше, ці дані додатково проілюстровані рисунком 3.6.

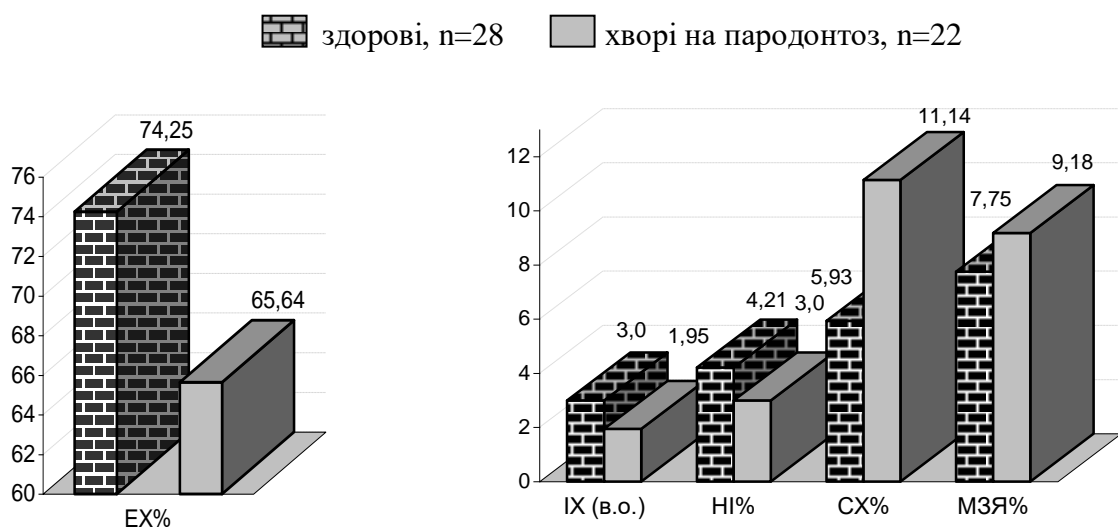


Рис. 3.6. Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у чоловіків, хворих на пародонтоз

Таким чином, у чоловіків, хворих на ГП і пародонтоз, спільним було те, що спрямованість змін цитогенетичних показників в обох групах була однаковою, а різниця з даними у здорових – достовірною. Відмінність між показниками ФСГ у хворих на ГП і пародонтоз для ступеня конденсації хроматину була вірогідною. Активність ядерцевого апарату та регуляторні впливи сайтів Х-хромосоми були однаково змінені при обох захворюваннях. Подібну закономірність виявили і для МЗЯ. Отримані результати свідчать про глибокі порушення транскрипційно-трансляційного апарату клітини при захворюваннях тканин пародонта у чоловіків, особливо у разі ГП.

Дослідження функціонального стану геному букальних епітеліоцитів у жінок із

захворюваннями пародонта (табл. 3.7) також виявляло зміни реалізації спадкової інформації. Експресія генів, яка починається деспіралізацією ДНК, цитологічно ідентифікується ступенем конденсації хроматину. Патологічні зміни в пародонті супроводжувалися зниженням кількості клітин з еухроматином на 20,04% ($p_1 < 0,001$) у разі ГП і на 19,58% ($p_1 < 0,001$) у разі пародонтозу. Подібно змінювався й індекс ІХ: знижувався в 1,56 і 1,51 раза у хворих на ГП і пародонтоз відповідно ($p_1 < 0,001$).

Зменшення ядерцевого індексу за ГП у жінок у 1,28 ($p_1 < 0,01$) раза відображає гальмування синтезу рибосомної РНК. У разі пародонтозу, навпаки, НІ збільшувався в 1,31 ($p_1 < 0,05$) раза. Різниця між НІ за ГП і пародонтозу була суттєвою ($p_2 < 0,001$). Варто зазначити, що у $34,79 \pm 0,81\%$ ядер здорових жінок містився СХ. У разі ГП число СХ знижувалося в 1,30 ($p_1 < 0,001$) раза, а у разі пародонтозу – невірогідно. Показник СХ був більшим у 1,22 ($p_2 < 0,001$) раза за пародонтозу, ніж за ГП. Особливо виражене зростання кількості патологічних ядер спостерігали у хворих на ГП (у 3,57 раза), і менш значне, проте також достовірне ($p_1 < 0,005$), – у хворих на пародонтоз (у 1,39 раза). Між кількістю МЗЯ при різних захворюваннях пародонта виявлено достовірну різницю ($p_2 < 0,001$).

Показники ФСГ жінок, хворих на пародонтоз, які вивчалися нами вперше, відображені також на рис. 3.7.

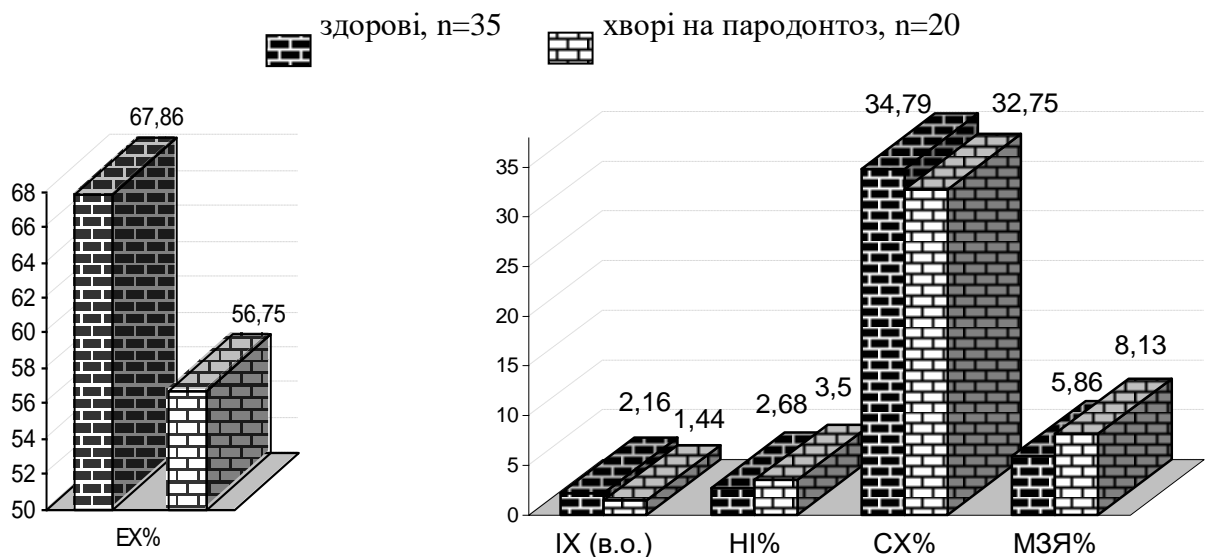


Рис. 3.7. Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у жінок, хворих на пародонтоз

Інтегральний показник ФСГ при захворюваннях пародонта визначався нами лише

Таблиця 3.7

**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів при
захворюваннях тканин пародонта у жінок (M±m)**

Показники	Ж і н к и		
	здорові, n=28	хворі на ГП, n=95	хворі на пародонтоз, n=16
ЕХ, %	67,86±0,70	56,53±0,92 p ₁ <0,001	56,75±1,55 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ІХ, в.о.	2,17±0,08	1,39±0,05 p ₁ <0,001	1,44±0,10 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
НІ, %	2,68±0,17	2,10±0,10 p ₁ <0,01	3,50±0,29 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
СХ, %	34,79±0,81	26,84±0,59 p ₁ <0,001	32,75±0,76 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
МЗЯ, %	5,86±0,49	20,92±1,12 p ₁ <0,001	8,13±0,47 p ₁ <0,005 p ₂ <0,001

Примітка. Див. табл. 3.6.

у чоловіків, оскільки показник СХ у жінок досить мінливий і може суттєво впливати на достовірність результату. Без урахування СХ подібна закономірність зниження функціональної активності спадкового апарату виявлена й у жінок.

Порівняння показників каріограм у жінок із захворюваннями тканин пародонта засвідчило, що зміни більшості індексів ФСГ у разі ГП і пародонтозу були подібними, але у хворих на ГП – значнішими. При цьому особливо вагомо відрізнялися між собою збільшені показники МЗЯ. Виявлена суттєва відмінність і стосовно НІ, бо у хворих на ГП він знижувався, а у хворих на пародонтоз – підвищувався. Отже, за кількістю МЗЯ, а також за індексом НІ можна здійснювати диференційну діагностику ГП і пародонтозу.

При зіставленні каріограм чоловіків і жінок із захворюваннями пародонта (табл. 3.6 і 3.7) нами виявлено, що дані більшості показників ФСГ у всіх груп обстежених були подібними. Статевий диморфізм проявлявся в основному за показниками НІ та СХ.

Для встановлення особливостей порушень в епітеліоцитах чоловіків, залежно від перебігу ГП, нами проведене відповідне дослідження (табл. 3.8). Аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що зміни усіх цитогенетичних показників у чоловіків не залежали від перебігу ГП ($p_2 > 0,05$). У жінок різниця показників каріограм, залежно від перебігу ГП, була ще меншою, ніж у чоловіків (табл. 3.9).

Підсумовуючи результати досліджень, необхідно зазначити, що хвороби пародонта детермінуються порушеннями процесів реалізації спадкової інформації в соматичних клітинах чоловіків і жінок. Особливо виражені ці зміни ФСГ у хворих на ГП. Перебіг захворювання не впливає суттєво на індекси ФСГ в осіб обох статей. Гендерні відмінності проявлялися у хворих на ГП і пародонтоз за показниками НІ і (особливо) СХ.

Для з'ясування стану цитогенетичних змін залежно від ступеня розвитку ГП, у чоловіків і жінок нами проведено окремі дослідження. Встановлено, що у чоловіків, хворих на ГП хронічного перебігу, суттєво змінювався показник ЕХ (табл. 3.10). У разі початкового ступеня показник деконденсованого хроматину знизився на 16,09%, I ступеня – на 28,02% ($p_1 < 0,001$). Поглиблення патологічного процесу в пародонті призводило до більш виражених змін клітин епітелію. Це чітко простежували за зменшенням показника ЕХ при ГП II ступеня – на 38,94% ($p_1 < 0,001$), а III – на 58,99% ($p_1 < 0,001$). Різниця між показниками ЕХ різних ступенів також вірогідна ($p_2 \leq 0,001$). При

Таблиця 3.8

**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у чоловіків,
хворих на ГП, залежно від його перебігу (M±m)**

Показники	Ч о л о в і к и		
	здорові, n=28	хворі на ГП хронічного перебігу, n=63	хворі на ГП загостреного перебігу, n=70
ЕХ, %	74,25±0,94	57,73±0,86 p ₁ <0,001	57,74±1,08 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ІХ, в.о.	3,00±0,12	1,42±0,05 p ₁ <0,001	1,46±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
НІ, %	4,21±0,21	2,81±0,17 p ₁ <0,001	2,77±0,18 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
СХ, %	5,93±0,30	11,59±0,43 p ₁ <0,001	10,33±0,54 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
МЗЯ, %	7,75±0,58	17,13±1,16 p ₁ <0,001	15,79±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ФСГ, в.о.	25,36±0,06	2,33±0,02	3,59±0,03

Примітка. Тут і в табл. 3.9 вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових; p₂ – до величини у хворих на ГП хронічного перебігу.

Таблиця 3.9

**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у жінок,
хворих на ГП, залежно від його перебігу (M±m)**

Показники	Ж і н к и		
	здорові, n=28	хворі на ГП хронічного перебігу, n=41	хворі на ГП загостреного перебігу, n=54
ЕХ, %	67,86±0,70	57,34±1,10 p ₁ <0,001	55,91±1,40 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ІХ, в.о.	2,16±0,07	1,41±0,07 p ₁ <0,001	1,37±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
НІ, %	2,68±0,17	1,98±0,14 p ₁ <0,005	2,20±0,14 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
СХ, %	34,79±0,81	27,51±0,83 p ₁ <0,001	26,33±0,82 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
МЗЯ, %	5,86±0,49	20,83±1,63 p ₁ <0,001	20,98±1,55 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Див. табл. 3.8.

Таблиця 3.10

**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у чоловіків,
хворих на ГП хронічного перебігу (M±m)**

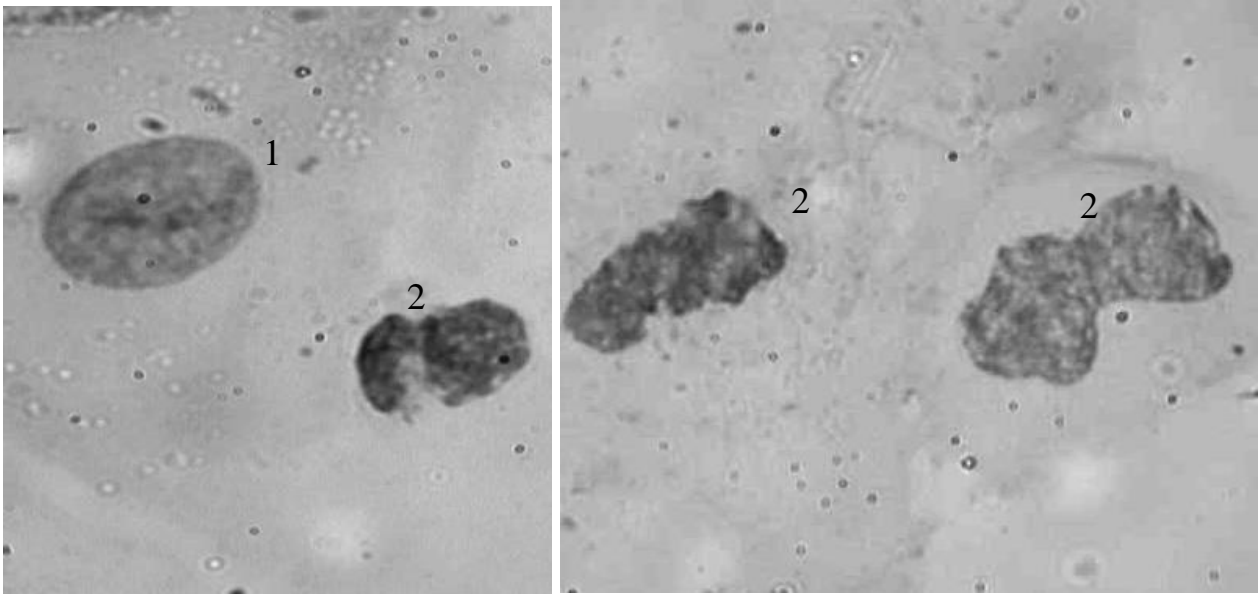
Показники	Здорові, n=28	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
		початковий, n=23	I, n=21	II, n=9	III, n=10
ЕХ, %	74,25±0,94	63,96±0,54 p ₁ <0,001	58,00±0,74 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	53,44±0,93 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	46,70±1,28 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001
ІХ, в.о.	3,00±0,12	1,79±0,05 p ₁ <0,001	1,40±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,15±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	0,89±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001
НІ, %	4,21±0,21	4,22±0,21 p ₁ >0,05	2,19±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,89±0,20 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,70±0,21 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
СХ, %	5,93±0,31	8,87±0,47 p ₁ <0,001	11,24±0,40 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,22±0,47 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,20±0,92 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
МЗЯ, %	7,75±0,58	11,22±0,44 p ₁ <0,001	12,24±0,35 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	26,67±0,76 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	32,40±2,68 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Тут і в табл. 3.11 – 3.13 вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових; p₂ – до величини у хворих на ГП попереднього ступеня важкості.

ГП хронічного перебігу початкового ступеня ІХ знижувався в 1,68 ($p_1 < 0,001$) раза. Зміни ступеня спіралізації хромосом у хворих на ГП хронічного перебігу І ступеня виражені ще більше – показник ІХ порівняно зі здоровими зменшувався в 2,14 ($p_1 < 0,001$) раза, а хворих на ГП ІІ ступеня – у 2,61 ($p < 0,001$). Зі зменшенням ступеня конденсації хроматину корелювало зниження індексу ІХ: у разі ГП хронічного перебігу ІІІ ступеня він був меншим у 3,37 ($p_1 < 0,001$) раза порівняно зі здоровими. Індекс НІ у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня суттєво не відрізнявся від показника у здорових, що свідчить про належний рівень трансляції в клітинах епітелію. У випадку ГП І ступеня НІ різко знижувався – у 1,92 ($p_1 < 0,001$) раза, що зумовлено частковим зниженням синтезу рибосомної РНК і, відповідно, поліпептидного ланцюга. При поглибленні хвороби ці процеси були виражені ще більше.

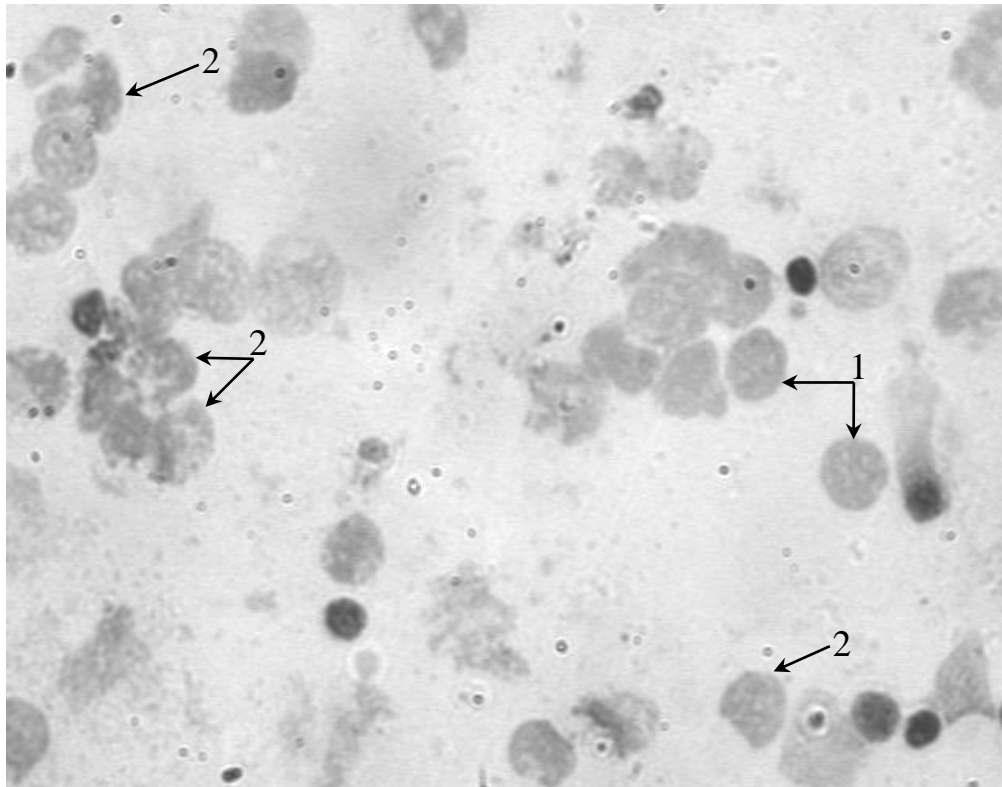
Показник СХ у хворих на ГП початкового ступеня достовірно збільшувався в 1,50 раза. За подальшого розвитку ГП порушення механізму регуляції експресії генів було ще значнішим і відображалось підвищенням показника СХ при І, ІІ і ІІІ ступенях відповідно у 1,90; 2,40 і 2,73 раза ($p_1 < 0,001$). Різниця цих показників у разі ГП різного ступеня найчастіше мала високий ступінь достовірності ($p_2 < 0,001$). У хворих на ГП хронічного перебігу початкового, І, ІІ і ІІІ ступеня кількість клітин із патологічними ядрами порівняно із показниками здорових неухильно збільшувалася відповідно у 1,45; 1,58; 3,44 і 4,18 раза ($p_1 < 0,001$); (рис. 3.8, а, б).

При аналізі цитогенетичних показників букальних епітеліоцитів у чоловіків, хворих на ГП загостреного перебігу, встановлено збереження закономірностей змін, виявлених у хворих на ГП хронічного перебігу (табл. 3.11). За результатами наших досліджень, показник деконденсованого хроматину у чоловіків, хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня, знижувався на 16,38% ($p_1 < 0,001$) і не відрізнявся від даних у хворих на ГП хронічного перебігу. У хворих із І ступенем пародонтиту ЕХ зменшувався ще більше – на 22,30% ($p_1 < 0,001$), а з ІІ – на 35,81%. Найбільш виражені зміни деспіралізованої ДНК було виявлено у хворих на ГП ІІІ ступеня, при якому зменшення ЕХ відповідало 89,41% ($p_1 < 0,001$). Між даними показниками у випадку загостреного перебігу різних ступенів важкості також виявлено



а

б



в

Рис. 3.8. Епітеліоцити слизової оболонки порожнини рота чоловіків, хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу III ступеня, – хворий Л. (а) і хворий Д. (б) та загостреного перебігу III ступеня – хворий І. (в). 1 – нормальні ядра; 2 – патологічно змінені ядра. Забарвлення за Фьольгеном. Зб.: а, б – ок. 10, об. 40; в – ок. 10, об. 90.

Таблиця 3.11

**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у чоловіків,
хворих на ГП загостреного перебігу ($M \pm m$)**

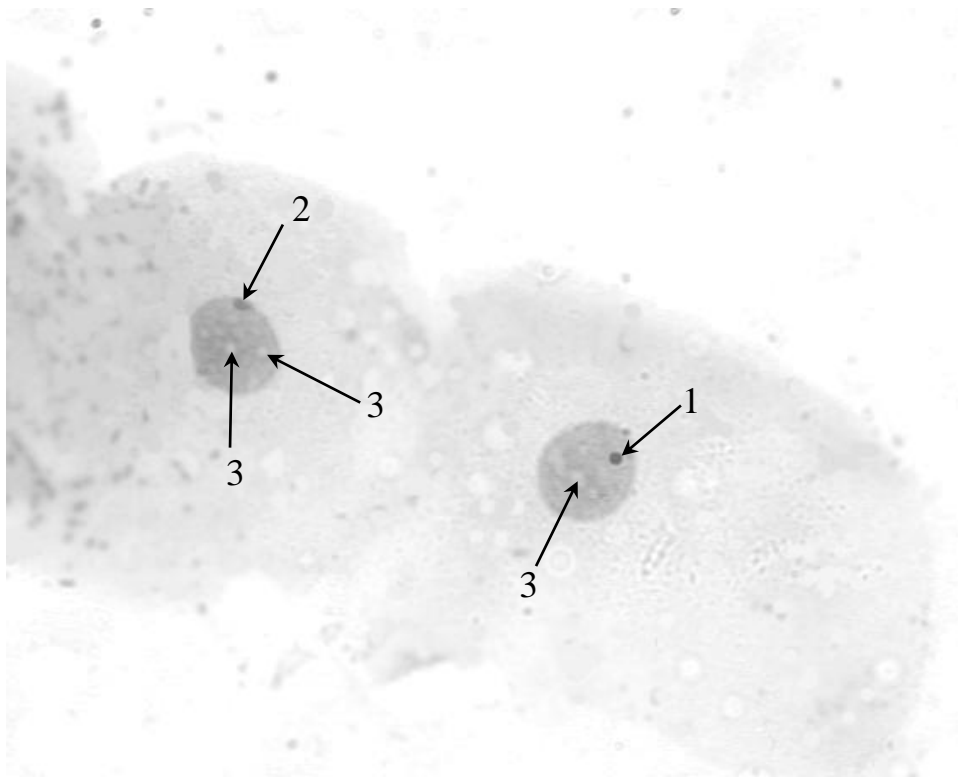
Показни- ки	Здорові, n=28	Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
		початковий, n=20	I, n=31	II, n=9	III, n=10
ЕХ, %	74,25±0,94	63,80±0,65 p ₁ <0,001	60,71±0,84 p ₁ <0,001 p ₂ =0,005	54,67±1,45 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005	39,20±1,36 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ІХ, в.о.	3,00±0,12	1,78±0,05 p ₁ <0,001	1,59±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	1,23±0,09 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005	0,65±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
НІ, %	4,21±0,21	4,50±0,24 p ₁ >0,05	2,36±0,20 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,89±0,26 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,40±0,22 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
СХ, %	5,93±0,30	6,85±0,26 p ₁ <0,05	8,65±0,32 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,89±0,72 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	18,40±0,86 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
МЗЯ, %	7,75±0,58	10,00±0,46 p ₁ <0,005	11,77±0,49 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	25,00±0,93 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	31,50±1,20 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001

Примітка. Див. табл. 3.10.

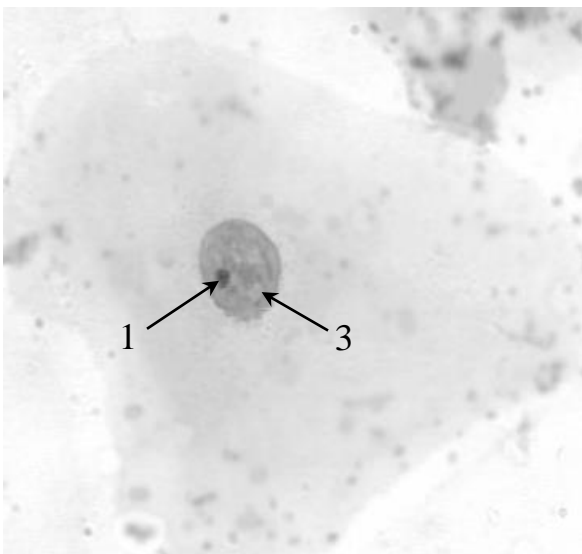
статистично достовірні відмінності. Величина IX змінювалася подібно до змін показника EX. За ГП загостреного перебігу початкового ступеня вказаний індекс був у 1,69 раза більшим від такого у здорових, I ступеня – у 1,89, II – у 2,44, III – у 4,62 раза ($p_1 < 0,001$). Ампліфікація генів р-РНК у хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня порівняно з показниками у здорових людей дещо збільшувалася – в 1,07 раза ($p_1 > 0,05$), що свідчить про відсутність порушення експресії рибосомних генів. При наростанні важкості хвороби рівень метаболізму клітин значно погіршувався, що підтверджується динамікою показника HI, а саме: зменшенням у 1,78; 2,23 і 3,01 ($p < 0,001$) раза у хворих на ГП загостреного перебігу I, II і III ступеня (рис. 3.9, а, б).

Відсоток клітин із неактивною (гетеропікнотичною) X-хромосою в інтерфазних ядрах букальних епітеліоцитів чоловіків, хворих на ГП загостреного перебігу, був також значним. У хворих із ГП початкового ступеня CX визначався в 1,16, із I – в 1,46, із II – в 2,51 раза частіше. У чоловіків, хворих на ГП загостреного перебігу III ступеня, виявлено особливо високе значення статевого хроматину – $18,40 \pm 0,86\%$ порівняно з $5,93 \pm 0,30\%$ ($p_1 < 0,001$) у здорових (див. рис. 3.9, а, б). Це засвідчує значне порушення механізму регуляції спадкової інформації на клітинному рівні. При порівнянні між собою показників CX за ГП різних ступенів важкості встановлено статистично вірогідні відмінності: $p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ і $p_2 < 0,01$ відповідно. Подібні зміни у ядрі виявлено і при пародонтозі (див. рис. 3.9, в). Порушення метаболізму епітеліоцитів проявлялося також зростанням кількості МЗЯ у хворих на ГП загостреного перебігу (див. рис. 3.8, в). У разі початкового і I ступеня показник МЗЯ зростав у 1,29 ($p_1 < 0,005$) і 1,52 ($p_1 < 0,001$) раза, а поглиблення ураження пародонта на рівні II і III ступеня супроводжувалося ще більшим підвищенням кількості МЗЯ – у 3,23 і 4,06 раза ($p_1 < 0,001$). Між ступенями важкості відмінності були також вірогідними ($p_2 < 0,05$; $p_2 \leq 0,01$).

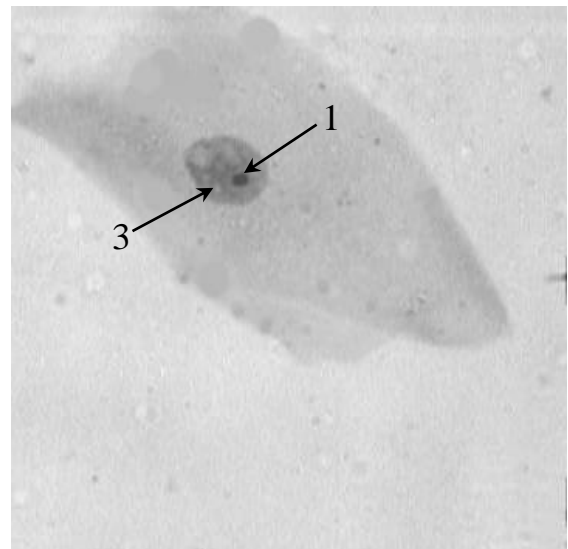
Аналіз отриманих даних про зміни в епітеліоцитах слизової оболонки порожнини рота у чоловіків, хворих на ГП різного перебігу та ступеня (див. табл. 3.10 і 3.11), показав, що суттєвої різниці між показниками ФСГ, залежно від перебігу хвороби, здебільшого не встановлено. При цьому у хворих на ГП початкового, I, II ступеня більшість показників мали значні порушення за наявності хронічного перебігу. Проте ступінь конденсації хроматину у хворих на ГП загостреного перебігу III ступеня був



а



б



в

Рис. 3.9. Вакуолізовані ядра епітеліальних клітин слизової оболонки порожнини рота з ядерцями у чоловіків, хворих на генералізований пародонтит III ступеня загостреного перебігу, – хворий К. (а) і – хворий М. (б) та на пародонтоз – хворий П. (в). 1 – ядерце; 2 – статевий хроматин; 3 – вакуолі. Збарвлення за Фьольгеном. Зб.: ок. 10, об. 40.

значно меншим від такого ж за хронічного перебігу цього ж ступеня – на 19,13% ($p < 0,001$). Відповідні відмінності виявлено і для ІХ: у разі загостреного перебігу він був на 36,92% нижчим, ніж за хронічного.

Результати досліджень засвідчують, що порушення трансляційно-транскрипційних процесів, більш виражені у хворих на ГП хронічного перебігу початкового, I і II ступеня, та загостреного – у разі III ступеня (за показниками ЕХ, ІХ та ПІ). Отримані дані можуть бути діагностичним критерієм для диференціювання перебігу захворювання. За допомогою кластерного аналізу також підтверджено відмінність між ГП різного ступеня важкості у чоловіків за цитогенетичними показниками (рис. 3.10).

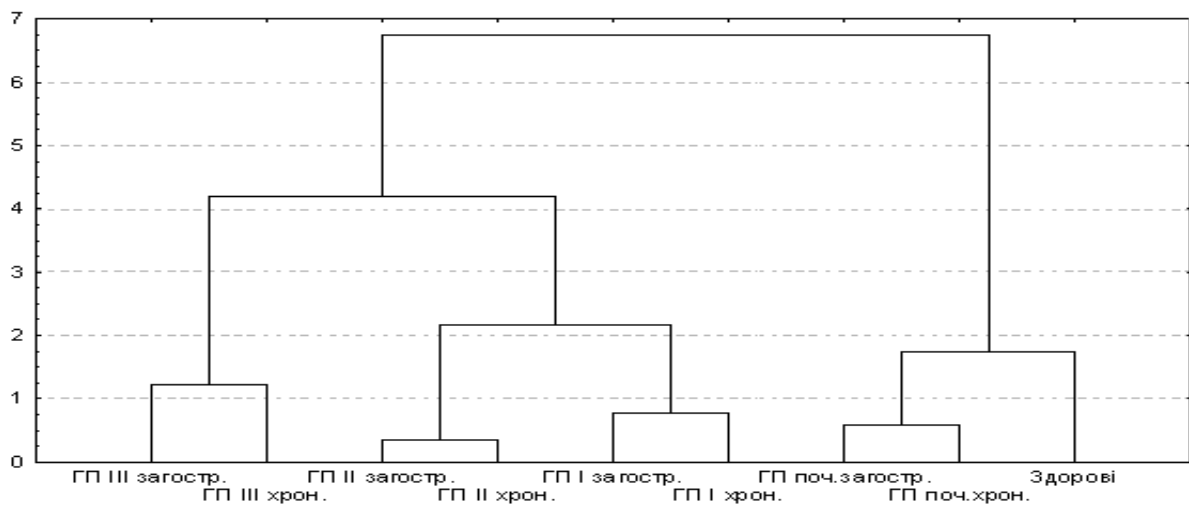


Рис. 3.10. Розрізнявальна здатність показників ФСГ у чоловіків, хворих на ГП, щодо ступеня важкості хвороби (кластерний аналіз)

Для чоловіків, хворих на ГП і пародонтоз, визначали також інтегральний показник ФСГ (рис. 3.11). Одержані результати засвідчують, що при всіх варіантах захворювання показники ФСГ є меншими, порівняно з даними у здорових ($25,36 \pm 0,06$ в.о.). Із наростанням патологічного процесу показник ФСГ неухильно знижувався. І якщо при початкових формах захворювання він зменшувався в 3,76 і 2,41 раза (за хронічного і загостреного перебігу відповідно), а у хворих на ГП I ступеня – в 12,94 раза (за хронічного перебігу) і 7,80 раза (за загостреного перебігу), то у разі ГП III ступеня ФСГ знижувався до мінімальних показників, складаючи у випадку хронічного і загостреного перебігу всього $0,19 \pm 0,001$ в.о. та $0,11 \pm 0,001$ в.о. відповідно. У хворих на пародонтоз

ФСГ також вірогідно знижувався в 4,88 раза і складав $5,20 \pm 0,03$ в.о.

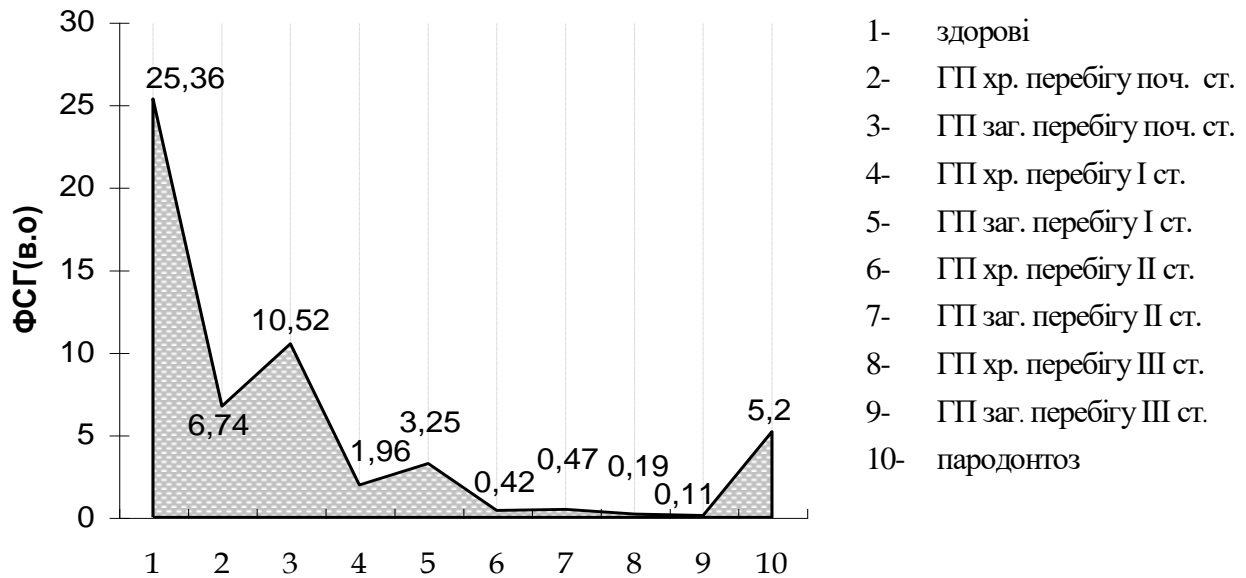


Рис. 3.11. Функціональний стан геному у чоловіків із захворюваннями тканин пародонта

Дані про структурну характеристику букальних епітеліоцитів у жінок, хворих на ГП хронічного перебігу, відображені в табл. 3.12. Так, у разі початкового ступеня ЕХ був достовірно зниженим. За ГП I ступеня зменшення числа ядер із деспіралізованою ДНК було істотнішим – на 16,56% ($p < 0,001$), а II – на 25,16% ($p < 0,001$). У випадку захворювання на ГП III ступеня зниження транскрипційних процесів було найбільш вираженим: ЕХ зменшувався на 41,38% ($p < 0,001$). Різниця цих показників у хворих на ГП різних ступенів важкості при порівнянні між собою була вірогідною. Значне зменшення показника ЕХ за ГП хронічного перебігу початкового I, II і III ступеня зумовило різке зниження індексу ІХ відповідно в 1,16 ($p < 0,05$); 1,53; 1,82 і 2,36 раза ($p < 0,001$). Виявлено кореляцію цього критерію зі ступенем хроматизації. У хворих на ГП жінок за хронічного перебігу початкового ступеня ІІ істотно не відрізнявся від такого у здорових, отже, трансляція в клітинах забезпечувалась на достатньому рівні. За ГП I, II і III ступеня важкості, патологічні зміни в букальному епітелії наростали, що відображав ядерцевий індекс, який знижувався в 1,51 ($p_1 < 0,001$); 1,72 ($p_1 < 0,005$) і 1,86 ($p_1 = 0,001$) раза відповідно.

Таблиця 3.12

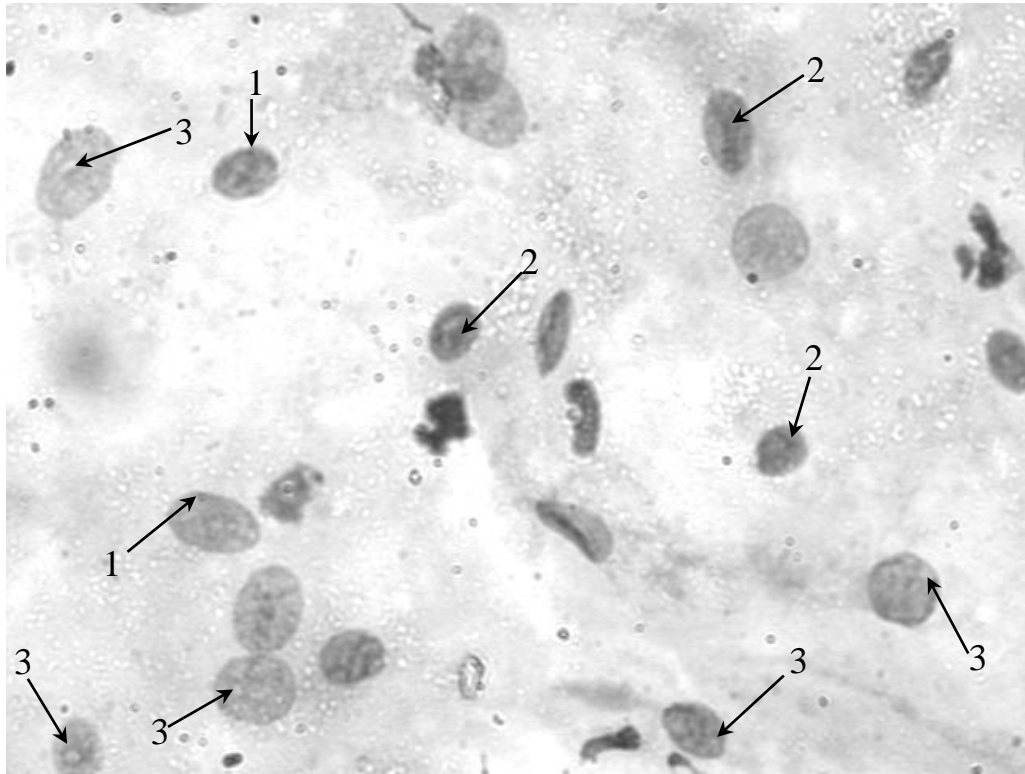
**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у жінок,
хворих на ГП хронічного перебігу (M±m)**

Показники	Здорові, n=28	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
		початковий, n=14	I, n=9	II, n=9	III, n=9
ЕХ, %	67,86±0,82	64,79±1,04 p ₁ <0,05	58,22±1,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	54,22±0,62 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	48,00±0,62 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ІХ, в.о.	2,17±0,08	1,87±0,09 p ₁ <0,05	1,41±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,19±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,92±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
НІ, %	2,68±0,17	2,71±0,24 p ₁ >0,05	1,78±0,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	1,56±0,24 p ₁ <0,005 p ₂ >0,05	1,44±0,24 p ₁ =0,001 p ₂ >0,05
СХ, %	34,79±0,81	33,50±0,94 p ₁ >0,05	27,11±0,87 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	24,00±0,60 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	22,11±0,26 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
МЗЯ, %	5,86±0,49	11,64±0,46 p ₁ <0,001	13,00±0,55 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	28,00±0,71 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	35,78±0,66 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

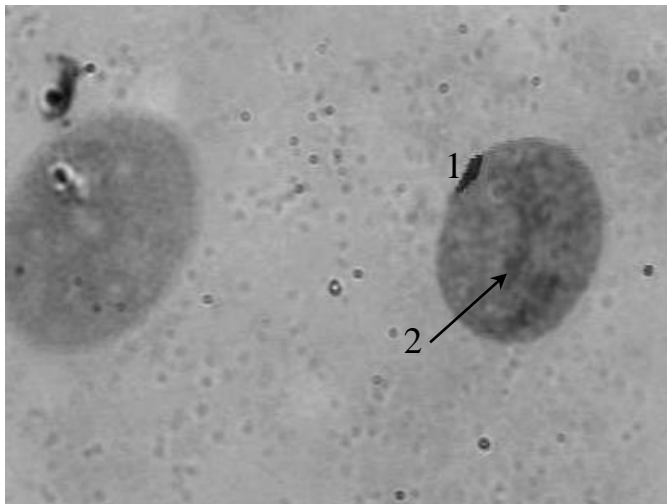
Примітка. Див. табл. 3.10.

Показник СХ у жінок, хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня, порівняно зі здоровими зменшувався на 3,85% ($p_1 > 0,05$). Кількість клітин із гетеропікнотичною Х-хромосоною за ГП хронічного перебігу I ступеня важкості знижувалася вже на 28,33%, II – на 44,96%, III – на 57,35% ($p_1 < 0,001$). Такі зміни кількості клітин із гетеропікнотичною Х-хромосоною причетні до дуплікації функції контролю реалізації спадкової інформації, що зумовлює порушення транскрипції відповідних генів. Вміст СХ у жінок, хворих на ГП хронічного перебігу, при порівнянні даних різних ступенів був достовірно різним ($p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,05$). У разі ГП хронічного перебігу початкового і I ступеня показник МЗЯ підвищувався в 1,99 і в 2,22 ($p_1 < 0,001$) рази. При пізніх стадіях ГП кількість клітин із МЗЯ збільшувалася надзвичайно різко – в 4,78 (II ступінь) та в 6,11 (III ступінь) рази ($p_1 < 0,001$), що засвідчило значне порушення метаболізму клітин (рис. 3.12, а, б). У хворих на ГП III ступеня частіше, ніж у попередніх групах, ідентифікували ядра з неглибокими інвагінаціями каріолеми. Їх не завжди відносять до патологічних, хоча, якщо більша частина каріолеми не має чіткого контуру, приєднання ДНК до внутрішньої поверхні мембрани ядра з наступною деспіралізацією практично неможливе. Різниця в кількості клітин із порушеними ядрами між I і II та II і III ступенями ГП хронічного перебігу була переконливою ($p_2 < 0,001$).

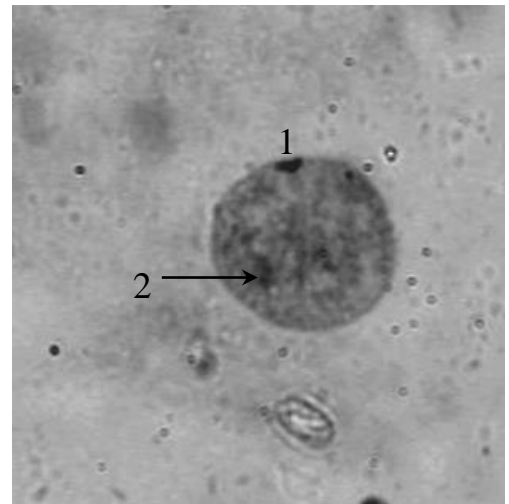
Досліджуючи букальні епітеліоцити у жінок, хворих на ГП загостреного перебігу (табл. 3.13), спостерігали таку ж закономірність у порушенні процесів реалізації спадкової інформації геному, що й у хворих на ГП хронічного перебігу (див. рис. 3.12, в). Активність транскрипції ДНК в епітеліоцитах хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня була змінена незначно: показник ЕХ зменшувався на 2,94% ($p_1 > 0,05$). У разі ГП I ступеня число ядер із перевагою еухроматину знижувалося на 16,74% ($p_1 < 0,001$), а II – на 22,27% ($p_1 < 0,001$). Поглиблення патологічного процесу в тканинах пародонта у разі ГП загостреного перебігу III ступеня супроводжувалося значною репресією генів, що проявлялося зниженням показника ЕХ на 81,78%. Порівняння індексу ЕХ при різних ступенях важкості ГП між собою виявило істотну різницю ($p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,05$ і $p_2 < 0,001$). Із наростанням важкості ГП реєстрували послідовне зменшення ІХ: при I ступені – в 1,55, II – у 1,72 і III – у 3,39 рази ($p_1 < 0,001$). Зниження показника ІХ, який також відображає активність транскрипційних процесів,



а



б



в

Рис. 3.12. Ядра епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота жінок, хворих на генералізований пародонтит хронічного перебігу II – хвора С. (а) і III – хвора А. (б) ступеня та загостреного перебігу II ступеня – хвора Г. (в). 1 – статевий хроматин; 2 – скупчення гетерохроматину; 3 – вакуолі. Збарвлення за Фьольгеном. Зб.: а – ок. 10, об. 40; б, в – ок. 10, об. 90.

Таблиця 3.13

**Структурна характеристика букальних епітеліоцитів у жінок,
хворих на ГП загостреного перебігу (M±m)**

Показники	Здорові, n=28	Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
		початковий, n=12	I, n=23	II, n=10	III, n=9
ЕХ, %	67,86±0,82	65,92±0,83 p ₁ >0,05	58,13±0,62 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	55,50±0,95 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	37,33±3,31 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ІХ, в.о.	2,17±0,08	1,95±0,07 p ₁ >0,05	1,40±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,26±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,64±0,10 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
НІ, %	2,68±0,17	3,00±0,21 p ₁ >0,05	2,30±0,20 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	2,00±0,30 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,20±0,20 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
СХ, %	34,79±0,81	31,17±0,63 p ₁ =0,001	28,91±0,56 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	23,20±0,44 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,78±2,22 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
МЗЯ, %	5,86±0,49	11,42±0,54 p ₁ <0,001	15,52±0,53 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	31,40±3,54 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	36,11±2,98 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Див. табл. 3.10.

закономірно корелювано з індексом ЕХ. Індекс хроматизації при порівнянні його значень у разі ГП різного ступеня важкості достовірно відрізнявся відповідно ($p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,005$ і $p_2 < 0,001$). Ядерцеутворююча функція хромосом, яка зумовлена наявністю ядерць, у жінок, хворих на ГП загостреного перебігу, була значно порушеною. Як і у разі хронічного перебігу, НІ за початкового ступеня підвищувався недостовірно (в 1,12 раза). При подальшому розвитку хвороби спостерігали зворотний процес – невірогідне зниження НІ в 1,17 і 1,34 ($p_1 > 0,05$) раза при I і II ступенях та суттєве – в 2,23 ($p_1 < 0,001$) при III ступені.

Аналіз даних, отриманих при обрахунку кількості СХ у жінок цієї групи, виявив неухильне зменшення вказаного показника із поглибленням патологічного процесу в пародонті. У цифровому вираженні у хворих на ГП початкового ступеня зниження СХ було незначним – у 1,12 раза, проте ступінь вірогідності різниці порівняно зі здоровими був великим ($p_1 = 0,001$). У випадку ГП I ступеня вміст СХ зменшувався в 1,20, II – в 1,50 раза ($p_1 < 0,001$). Показник гетеропікнотичної Х-хромосоми у разі ГП загостреного перебігу III ступеня був особливо низьким – у 2,07 раза меншим, ніж у здорових ($p_1 < 0,001$). Різниця між індексом СХ при різних ступенях хвороби була достатньо переконливою (відповідно: $p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,05$). Цитологічне дослідження букальних епітеліоцитів хворих на ГП загостреного перебігу виявило значний відсоток клітин зі зміненими ядрами. І, якщо у разі ГП початкового і I ступеня кількість МЗЯ порівняно з такою у здорових зростала відповідно в 1,95 і 2,65 раза ($p < 0,001$), то поглиблення ураження тканин пародонта (II, III ступінь) супроводжувалося збільшенням числа патологічних ядер відповідно в 5,36 і 6,16 ($p_1 < 0,001$) раза. Різниця між показниками вмісту МЗЯ у разі початкового і I та I і II ступеня була вірогідною ($p_2 \leq 0,001$).

Порівняння ступеня порушення процесів реалізації спадкової інформації у разі ГП хронічного (див. табл. 3.12) і загостреного (див. табл. 3.13) перебігу у жінок, не виявлено суттєвих відмінностей. При цьому у разі загострення патологічного процесу в пародонті за ГП III ступеня кількість активної ДНК була на 28,58% меншою, ніж у разі хронічного, IX – на 43,75% ($p < 0,001$), НІ – на 20%, а СХ – на 31,76% ($p < 0,001$). Ці дані засвідчили, що загострення патологічного процесу в пародонті у цих хворих супроводжувалося виразнішими змінами генотипу, ніж у разі хронічного перебігу хвороби. Таким чином,

показники ЕХ, ІХ, НІ і СХ можуть бути достовірними діагностичними критеріями для диференціювання ГП різного перебігу ІІІ ступеня. За показником МЗЯ каріограми хворих на ГП загостреного перебігу І, ІІ і ІІІ ступеня розвитку суттєво відрізнялися від таких у разі хронічного, бо кількість морфологічно змінених ядер була більшою відповідно на 19,38; 12,14 і 0,92%. Отже, цей показник може бути діагностичним критерієм відмінностей у жінок, хворих на ГП хронічного та загостреного перебігу І, ІІ і ІІІ ступеня важкості. На скільки виражена відмінність між ступенями важкості ГП за цитогенетичними показниками у жінок, вказують результати кластерного аналізу (рис. 3.13).

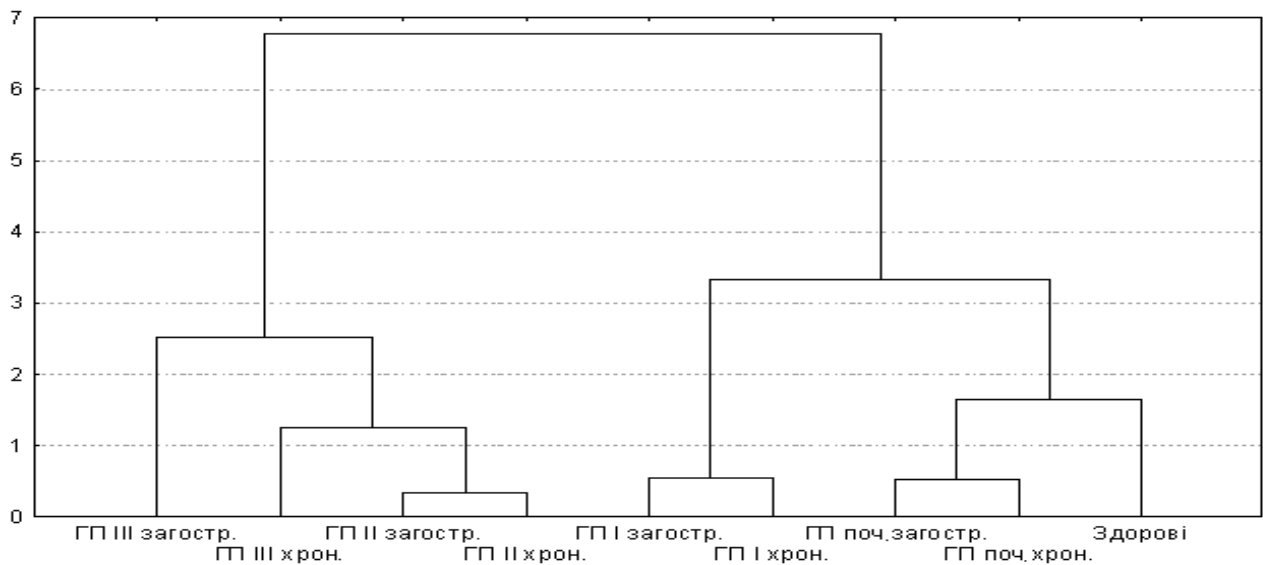


Рис. 3.13. Розрізнявальна здатність показників ФСГ у жінок, хворих на ГП, щодо ступеня важкості хвороби (кластерний аналіз)

При зіставленні даних каріограм чоловіків (табл. 3.10 і 3.11) і жінок (табл. 3.12 і 3.13) встановлено, що показник активності транскрипції у жінок, хворих на ГП, за обох варіантів перебігу початкового ступеня (порівняно з показником ЕХ у чоловіків), незначно відрізнявся від даних у здорових. Це пояснюється тим, що у жінок більшість генів має ширше поле дії гена і більший діапазон норми реакції.

Зміни ІХ, НІ та МЗЯ у хворих на ГП обох статей були подібними. Особливо велику різницю між даними чоловіків і жінок виявлено у вмісті СХ, бо у здорових чоловіків СХ був низьким – $5,93 \pm 0,31\%$, а у хворих збільшувався і досягав за ГП загостреного перебігу ІІІ ступеня $18,40 \pm 0,86\%$. У жінок, навпаки, показник

гетеропікнотичної X-хромосоми у здорових склав $34,79 \pm 0,81\%$, а у разі ГП загостреного перебігу III ступеня важкості знижувався до $16,78 \pm 2,22\%$. Отже, при значному ураженні тканин пародонта частота клітин із CX у пацієнтів обох статей практично зрівнювалася. Це свідчить про порушення механізму регуляції експресії генів і у чоловіків, і у жінок, оскільки X-хромосома містить гени контролю реалізації біологічної інформації.

Між цитогенетичними показниками виявлено сильні і достовірні кореляційні зв'язки: 7 позитивних – індекси EX, IX, HI між собою ($r > 0,99$; $p < 0,001$) та із CX жінок ($r > 0,95$; $p < 0,001$), а також між МЗЯ і CX чоловіків ($r > 0,91$; $p < 0,005$); 7 негативних – показники EX, IX, HI із МЗЯ ($r > -0,93$; $p < 0,001$) та CX чоловіків ($r > -0,95$; $p < 0,001$), а також між МЗЯ і CX жінок ($r > -0,93$; $p < 0,001$).

Висновок. Таким чином, проведене нами вперше одномоментне дослідження п'яти показників каріограм та інтегрального індекса ФСГ доводить порушення процесів реалізації спадкової інформації на клітинному рівні у хворих на ГП всіх ступенів важкості і пародонтоз. Це проявляється зниженням показників EX, IX, HI у пацієнтів обох статей, збільшенням кількості CX у чоловіків і, навпаки, зменшенням його у жінок. При цьому у чоловіків і жінок, хворих на ГП III ступеня важкості, параметри CX стають майже однаковими. Кількість МЗЯ у хворих обох статей зростає найбільше та ілюструє погіршення функціональної активності геному, проте у жінок, хворих на ГП і пародонтоз, ці показники підвищені значно більше, ніж у чоловіків. Відповідно знижується також інтегральний показник ФСГ. Всі зміни індексів каріограм особливо виражені у хворих на ГП II і III ступеня незалежно від статі. При цьому у чоловіків і жінок за більшістю показників встановлені суттєвіші порушення у разі ГП хронічного перебігу за початкового, I і II ступеня, а у разі III ступеня – за ГП загостреного перебігу. Між показниками каріограм встановлені сильні і достовірні взаємозв'язки.

Кластерний аналіз показників ФСГ у чоловіків і жінок довів, що дані ФСГ якісно розрізняють ступені важкості ГП. При цьому у чоловіків у разі початкового ступеня вони є близьким до здорових та об'єднуються з ними в один кластер, а при I, II і III ступеня – різко відрізняються від цього кластера, об'єднавшись в окрему групу. Близькими між собою є значення ФСГ за ГП I і II ступеня, які більше відрізняються від відповідних значень у хворих на ГП III ступеня. Перебіг ГП у чоловіків суттєво не впливав на

показники ФСГ при всіх ступенях хвороби.

Натомість у жінок виявлена дещо інша закономірність: до кластера, в який увійшли показники здорових і хворих на ГП початкового ступеня, долучилися результати хворих на ГП I ступеня. Це свідчить про те, що у жінок за показниками ФСГ відмінність між здоровими, хворими на ГП початкового і I ступеня менша, ніж їх відмінність від даних ФСГ за II і III ступеня. У разі ГП III ступеня загостреного перебігу порівняно з ГП III ступеня хронічного перебігу і II ступеня за обох варіантів перебігу різниця даних ФСГ була більшою. Отже, показники ФСГ можуть використовуватися для визначення ступеня важкості ГП.

У хворих на пародонтоз зміни в букальних епітеліоцитах виражені менше, ніж у хворих на ГП, а їх цифрові значення найчастіше подібні до змін відповідних показників при ГП початкового ступеня розвитку. Діагностичним маркером пародонтозу у жінок є відмінне від інших груп достовірне зростання індексу ІХ. Ці дослідження у хворих на пародонтоз здійснені нами вперше.

Відхилення у показниках ФСГ при захворюваннях тканин пародонта спричинені порушеннями на всіх етапах реалізації спадкової інформації. Відмічені зміни складових компонентів клітин. Нами встановлено, що структура каріоплазми усіх вивчених клітин варіює від гомогенної сітчастої до зернистої з окремими скупченнями гетерохроматину. У хворих на ГП важкого перебігу переважають ядра з периферійним розміщенням компактних мас хроматину. Такі щільні угруповання хроматинового матеріалу зумовлюють функціональну інертність та пізню реплікацію цих ділянок геному.

Варіанти пригнічення ядерного геному у хворих на ГП можуть бути діагностичними критеріями для визначення перебігу ГП, для встановлення ступеня важкості цього захворювання і для диференційної діагностики ГП і пародонтозу.

Висновки до розділу. Об'єктивним критерієм оцінки генетичної схильності до різних хвороб є ДГ метод, який вперше застосований нами у хворих на ГП і пародонтоз. Вивчали 32 найінформативніші ДГ характеристики з наступною математичною обробкою. За допомогою дискримінантного аналізу встановлено, що при порівнянні груп здорових і хворих на ГП клінічний діагноз підтверджувався у понад 90% відсотків здорових і хворих чоловіків і близько 100% – жінок. Зіставленням ДГ у здорових і

хворих на пародонтоз встановлено, що клінічний діагноз збігався майже у 80% і 70% здорових чоловіків і жінок, а також більше як у 80% хворих на пародонтоз чоловіків і майже у 100% жінок. Така висока результативність діагностики хвороб пародонта за ДГ показниками (особливо у жінок) свідчить про перспективність використання дискримінантного аналізу для їх доклінічної діагностики.

Кореляційний аналіз ДГ показників показав, що сильні і середні зв'язки у здорових, хворих на ГП і пародонтоз чоловіків склали 101, 73 і 108 кореляцій, а у жінок відповідно: 100, 81 і 198. Це вказує на значний вплив спадкового фактора на етіологію і патогенез хвороб пародонта (особливо на пародонтоз у жінок). Виявлений сильний зв'язок ДГ характеристик із пародонтозом ($r > 0,99$ у чоловіків і $r > 0,97$ у жінок) та середній – із ГП ($r > 0,39$ у чоловіків і $r > 0,34$ у жінок) доводить провідну роль генетичного фону у розвитку пародонтозу і меншу – у розвитку ГП (діють ще середовищні фактори).

Проведенням факторного аналізу виявлено особливості факторизації кореляційних матриць ДГ ознак залежно від захворювання і статі пацієнтів. Детальний розгляд трьох основних факторів дозволив встановити найбільш інформативні ДГ ознаки для кожної групи досліджуваних (не менше п'яти), за допомогою яких можна прогнозувати розвиток ГП чи пародонтозу.

Отже, використання дискримінантного аналізу ДГ характеристик забезпечує доклінічну діагностику хвороб пародонта. Результати кореляційного аналізу вказують на перевагу генетичного компонента у виникненні і розвитку пародонтозу та поєднання його з чинниками довкілля у хворих на ГП. За допомогою факторного аналізу визначено найхарактерніші ДГ показники осіб, схильних до ГП і пародонтозу.

Для вивчення ролі спадкового фактора у виникненні ГП і пародонтозу досліджували також асоціації між ними та їхніми генетичними маркерами – антигенами груп крові систем АВ0 і резус. Нами встановлено залежність між цими генетичними показниками і хворобами пародонта. Це підтверджено тим, що у пацієнтів із групою крові А порівняно з В (1,5157) і А порівняно з АВ (1,6381) є великий ризик для розвитку ГП, а для пародонтозу – А порівняно з 0 (1,2903).

Обстежені групи людей суттєво відрізнялися за розподілом антигенів системи АВ0. У здорових чоловіків і хворих на ГП обох статей ідентифікувалися всі чотири

групи; у здорових жінок не встановлено групи АВ(IV); у хворих на пародонтоз чоловіків була відсутня група АВ(IV), а у жінок – В(III). У чоловіків, хворих на ГП (на відміну від здорових), у 2,06 ($p>0,05$) разів частіше переважала група 0(I) і у 2,72 ($p<0,01$) разів рідше зустрічалася група АВ(IV). При пародонтозі найбільша відмінність від здорових спостерігалася за цими ж групами: 0(I) виявлялася у 2,07 ($p>0,05$) разів частіше, а група АВ(IV) не ідентифікувалася взагалі ($p<0,005$). За групами А(II) та АВ(IV) хворі на ГП і пародонтоз чоловіки відрізнялися найбільше, проте недостовірно. У жінок суттєвіші відмінності від здорових були у разі пародонтозу, особливо за групами В(III) – $p<0,05$ та АВ(IV) – $p<0,005$. Порівнянням даних за ГП і пародонтозу у жінок встановлено достовірну різницю між ними за групою В(III) – $p<0,05$. У всіх обстежених виявлено статевий диморфізм: у здорових – за групами 0(I) і АВ(IV); у хворих на ГП – за 0(I); А(II) і АВ(IV); при пародонтозі – за всіма чотирма, особливо – за групами В(III) і АВ(IV).

При дослідженні асоціацій груп крові систем АВ0 і Rh виявлено також багато відмінностей: у здорових чоловіків не ідентифікували одну асоціацію (0 і Rh), а у жінок – дві (АВ і Rh⁺ та АВ і Rh⁻); у хворих на ГП обох статей встановлено всі асоціації; у разі пародонтозу у чоловіків не виявлено трьох асоціацій (В і Rh⁻; АВ і Rh⁺ та АВ і Rh⁻), а у жінок – чотирьох (0 і Rh⁻; В і Rh⁺; В і Rh⁻ та АВ і Rh⁻). Крім того, між здоровими і хворими на ГП чоловіками істотні відмінності встановлено за асоціаціями 0 і Rh⁺; АВ і Rh⁻, а найбільша різниця спостерігалася за асоціацією АВ і Rh⁺, яка визначалася у хворих у 2,84 ($p_1<0,05$) разів рідше. За пародонтозу у чоловіків зафіксовано суттєву різницю за двома асоціаціями – 0 і Rh⁻, що встановлювалася у 13,04% хворих і не виявлялася у здорових ($p_1<0,05$) та АВ і Rh⁺, якої не було у хворих ($p_1<0,05$). Порівняння даних чоловіків, хворих на ГП і пародонтоз, показало, що за асоціацією 0 і Rh⁻ різниця була найбільшою – вона зустрічалася при пародонтозі у 3,34 ($p_2<0,05$) разів частіше.

Здорові і хворі на ГП жінки відчутно, проте недостовірно, відрізнялися між собою за асоціаціями А і Rh⁻; В і Rh⁺. При пародонтозі вірогідна різниця зі здоровими виявлена за трьома асоціаціями: А і Rh⁻, що у 8,26 ($p_1<0,05$) разів частіше встановлювалася у хворих; В і Rh⁺, яка зовсім не ідентифікувалася у хворих ($p_1<0,05$), а АВ і Rh⁺ – у здорових ($p_1<0,005$). Між хворими на ГП і пародонтоз жінками значна, проте невірогідна різниця виявлена за асоціаціями А і Rh⁻; В і Rh⁺; В і Rh⁻; АВ і Rh⁺. За показниками

асоціації значний статевий диморфізм спостерігали у всіх групах обстежених.

Наші дослідження довели, що асоціації антигенів систем АВ0 і резус можуть бути генетичними маркерами для прогнозування ризику розвитку ГП і пародонтозу. Вони не складні і можуть бути скринінг-тестами при масових обстеженнях населення для раннього діагностування схильності до хвороб пародонта з метою здійснення їх первинної профілактики.

При дослідженні структурно-функціональних особливостей інтерфазного ядра букальних епітеліоцитів у хворих на ГП і пародонтоз встановлено суттєві зміни: зниження індексів ЕХ, ІХ та НІ ($p < 0,001$), інтегрального показника ФСГ та достовірне підвищення кількості СХ і МЗЯ у чоловіків; і ще істотніше зменшення ЕХ, ІХ, СХ та НІ (за ГП) та зростання показника МЗЯ та НІ (за пародонтозу) у жінок.

Виявлені зміни ФСГ здебільшого не залежали від перебігу ГП, проте в осіб обох статей у разі початкового, I і II ступеня більші відхилення зареєстровано за хронічного перебігу, а у разі III ступеня – за загостреного. Глибина порушень корелювала зі ступенем розвитку ГП (різниця зі здоровими, а також порівняння даних при різних ступенях мали високу вірогідність) і була при цьому захворюванні значнішою, ніж у хворих на пародонтоз.

Найпоказовішим було різке зниження інтегрального показника функціональної активності геному у всіх хворих чоловіків, особливо у разі ГП III ступеня. Без урахування СХ подібні закономірності спостерігалися й у жінок.

Статевий диморфізм проявлявся підвищенням кількості МЗЯ у жінок, хворих на ГП, в 1,68 раза, а на пародонтоз – у 1,18 разів. Найбільші відмінності виявлено за частотою СХ, який у чоловіків зростав, а у жінок – знижувався, досягаючи у випадку ГП III ступеня майже однакових цифр, що свідчить про значне порушення регуляції експресії генів.

Між цитогенетичними показниками виявлені сильні і достовірні взаємозв'язки: 7 позитивних – між індексами ЕХ, ІХ, НІ ($r > 0,99$; $p < 0,001$) та із СХ жінок ($r > 0,95$; $p < 0,001$), а також між МЗЯ і СХ чоловіків ($r > 0,91$; $p < 0,005$) та 7 негативних – показники ЕХ, ІХ, НІ із МЗЯ ($r > -0,93$; $p < 0,001$) та СХ чоловіків ($r > -0,95$; $p < 0,001$), а також між МЗЯ і СХ жінок ($r > -0,93$; $p < 0,001$), що засвідчує глибокі зміни ФСГ у хворих на ГП.

Дослідження п'яти цитогенетичних параметрів, а також інтегрального показника ФСГ у хворих на ГП (здійснене в такому поєднанні вперше) та їх кластерний аналіз дали змогу оцінити структурно-функціональні порушення в інтерфазних клітинах на всіх етапах реалізації спадкової інформації та розробити діагностичні критерії для диференційної діагностики цих захворювань і для встановлення варіанту перебігу і ступеня розвитку ГП.

Отже, нашими дослідженнями встановлено перспективність використання у пародонтології генетичних маркерів, а саме: ДГ показників (для доклінічної діагностики, встановлення спадкової схильності до виникнення патології пародонта), антигенів груп крові систем АВ0 і резус (для прогнозування розвитку хвороб пародонта) та цитогенетичних показників (для з'ясування деяких патогенетичних механізмів розвитку пародонтальних захворювань на клітинному рівні).

Матеріали розділу наведені у публікаціях [104,105, 227, 229, 230, 231, 240, 243, 244, 252, 253, 254, 255].

РОЗДІЛ 4

МЕХАНІЗМИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ
ПАРОДОНТИТ І ПАРОДОНТОЗ

Хвороби пародонта супроводжуються суттєвими змінами біохімічних параметрів у крові і ротовій рідині хворих, які, ймовірно, мають вплив на механізми патогенезу ГП і пародонтозу. Вивчення цих зрушень за показниками вмісту біометалів, активності металоферментів, лактатдегідрогенази і аргінази, фосфатаз, стану оксидантно-антиоксидантної та імунної системи пацієнтів і було предметом нашого дослідження.

4.1. Динаміка мікроелементного складу цільної крові і ротової рідини хворих на ГП і пародонтоз

Вивчення мінерального обміну при захворюваннях тканин пародонта має важливе значення, оскільки зміни кількості мінералів у різних субстанціях організму людини можуть вказати на порушення обміну задовго до того, як виявляються функціональні наслідки. Це пов'язано з тим, що вони беруть активну участь у всіх обмінних процесах організму, регуляції внутрішньоклітинних функцій, розвитку запалення і процесах регенерації ушкоджених клітин і тканин. Особливо важливе значення має вивчення вмісту біометалів – остеотропних макро- і МЕ: кальцію, заліза, міді, цинку, марганцю і кобальту в цільній крові та ротовій рідині хворих на ГП та пародонтоз.

Дослідженням вмісту кальцію у крові хворих на ГП та пародонтоз не встановлено достовірної різниці між кількістю цього мінералу у хворих та здорових (табл. 4.1). Рівень заліза у крові хворих на ГП знижувався на 13,87% ($p_1 < 0,001$), а у хворих на пародонтоз – на 21,76% ($p_1 < 0,001$). Суттєве зростання концентрації міді (у 1,16 раза; $p_1 < 0,001$) спостерігали у разі ГП, проте особливо виражене (збільшене у 1,48 раза; $p_1 < 0,001$) – у хворих на пародонтоз, а різниця цього показника при вказаних хворобах у 1,28 раза була вірогідною ($p_1 < 0,001$). Натомість рівень цинку у хворих на ГП знижувався на 26,76% ($p_1 < 0,001$), а у хворих на пародонтоз – на 29,81 % ($p_1 < 0,001$). Кількість цинку за ГП і пародонтозу достовірно не відрізнялася ($p_2 > 0,05$). Рівень марганцю при

Таблиця 4.1

Рівень біометалів у крові всіх хворих на ГП і пародонтоз (M±m)

Показники	Здорові	Хворі на ГП	Хворі на пародонтоз
Кальцій, мг/л	n=16 108,49±3,78	n=134 109,34±0,92 p ₁ >0,05	n=18 108,02±1,86 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Залізо, мг/л	n=27 520,83±10,32	n=263 457,40±3,15 p ₁ <0,001	n=28 427,75±8,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
Мідь, мг/л	n=28 1,37±0,02	n=252 1,59±0,02 p ₁ <0,001	n=25 2,03±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Цинк, мг/л	n=32 7,01±0,17	n=258 5,53±0,05 p ₁ <0,001	n=33 5,40±0,13 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Марганець, мкг/л	n=41 87,32±1,72	n=253 63,16±0,78 p ₁ <0,001	n=25 60,29±1,99 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Тут і в табл. 4.5 вказано вірогідність різниці:
p₁ – до величини у здорових; p₂ – до величини у хворих на ГП.

пародонтальних хворобах також неухильно знижувався: в 1,38 ($p_1 < 0,001$) раз у хворих на ГП і в 1,45 ($p_1 < 0,001$) раз у хворих на пародонтоз, проте вміст марганцю при цих захворюваннях істотно не відрізнявся ($p_2 > 0,05$).

Таким чином, при захворюваннях пародонта суттєво змінювалася кількість біометалів (за винятком показника кальцію) у крові, особливо у хворих на пародонтоз (рис. 4.1). Встановлено подібну спрямованість змін при обох захворюваннях. Різниця вмісту МЕ заліза, міді і кобальту у крові хворих на пародонтоз і ГП була достовірною. Отже, наші дані засвідчили, що показники вивчених МЕ крові (разом із клінічними даними) можна використати для діагностики захворювань пародонта, а за рівнем металів заліза і міді можна диференціювати ГП і пародонтоз.

Вміст біометалів у крові хворих на ГП відрізнявся за різного перебігу захворювання (табл. 4.2). Виявлено достовірне збільшення вмісту кальцію у крові хворих на ГП загостреного перебігу порівняно з ідентичним показником у разі хронічного ($p_2 < 0,001$). Зміни вмісту заліза, міді, цинку і марганцю не залежали від перебігу захворювання. Звідси можна зробити висновок, що показники кількості кальцію в цільній крові хворих можуть доповнювати клінічні дані для диференціювання характеру перебігу ГП.

Якщо проаналізувати як змінюється рівень біометалів у крові хворих залежно від ступеня розвитку хвороби, можна констатувати, що у разі ГП хронічного перебігу немає суттєвих відмінностей вмісту кальцію при всіх ступенях, хоча і помітна деяка тенденція до зниження його при зростанні глибини ураження пародонта (табл. 4.3). Як свідчать отримані нами дані, значних змін зазнав вміст заліза, який у здорових склав $520,83 \pm 10,32$ мг/л, за ГП початкового ступеня знижувався на 6,64% ($p_1 < 0,05$); I – на 11,64 %, II – на 13,03%, III – на 24,38% ($p_1 < 0,001$). Порівняльний аналіз вмісту заліза у цільній крові хворих на ГП різного ступеня розвитку хвороби показав достовірну різницю цих показників ($p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,005$). За ГП хронічного перебігу рівень міді у крові хворих при початковому, I, II і III ступені зростав відповідно в: 1,07 ($p_1 > 0,05$); 1,09 ($p_1 < 0,01$); 1,13 ($p_1 = 0,001$) і 1,45 ($p_1 < 0,001$) раз. Зіставлення даних при ГП III ступеня з показниками при II ступені розвитку хвороби виявило суттєву різницю ($p_2 < 0,001$). Вміст цинку у крові хворих вказаної групи істотно знижувався за ГП всіх ступенів ($p < 0,001$). Це зниження

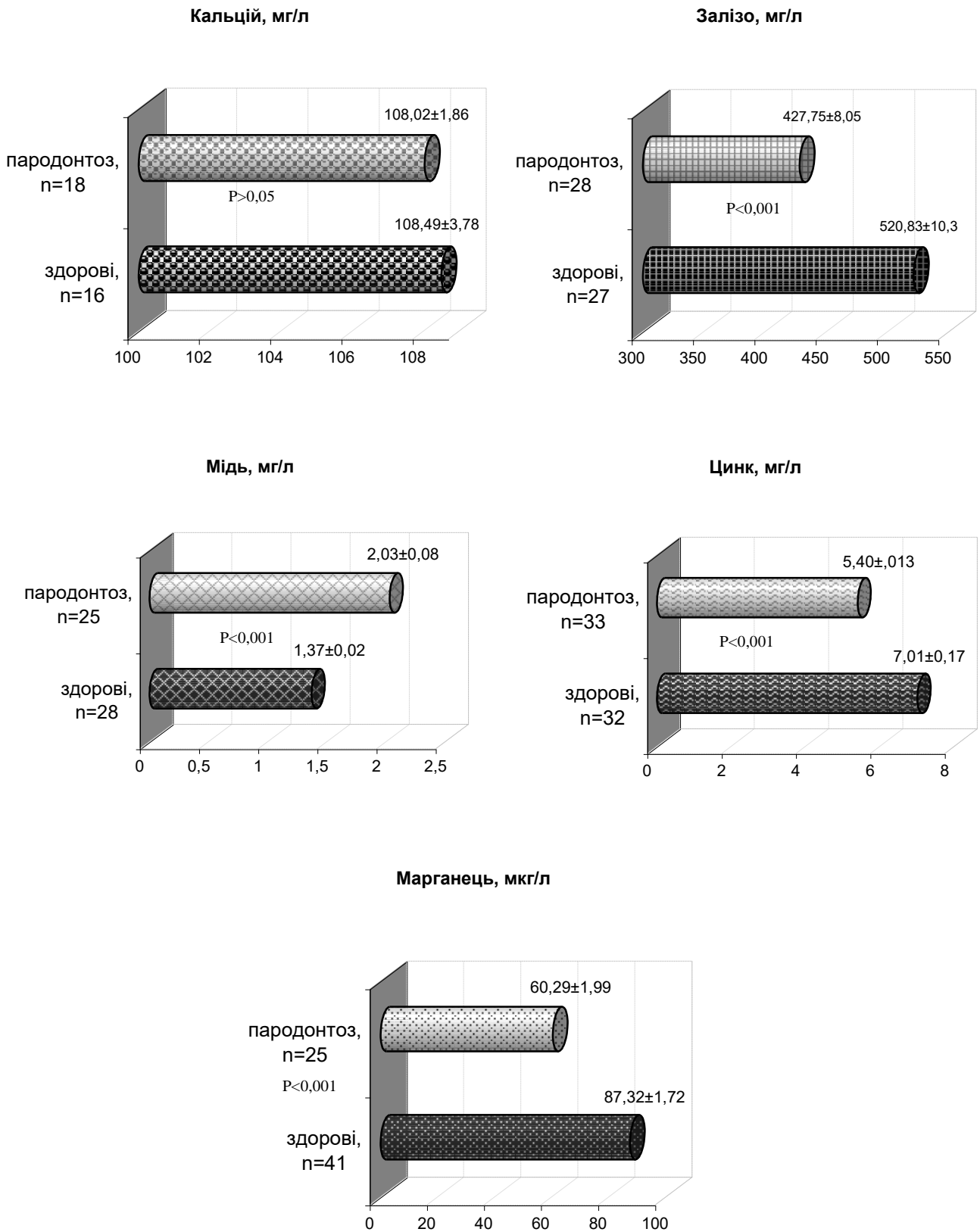


Рис. 4.1. Рівень біометалів у крові хворих на пародонтоз

Таблиця 4.2

Рівень біометалів у крові всіх хворих на ГП залежно від перебігу захворювання (M±m)

Показники	Здорові	Хворі на ГП хронічного перебігу	Хворі на ГП загостреного перебігу
Кальцій, мг/л	n=16 108,49±3,78	n=71 104,67±1,02 p ₁ >0,05	n=63 114,61±1,30 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Залізо, мг/л	n=27 520,83±10,32	n=129 462,68±4,55 p ₁ <0,001	n=134 452,32±4,34 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Мідь, мг/л	n=28 1,37±0,02	n=125 1,57±0,03 p ₁ <0,001	n=127 1,60±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Цинк, мг/л	n=32 7,01±0,17	n=128 5,60±0,08 p ₁ <0,001	n=130 5,45±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Марганець, мкг/л	n=41 87,32±1,72	n=128 65,05±1,05 p ₁ <0,001	n=125 61,22±1,12 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Тут і в табл. 4.6 вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових; p₂ – до величини у хворих на ГП хронічного перебігу.

Рівень біометалів у крові хворих на ГП хронічного перебігу (M±m)

Показники	Здорові	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
		початковий	I	II	III
Кальцій, мг/л	n=16 108,49±3,78	n=15 107,44±1,95 p ₁ >0,05	n=22 105,44±1,80 p ₁ >0,05	n=18 104,92±1,92 p ₁ >0,05	n=16 100,76±2,35 p ₁ >0,05
Залізо, мг/л	n=27 520,83±10,32	n=34 488,41±7,61 p ₁ <0,05	n=40 466,51±7,50 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	n=33 460,80±7,83 p ₁ <0,001	n=22 418,74±11,33 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
Мідь, мг/л	n=28 1,37±0,02	n=38 1,46±0,04 p ₁ >0,05	n=39 1,50±0,04 p ₁ <0,01	n=30 1,55±0,05 p ₁ =0,001	n=18 1,98±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Цинк, мг/л	n=32 7,01±0,17	n=38 6,12±0,18 p ₁ <0,001	n=39 5,51±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ =0,005	n=31 5,32±0,14 p ₁ <0,001	n=20 5,26±0,18 p ₁ <0,001
Марганець, мкг/л	n=41 87,32±1,72	n=39 75,10±1,49 p ₁ <0,001	n=39 63,60±1,49 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	n=30 58,72±2,00 p ₁ <0,001	n=20 57,80±2,12 p ₁ <0,001

Примітка. Тут і в табл. 4.4, 4.7 і 4.8 вказано вірогідність різниці:

p₁ – до величини у здорових, p₂ – до величини у хворих на ГП попереднього ступеня важкості.

склало: 14,54%; 27,22%; 31,77% і 33,27% у разі початкового, I, II і III ступеня відповідно. Між рівнем цинку у крові хворих на ГП початкового і I ступеня встановлена вірогідна різниця ($p_2=0,005$). При ГП концентрація марганцю в крові також суттєво зменшувалася ($p_1<0,001$): за початкового ступеня – у 1,16; I – у 1,37; II – у 1,49; III – у 1,51 раза. Відмінності показників при порівнянні ГП початкового і I ступеня були достовірними ($p_2<0,001$).

Подібні закономірності зміни концентрації біометалів виявлено нами й у разі ГП загостреного перебігу (табл. 4.4). Вміст кальцію з наростанням ступеня ГП постійно підвищувався, проте незначно ($p_1>0,05$). Кількість заліза у крові хворих на ГП загостреного перебігу знижувалася більше, ніж за хронічного, і, порівняно з даними у здорових, була на 11,44%; 15,11%; 15,60% і 20,34% меншою у разі початкового, I, II і III ступеня розвитку хвороби відповідно ($p_1<0,001$). При цьому необхідно зазначити, що за ГП хронічного перебігу III ступеня вміст заліза був більше зниженим (на 24,38%), ніж за загостреного (на 20,34%). Дослідження рівня міді у випадку ГП загостреного перебігу всіх ступенів важкості засвідчило його поступове зростання (в 1,11; 1,15; 1,17 і 1,31 раза) порівняно з даними при інтактному пародонті, а різниця була достовірною ($p_1<0,005$ і $p_1<0,001$). У разі ГП загостреного перебігу ще більше, ніж у випадку хронічного, знижувався рівень цинку в крові ($p_1<0,001$), а саме: на 19,62%; 31,03%; 34,55% і 33,02% при початковому, I, II і III ступенях відповідно. Зменшення кількості марганцю за ГП обох варіантів перебігу було подібним, а зміни – високим ($p_1<0,001$), проте послідовне зниження вмісту марганцю у випадку загостреного перебігу ГП (в 1,24; 1,45; 1,57 і 1,67 раза) було значнішим.

Таким чином, у хворих на ГП різного перебігу і на пародонтоз виявлено зміни кількості біометалів у крові. І якщо рівень кальцію суттєво не відрізнявся від такого у здорових, то концентрація заліза, цинку і марганцю знижувалася, а міді істотно зростала, особливо у разі ГП загостреного перебігу та пародонтозу. За допомогою кластерного аналізу у хворих на ГП продемонстрована залежність ступеня розвитку та перебігу захворювання і змін у мінеральному складі цільної крові (рис. 4.2).

Повноцінне функціонування тканин пародонта можливе лише за умови підтримання гомеостазу в ротовій порожнині. Одним із визначальних його факторів є

Таблиця 4.4

Рівень біометалів у крові хворих на ГП загостреного перебігу ($M \pm m$)

Показники	Здорові	Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
		початковий	I	II	III
Кальцій, мг/л	n=16 108,49±3,78	n=15 112,39±2,35 $p_1 > 0,05$	n=21 114,45±2,27 $p_1 > 0,05$	n=11 115,55±4,34 $p_1 > 0,05$	n=16 116,24±2,10 $p_1 > 0,05$
Залізо, мг/л	n=27 520,83±10,32	n=37 467,36±7,87 $p_1 < 0,001$	n=40 452,46±8,48 $p_1 < 0,001$	n=31 450,56±8,65 $p_1 < 0,001$	n=26 432,81±9,06 $p_1 < 0,001$
Мідь, мг/л	n=28 1,37±0,02	n=38 1,52±0,05 $p_1 < 0,005$	n=38 1,58±0,03 $p_1 < 0,001$	n=32 1,60±0,03 $p_1 < 0,001$	n=19 1,79±0,08 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Цинк, мг/л	n=32 7,01±0,17	n=38 5,86±0,13 $p_1 < 0,001$	n=40 5,35±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,005$	n=31 5,21±0,13 $p_1 < 0,001$	n=21 5,27±0,18 $p_1 < 0,001$
Марганець, мкг/л	n=41 87,32±1,72	n=39 70,58±1,86 $p_1 < 0,001$	n=38 60,31±1,56 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	n=30 55,55±2,15 $p_1 < 0,001$	n=18 52,28±1,85 $p_1 < 0,001$

Примітка. Див. табл. 4.3.

макро- та МЕ склад ротової рідини (табл. 4.5).

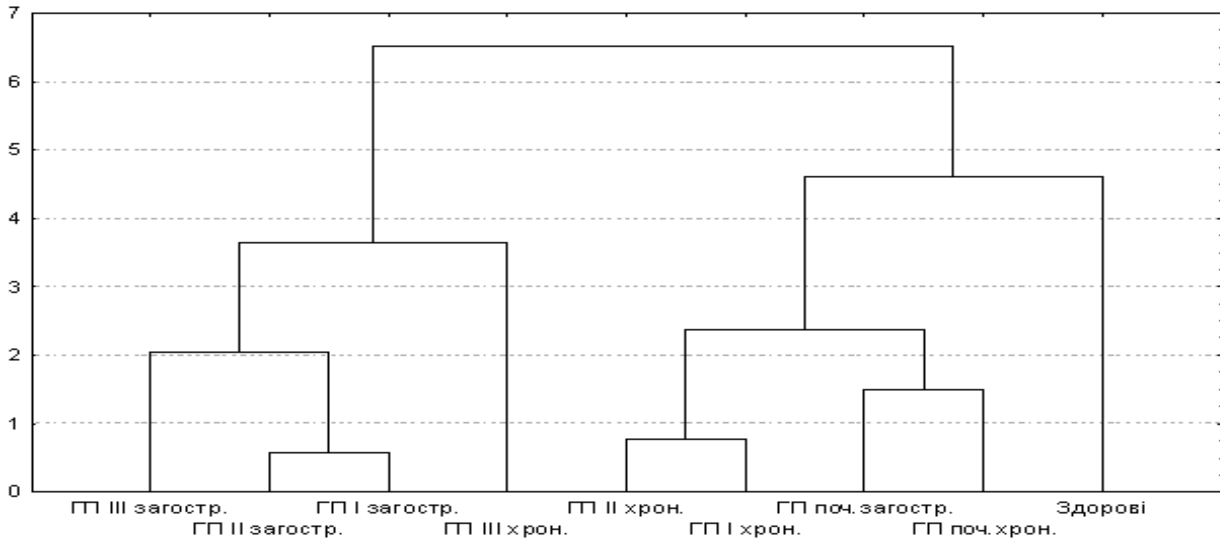


Рис. 4.2. Розрізнявальна здатність показників МЕ у цільній крові хворих на ГП стосовно важкості захворювання (кластерний аналіз)

На відміну від рівня кальцію в крові всіх обстежених, у ротовій рідині він був набагато меншим, проте при захворюваннях тканин пародонта вміст цього макроелементу підвищувався достовірно. У хворих на ГП зростання кількості кальцію склало 19,83% ($p_1 < 0,005$), а у хворих на пародонтоз – 99,18% ($p_1 < 0,001$). Різниця між цими показниками (в 1,66 раза) була вірогідною ($p_2 < 0,001$). Зворотні закономірності виявлено щодо показника заліза в ротовій рідині хворих: у разі ГП він знижувався в 1,37 раза а у разі пародонтозу – в 2,03 ($p_1 < 0,001$). Зіставлення цих даних доводить зменшення його у хворих на пародонтоз у 1,48 ($p_2 < 0,001$) раза. За вмістом міді ротова рідина здорових, хворих на ГП і пародонтоз відрізнялася суттєво: при ГП кількість міді зростала у 1,26 ($p_1 < 0,001$) раза, а при пародонтозі – зменшувалося в 1,66 ($p_1 < 0,001$) раза. Відмінність між цими показниками була значною: у випадку пародонтозу відмічено зниження в 2,09 ($p_2 < 0,001$) раза. Захворювання тканин пародонта супроводжувалися суттєвим зменшенням кількості цинку у ротовій рідині: на 29,21% у хворих на ГП і на 66,53% – у хворих на пародонтоз ($p_1 < 0,001$). Як свідчать отримані дані, у разі пародонтозу цей показник був достовірно меншим – на 28,88% ($p_2 = 0,001$). При ГП у ротовій рідині пацієнтів рівень марганцю достовірно знижувався – в 1,80 ($p_1 < 0,001$) раза,

Таблиця 4.5

**Рівень біометалів у ротовій рідині всіх хворих на ГП і пародонтоз
(M±m)**

Показники	Здорові, n=16	Хворі на ГП, n=158	Хворі на пародонтоз, n=14
Кальцій, мг/л	40,34±2,26	48,34±0,86 p ₁ <0,005	80,35±1,99 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Залізо, мг/л	763,00±21,14	557,16±8,83 p ₁ <0,001	376,04±13,69 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Мідь, мг/л	80,25±2,65	101,11±1,38 p ₁ <0,001	48,38±6,00 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Цинк, мг/л	521,59±14,64	403,68±5,67 p ₁ <0,001	313,21±20,90 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001
Марганець, мкг/л	26,16±1,38	14,53±0,46 p ₁ <0,001	10,78±0,92 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005

Примітка. Див. табл. 4.1.

а при пародонтозі – в 2,43 ($p_1 < 0,001$), причому у разі пародонтозу кількість марганцю була в 1,35 ($p_2 < 0,005$) раза нижчою, ніж у хворих на ГП.

Підсумовуючи, зазначимо, що мінеральний склад ротової рідини при хворобах пародонта, особливо у разі пародонтозу (рис. 4.3), значно відрізнявся від такого у здорових із високим ступенем вірогідності ($p_1 < 0,001$). Всі показники біометалів були достовірно відмінними у хворих на пародонтоз порівняно з такими у разі ГП (p_2 від $< 0,005$ до $\leq 0,001$). Необхідно підкреслити, що зміни рівня міді при захворюваннях пародонта були різноспрямованими: у випадку ГП він підвищувався, а пародонтозу – знижувався. Отже, ступінь порушення макро- і МЕ обміну ротової рідини може доповнити клінічні дані для діагностики і диференціювання хвороб пародонта.

Залежно від перебігу ГП показники біометалів у ротовій рідині хворих також відрізнялися (табл. 4.6). Аналізуючи отримані дані, бачимо, що при ГП обох варіантів перебігу вміст усіх мінералів у ротовій рідині вірогідно відрізнявся від такого у здорових. Крім того, кількість кальцію, заліза і міді за ГП загостреного перебігу була достовірно іншою порівняно із вмістом цих металів у ротовій рідині у разі хронічного перебігу хвороби. Таким чином, ці показники можуть допомогти у диференційній діагностиці ГП хронічного і загостреного перебігу.

У разі ГП хронічного перебігу різних ступенів розвитку показники біометалів ротової рідини також відрізнялися між собою (табл. 4.7). Так, у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня вміст кальцію у ротовій рідині незначно знижувався, а при I, II і III ступенях – підвищувався: в 1,09 ($p_1 > 0,05$); 1,25 ($p_1 < 0,005$) і 1,45 ($p_1 < 0,001$) раза відповідно. Аналіз показників рівня кальцію за ГП різних ступенів важкості виявив достовірні відмінності між цими групами ($p_2 = 0,001$; $p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Рівень заліза у ротовій рідині пацієнтів послідовно знижувався з поглибленням патологічного процесу в пародонті: на 15,41%; 29,38%; 44,37% і 77,25% відповідно у разі початкового, I, II і III ступеня ($p_1 < 0,001$). Дослідження вмісту міді у ротовій рідині у випадку ГП початкового ступеня дозволило встановити збільшення цього показника в 1,10 ($p_1 < 0,05$) раза. Подальший розвиток захворювання супроводжувався переконливим підвищенням концентрації міді відповідно в 1,18; 1,31 і 1,41 раза за I, II, III ступеня ($p_1 = 0,001$; $p_1 < 0,001$; $p_1 = 0,01$). У ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу рівень

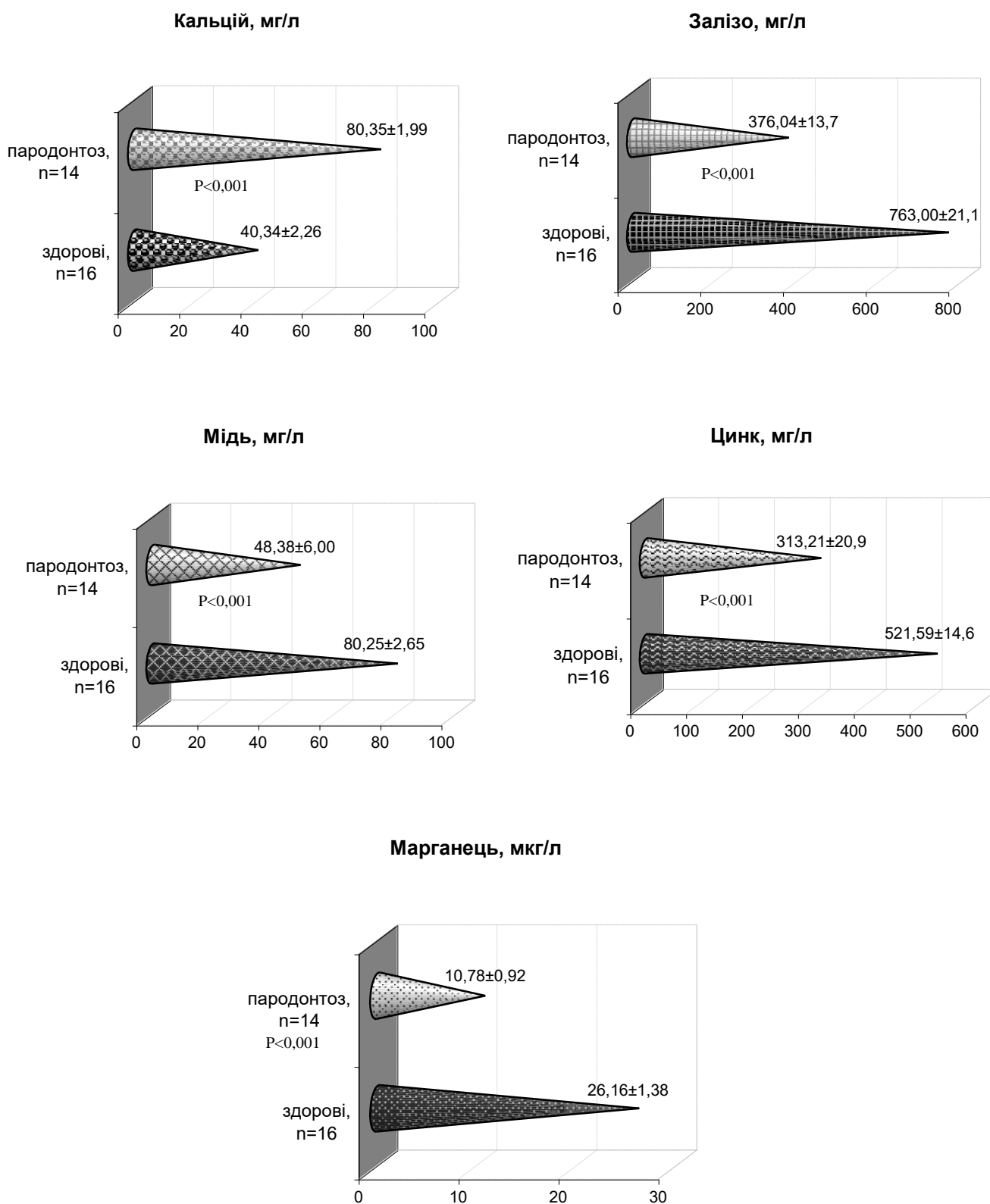


Рис. 4.3. Рівень біометалів у ротовій рідині хворих на пародонтоз

Таблиця 4.6

**Рівень біометалів у ротовій рідині всіх хворих на ГП залежно від
перебігу захворювання (M±m)**

Показники	Здорові, n=16	Хворі на ГП хронічного перебігу, n=78	Хворі на ГП загостреного перебігу, n=80
Кальцій, мг/л	40,34±2,26	45,71±1,04 p ₁ <0,05	50,90±1,32 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
Залізо, мг/л	763,00±21,14	580,05±12,25 p ₁ <0,001	535,70±12,27 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Мідь, мг/л	80,25±2,65	97,26±2,03 p ₁ <0,001	104,90±1,77 p ₁ <0,001 p ₂ =0,005
Цинк, мг/л	521,59±14,64	413,02±7,70 p ₁ <0,001	394,68±8,21 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Марганець, мкг/л	26,16±1,38	15,00±0,67 p ₁ <0,001	14,06±0,63 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Див. табл. 4.2.

Таблиця 4.7

Рівень біометалів у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу (M±m)

Показники	Здорові, n=16	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
		початковий, n=25	I, n=25	II, n=18	III, n=10
Кальцій, мг/л	40,34±2,26	38,82±0,91 p ₁ >0,05	44,10±1,16 p ₁ >0,05 p ₂ =0,001	50,49±2,30 p ₁ <0,005 p ₂ <0,05	58,35±1,72 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Залізо, мг/л	763,00±21,14	661,12±15,59 p ₁ <0,001	589,74±13,40 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	528,49±20,88 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	430,46±25,17 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Мідь, мг/л	80,25±2,65	88,18±2,15 p ₁ <0,05	94,40±2,77 p ₁ =0,001	105,11±2,74 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	112,95±10,12 p ₁ =0,01
Цинк, мг/л	521,59±14,64	452,79±13,33 p ₁ =0,001	423,64±11,55 p ₁ <0,001	380,32±10,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	345,91±18,92 p ₁ <0,001
Марганець, мкг/л	26,16±1,38	20,02±1,25 p ₁ <0,005	13,32±0,92 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	12,53±0,82 p ₁ <0,001	11,04±0,72 p ₁ <0,001

Примітка. Див. табл. 4.3.

цинку суттєво ($p_1 \leq 0,001$) зменшувався на: 15,19%; 23,12%; 37,15% і 50,79% при початковому, I, II і III ступенях відповідно. Концентрація марганцю у ротовій рідині хворих на ГП неухильно зменшувалася із наростанням важкості хвороби. Якщо у здорових людей рівень вказаного біометалу склав $26,16 \pm 1,38$ мкг/л, то, знижуючись у 1,31; 1,96; 2,09 раз за ГП початкового, I і II ступеня відповідно, цей показник у випадку III ступеня досягав $11,04 \pm 0,72$ мкг/л.

Вміст біометалів у ротовій рідині коливався залежно від характеру перебігу ГП (табл. 4.8). Аналізуючи ці показники у хворих на ГП загостреного перебігу, можна зазначити, що основні закономірності змін їх вмісту ті ж, що й за хронічного. Проте загострення хронічного патологічного процесу в тканинах пародонта супроводжувалося ще глибшими порушеннями мінерального гомеостазу. На відміну від деякого коливання рівня кальцію у разі ГП хронічного перебігу, у випадку загостреного він суттєво підвищувався: в 1,11 ($p_1 > 0,05$); 1,21 ($p_1 < 0,05$); 1,38 ($p_1 < 0,001$) і 1,56 ($p_1 < 0,001$) раз за початкового, I, II і III ступеня відповідно. Результати дослідження вмісту заліза у цієї групи хворих засвідчили, що загострення захворювання і поглиблення патологічного процесу в пародонті супроводжувалися ще істотнішим зниженням кількості цього металу, а різниця між показником здорових і хворих на ГП початкового, I, II і III ступеня склала відповідно 23,35%; 40,62%; 55,21% і 90,98%. Слід відзначити, що показники рівня заліза у разі ГП початкового і I, а також II і III ступеня мали суттєві відмінності між собою ($p_2 < 0,005$). Концентрація міді у ротовій рідині хворих на ГП загостреного перебігу збільшувалася із наростанням ступеня розвитку недуги: від $80,25 \pm 2,65$ мг/л в осіб зі здоровим пародонтом до $120,80 \pm 4,10$ мг/л у разі ГП III ступеня, тобто підвищувалася послідовно в 1,16; 1,27; 1,43 і 1,51 раз ($p_1 < 0,001$). У хворих на ГП загостреного перебігу вміст цинку у ротовій рідині був зниженим (на 18,60%; 27,02%; 48,47% і 60,87%) при всіх ступенях захворювання, подібно до показників рівня цього металу у хворих на ГП хронічного перебігу, але ще більш виражено ($p_1 < 0,001$). Між даними у разі ГП I і II ступеня за показником цинку виявлена вірогідна різниця ($p_2 = 0,001$). Аналіз рівня марганцю у ротовій рідині пацієнтів за ГП загостреного перебігу дозволив встановити поступове і неухильне зниження його у міру прогресування хвороби (в 1,55; 1,97; 2,00; 2,62 раз): від $26,16 \pm 1,38$ мкг/л у здорових до $10,00 \pm 1,23$ мкг/л у випадку ГП III ступеня

Таблиця 4.8

Рівень біометалів у ротовій рідині хворих на ГП загостреного перебігу (M±m)

Показники	Здорові, n=16	Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
		початковий, n=25	I, n=25	II, n=20	III, n=10
Кальцій, мг/л	40,34±2,26	44,58±1,28 p ₁ >0,05	48,66±2,16 p ₁ <0,05	55,50±2,64 p ₁ <0,001	63,08±4,08 p ₁ <0,001
Залізо, мг/л	763,00±21,14	618,57±18,61 p ₁ <0,001	542,60±16,15 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005	491,58±20,58 p ₁ <0,001	399,51±17,72 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
Мідь, мг/л	80,25±2,65	93,41±2,45 p ₁ =0,001	101,64±2,33 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	114,83±2,97 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	120,80±4,10 p ₁ <0,001
Цинк, мг/л	521,59±14,64	439,80±12,37 p ₁ <0,001	410,64±10,99 p ₁ <0,001	351,30±12,11 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	324,24±26,39 p ₁ <0,001
Марганець, мкг/л	26,16±1,38	16,92±1,03 p ₁ <0,001	13,28±1,31 p ₁ <0,001	13,06±0,88 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	10,00±1,23 p ₁ <0,001

Примітка. Див. табл. 4.3.

($p_1 < 0,001$). Порівняння отриманих показників при ГП I і II ступеня виявило вагомі відмінності ($p_2 < 0,05$).

Для підтвердження залежності ступеня розвитку ГП від величини рівня МЕ у ротовій рідині проведено кластерний аналіз (рис. 4.4).

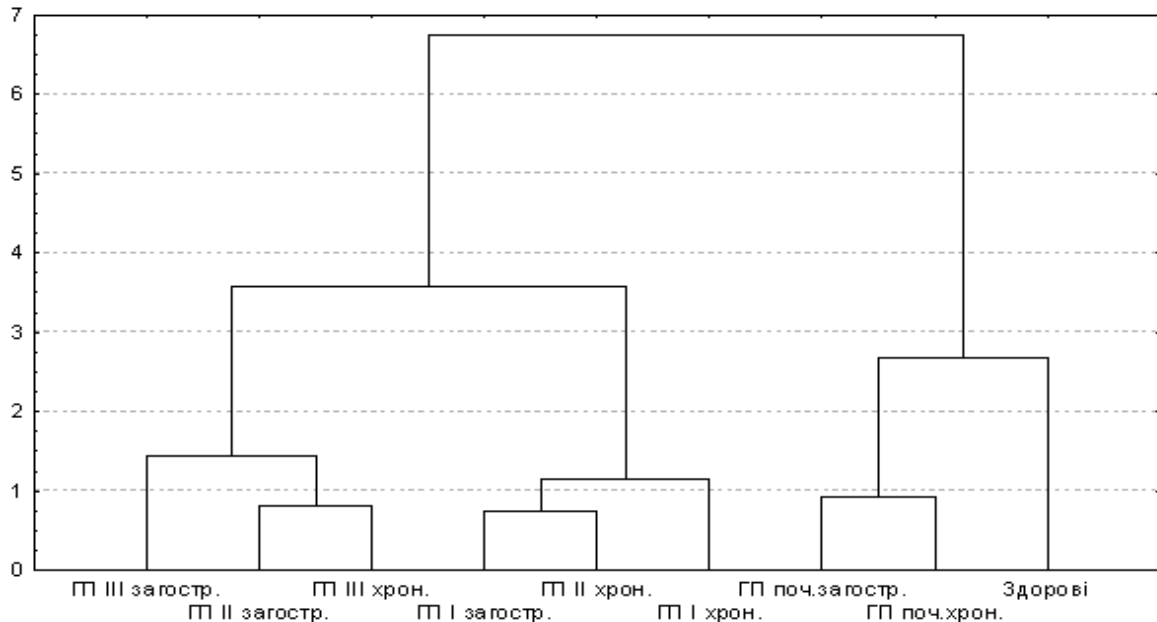


Рис. 4.4. Розрізнявальна здатність показників МЕ у ротовій рідині хворих на ГП відносно важкості захворювання (кластерний аналіз)

Отримані нами результати дозволяють дійти висновку, що ГП і пародонтоз характеризуються істотними змінами макро- і МЕ складу ротової рідини. У разі ГП у ротовій рідині спостерігали збільшення рівня кальцію і міді і зниження вмісту заліза, цинку, марганцю. У хворих на пародонтоз зміни показників біометалів (крім міді) мали подібні закономірності, але порушення були глибшими. На відміну від зростання кількості міді у ротовій рідині хворих на ГП (у 1,26 раза), у хворих на пародонтоз рівень її знижувався (у 1,66 раза). І хронічний, і загострений перебіг ГП супроводжувалися достовірними змінами концентрації біометалів у ротовій рідині. Показники кальцію, заліза і міді можуть бути діагностичними маркерами загострення патологічного процесу в пародонті.

Кореляційний аналіз вмісту МЕ у крові і ротовій рідині зафіксував наявність сильних достовірних взаємозв'язків. Позитивні кореляції встановлено між: рівнем

кальцію у ротовій рідині та міді у крові і ротовій рідині ($r > 0,95$); вмістом заліза в обох рідинах та марганцю і цинку в обох рідинах ($r >$ від 0,91 до 0,99); рівнем марганцю в обох рідинах та цинку в них же ($r > 0,93$; $r > 0,98$; $r > 0,83$; $r > 0,98$); кількістю міді в крові та ротовій рідині ($r > 0,88$); вмістом цинку у крові та ротовій ($r > 0,91$); рівнем марганцю в крові та ротовій рідині ($r > 0,93$); числом заліза у крові та ротовій рідині ($r > 0,95$). Негативні кореляційні зв'язки виявлено між: кількістю заліза, марганцю і цинку в крові і ротовій рідині та кальцію в ротовій рідині, міді в обох рідинах ($r >$ від -0,79 до -0,98).

Висновок. На підставі вищевикладеного можемо констатувати, що при хворобах пародонта має місце порушення мінерального обміну у крові та ротовій рідині хворих, яке проявлялося значним зниженням вмісту заліза, цинку і марганцю при обох захворюваннях. Рівень кальцію у крові всіх хворих змінювався недостовірно, а у ротовій рідині – вірогідно. За показниками вмісту заліза, цинку і марганцю у крові та всіх вивчених металів у ротовій рідині у разі пародонтозу порушення МЕ обміну були вагомішими, ніж при ГП. Вміст міді в крові хворих на ГП і особливо при пародонтозі істотно зростав, а в ротовій рідині за пародонтозу суттєво знижувався, в той час, як за ГП – підвищувався.

Концентрація вивчених нами біометалів у крові частіше не залежала від перебігу ГП (за винятком показників кальцію, які були вірогідно вищими у разі загостреного перебігу хвороби). У ротовій рідині виявлено обернену залежність: кількість більшості макро- і МЕ (крім цинку і марганцю) у разі ГП загостреного перебігу була достовірно відмінною від такої за хронічного перебігу.

Ступінь розвитку ГП також впливав на вміст досліджуваних металів: із наростанням важкості захворювання у крові та ротовій рідині неухильно (і частіше послідовно) змінювався рівень всіх показників, тобто заліза, цинку і марганцю (крім вмісту кальцію у крові). Між багатьма показниками МЕ виявлені сильні кореляційні прямі (18; $r >$ від 0,83 до 0,99) і зворотні (18; $r >$ від -0,88 до -0,99) взаємозв'язки.

Кластерний аналіз даних вмісту МЕ у крові показав, що у хворих на ГП вони різко відрізнялися від таких у здорових. При цьому рівні біометалів у разі ГП початкового ступеня хронічного і загостреного перебігу, а також при ГП I і II ступеня хронічного перебігу були близькими. А концентрація МЕ за ГП I і II ступеня загостреного та III

ступеня хронічного і загостреного перебігу об'єдналися в один кластер та суттєво відрізняються від даних попередньої групи.

У ротовій рідині хворих на ГП виявлені інші особливості. Дані щодо вмісту МЕ у разі ГП I, II і III ступеня обох варіантів перебігу значно відрізняються від показників здорових та хворих на ГП початкового ступеня (відмінність між якими також суттєва). Цікаво зазначити, що рівень МЕ у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня ближче до показників у хворих на ГП I ступеня, а дані кількості МЕ при ГП загостреного перебігу II ступеня ближчі до таких у пацієнтів із ГП III ступеня.

Результати нашого дослідження вказують на суттєві порушення макро- і МЕ гомеостазу та доводять їх участь у патогенезі захворювань тканин пародонта. Зміни показників вмісту біометалів можуть бути використані для диференційної діагностики цих хвороб, а також для встановлення перебігу і ступеня розвитку ГП. Корекція зазначених порушень повинна складати важливу компоненту комплексної терапії ГП.

4.2. Активність металоферментів та металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на ГП і пародонтоз

Метаболічні порушення проявляються змінами того чи іншого виду обміну. Для їх встановлення досліджують різні показники, зокрема ферменти. Активність ферментів сироватки крові є надійним прогностичним і діагностичним критерієм гомеостазу організму загалом і окремих органів зокрема. При хворобах пародонта актуальним є вивчення активності ферментів, які містять МЕ, у першу чергу – металоензимів каталази, ТФ і ЦП, спряжених із остеотропними МЕ. Має значення дослідження й металозалежних сироваткових ферментів, що беруть безпосередню участь у метаболічних процесах, зокрема – ЛДГ, ЛФ і КФ (табл. 4.9). Отримані дані свідчать, що показник активності металоферменту каталази у хворих на ГП достовірно знижувався в 1,17 ($p_1 < 0,001$) раза, а за пародонтозу – незначно ($p_1 > 0,05$). Активність каталази у хворих на пародонтоз порівняно з даними у разі ГП була в 1,11 ($p_2 < 0,05$) раза меншою. Нами виявлено різке зниження насиченості ТФ залізом у сироватці крові за ГП (на 15,98%; $p_1 < 0,001$) і ще більше – у разі пародонтозу (на 26,45%; $p_1 < 0,001$). Між названими хворобами пародонта

Таблиця 4.9

Показники активності ферментів у сироватці крові всіх хворих на ГП і пародонтоз (M±m)

Показники	Здорові	Хворі на ГП	Хворі на пародонтоз
Каталаза, у.о.	n=32 14,77±0,48	n=262 12,64±0,15 p ₁ <0,001	n=34 14,06±0,60 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
ТФ, у.о.	n=34 0,196±0,004	n=255 0,169±0,001 p ₁ <0,001	n=24 0,155±0,005 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
ЦП, у.о.	n=36 31,28±0,92	n=261 38,11±0,48 p ₁ <0,001	n=28 35,40±0,83 p ₁ <0,005 p ₂ <0,01
ЛДГ, мккат/л	n=27 1,24±0,13	n=227 1,85±0,03 p ₁ <0,001	n=19 1,66±0,16 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
ЛФ, мккат/л	n=27 1,38±0,04	n=255 1,26±0,01 p ₁ <0,01	n=19 1,33±0,02 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
КФ, нмоль/с.л	n=32 149,19±3,93	n=246 183,56±1,78 p ₁ <0,001	n=19 180,21±10,14 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових;
p₂ – до величини у хворих на ГП.

встановлено суттєву відмінність за цим показником ($p_2 < 0,05$). Рівень активності ЦП, навпаки, зростав: у хворих на ГП – у 1,22 ($p_1 < 0,001$) раза, у хворих на пародонтоз – дещо менше – в 1,13 ($p_1 < 0,005$) раза. Порівнянням активності ЦП за пародонтозу і ГП зафіксовано суттєве збільшення (в 1,08 раза) цього показника у разі ГП ($p_2 < 0,01$). Результати наших досліджень свідчать, що активність цинковмісного гліколітичного ферменту ЛДГ зростала при захворюванні на ГП у 1,49 ($p_1 < 0,001$) раза, а у пацієнтів із пародонтозом – у 1,34 ($p_1 < 0,05$). Різниця між ГП і пародонтозом за цим показником була несуттєвою ($p_2 > 0,05$). Рівень активності ЛФ у сироватці крові у хворих на ГП достовірно знижувався в 1,10 ($p_1 < 0,01$) раза. За пародонтозу зменшення активності ЛФ у сироватці було незначним, проте встановлено вірогідні відмінності між показниками при ГП і пародонтозі, бо у разі ГП активність ферменту знижувалася в 1,06 ($p_2 < 0,05$) раза більше. ГП і пародонтоз супроводжувалися значним зростанням активності КФ у сироватці крові хворих. Підвищення активності цього ферменту у випадку ГП на 23,04% ($p_1 < 0,001$), а пародонтозу – на 20,79% ($p_1 < 0,01$) було подібним, тому різниця між цими показниками – невірогідною.

Таким чином, при обох захворюваннях тканин пародонта у сироватці крові достовірно змінюються показники насиченості ТФ залізом, активності ферментів ЦП, ЛДГ, ЛФ і КФ ($p_1 < 0,01$ – $< 0,001$). Зниження активності каталази і ЛФ у хворих на ГП було суттєвим, а у разі пародонтозу – незначним (рис. 4.5). За всіма (крім КФ) показниками активності вивчених ферментів виявлено вірогідну різницю між ГП і пародонтозом ($p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,01$; $p_2 < 0,001$).

Наші дослідження засвідчили, що показники активності металоферментів і металозалежних ферментів були близькими у разі ГП обох варіантів перебігу (табл. 4.10). Активність ЛДГ у хворих на ГП загостреного перебігу зростала значно більше, ніж у випадку хронічного, а різниця між цими даними, що склала 10,80% ($p_2 < 0,005$), була суттєвою. За рівнем активності КФ загострений перебіг ГП відрізнявся від хронічного на 16,25% ($p_2 < 0,001$). Отже, перебіг ГП не мав істотного впливу на зміни активності каталази, ТФ, ЦП і ЛФ. Проте рівень активності ЛДГ і КФ у разі загострення патологічного процесу в пародонті був достовірно більшим, ніж за хронічного перебігу.

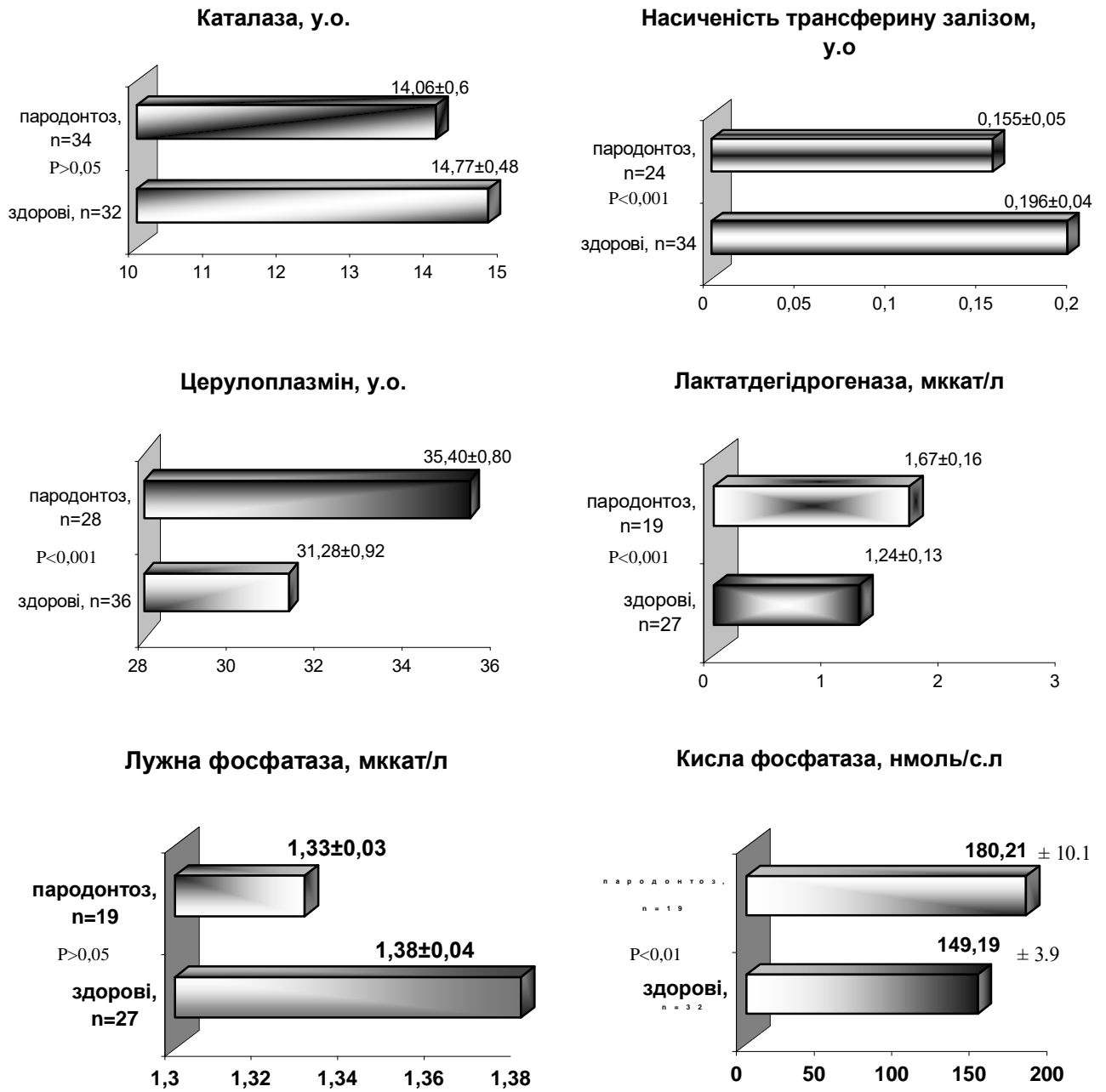


Рис. 4.5. Показники активності ферментів у сироватці крові хворих на пародонтоз

Таблиця 4.10

Показники активності ферментів у сироватці крові всіх хворих на ГП залежно від перебігу ($M \pm m$)

Показники	Здорові	Хворі на ГП хронічного перебігу	Хворі на ГП загостреного перебігу
Каталаза, у.о.	n=32 14,77±0,48	n=130 12,66±0,19 p ₁ <0,001	n=132 12,61±0,60 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ТФ, у.о.	n=34 0,196±0,004	n=128 0,170±0,002 p ₁ <0,001	n=127 0,167±0,002 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ЦП, у.о.	n=36 31,28±0,92	n=131 37,39±0,67 p ₁ <0,001	n=138 38,84±0,68 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ЛДГ, мккат/л	n=27 1,24±0,13	n=117 1,76±0,04 p ₁ =0,001	n=110 1,95±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
ЛФ, мккат/л	n=27 1,38±0,04	n=129 1,26±0,01 p ₁ <0,01	n=126 1,26±0,01 p ₁ =0,01 p ₂ >0,05
КФ, нмоль/с.л	n=32 149,19±3,93	n=121 183,56±2,53 p ₁ <0,001	n=125 213,38±3,44 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових;
p₂ – до величини у хворих на ГП хронічного перебігу.

Динаміку активності ферментів у хворих на ГП хронічного перебігу різного ступеня розвитку відображено в табл. 4.11. Так, активність залізовмісного ферменту каталази зменшувалася із поглибленням патологічного процесу в пародонті. Зокрема, у хворих на ГП початкового ступеня цей показник знижувався в 1,08 ($p_1=0,05$); I – у 1,13 ($p_1<0,005$); II – у 1,23 ($p_1<0,001$); III – у 1,29 ($p_1<0,001$) разів. Насиченість ТФ залізом за хронічного перебігу зменшувалася – на 8,29%; 12,64%; 20,25% і 24,05% у разі ГП початкового, I, II і III ступеня відповідно (p_1 від $<0,005$ до $<0,001$). Різниця між даними у випадку I і II ступеня хвороби була значною ($p_2<0,05$). Активність мідьвмісного ферменту ЦП за ГП хронічного перебігу I, II і III ступеня вірогідно зростала відповідно: в 1,16; 1,26 і 1,34 разів ($p_1<0,001$). Аналіз отриманих показників показав, що активність ферменту ЛДГ за ГП хронічного перебігу порівняно з даними здорових зростала: при початковому ступені – в 1,37 ($p_1<0,005$); I – у 1,38 ($p_1<0,005$); II – у 1,45 ($p_1=0,001$) і III – у 1,54 ($p_1<0,001$) разів. За ГП хронічного перебігу початкового ступеня активність ЛФ сироватки крові дещо зменшувалася (в 1,06 разів), а у випадку I, II і III ступеня – знижувалася (в 1,07; 1,09 і 1,16 разів) достовірно. Між активністю сироваткової ЛФ у разі ГП II і III ступеня виявлено вірогідну різницю ($p_2<0,05$). Дослідження активності сироваткової КФ у хворих на ГП хронічного перебігу показало її суттєве підвищення: на 10,05% у разі початкового, на 20,43% – I, на 28,67% – II і на 40,63% – III ступеня (p_1 від $<0,005$ до $<0,001$). Рівень активності цього ферменту у міру прогресування ГП достовірно відрізнявся: різниця між початковим і I ступенем склала 9,43% ($p_2=0,05$), I і II – 6,85% ($p_2<0,05$), II і III – 9,29% ($p_2<0,05$).

У випадку загостреного перебігу патологічного процесу в пародонті також констатовано порушення активності ферментів сироватки крові (табл. 4.12). Отримані дані свідчать, що основні закономірності змін активності ферментів, виявлені у разі ГП хронічного перебігу, зберігалися. При цьому, за ГП загостреного перебігу початкового, I, II і III ступеня активність каталази вірогідно зменшувалася в 1,11; 1,13; 1,21 і 1,26 разів. Насиченість залізом ТФ у цих хворих достовірно знижувалася на 10,11%; 14,62%; 21,74% і 25,64% ($p_1<0,001$), подібно до відповідних показників за ГП хронічного перебігу. Зіставленням показників

Показники активності ферментів у сироватці крові хворих на ГП хронічного перебігу (M±m)

Показники	Здорові	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
		початковий	I	II	III
Каталаза, у.о.	n=32 14,77±0,48	n=36 13,64±0,30 p ₁ =0,05	n=36 13,08±0,30 p ₁ <0,005	n=33 12,05±0,43 p ₁ <0,001	n=25 11,45±0,44 p ₁ <0,001
ТФ, у.о.	n=34 0,196±0,004	n=35 0,181±0,003 p ₁ <0,005	n=35 0,174±0,002 p ₁ <0,001	n=33 0,163±0,004 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	n=25 0,158±0,005 p ₁ <0,001
ЦП, у.о.	n=36 31,28±0,92	n=37 33,64±0,93 p ₁ >0,05	n=35 36,19±0,92 p ₁ <0,001	n=33 39,27±1,66 p ₁ <0,001	n=26 41,94±1,46 p ₁ <0,001
ЛДГ, мккат/л	n=27 1,24±0,13	n=33 1,70±0,07 p ₁ <0,005	n=33 1,71±0,08 p ₁ <0,005	n=32 1,80±0,07 p ₁ =0,001	n=19 1,91±0,12 p ₁ <0,001
ЛФ, мккат/л	n=27 1,38±0,04	n=36 1,30±0,02 p ₁ >0,05	n=36 1,29±0,01 p ₁ <0,05	n=34 1,26±0,01 p ₁ =0,01	n=23 1,19±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
КФ, нмоль/с.л	n=32 149,19±3,93	n=36 164,19±3,20 p ₁ <0,005	n=36 179,67±4,28 p ₁ <0,001 p ₂ =0,005	n=34 191,97±3,80 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	n=21 209,81±6,74 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примітка. Тут і в табл. 4.12 вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових, p₂ – до величини у хворих на ГП попереднього ступеня важкості.

Показники активності ферментів у сироватці крові хворих на ГП загостреного перебігу (M±m)

Показники	Здорові	Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
		початковий	I	II	III
Каталаза, у.о.	n=32 14,77±0,48	n=34 13,34±0,31 p ₁ <0,05	n=34 13,04±0,40 p ₁ <0,01	n=33 12,25±0,44 p ₁ <0,001	n=31 11,73±0,55 p ₁ <0,001
ТФ, у.о.	n=34 0,196±0,004	n=34 0,178±0,003 p ₁ <0,001	n=35 0,171±0,002 p ₁ <0,001	n=33 0,161±0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005	n=25 0,156±0,004 p ₁ <0,001
ЦП, у.о.	n=36 31,28±0,92	n=35 34,79±0,98 p ₁ <0,05	n=35 36,53±0,88 p ₁ <0,001	n=33 41,85±1,30 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	n=27 43,39±1,69 p ₁ <0,001
ЛДГ, мккат/л	n=27 1,24±0,13	n=32 1,83±0,08 p ₁ <0,001	n=33 1,91±0,09 p ₁ <0,001	n=30 2,01±0,07 p ₁ <0,001	n=15 2,15±0,15 p ₁ <0,001
ЛФ, мккат/л	n=27 1,38±0,04	n=36 1,29±0,02 p ₁ >0,05	n=36 1,27±0,02 p ₁ <0,05	n=34 1,25±0,02 p ₁ <0,01	n=20 1,19±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
КФ, нмоль/с.л	n=32 149,19±3,93	n=36 196,86±3,99 p ₁ <0,001	n=35 185,11±4,88 p ₁ <0,001	n=34 230,62±4,59 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	n=20 263,25±6,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка. Див. табл. 4.11.

насиченості ТФ залізом у разі ГП I та II ступеня виявлено вагому різницю ($p_2 < 0,005$). У хворих на ГП загостреного перебігу підвищення активності ЦП у 1,11; 1,17; 1,34 і 1,39 раза (при початковому, I, II і III ступенях розвитку хвороби відповідно) було вираженішим, ніж за хронічного (p_1 від $< 0,05$ до $< 0,001$). Між активністю ЦП у хворих на ГП загостреного перебігу I і II ступеня встановлено суттєві відмінності ($p_2 = 0,001$). Ступінь вірогідності різниці між показниками активності ЛДГ у хворих на ГП загостреного перебігу і здорових (на відміну від хронічного перебігу) був вищим: із наростанням важкості хвороби активність ферменту зростала в 1,48; 1,54; 1,62 і 1,73 ($p_1 < 0,001$) раза при початковому, I, II і III ступенях відповідно. Активність ЛФ у сироватці крові хворих на ГП загостреного перебігу початкового, I, II, III ступеня знижувалася відповідно в 1,07; 1,09; 1,10 і 1,16 ($p_1 > 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_1 < 0,001$; $p_1 < 0,001$) раза. Рівень активності КФ у сироватці крові хворих на ГП загостреного перебігу значно зростає, а саме: на 31,95%; 24,08%; 54,58% і 76,45% ($p_1 < 0,001$) у разі ГП початкового, I, II і III ступеня відповідно. Встановлено достовірну ($p_2 < 0,001$) різницю між рівнем активності КФ при порівнянні цього показника за ГП різного ступеня. Додатковою ілюстрацією ступенів важкості ГП при різній активності ферментів сироватки крові є дані кластерного аналізу (рис. 4.6).

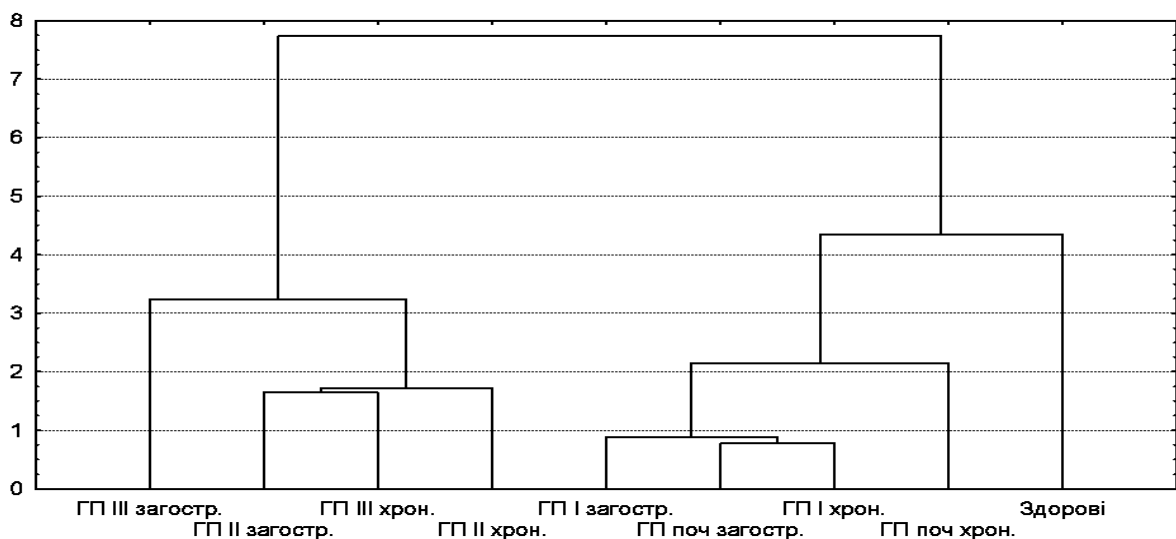


Рис. 4.6. Розрізнявальна здатність активності ферментів у сироватці крові хворих на ГП стосовно ступеня розвитку захворювання (кластерний аналіз)

Показники активності ферментів корелюють між собою. При цьому сильні

позитивні достовірні взаємозв'язки виявлено між активністю: каталази та ТФ і ЛФ ($r > 0,98$; $r > 0,99$); між активністю ЛФ та насиченістю ТФ залізом ($r > 0,99$); між активністю ЦП та ЛДГ і КФ ($r > 0,79$; $r > 0,81$), а також між активністю ЛДГ та КФ ($r > 0,93$).

Сильні негативні кореляції встановлено між активністю каталази та ЦП і КФ ($r > -0,98$; $r > -0,73$); між насиченістю ТФ залізом і активністю ЛФ та ЦП, ЛДГ і КФ ($r > -0,76$ до $-0,99$).

Висновок. Отримані нами дані засвідчили порушення активності металоферментів у хворих на ГП, які проявлялися зниженням показників активності каталази, вірогідним зменшенням насиченості ТФ залізом та суттєвим підвищенням активності ЦП. Рівень цих показників не залежав від перебігу ГП. Виявлено кореляцію змін активності металоферментів зі ступенем розвитку хвороби.

При розвитку захворювань пародонта відбуваються також суттєві зміни активності металозалежних ферментів: активність ЛДГ і КФ підвищувалася у разі ГП загостреного перебігу значно більше, ніж за хронічного – на 10,80% ($p_2 < 0,005$) і 16,25% ($p_2 < 0,001$) відповідно. Зростання активності ЛДГ і КФ та зниження активності ЛФ корелювало зі ступенем важкості ГП (особливо у разі загостреного перебігу). Найбільш вираженими ці зміни були у хворих на ГП I, II і III ступеня. Між показниками активності металоферментів і металозалежних ферментів встановлено 6 сильних позитивних ($r > 0,79$ до $0,99$) і 8 негативних ($r > -0,73$ до $-0,99$) кореляцій.

Результати кластерного аналізу щодо активності вивчених ферментів сироватки крові, розглянутих разом, засвідчили, що показники всіх хворих на ГП відрізняються від таких у здорових. При цьому відмінність отриманих даних у разі ГП II і III ступеня є незначно більшою від відмінності між показниками при ГП початкового і I ступеня. Перебіг хвороби не мав суттєвого впливу на зміни активності ферментів сироватки крові, особливо за II і III ступеня розвитку.

У хворих на пародонтоз активність каталази не змінювалася, насиченість залізом ТФ зменшувалася більше, ніж за ГП, а зростання активності ЦП було подібним до даних у хворих на ГП I ступеня. Активність ензимів ЛДГ і КФ порівняно з даними у здорових змінювалася також істотно і подібно до відповідних показників у разі ГП (проте

вірогідність різниці була на порядок нижчою). Найбільше ГП і пародонтоз відрізняються за показниками активності металоферментів і ЛФ.

Оскільки металоферменти каталаза, ТФ і ЦП є антиоксидантами, порушення їх активності свідчить про напруження антиоксидантної системи. Збільшення активності ЦП ймовірно є компенсацією у відповідь на зниження захисної дії антиоксидантів каталази і ТФ (про що свідчать сильні зворотні кореляційні зв'язки між активністю ЦП та каталази і ТФ) і може розглядатися як сприятливий чинник. Зміни активності ЛДГ вказують на порушення вуглеводного обміну, а фосфатаз можуть опосередковано засвідчувати порушення функцій остеобластів та остеокластів кісткової тканини.

Нами вперше встановлено зміни активності вивчених ферментів у хворих на пародонтоз. Ці зміни і кореляції активності ензимів між собою у разі ГП засвідчують порушення гомеостазу при обох захворюваннях і вказують на їх участь у механізмах розвитку хвороб пародонта.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що порушення активності металоферментів каталази, ТФ і ЦП та металозалежних ферментів ЛДГ, ЛФ і КФ у хворих на ГП і пародонтоз сприяють розвитку і поглибленню патологічного процесу в тканинах пародонта, які необхідно регулювати лікуванням, враховуючи, що використані у комплексній терапії медикаменти повинні містити МЕ і мати антиоксидантну дію, а також корегувати виявлені порушення гомеостазу.

4.3. Показники пероксидного окиснення ліпідів і рівня ендогенної інтоксикації у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП і пародонтоз

Встановлення молекулярних механізмів розвитку захворювань тканин пародонта вимагає з'ясування оксидантно-антиоксидантного стану організму. Для оцінки процесів пероксидації досліджували рівень проміжних продуктів ПОЛ – ДК та кінцевих – ТБК-активних продуктів, а ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за рівнем СМП. При ГП і пародонтозі процеси пероксидації посилювалися (рис. 4.7). Так, особливо значне утворення продуктів ПОЛ спостерігалось у хворих на ГП: рівень ДК у сироватці крові зростав у 1,44 ($p_1 < 0,001$) раза (від $0,786 \pm 0,03$ у здорових до $1,129 \pm 0,03$ у.о.).

Підвищення кількості ДК у разі пародонтозу було несуттєвим (до $0,931 \pm 0,10$ у.о.; $p_1 > 0,05$) і вірогідно не відрізнялося від такого у хворих на ГП ($p_2 > 0,05$).

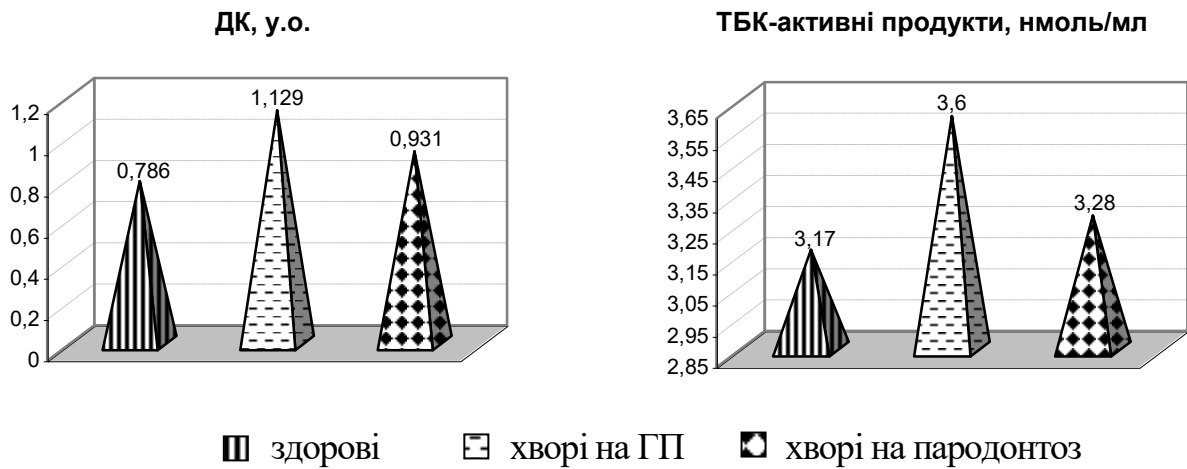


Рис. 4.7. Рівень ПОЛ у сироватці крові при захворюваннях тканин пародонта

Подібну закономірність встановлено нами і щодо вмісту ТБК-активних продуктів: у хворих на ГП – він збільшувався в 1,14 ($p_1 < 0,005$) раза (від $3,17 \pm 0,12$ до $3,60 \pm 0,03$ нмоль/мл), а у хворих на пародонтоз – у 1,03 (до $3,28 \pm 0,16$ нмоль/мл; $p_1 > 0,05$). Зіставлення вказаного показника у разі пародонтозу і ГП не виявило істотних відмінностей ($p_2 > 0,05$).

Таким чином, у сироватці крові хворих на ГП достовірно зростав рівень ДК і ТБК-активних продуктів, а їх показники мали сильний позитивний взаємозв'язок ($r > 0,95$; $p < 0,005$). У хворих на пародонтоз їх підвищення було незначним. Різниця у вмісті обох вивчених продуктів ПОЛ при цих захворюваннях була несуттєвою.

Нами встановлено, що рівень ДК у хворих на ГП хронічного перебігу склав $1,129 \pm 0,04$ у.о., а у разі загостреного – $1,130 \pm 0,04$ у.о. Вміст ТБК-активних продуктів був однаковим при обох варіантах перебігу ГП – $3,60 \pm 0,05$ нмоль/мл (порівняно з $3,17 \pm 0,12$ нмоль/мл у здорових). Отже, збільшення кількості ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих не залежало від перебігу ГП.

Аналіз результатів дослідження даних ПОЛ при різних ступенях розвитку хвороби (рис. 4.8) показав, що у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня вміст ДК у сироватці крові збільшувався з $0,786 \pm 0,03$ у.о. у здорових до $1,027 \pm 0,06$ у.о., тобто, в 1,31 ($p = 0,001$) раза. За ГП I ступеня кількість ДК підвищувалася до $1,142 \pm 0,07$ у.о. (в 1,45

раза; $p < 0,001$); II – до $1,168 \pm 0,08$ у.о. (в 1,49 раза; $p < 0,001$); III – до $1,250 \pm 0,12$ у.о. (в 1,59; $p < 0,005$).

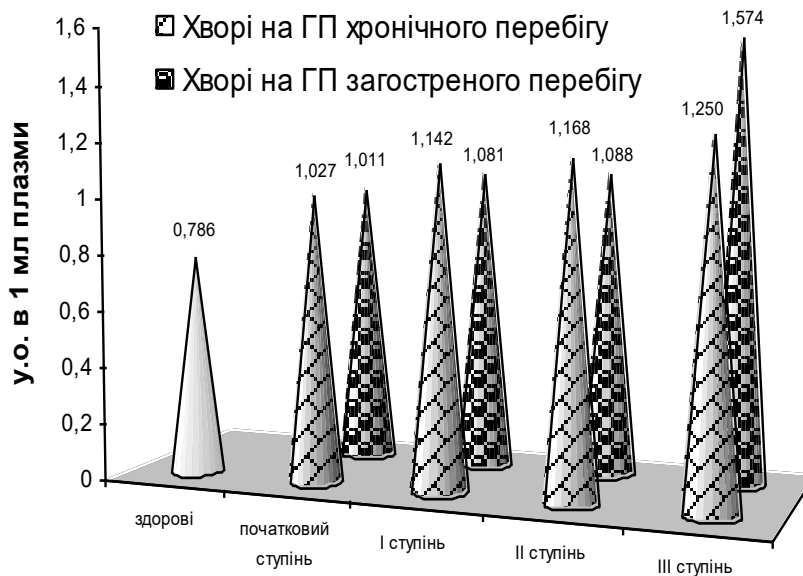


Рис. 4.8. Вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові хворих на ГП при різних ступенях розвитку хвороби

ГП загостреного перебігу початкового, I і II ступеня супроводжувався дещо нижчим, порівняно з хронічним, вмістом ДК (відповідно: $1,011 \pm 0,06$ у.о.; $1,081 \pm 0,07$ у.о. і $1,088 \pm 0,06$ у.о.). Кількість ДК у цих хворих була достовірно більшою, порівняно зі здоровими ($0,786 \pm 0,03$ у.о.), а саме: в 1,29 ($p < 0,005$); 1,38 ($p < 0,001$) і 1,38 ($p < 0,001$) раза. У хворих на ГП загостреного перебігу III ступеня спостерігали найсуттєвіше зростання рівня ДК (до $1,574 \pm 0,19$ у.о.), який був значно вищим, ніж у здорових (у 2,00 рази) і хворих на ГП хронічного перебігу цього ж ступеня (в 1,26 раза). Вміст ДК у випадку ГП загостреного перебігу III ступеня істотно відрізнявся від показників у разі ГП початкового, I і II ступеня.

У сироватці крові хворих на ГП різного перебігу і різних ступенів важкості виявляли зміни рівня ТБК-активних продуктів (рис. 4.9). Вивчення кількості ТБК-активних продуктів засвідчило зростання їх рівня у разі ГП хронічного перебігу початкового, I, II і III ступеня послідовно до $3,32 \pm 0,06$; $3,56 \pm 0,05$; $3,76 \pm 0,08$ і $3,85 \pm 0,14$ (нмоль/л) порівняно з $3,17 \pm 0,12$ нмоль/л у здорових. Підвищення склало відповідно:

4,73% ($p>0,05$); 12,30% ($p<0,01$); 18,61% ($p<0,001$) і 21,45% ($p=0,001$). Зіставлення даних кількості ТБК-активних продуктів у хворих на ГП початкового і I та I і II ступеня виявило статистично відмінну різницю ($p=0,001$; $p<0,05$).

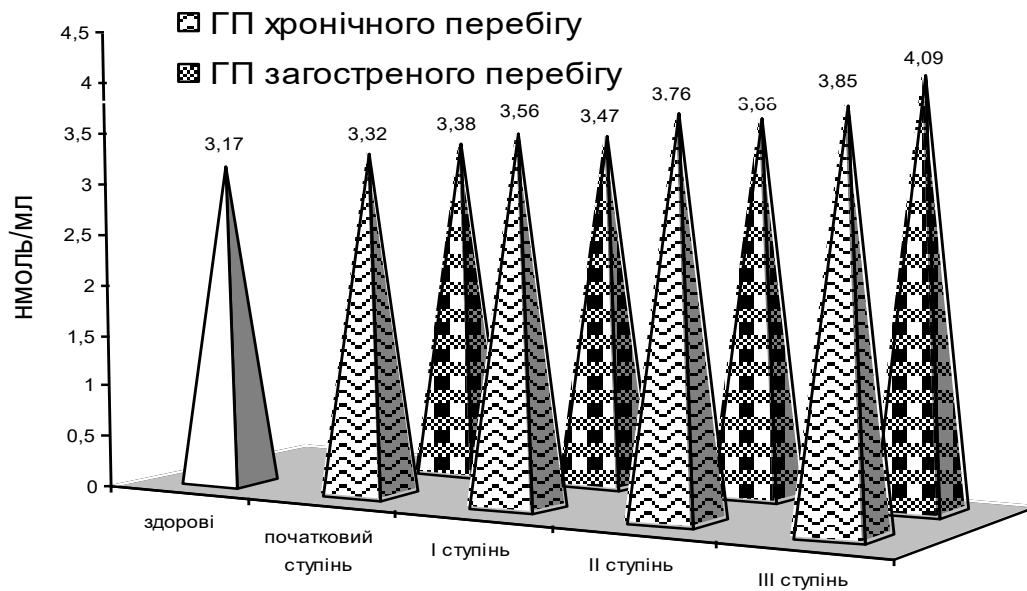


Рис. 4.9. Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих на ГП при різних ступенях розвитку хвороби

Концентрація ТБК-активних продуктів підвищувалася у випадку ГП загостреного перебігу на: 6,62% ($p>0,05$); 9,46% ($p<0,05$); 16,09% ($p<0,005$) і 29,02% ($p<0,001$) за початкового, I, II і III ступеня відповідно (до $3,38\pm 0,04$; $3,47\pm 0,05$; $3,68\pm 0,11$ і $4,09\pm 0,18$ нмоль/л). Порівняння результатів, отриманих у хворих із різними варіантами перебігу хвороби, виявило: у разі ГП загостреного перебігу показники ТБК-активних продуктів були вищими за початкового та особливо III ступеня (на 6,37%).

Отже, нашими дослідженнями підтверджено, що розвиток ГП супроводжується посиленням процесів ПОЛ – достовірним і послідовним підвищенням кількості ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих, які вірогідно корелюють між собою ($r>0,95$). Зростання продукції ПОЛ за ГП початкового, I і II ступеня розвитку не залежало від перебігу, а у разі ГП III ступеня важкості ці показники найбільше зростали у пацієнтів із загостреним перебігом недуги. Залежність ступеня розвитку і перебігу ГП від показників ПОЛ відображена на рис. 4.10.

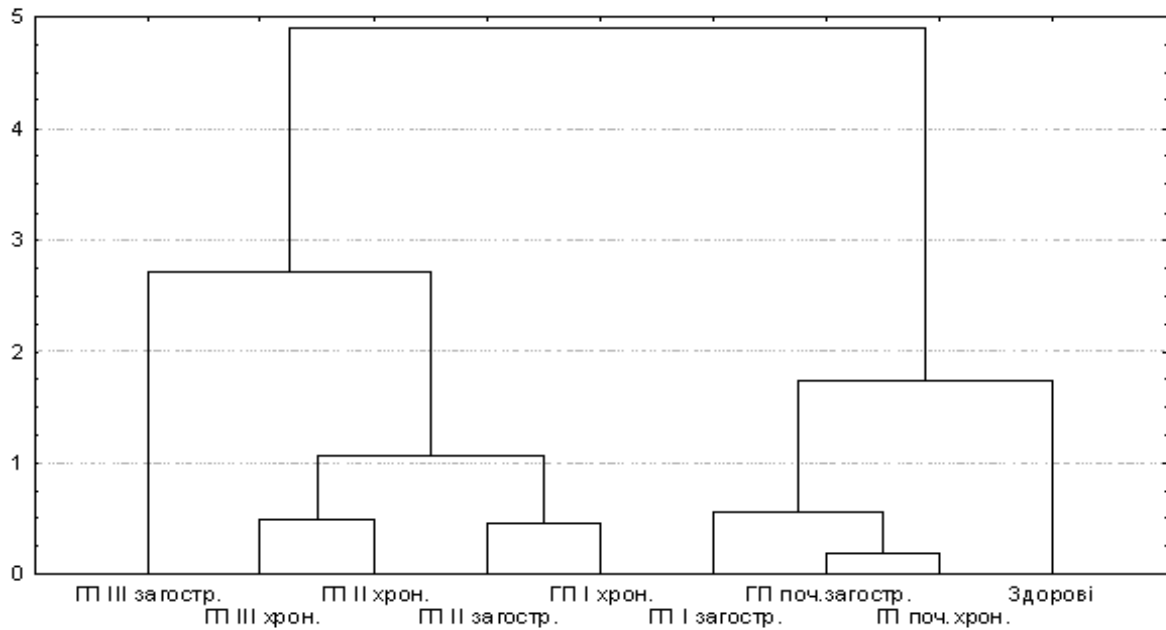


Рис. 4.10. Розрізнявальна здатність показників ПОЛ у хворих на ГП щодо ступеня розвитку захворювання (кластерний аналіз)

Для вивчення рівня ендогенної інтоксикації у хворих на ГП досліджували СМП у сироватці крові та ротовій рідині (рис. 4.11).

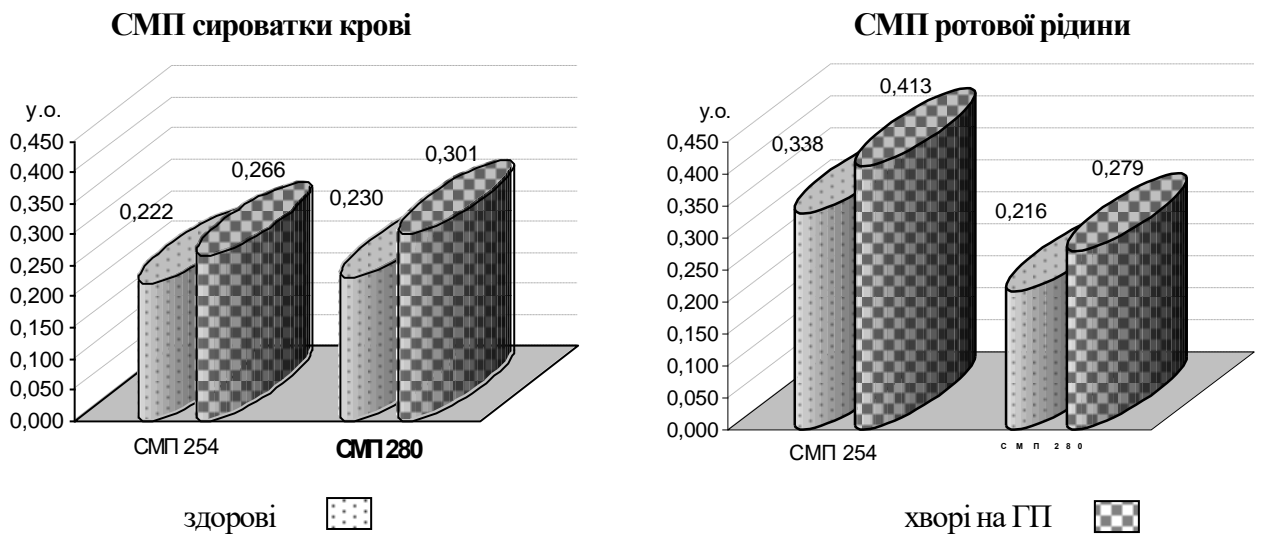


Рис. 4.11. Рівень СМП у сироватці крові та ротовій рідині всіх хворих на ГП

Отримані результати показують, що у сироватці крові хворих на ГП суттєво підвищувався вміст СМП обох підвидів: СМП₂₅₄ (нуклеотидні залишки) – на 19,82% ($p < 0,001$) та СМП₂₈₀ (пептидні залишки) – на 30,87% ($p < 0,001$).

Ротова рідина пацієнтів містила також більшу кількість цих показників ендogenous інтоксикації, а саме: вміст СМП₂₅₄ був вищим на 22,19% ($p < 0,001$), а СМП₂₈₀ – на 29,17% ($p < 0,001$) порівняно з даними у здорових.

Таким чином, у біологічних рідинах хворих на ГП достовірно зростає рівень СМП обох фракцій, але у сироватці крові пул СМП₂₈₀ був вищим, ніж пул СМП₂₅₄. У ротовій рідині встановлено обернену залежність – пул СМП₂₅₄ був вищим за пул СМП₂₈₀. Збільшення вмісту СМП обох підкласів вказує на наявність в обстежених пацієнтів синдрому ендogenous інтоксикації.

Нами вивчався також ступінь ендogenous інтоксикації при різних варіантах перебігу ГП (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Рівень середньомолекулярних пептидів у сироватці крові і ротовій рідині хворих на ГП залежно від перебігу ($M \pm m$)

Показники, у.о.	Здорові, n=15	Хворі на ГП хронічного перебігу, n=38	Хворі на ГП загостреного перебігу, n=39
СМП ₂₅₄ сироватки крові	0,222±0,005	0,266±0,004 $p_1 < 0,001$	0,265±0,005 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
СМП ₂₈₀ сироватки крові	0,230±0,011	0,301±0,011 $p_1 < 0,001$	0,300±0,010 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
СМП ₂₅₄ ротової рідини	0,338±0,018	0,414±0,015 $p_1 < 0,005$	0,412±0,014 $p_1 < 0,005$ $p_2 > 0,05$
СМП ₂₈₀ ротової рідини	0,216±0,011	0,274±0,013 $p_1 < 0,005$	0,284±0,013 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p_1 – до величини у здорових; p_2 – до величини у хворих на ГП хронічного перебігу.

Аналізуючи отримані дані, можемо стверджувати, що рівень СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ сироватки крові, а також СМП₂₅₄ ротової рідини при обох варіантах перебігу ГП був практично однаковим і достовірно більшим, ніж у пацієнтів з інтактним пародонтом:

відповідно в 1,20 ($p_1 < 0,001$); 1,31 ($p_1 < 0,001$) і 1,22 ($p_1 < 0,005$) рази. Зростання фракції СМП₂₈₀ у ротовій рідині порівняно зі здоровими у разі ГП загостреного перебігу було трохи вищим (у 1,31 рази; $p_1 < 0,001$), ніж за хронічного (у 1,27 рази; $p_1 < 0,005$), проте зіставленням цих показників суттєвої різниці не виявлено ($p_2 > 0,05$).

Отже, перебіг ГП суттєво не впливав на рівень СМП обох підкласів і у сироватці крові, і у ротовій рідині.

У хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу вивчали зміни рівня ендогенної інтоксикації за показниками СМП у сироватці крові при різних ступенях розвитку хвороби (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Рівень середньомолекулярних пептидів у сироватці крові хворих на ГП ($M \pm m$)

Показники	Здорові	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь		Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь	
		поч. – I	II – III	поч. – I	II – III
	n=15	n=23	n=15	n=25	n=14
СМП ₂₅₄ , у. о.	0,222±0,01	0,262±0,01 $p_1 < 0,001$	0,273±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,261±0,01 $p_1 < 0,001$	0,271±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
СМП ₂₈₀ , у. о.	0,230±0,01	0,305±0,01 $p_1 < 0,001$	0,295±0,02 $p_1 < 0,005$ $p_2 > 0,05$	0,299±0,01 $p_1 < 0,001$	0,303±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примітка. Тут і в табл. 4.15. вказано вірогідність різниці: p_1 – до величини у здорових; p_2 – до величини у разі ГП початкового – I ступеня.

Отримані результати дозволили встановити, що фракція СМП₂₅₄ у сироватці крові хворих підвищувалася за ГП хронічного перебігу початкового і I ступеня в 1,18 ($p_1 < 0,001$), а II і III – у 1,23 ($p_1 < 0,001$) рази. У хворих на ГП загостреного перебігу показники СМП₂₅₄ практично не відрізнялися від таких за хронічного. Рівень СМП₂₈₀ у разі ГП хронічного перебігу також зростав – у 1,33; $p_1 < 0,001$ (при початковому і I ступені) та 1,28; $p_1 < 0,01$ (при II і III ступені) рази. У випадку ГП загостреного перебігу показники рівня СМП₂₈₀ були близькими до таких за хронічного, а вірогідність наростання вмісту СМП у сироватці крові була високою при всіх ступенях розвитку хвороби ($p_1 < 0,01$ і $p_1 < 0,001$).

Таким чином, із наростанням важкості ГП у сироватці крові хворих достовірно підвищувався рівень СМП обох фракцій, а різниця між показниками при різних ступенях розвитку хвороби була неістотною, що додатково ілюструється за допомогою кластерного аналізу (рис. 4.12)

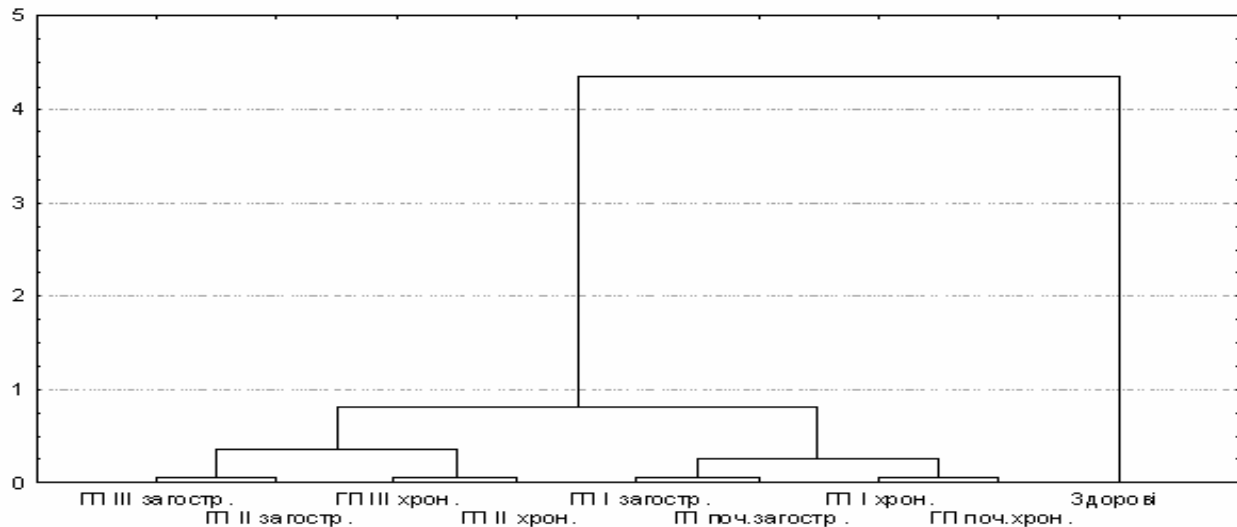


Рис. 4.12. Розрізнявальна здатність СМП у сироватці крові стосовно важкості ГП (кластерний аналіз)

У ротовій рідині хворих на ГП при поглибленні патологічного процесу в пародонті концентрація СМП також зростала (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Рівень середньомолекулярних пептидів у ротовій рідині хворих на ГП ($M \pm m$)

Показники	Здорові	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь		Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь	
		поч. – I	II – III	поч. – I	II – III
		n=15	n=23	n=15	n=25
СМП ₂₅₄ , у. о.	0,338±0,02	0,397±0,02 $p_1 < 0,05$	0,442±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,395±0,02 $p_1 < 0,05$	0,422±0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
СМП ₂₈₀ , у. о.	0,216±0,01	0,272±0,02 $p_1 < 0,05$	0,279±0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,275±0,02 $p_1 < 0,005$	0,299±0,02 $p_1 = 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примітка. Див. табл. 4.14.

Як видно з отриманих даних, у хворих на ГП хронічного перебігу початкового і I

ступеня вміст $СМ\text{P}_{254}$ у ротовій рідині збільшувався в 1,17 ($p_1 < 0,05$), а II і III – у 1,31 ($p_1 < 0,001$) рази. Концентрація $СМ\text{P}_{254}$ за ГП загостреного перебігу порівняно з даними у здорових із наростанням важкості хвороби неухильно підвищувалася: у випадку початкового і I ступеня – в 1,17 ($p_1 < 0,05$), а II і III – в 1,25 ($p_1 < 0,001$) рази. Рівень $СМ\text{P}_{280}$ у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу зростає відповідно в 1,26 ($p_1 < 0,05$) і 1,29 ($p_1 < 0,001$) рази. Суттєве збільшення вмісту $СМ\text{P}_{280}$ спостерігали й у випадку ГП загостреного перебігу – в 1,27 ($p_1 < 0,005$) рази за початкових ступенів і в 1,38 ($p_1 = 0,001$) – за більш важчих ступенів розвитку хвороби.

У всіх пацієнтів ступінь розвитку ГП не мав суттєвого впливу на показники $СМ\text{P}$ у ротовій рідині, що підтверджується також даними кластерного аналізу (рис. 4.13).

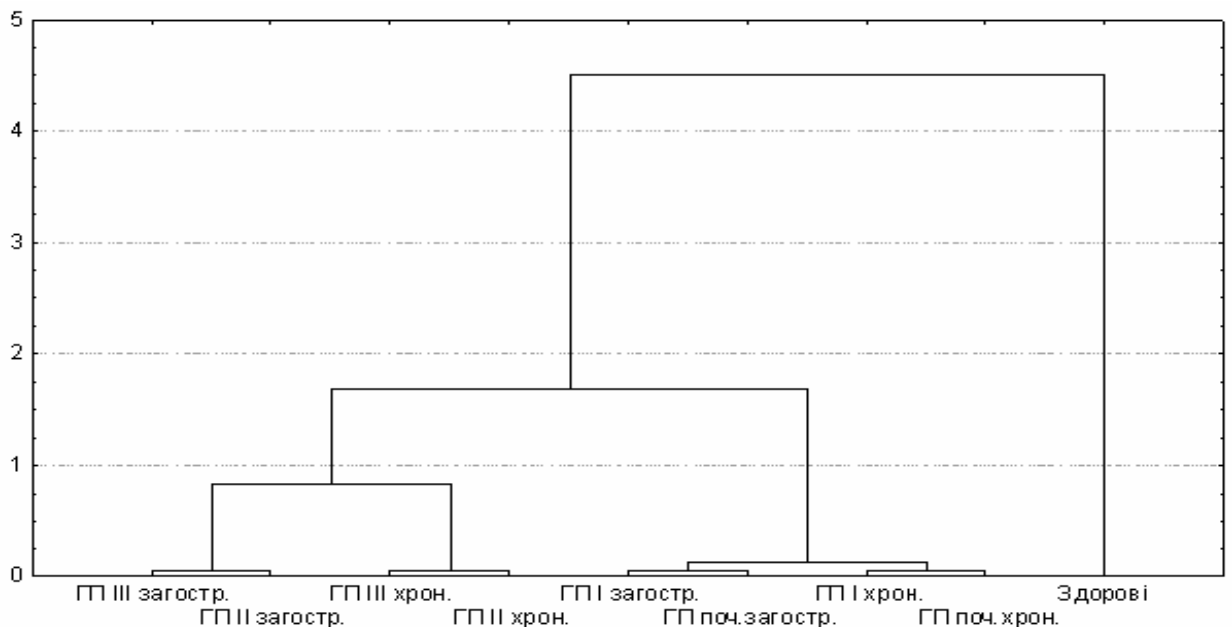


Рис. 4.13. Розрізняювальна здатність $СМ\text{P}$ у ротовій рідині щодо важкості ГП (кластерний аналіз)

Отже, концентрація $СМ\text{P}_{254}$ і $СМ\text{P}_{280}$ у ротовій рідині хворих на ГП значно збільшувалася у всіх групах, особливо у разі ГП II і III ступеня. Показники $СМ\text{P}$ за ГП різного ступеня розвитку достовірно не відрізнялися між собою.

Між показниками ендогенної інтоксикації виявлені сильні позитивні вірогідні кореляції, а саме: рівень $СМ\text{P}_{254}$ у сироватці крові і ротовій рідині мав взаємозв'язки між собою ($r > 0,89$) та із вмістом $СМ\text{P}_{280}$ у ротовій рідині ($r > 0,74$; $r > 0,74$).

Підсумовуючи викладене, зазначимо: отримані нами дані підтвердили, що у

хворих на ГП має місце значне наростання інтенсивності ПОЛ, яке проявлялося підвищенням вмісту ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих. Ці показники пероксидації ліпідів збільшувалися з наростанням важкості патологічного процесу в пародонті незалежно від перебігу хвороби, а за ГП загостреного перебігу III ступеня їх вміст сягав особливо великих значень. Зростання продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих на пародонтоз було незначним.

Проведене нами вперше дослідження ступеня ендогенної інтоксикації показало достовірне зростання рівня СМП обох фракцій у біологічних рідинах хворих на ГП. При цьому у сироватці крові вищим був пул СМП₂₈₀, а в ротовій рідині – СМП₂₅₄. Відсутність значної різниці в показниках пацієнтів у разі ГП різного перебігу і ступеня важкості при порівнянні їх між собою дозволяє стверджувати про наявність синдрому ендогенної інтоксикації у цих хворих уже на початкових ступенях захворювання.

Результати наших досліджень вказують на інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів та одночасне наростання ступеня ендогенної інтоксикації у хворих на ГП, що підтверджується наявністю сильних прямих достовірних кореляційних взаємоз'язків між цими показниками. Так, між рівнями ДК та СМП₂₅₄ у сироватці крові і ротовій рідині кореляції становлять $r > 0,75$ ($p < 0,05$) і $r > 0,80$ ($p < 0,005$); між вмістом ТБК-активних продуктів та СМП₂₅₄ в обох рідинах – $r > 0,82$ і $r > 0,82$ ($p < 0,005$), а між кількістю ТБК-активних продуктів і СМП₂₈₀ у ротовій рідині – $r > 0,78$ ($p < 0,05$). Ці дані дають підставу рекомендувати використовувати показники рівня СМП (особливо в ротовій рідині) для скринінгової діагностики ГП як маркери, які свідчать про посилення патогенності бактерій у зоні ураження. Показники ДК, ТБК-активних продуктів і СМП можуть бути також маркерами контролю ефективності комплексного лікування ГП.

Активация процесів ПОЛ при захворюваннях тканин пародонта супроводжувалася напруженням системи антиоксидантного захисту, на що вказували зміни активності металовмісних ферментів-антиоксидантів: зменшення активності каталази, насиченості ТФ залізом і зростання активності ЦП (див. підрозд. 4.2, табл. 4.9 – 4.12). Збільшення активності ЦП можна розглядати як сприятливий позитивний ефект, який відіграє компенсаторну роль у відповідь на зниження захисної дії антиоксидантів каталази і ТФ та пригнічення антиоксидантної системи.

Висновок. Навантаження організму продуктами ПОЛ (підвищення вмісту ДК і ТБК-активних продуктів зі збільшенням ступеня розвитку ГП незалежно від перебігу хвороби) і розбалансованість антиоксидантного захисту – зміни активності каталази, ТФ і ЦП впродовж тривалого часу призводять до виснаження антиокислювальних систем у хворих на ГП і поглиблення ендogenous інтоксикації, на що вказує підвищення рівня СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ у сироватці крові та ротовій рідині. Це підтверджується наявністю сильних прямих кореляційних взаємозв'язків показників ПОЛ між собою ($r > 0,95$), рівня СМП між собою ($r >$ від 0,74 до 0,89) та продуктів ПОЛ із показниками ендogenous інтоксикації ($r >$ від 0,75 до 0,82); загалом – 9 кореляцій. У хворих на пародонтоз зростання продукції ДК і ТБК-активних продуктів було незначним.

Результати кластерного аналізу засвідчують: рівень показників ПОЛ у сироватці крові здорових відрізняється від відповідних даних у хворих на ГП, особливо у разі II і III ступеня розвитку хвороби за обох варіантів перебігу. Спостерігається значна відмінність даних ПОЛ за ГП загостреного перебігу III ступеня від показників у випадку ГП інших ступенів різного перебігу. Кластерний аналіз показників СМП у сироватці крові та ротовій рідині дав практично ідентичні результати. В обох випадках показники здорових сильно відрізняються від даних у хворих на ГП, а показники СМП при II і III ступені ГП є суттєво відмінними від таких у разі початкового і I ступеня захворювання.

Посилення процесів ПОЛ, зростання рівня ендogenous інтоксикації (незалежно від перебігу ГП) та ослаблення антиоксидантних резервів організму виявлено нами при всіх ступенях розвитку ГП. Одержані дані підтверджують відомості про те, що ці зміни можна розглядати як загальний патогенетичний механізм прогресування захворювань тканин пародонта. Це зумовлює необхідність їх корекції при лікуванні та потребу включати в комплексну терапію ГП препарати з антиоксидантною дією.

4.4. Рівень цитокінів у біологічних рідинах хворих на ГП

ГП, як і будь-який інший імунзапальний патологічний процес, супроводжується змінами цитокінового профілю. Зважаючи на дані наукової літератури, у власному дослідженні ми оцінювали роль ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та ІЛ-4 (цитокінів, які відповідають

за різні ланки імунітету) в патогенезі ГП. Встановлено, що їх кількість у хворих на ГП порівняно з даними групи здорових суттєво змінювалася (рис. 4.14).

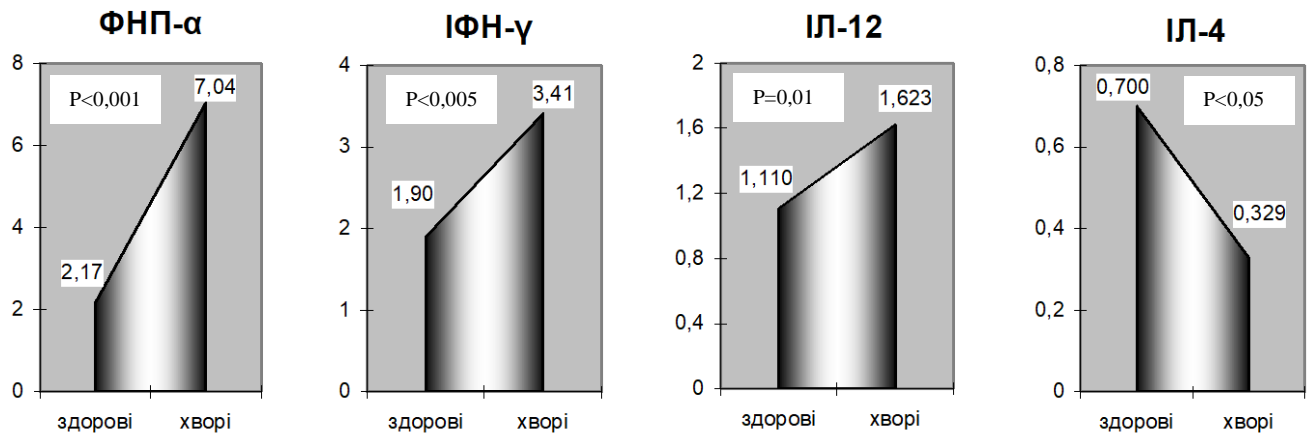


Рис. 4.14. Вміст цитокінів у сироватці крові здорових і всіх хворих на ГП (пг/мл)

Так, рівень ФНП-α у сироватці крові у разі ГП зростав у 3,24 ($p<0,001$) раза (від $2,17\pm 0,50$ пг/мл у здорових до $7,04\pm 0,42$ пг/мл). Подібні зміни спостерігали і стосовно цитокіна ІФН-γ, концентрація якого у хворих на ГП зростала із $1,90\pm 0,59$ пг/мл до $3,41\pm 0,37$ пг/мл, тобто підвищувалася в 1,79 ($p<0,005$) раза. Схожі закономірності виявлено нами і щодо ІЛ-12: вихід його у систему циркулюючої крові у хворих на ГП зростав у 1,46 ($p=0,01$) раза. Цей показник досягав $1,623\pm 0,10$ пг/мл порівняно з $1,110\pm 0,15$ пг/мл у людей з інтактним пародонтом. Обернену закономірність встановлено для ІЛ-4, бо у випадку захворювання на ГП кількість даного цитокіна, навпаки, знижувалася – з $0,700\pm 0,13$ пг/мл у здорових до $0,329\pm 0,04$ пг/мл у хворих, тобто в 2,13 ($p<0,05$) раза. Достовірне зменшення вмісту ІЛ-4 у крові хворих на ГП вказує на виснаження загальних протизапальних механізмів імунної системи.

Цитокіновий спектр ротової рідини хворих на ГП також зазнавав значних змін (рис. 4.15). У разі ГП у ротовій рідині спостерігали подібні закономірності змін концентрації цитокінів, але ФНП-α містився в ній у збільшеній (порівняно із сироваткою крові) кількості. У здорових пацієнтів цей показник склав $8,71\pm 1,47$ пг/мл, а у хворих зростав на 74,17% ($p<0,005$), досягнувши величини $15,17\pm 1,18$ пг/мл. Підвищення рівня ФНП-α як у крові, так і в ротовій рідині свідчить про значну активацію

імунокомпетентних клітин із посиленням продукування ними прозапальних цитокінів. ІФН- γ виявляли в ротовій рідині здорових у кількості $0,660 \pm 0,34$ пг/мл.

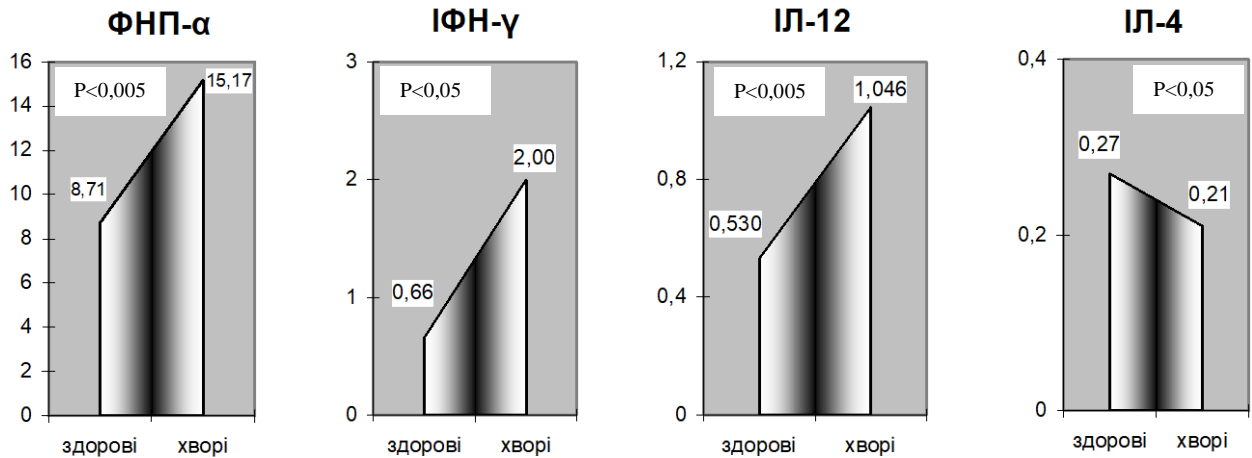


Рис. 4.15. Вміст цитокінів у ротовій рідині здорових і всіх хворих на ГП (пг/мл)

У разі ГП його рівень підвищувався до $2,00 \pm 0,17$ пг/мл, тобто на 203,03% ($p < 0,05$). Значне зростання вмісту ІФН- γ у сироватці крові і ротовій рідині хворих вказує на розвиток тривалого хронічного запалення в пародонті. Виділення ІЛ-12 у систему циркулюючої крові хворих на ГП також достовірно ($p < 0,005$) зростало – на 97,36% (до $1,046 \pm 0,07$ пг/мл порівняно з $0,530 \pm 0,13$ пг/мл у здорових). Підвищення концентрації ІЛ-12 у крові та особливо в ротовій рідині свідчить про стимуляцію запалення в тканинах пародонта. Зміни рівня ІЛ-4 у ротовій рідині хворих на ГП були не такими суттєвими: показник знижувався з $0,270 \pm 0,05$ пг/мл при інтактному пародонті до $0,210 \pm 0,02$ пг/мл у разі ГП, а різниця склала 28,57% ($p > 0,05$). Недостовірне зменшення вмісту ІЛ-4 у ротовій рідині дозволяє припустити, що місцевий гуморальний імунітет у цих хворих був пригнічений менше, ніж клітинний.

Із вищевикладеного випливає, що в сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП із високим ступенем достовірності зростає кількість прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12. Вміст протизапального ІЛ-4 знижувався у сироватці крові вірогідно, а в ротовій рідині – несуттєво. Виявлені порушення ймовірно вказують на розвиток дисбалансу у системі цитокінової регуляції у разі виникнення дистрофічно-запального ураження тканин пародонта.

Нами встановлено, що у хворих на ГП різного перебігу показники цитокінів у сироватці крові відрізнялися (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих залежно від перебігу ГП (M±m)

Показники, пг/мл	Здорові, n=10	Хворі на ГП хронічного перебігу, n=26	Хворі на ГП загостреного перебігу, n=26
ФНП-α	2,17±0,50	6,87±0,62 p ₁ <0,001	7,20±0,59 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ІФН-γ	0,660±0,34	1,84±0,26 p ₁ <0,05	2,16±0,23 p ₁ <0,005 p ₂ >0,05
ІЛ-12	1,110±0,15	1,512±0,15 p ₁ >0,05	1,730±0,13 p ₁ =0,005 p ₂ >0,05
ІЛ-4	0,700±0,13	0,342±0,05 p ₁ <0,05	0,315±0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05

Примітка. Тут і в табл. 4.17 вказана вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових; p₂ – до величини у хворих на ГП хронічного перебігу.

Аналізуючи отримані дані, можемо констатувати, що показники профлогістичних цитокінів сироватки крові у разі ГП загостреного перебігу були помітно вищими, ніж за хронічного, а ступінь достовірності різниці порівняно зі здоровими – більшим. Натомість вміст антифлогістичного ІЛ-4 у хворих на ГП хронічного перебігу був дещо вищим, ніж у випадку загостреного перебігу захворювання. При цьому різниця між даними всіх вивчених нами цитокінів у сироватці крові при різних варіантах перебігу ГП була несуттєвою (p₂>0,05). Проте, як свідчать одержані результати, на вміст цитокінів у ротовій рідині перебіг хвороби впливав (табл. 4.17). Так, рівень ФНП-α у ротовій рідині хворих на ГП був достовірно підвищеним (p₁<0,01) при обох варіантах перебігу захворювання, хоча у разі хронічного числове вираження цього показника було дещо більшим. Вміст ІФН-γ в ротовій рідині всіх хворих зростає, особливо у випадку загостреного перебігу, проте ці зміни не були вірогідними (p₁>0,05).

Вміст цитокінів у ротовій рідині хворих залежно від перебігу ГП (M±m)

Показники, пг/мл	Здорові, n=10	Хворі на ГП хронічного перебігу, n=27	Хворі на ГП загостреного перебігу, n=27
ФНП-α	8,71±1,47	15,49±1,79 p ₁ <0,01	14,84±1,57 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
ІФН-γ	1,90±0,59	3,22±0,42 p ₁ >0,05	3,60±0,63 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ІЛ-12	0,530±0,13	0,915±0,08 p ₁ <0,05	1,178±0,12 p ₁ =0,001 p ₂ >0,05
ІЛ-4	0,270±0,05	0,212±0,03 p ₁ >0,05	0,210±0,02 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примітка. Див. табл. 4.16.

Зростання кількості ІЛ-12 було значним у разі хронічного перебігу (підвищення склало 72,64%; p₁<0,05), і ще істотнішим – у випадку загостреного (на 122,26%; p₁=0,001). Зниження концентрації ІЛ-4 у ротовій рідині було несуттєвим (p₁>0,05) і практично не відрізнялося у хворих на ГП обох варіантів перебігу.

Таким чином, майже всі показники прозапальних цитокінів у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП (за виключенням ФНП-α в ротовій рідині) у разі загостреного перебігу виявлялися в дещо підвищеній кількості. Вміст ІЛ-4 у сироватці крові був меншим у разі ГП загостреного перебігу, а в ротовій рідині його рівень був однаковим. При цьому, за всіма вивченими нами показниками не встановлено вірогідної різниці при ГП різного перебігу, що свідчить про достовірні зміни вмісту цитокінів в обох біологічних рідинах хворих незалежно від активності патологічного процесу в пародонті. Отже, захворювання на ГП супроводжується посиленням продукуванням профлогістичних цитокінів і виходу їх у кров та ротову рідину в підвищеній кількості. Це призводить до виснаження протизапальних механізмів імунної системи і зменшення

виходу антифлогістичного цитокіна ІЛ-4 (особливо при загостренні патологічного процесу в пародонті). Більш виражено ці зрушення проявлялися у сироватці крові.

Вміст цитокінів у сироватці крові залежав і від ступеня розвитку ГП (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на ГП при різному ступені розвитку захворювання (M±m)

Показники, пг/мл	Здорові, n=10	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь		Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь	
		поч. – I, n=16	II – III, n=10	поч. – I, n=16	II – III, n=10
ФНП-α	2,17±0,50	6,21±0,60 p ₁ <0,001	7,93±1,26 p ₁ <0,001	6,59±0,63 p ₁ <0,001	8,09±1,11 p ₁ <0,001
ІФН-γ	0,660±0,34	1,413±0,33 p ₁ >0,05	2,520±0,34 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	1,950±0,31 p ₁ <0,05	2,490±0,30 p ₁ <0,001
ІЛ-12	1,110±0,15	1,431±0,16 p ₁ >0,05	1,640±0,32 p ₁ >0,05	1,594±0,14 p ₁ <0,05	1,927±0,26 p ₁ <0,05
ІЛ-4	0,700±0,13	0,381±0,07 p ₁ <0,05	0,280±0,07 p ₁ <0,05	0,344±0,08 p ₁ <0,05	0,270±0,05 p ₁ <0,01

Примітка. Тут і в табл. 4.19. вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини у здорових, p₂ – до величини у хворих на ГП початкового – I ступеня

Виявлено, що найбільш виражена динаміка характерна для рівня сироваткового ФНП-α, підвищення якого корелювало зі ступенем важкості захворювання. У хворих на ГП хронічного перебігу порівняно з показником в осіб з інтактним пародонтом збільшувалося його виділення в систему циркулюючої крові в 2,86 (p₁<0,001) раза за початкового і I та в 3,65 (p₁<0,001) – за II і III ступеня. Підвищення вмісту ФНП-α у крові хворих на ГП загостреного перебігу було суттєвішим – збільшеним у 3,04 (p₁<0,001) раза у випадку початкових і в 3,73 (p₁<0,001) – у випадку розвинутих ступенів.

За хронічного перебігу дистрофічно-запального процесу в пародонті кількість ІФН-γ у сироватці крові підвищувалася в 2,14 (p₁>0,05) раза (початковий і I ступінь) і 3,82 (p₁<0,001) раза (II і III ступінь), а у випадку загостреного перебігу захворювання – відповідно в 2,95 (p₁<0,05) і 3,77 (p₁<0,001) раза. Зіставлення показників у хворих на ГП хронічного перебігу різної важкості виявило достовірно більшу (в 1,78 раза)

гіперпродукцію ІФН- γ за ГП II і III ступеня порівняно з початковим і I ($p_2 < 0,05$). У крові хворих на ГП зростала концентрація сироваткового ІЛ-12: у 1,29 і 1,48 рази ($p_1 > 0,05$) за хронічного, а також в 1,44 і 1,74 рази ($p_1 < 0,05$) за загостреного перебігу відповідно у випадку початкового і I та II і III ступеня розвитку хвороби. На підставі отриманих даних визначено, що вихід ІЛ-4 у систему циркулюючої крові суттєво знижувався: в 1,84 ($p_1 < 0,05$) рази – у хворих на ГП хронічного перебігу за початкового і I ступеня і в 2,5 ($p_1 < 0,05$) рази – при поглибленні патологічного процесу в пародонті, а також відповідно в 2,03 ($p_1 < 0,05$) і 2,59 ($p_1 < 0,01$) рази при ГП загостреного перебігу.

Таким чином, порушення в системі цитокінової регуляції більше проявлялися при поглибленні патологічного процесу в пародонті (особливо це стосується показника ІФН- γ у разі ГП хронічного перебігу). Про це свідчать і дані кластерного аналізу (рис. 4.16).

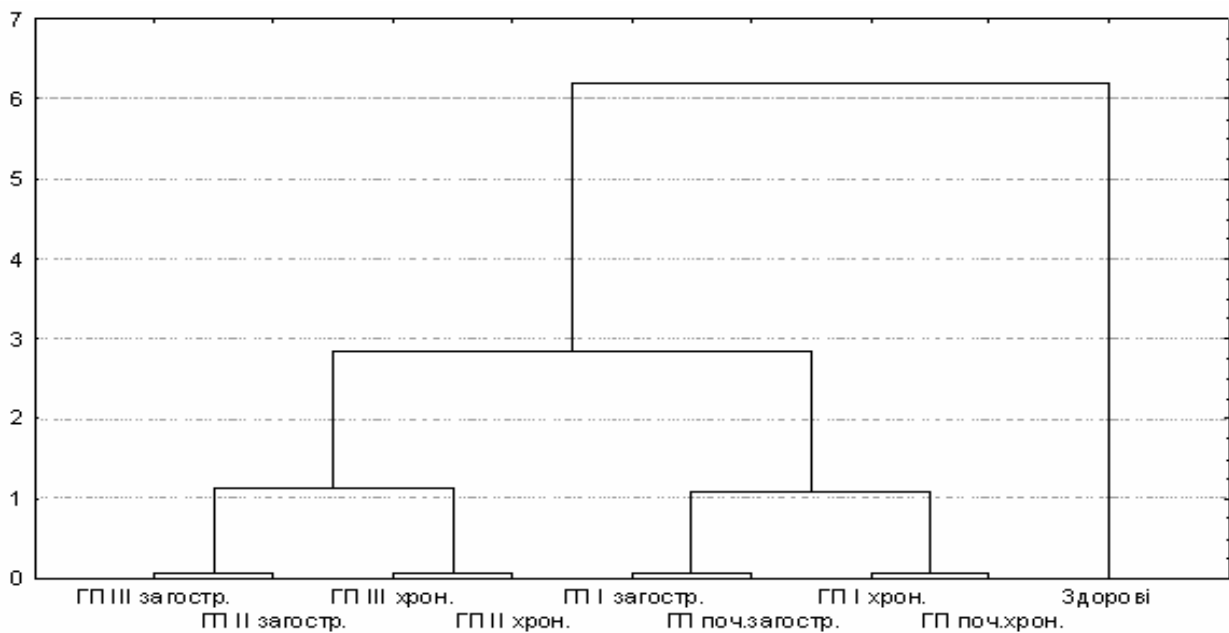


Рис. 4.16. Розрізнявальна здатність показників цитокінів у сироватці крові хворих на ГП стосовно ступеня розвитку хвороби (кластерний аналіз)

У сироватці крові хворих на ГП рівень прозапальних цитокінів, особливо ФНП- α (збільшений у 2,86 – 3,73 рази) та ІФН- γ (підвищений у 2,14 – 3,82 рази) значно переважав над протизапальною ланкою, на що вказує зменшена у 1,84 – 2,50 рази концентрація ІЛ-4.

Із метою встановлення цитокін-опосередкованих механізмів розвитку патологічного процесу в тканинах пародонта досліджували зміни цитокінового профілю

ротової рідини залежно від ступеня розвитку ГП (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Рівень цитокінів у ротовій рідині хворих на ГП при різному ступені розвитку захворювання (M±m)

Показники, пг/мл	Здорові, n=10	Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь		Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь	
		поч. – I, n=16	II – III, n=11	поч. – I, n=16	II – III, n=11
ФНП-α	8,71±1,47	11,70±1,53 p ₁ >0,05	21,01±3,19 p ₁ <0,005 p ₂ <0,05	12,46±1,71 p ₁ >0,05	18,30±2,71 p ₁ <0,01
ІФН-γ	1,90±0,59	2,81±0,54 p ₁ >0,05	3,86±0,65 p ₁ <0,05	2,87±0,70 p ₁ >0,05	4,77±1,13 p ₁ <0,05
ІЛ-12	0,530±0,13	0,863±0,07 p ₁ <0,05	0,991±0,17 p ₁ <0,05	1,044±0,11 p ₁ <0,01	1,373±0,25 p ₁ <0,01
ІЛ-4	0,270±0,05	0,219±0,03 p ₁ >0,05	0,190±0,04 p ₁ >0,05	0,231±0,02 p ₁ >0,05	0,180±0,06 p ₁ >0,05

Примітка. Див. табл. 4.18.

Так, рівень ФНП-α у хворих на ГП хронічного перебігу зростав на 34,33% (p₁>0,05) у разі початкового і I ступеня та на 141,22% (p₁<0,005) – за II і III ступеня. При цьому вірогідність відмінностей показників при різному ступені розвитку хвороби була достовірною, а різниця склала 79,57% (p₂<0,05). Подібні зміни спостерігали й у випадку ГП загостреного перебігу – кількість ФНП-α у ротовій рідині у разі початкових форм захворювання зростала на 43,05% (p₁>0,05), а при розвиненому патологічному процесі – на 110,10% (p₁<0,01).

Необхідно зазначити, що підвищення концентрації ФНП-α у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу II і III ступеня було на 14,81% більшим, ніж у разі загостреного. Це можна розцінити як прояв помірно вираженої імунодепресії імунокомпетентних клітин у випадку тривалого перебігу ГП.

Вивчення динаміки титрів ІФН-γ у ротовій рідині хворих різних груп дозволило виявити чітку тенденцію до збільшення цього показника при наростанні важкості патологічного процесу в пародонті. Так, якщо у здорових кількість ІФН-γ у ротовій рідині складала 1,90±0,59 пг/мл, то за ГП хронічного перебігу початкового і I ступеня –

2,81±0,54 пг/мл (зростала на 47,89%), залишаючись майже такою ж у разі ГП загостреного перебігу – 2,87±0,70 пг/мл (порівняно з даними у здорових – підвищення склало 51,05%). При розвинених ступенях хвороби зростання рівня ІФН- γ було достовірно більшим: за хронічного перебігу – на 103,16%; $p_1 < 0,05$ (до 3,86±0,65 пг/мл), а у разі загостреного – на 151,05%; $p_1 < 0,05$ (до 4,77 ±1,13 пг/мл). Ці зміни підтверджують роль ІФН- γ у прогресуванні дистрофічно-запальних процесів у пародонті та дію його в даному випадку як профлогістичного цитокіна.

У хворих на ГП вміст ІЛ-12 у ротовій рідині неухильно підвищувався у всіх групах (p_1 від $<0,05$ до $<0,01$). Порівняно зі здоровими різниця в показниках за ГП хронічного та загостреного перебігу склала 62,83%; 86,98%; 96,98% і 159,06% відповідно у разі початкового і I та II і III ступеня розвитку. Отримані результати вказують на те, що поглиблення патологічного процесу в пародонті супроводжувалося гіперпродукцією ІЛ-12 та посиленням його виходу у ротову рідину.

У ротовій рідині хворих на ГП змінювався рівень цитокіна ІЛ-4. Кількість його незначно коливалася, але помітна чітка тенденція до зниження в усіх групах хворих. У разі ГП хронічного перебігу зменшення вмісту ІЛ-4 склало 23,29% і 42,11%, а за загостреного – 16,88% і 50,0%. Це свідчить про те, що захисні механізми порожнини рота при дистрофічно-запальному ураженні тканин пародонта дещо ослаблені.

Підсумовуючи викладене, можемо заключити, що у ротовій рідині хворих на ГП із наростанням важкості патологічного процесу в пародонті значно підвищувався рівень профлогістичних цитокінів і знижувався вміст антифлогістичного ІЛ-4. Залежність ступеня розвитку ГП від кількості цитокінів у ротовій рідині доводить також кластерний аналіз (рис. 4.17). Особливо виразно проявлялися ці відмінності на прикладі цитокіна ФНП- α , концентрація якого у хворих на ГП хронічного перебігу II і III ступеня достовірно відрізнялася від такої у разі початкового і I ступеня ($p_2 < 0,05$).

Кореляційний аналіз показників цитокінів виявив багато сильних і достовірних взаємозв'язків між ними. При цьому позитивні кореляції встановлено між вмістом: ФНП- α в обох рідинах ($r > 0,80$); ІЛ-12 в обох рідинах ($r > 0,80$); ІЛ-4 в обох рідинах ($r > 0,80$); ІЛ-4 та ІФН- γ у ротовій рідині ($r > 0,80$); ІФН- γ , ФНП- α та ІЛ-12 у сироватці крові ($r > 0,80$; $r > 0,99$); ФНП- α у сироватці крові та ІЛ-12 у ротовій рідині ($r > 0,80$); ІЛ-12 у

сироватці крові і ФНП- α у ротовій рідині ($r > 0,80$); ІФН- γ у сироватці крові і ФНП- α в обох рідинах ($r > 0,80$; $r > 0,99$).

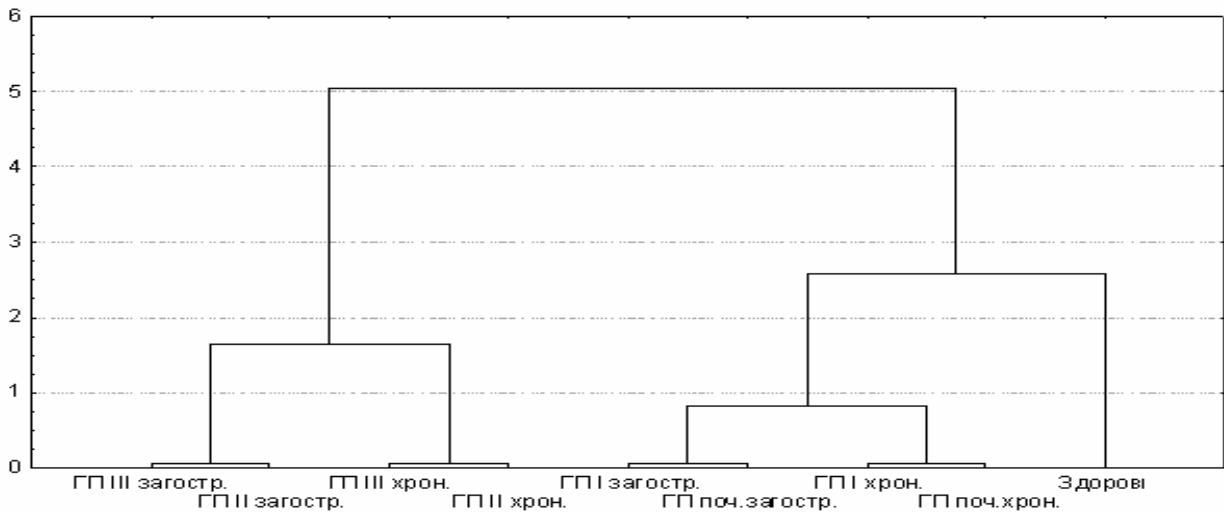


Рис. 4.17. Розрізнявальна здатність показників цитокінів у ротовій рідині хворих на ГП відносно ступеня розвитку хвороби (кластерний аналіз)

Сильні негативні взаємозв'язки виявлені між рівнем: ІФН- γ у сироватці крові та у ротовій рідині ($r > -0,80$); ІФН- γ та ФНП- α у ротовій рідині ($r > -0,80$); ІЛ-4 у сироватці крові і ФНП- α в обох рідинах ($r > -0,80$; $r > -0,99$); ІЛ-4 у сироватці крові і ІЛ-12 в обох рідинах ($r > -0,99$; $r > -0,80$); ІЛ-4 у сироватці і ІФН- γ у ротовій рідині ($r > -0,80$); ІЛ-4 у ротовій рідині і ФНП- α та ІЛ-12 у ротовій рідині ($r > -0,80$; $r > -0,80$). Отримані результати підтверджують дані про чіткі агоністичні та антагоністичні взаємозв'язки між окремими медіаторами в межах цитокінової системи в цілому і вказують на їх взаємозв'язок у розвитку запального процесу в пародонті.

Таким чином, на підставі наших досліджень можна констатувати: при захворюванні на ГП у відповідь на дію мікроорганізмів, продуктів їх життєдіяльності і розпад власних тканин пародонта відбувається активація імунокомпетентних клітин, що проявлялося одночасним утворенням і виходом як у сироватку крові, так і в роту рідину значної кількості прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12, які потенціюють дію один одного і гальмують продукцію протизапального цитокіна ІЛ-4.

Нами встановлено, що для цитокінів, вміст яких істотно змінювався в сироватці крові всіх хворих на ГП, характерна значна індивідуальна мінливість, що ілюструється великим діапазоном коливань їх рівня у разі ГП хронічного перебігу (табл. 4.20).

**Діапазон коливань показників цитокінів і відсоток виявлення їх у сироватці крові
хворих на ГП хронічного перебігу**

Показники, пг/мл	Здорові, n=10		Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
			початковий – I, n=16		II – III, n=10	
	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max
ФНП-α, % виявлення	2,17±0,50	0-4,1 90 %	6,21±0,60	1,9-9,7 100%	7,93±1,26	1,3-15,2 100%
ІФН-γ, % виявлення	0,660±0,34	0-3,4 70%	1,413±0,33	0,1-4,0 100%	2,520±0,34	0,5-4,1 100%
ІЛ-12, % виявлення	1,110±0,15	0,2-1,9 100%	1,431±0,16	0,7-2,9 100%	1,640±0,32	0,6-3,9 100%
ІЛ-4, % виявлення	0,700±0,13	0,1-1,5 100%	0,381±0,07	0-1,1 87,5%	0,280±0,07	0-0,6 80%

У сироватці крові 90% здорових осіб виявляли ФНП-α, а коливання показника було в межах 0 – 4,1 пг/мл. У разі ГП хронічного перебігу рівень цього цитокіна, який визначали у всіх пацієнтів, підвищувався, а показники склали від 1,9 до 9,7 пг/мл при початкових і від 1,3 до 15,2 пг/мл при вищих ступенях розвитку хвороби. Сироватковий ІФН-γ містився у 70% осіб з інтактним пародонтом, а у разі ГП хронічного перебігу його виявляли у 100% хворих. При цьому за ГП початкового і I ступеня він коливався у межах 0,1 – 4,0 пг/мл, а у разі II і III ступеня розвитку хвороби – 0,5 – 4,1 пг/мл (порівняно з даними у здорових – від 0 до 3,4 пг/мл). Діапазон коливань показника ІЛ-12 (який визначали у сироватці крові всіх обстежених) був таким: у здорових – від 0,2 до 1,9 пг/мл; у випадку ГП хронічного перебігу початкового і I ступеня – від 0,7 до 2,9 пг/мл; при подальшому розвитку хвороби – від 0,6 до 3,9 пг/мл. У групі здорових ІЛ-4 містився у сироватці крові всіх обстежених, а в зразках 12,5% і 20% хворих його не зафіксовано. Межі показника ІЛ-4 у здорових склали: 0,1–1,5 пг/мл; у хворих на ГП хронічного перебігу – 0 – 1,1 пг/мл і 0 – 0,6 пг/мл при початковому і I та II і III ступені відповідно.

Виявлені нами закономірності коливання продукції сироваткових цитокінів у хворих на ГП хронічного перебігу зберігалися й у разі загостреного (табл. 4.21).

**Діапазон коливань показників цитокінів і відсоток виявлення їх у сироватці крові
хворих на ГП загостреного перебігу**

Показники, пг/мл	Здорові, n=10		Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
			початковий – I, n=16		II – III, n=10	
	M±m	min- max	M±m	min- max	M±m	min- max
ФНП-α, % виявлення	2,17±0,50	0-4,1 90%	6,59±0,63	3,5-12,5 100%	8,09±1,11	3,9-15,4 100%
ІФН-γ, % виявлення	0,660±0,34	0-3,4 70%	1,950±0,31	0,4-4,4 100%	2,490±0,30	1,1-4,3 100%
ІІ-12, % виявлення	1,110±0,15	0,2-1,9 100%	1,594±0,14	0,8-2,9 100%	1,927±0,26	1,0-3,4 100%
ІІ-4, % виявлення	0,700±0,13	0,1-1,5 100%	0,344±0,08	0-1,4 87,5%	0,270±0,05	0-0,5 90%

Аналізуючи отримані дані, слід відмітити, що різниця між показниками у хворих на ГП загостреного перебігу та здорових осіб була ще більш вираженою, ніж у випадку хронічного перебігу, а частота виявлення цитокінів у сироватці крові (крім ІІ-4, який визначався у разі загостреного перебігу на 10% частіше, ніж у разі ГП хронічного, загалом – у 90% хворих) була такою ж, як за хронічного перебігу захворювання. У хворих на ГП загостреного перебігу початкового і I ступеня діапазон коливань показників цитокінів у межах групи мав подібний (до даних за хронічного перебігу) розмах, а при розвинених стадіях хвороби був меншим. Це свідчить про те, що ГП загостреного перебігу (особливо II і III ступеня) супроводжується надмірною продукцією цитокінів, а цифри показників у кожного окремо взятого пацієнта були вищими, ніж відповідні дані за ГП хронічного перебігу.

Отже, для показників цитокінів у сироватці крові хворих на ГП характерна значна індивідуальна мінливість, що проявлялася великим діапазоном коливань у вибірці. У хворих на ГП початкового і I ступеня більшим був розмах коливань всіх показників у разі загостреного перебігу, а за ГП II і III ступеня – у разі хронічного.

У зразках ротової рідини здорових людей цитокіни виявлялися частіше, ніж у зразках сироватки крові, а у хворих на ГП ці показники майже не відрізнялися (табл.

4.22).

Таблиця 4.22

Діапазон коливань показників цитокінів і відсоток виявлення їх у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу

Показники, пг/мл	Здорові, n=10		Хворі на ГП хронічного перебігу, ступінь			
			початковий – I, n=16		II – III, n=11	
	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max
ФНП-α, % виявлення	8,71±1,47	2,4-19,1 100%	11,70±1,53	2,0-22,1 100%	21,01±3,19	3,1-37,8 100%
ІФН-γ, % виявлення	1,90±0,59	0,3-5,9 100%	2,81±0,54	0,4-7,7 100%	3,86±0,65	1,4-7,5 100%
ІІ-12, % виявлення	0,530±0,13	0-1,2 90%	0,863±0,07	0,3-1,4 100%	0,991±0,17	0,1-2,0 100%
ІІ-4, % виявлення	0,270±0,05	0,1-0,6 100%	0,219±0,03	0-0,4 93,75%	0,190±0,04	0-0,4 80%

Так, ФНП-α виявляли у ротовій рідині всіх пацієнтів у разі ГП хронічного перебігу, а розмах коливань збільшувався при поглибленні патологічного процесу: у здорових – від 2,4 до 19,1 пг/мл; у хворих на ГП хронічного перебігу початкового і I ступеня – від 2,0 до 22,1 пг/мл, а у разі II і III ступеня – від 3,1 до 37,8 пг/мл. Ротова рідина всіх обстежених містила й ІФН-γ, а діапазон коливань у групі здорових був у межах 0,3 – 5,9 пг/мл, у хворих на ГП – 0,4 – 7,7 пг/мл (початковий і I ступінь) та 1,4 – 7,5 пг/мл (II і III ступінь). 10% зразків ротової рідини здорових людей не мали ІІ-12, а у хворих він визначався у 100% випадків. Діапазон коливань показників цього цитокіна в ротовій рідині склав: 0 – 1,2 пг/мл (у здорових); 0,3 – 1,4 пг/мл (за ГП початкового і I ступеня) і 0,1 – 2,0 пг/мл (за ГП II і III ступеня). ІІ-4 виявляли також у ротовій рідині всіх здорових, а у хворих на ГП початкового і I ступеня – трохи частіше (у 93,75%), ніж у сироватці крові, проте вміст його і розмах коливань показників був значно меншим: у межах 0,1 – 0,6; 0 – 0,4 і 0 – 0,4 (пг/мл) у здорових, за ГП початкового - I та II - III ступеня відповідно.

Діапазон коливань вмісту цитокінів у ротовій рідині хворих у разі загострення патологічного процесу в пародонті відрізнявся (табл. 4.23). Зміни вмісту цитокінів у ротовій рідині, виявлені у разі ГП загостреного перебігу, були подібними до таких за хронічного, але ще більш вираженими, а розмах коливань при загостренні патологічного

процесу в пародонті був здебільшого ширшим, ніж у разі ГП хронічного перебігу.

Таблиця 4.23

Діапазон коливань показників цитокінів і відсоток виявлення їх у ротовій рідині хворих на ГП загостреного перебігу

Показники, пг/мл	Здорові, n=10		Хворі на ГП загостреного перебігу, ступінь			
			початковий – I, n=16		ГП II – III ступеня, n=11	
	M±m	min- max	M±m	min- max	M±m	min- max
ФНП-α, % виявлення	8,71±1,47	2,4-19,1 100%	12,46±1,71	4,0-25,3 100%	18,30±2,71	8,7-38,5 100%
ІФН-γ, % виявлення	1,90±0,59	0,3-5,9 100%	2,87±0,70	4,0-9,0 100%	4,77±1,13	1,3-13,6 100%
ІЛ-12, % виявлення	0,530±0,13	0-1,2 90%	1,044±0,11	0,5-2,2 100%	1,373±0,25	0,2-2,8 100%
ІЛ-4, % виявлення	0,270±0,05	0,1-0,6 100%	0,231±0,02	0-0,4 87,5%	0,180±0,06	0-0,5 90%

Діапазон коливань кількості ІЛ-4 при обох варіантах перебігу ГП був майже однаковим, а значення показників – близькими.

Аналізуючи отримані нами дані про індивідуальну мінливість рівня цитокінів у ротовій рідині залежно від перебігу ГП, можемо зазначити, що стосовно показників ФНП-α та ІФН-γ ми не виявили виражених закономірностей. При цьому, у показників ІЛ-12 та ІЛ-4 більший розмах коливань спостерігали у разі загостреного перебігу ГП.

Підсумовуючи, приходимо до **висновку**, що у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП достовірно зростає вміст прозапальних цитокінів ФНП-α, ІФН-γ та ІЛ-12. Названі показники були дещо більшими при ГП загостреного перебігу, а вірогідність відмінностей із даними у здорових – на порядок вищою, ніж у разі ГП хронічного перебігу. Особливо вираженими ці порушення були при II і III ступені розвитку хвороби. Виявлений взаємозв'язок між зростанням рівня цих цитокінів у хворих на ГП може вказувати на одночасну активацію моноцитів/макрофагів і Тх₁-лімфоцитів та посилення клітинного імунітету. Показник рівня ІЛ-12 у ротовій рідині, який вірогідно збільшувався у всіх групах хворих на ГП, може бути маркером місцевих змін. Значне підвищення

експресії прозапальних цитокінів супроводжувалося зниженням продукції протизапального ІЛ-4, особливо у сироватці крові, що засвідчує пригнічення Тх₂-лімфоцитів, яке призводить до зниження гуморального імунітету.

Дані кластерного аналізу (див. рис. 4.16. і 4.17.) вказують на значну відмінність показників рівня цитокінів у сироватці крові здорових порівняно з хворими на ГП та між легшими і важчими ступенями розвитку захворювання. Вміст цитокінів у ротовій рідині хворих на ГП початкового і I ступеня є ближчим до такого у здорових, проте різко відрізняється від даних за ГП II і III ступеня. Таким чином, показники кількості цитокінів у сироватці крові дозволяють краще відрізнити здорових від хворих на ГП, а у ротовій рідині – хворих на ГП початкового і I ступеня від пацієнтів із ГП II і III ступеня хвороби.

Не зважаючи на те, що зміни рівня всіх цитокінів мали пряму цифрову залежність від перебігу і ступеня важкості хвороби, лише показники ІФН- γ у сироватці крові та ФНП- α у ротовій рідині, які були достовірно більшими у разі ГП хронічного перебігу II-III ступеня, можуть бути діагностичними критеріями ступеня активності і розвитку патологічного процесу в пародонті. Концентрація ФНП- α та ІФН- γ була значно вищою у ротовій рідині, а вміст ІЛ-12 та ІЛ-4 – у сироватці крові. Отримані нами дані дозволяють стверджувати про синергічну дію цитокінів ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12 та їх сумісну антагоністичну дію відносно ІЛ-4.

Для показників цитокінів і у крові, і у ротовій рідині хворих характерна значна індивідуальна мінливість, яка проявлялася широким діапазоном коливань у середині вибірки. У сироватці крові більшим був розмах коливань всіх показників за ГП загостреного перебігу початкового і I ступеня, а за хронічного – у разі II і III ступеня. У ротовій рідині ширший діапазон коливань спостерігали здебільшого у хворих із ГП загостреного перебігу.

Між показниками цитокінів встановлено 10 прямих і 8 зворотних сильних вірогідних кореляцій. Це вказує на чіткі агоністичні та антагоністичні взаємозв'язки між ними та їх спільну участь у розвитку запального процесу в пародонті.

Виявлені нами достовірні зміни кількості цитокінів, які відповідають за різні ланки імунітету, та вірогідні сильні кореляційні зв'язки між ними засвідчують порушення цитокінового балансу у хворих на ГП, що дозволяє зробити висновок про їх участь у

патогенезі захворювань тканин пародонта і необхідність корекції цих порушень. При оцінці результатів лікування потрібно враховувати не лише зміни показників цитокінів цілої групи, а й кожного окремого пацієнта, що зумовлено великим розмахом коливань їх у середині вибірки.

Висновки до розділу. Хвороби пародонта супроводжувалися суттєвими змінами МЕ складу крові та ротової рідини. Концентрація заліза, цинку і марганцю у крові достовірно знижувалася, а міді – підвищувалася (особливо у разі ГП загостреного перебігу), а кількість кальцію практично не змінювалася. Ще істотніші зміни відбувалися у ротовій рідині, у якій вміст кальцію вірогідно зростає, а заліза, цинку і марганцю – зменшувався. За змінами у крові рівня кальцію та у ротовій рідині – кальцію, міді і заліза, які достовірно відрізнялися у разі загостреного перебігу від такого за хронічного, можна диференціювати ці варіанти ГП між собою. Виявлено також залежність мінерального складу обох біологічних рідин від ступеня розвитку ГП: показники погіршувалися із наростанням важкості хвороби.

Між багатьма показниками МЕ при ГП виявлено сильні достовірні прямі і зворотні взаємозв'язки, загалом – 36, що свідчить про суттєві зрушення у МЕ гомеостазі хворих на ГП.

При пародонтозі у крові спостерігалися ті ж закономірності, що й у разі ГП: вміст кальцію не відрізнявся від даних у здорових, рівень заліза, цинку і марганцю – зменшувався, а міді – збільшувався, але ці зміни були більш вираженими. За кількістю заліза і міді у крові пародонтоз достовірно відрізнявся від ГП. У ротовій рідині концентрація біометалів у хворих на пародонтоз змінювалася у тих же напрямках, що й при ГП, але ще більше. Виключенням були дані стосовно вмісту міді: концентрація її у разі ГП зростала (у 1,26 раза; $p_1 < 0,001$), а за пародонтозу – знижувалася (в 1,66 раза; $p_1 < 0,001$).

Таким чином, глибші зміни кількості МЕ при пародонтозі (особливо в ротовій рідині) та різноспрямовані відхилення рівня міді порівняно з даними при ГП найбільше відрізняють ці захворювання між собою, отже, вказані показники можуть бути діагностичними критеріями для диференціації ГП і пародонтозу. Глибокі порушення мінерального обміну, виявлені нами, свідчать про їх участь у патогенезі захворювань

пародонта.

Активність спряжених із МЕ металоферментів у всіх пацієнтів була зміненою. У хворих на ГП достовірно підвищувалася активність ЦП та знижувалася активність каталази і насиченість ТФ залізом. За цими показниками не виявлено достовірних відмінностей у хворих на ГП різного перебігу. Зростання ступеня розвитку ГП супроводжувалося постійним і послідовним поглибленням порушень активності металоферментів. При пародонтозі також вірогідно зростала активність ЦП і знижувалася насиченість ТФ залізом, а активність каталази (на відміну від ГП) зменшувалася неістотно ($p_1 < 0,05$). Обидва захворювання відрізнялися між собою суттєво більшими змінами активності каталази, ЦП та насиченості ТФ залізом при ГП ($p_2 < 0,05$).

У хворих на ГП активність металозалежних ферментів також достовірно змінювалася: активність ЛДГ і КФ зростала, а ЛФ – знижувалася. Показники активності ферментів були змінені більше при загостренні патологічного процесу, а вірогідну різницю порівняно з хронічним перебігом встановлено щодо активності ЛДГ і КФ ($p_2 < 0,005$; $p_2 < 0,001$). Зростання важкості хвороби також сприяло погіршенню показників активності вказаних ферментів. Між показниками активності металоферментів та металозалежних ферментів виявлено 6 прямих ($r >$ від 0,79 до 0,99) і 8 обернених ($r >$ від -0,73 до -0,99) сильних достовірних кореляцій. Не таку виражену, як при ГП, проте вірогідно змінену активність ЛДГ і КФ (яка підвищувалась) виявлено також при пародонтозі. За цими показниками обидві хвороби достовірно не відрізнялися, а за даними активності ЛФ різниця між ГП і пародонтозом була вірогідною ($p_2 < 0,05$).

Отже, зміни активності різних ферментних систем, вивчених нами, вказують на дисбаланс гомеостазу в організмі хворих на ГП і пародонтоз.

В обстежених нами хворих на ГП порушувалися процеси вільнорадикального окиснення і підсилювалася пероксидація, що підтверджувалося достовірним підвищенням рівня ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові. Їх зміни не залежали від перебігу ГП, але корелювали між собою ($r > 0,95$; $p < 0,005$) і зі ступенем розвитку хвороби. При пародонтозі вміст продуктів ПОЛ змінювався незначно. Про напруження антиоксидантної системи свідчать також зміни активності антиоксидантних ферментів – металоферментів каталази, ТФ і ЦП. При цьому збільшення активності ЦП можна

розглядати як сприятливий позитивний ефект, який компенсує зниження захисної дії каталази і ТФ та пригнічення антиоксидантної системи.

На підставі вивчення СМП у сироватці крові і ротовій рідині нами вперше встановлено, що у хворих на ГП розвивається синдром ендогенної інтоксикації незалежно від перебігу і ступеня важкості хвороби. При цьому у сироватці крові вищим був пул СМП₂₈₀, а в ротовій рідині – СМП₂₅₄. Показники рівня СМП (особливо у ротовій рідині), які мають сильні позитивні кореляції між собою та із показниками ПОЛ (загалом встановлено 8 достовірних прямих кореляцій; $r >$ від 0,74 до 0,89), можуть використовуватися як маркери для ранньої скринінгової діагностики ГП і свідчать про посилення патогенності бактерій у зоні ураження (СМП₂₅₄) та про значну активацію розпаду тканин пародонта (СМП₂₈₀ і нуклеотидно-пептидний індекс). Зростання рівня СМП₂₅₄ вказує на необхідність застосовувати місцеву антибактеріальну та сорбційну терапію, а підвищення рівня СМП₂₈₀ – на важливість загального лікування.

У сироватці крові і ротовій рідині хворих на ГП достовірно зростав рівень прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12 і знижувався вміст протизапального ІЛ-4 (у ротовій рідині невірогідно). Порушення цитокінового профілю були здебільшого суттєвішими у разі ГП загостреного перебігу і завжди – при поглибленні патологічного процесу, проте, у зв'язку з великим розмахом коливань даних у середині вибірки ці відмінності були достовірними лише щодо вмісту ІФН- γ у сироватці крові та ФНП- α у ротовій рідині.

Встановлена синергічна дія профлогістичних цитокінів та сумісна антагоністична дія їх стосовно антифлогістичного ІЛ-4. Показник рівня ІЛ-12 у ротовій рідині, який підвищувався достовірно у всіх групах хворих, може бути маркером місцевих змін.

Між показниками цитокінів виявлено 10 сильних позитивних достовірних кореляцій ($r >$ від 0,80 до 0,99) і 8 обернених ($r >$ від -0,80 до -0,99), що вказує на значні зрушення у цитокіновій ланці імунітету хворих на ГП.

Для цитокінів характерна значна індивідуальна мінливість, чим пояснюється великий діапазон коливань цих показників, що зумовлює необхідність враховувати їх зміни після лікування як у всієї групи, так і у кожного пацієнта окремо.

Результати кластерного аналізу всіх вивчених нами біохімічних та імунних

показників засвідчили доцільність використання їх як маркерів для діагностики активності перебігу і ступеня важкості ГП.

Таким чином, виявлені нами у хворих на ГП і пародонтоз суттєві порушення мінерального обміну, активності металоферментів, сироваткових ферментів, фосфатаз зростання рівня показників ПОЛ – ДК і ТБК-активних продуктів, розвиток ендогенної інтоксикації та дисбаланс у системі цитокінів вказують на те, що всі ці зміни є загальним патогенетичним механізмом розвитку і прогресування захворювань тканин пародонта. Це обґрунтовує потребу в розробці нових способів лікування цих хвороб (особливо ГП) із використанням медикаментів, які б справляли патогенетичну дію і впливали на виявлені порушення.

Матеріали даного розділу висвітлено у друкованих роботах [53, 104, 148, 150, 226, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 241, 242, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 305]

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ БЕЗПОСЕРЕДНЬО ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

Отримані нами нові дані свідчать про суттєву участь у виникненні і розвитку ГП генетичного чинника і меншою мірою – середовищних факторів, що призводить до порушення гомеостазу у хворих. Нами встановлено, що при ГП змінюються процеси реалізації спадкової інформації на клітинному рівні, які проявляються значними відхиленнями показників ФСГ: зниженням індексів ЕХ, ІХ, НІ, підвищенням кількості МЗЯ в осіб обох статей та збільшенням вмісту СХ у чоловіків і, навпаки, зменшенням його у жінок. Це свідчить про глибокі порушення транскрипційно-трансляційного апарату клітини.

Здійснені нами дослідження виявили достовірні порушення мінерального обміну у хворих на ГП, які проявлялися зменшенням вмісту заліза, цинку і марганцю та підвищенням рівня міді у крові та ротовій рідині, а також зростанням кількості кальцію у ротовій рідині. Дисбаланс вмісту біометалів супроводжувався суттєвими змінами активності сироваткових металоферментів-антиоксидантів: зниженням активності каталази, зменшенням насиченості ТФ залізом і підвищенням активності ЦП. У хворих на ГП вагомі порушення відбувалися і з активністю металозалежних ферментів: виявлено вірогідне зростання активності ЛДГ і КФ та зменшення активності ЛФ у сироватці крові. Отримані дані вказують на зміни гомеостазу у хворих на ГП.

Достовірне посилення пероксидації, що проявляється збільшенням продукції ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих на ГП, а також розвиток ендогенної інтоксикації, на який вказує зростання рівня СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ у сироватці крові та ротовій рідині, супроводжується виснаженням антиокислювальних систем (порушенням активності металоферментів-антиоксидантів). Виявлені нами вірогідні зміни кількості цитокінів – зростання рівня прозапальних (ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12) та зниженням вмісту протизапального ІЛ-4 у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП засвідчують порушення цитокінової ланки імунітету.

Результати наших досліджень, які вказують на участь змін вивчених нами

показників у патогенезі ГП, спонукали до розробки нового способу лікування ГП для корекції виявлених порушень. При цьому запропонований медикаментозний комплекс повинен був мати профілактичну спрямованість, а також відновлювати порушені процеси реалізації спадкової інформації, регулювати мінеральний обмін, впливати на активність різних ферментних систем, знижувати інтенсивність процесів ПОЛ і підвищувати антиоксидантний захист, зменшувати ендогенну інтоксикацію і відновлювати баланс у системі цитокінів. Такими властивостями володіє препарат „Спіруліна”, який є вітамінно-мінеральним комплексом, препаратом із антиоксидантною, адаптогенною та імуномодулюючою дією і був вперше застосований нами для лікування ГП (див. розд. 2.6). Оцінку результатів лікування здійснювали за динамікою показників клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунологічних досліджень.

5.1. Динаміка клінічних показників у хворих на ГП відразу після комплексного лікування

Під впливом терапії в усіх хворих клінічний стан пародонта змінювався. Безпосередні результати лікування вважали позитивними, якщо відмічали клінічну ремісію дистрофічно-запального процесу або поліпшення стану пародонта. При відсутності суттєвих зрушень або прогресуванні ГП результати лікування вважали незадовільними. Аналізуючи дані, отримані відразу після здійснених нами заходів, у хворих основної і контрольної груп, за цими критеріями, можемо констатувати, що комплексне лікування пацієнтів основної групи було ефективним у 97,75% хворих (218 осіб): клінічну ремісію спостерігали у 71,75% (160 осіб), стан „поліпшення” фіксували у 26,0% (58 осіб), змін не виявлено лише у 1,35% (3 особи), а прогресування патологічного процесу – у 0,9% хворих (2 особи). Такі показники засвідчили високу ефективність запропонованої нами терапії. Натомість у пацієнтів контрольної групи успішність лікування була меншою (у 87,96%; 95 осіб), на що вказує нижчий відсоток ремісії (у 52,78%; 57 осіб) та поліпшення (у 35,18%; 38 осіб). Лікувальні заходи не призвели до змін у 7,41% хворих II групи (8 осіб), а прогресування патологічного процесу в пародонті діагностували у 4,63% (5) осіб.

Показником ефективності комплексного лікування слугувала і його тривалість. Дані про середню кількість відвідувань, необхідних для досягнення позитивних результатів (на що вказувало повне усунення суб'єктивних і об'єктивних ознак запалення або значне зменшення його), відображені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Середня кількість відвідувань при комплексному лікуванні хворих на ГП ($M \pm m$)

Групи хворих	Середня кількість відвідувань					
	Хворі на ГП хронічного перебігу			Хворі на ГП загостреного перебігу		
	поч.	I	II	поч.	I	II
основна група	4,33±0,66 n=40	4,84±1,13 n=38	5,94±1,19 n=32	5,26±0,86 n=38	5,53±1,04 n=40	6,34±1,19 n=35
контрольна група	5,44±1,20 n=18	5,89±0,76 n=18	6,94±0,87 n=18	5,95±1,13 n=19	6,61±0,98 n=18	7,35±1,00 n=17
p	p=0,001	p<0,001	p=0,001	p<0,05	p=0,001	p<0,005

Отримані результати засвідчили, що тривалішим був курс лікування у пацієнтів контрольної групи. Різниця за кількістю відвідувань в основній і контрольній групі у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня склала 25,64 % ($p=0,001$); I – 21,69% ($p<0,001$), а II – 16,84% ($p=0,001$). Вказані показники за ГП загостреного перебігу відрізнялися у хворих різних груп відповідно на 13,12% ($p<0,05$); 19,53% ($p=0,001$) і 15,93% ($p<0,005$).

Про високу ефективність розробленого нами терапевтичного комплексу свідчить аналіз стану пародонта у всіх хворих на ГП за індексною оцінкою (табл. 5.2). Зниження індексів і глибини ПК було значним у всіх пацієнтів, проте особливо виражена різниця з вихідними даними спостерігалася в основній групі. При цьому показники ПГ, РМА, ІК та ІР, одержані при різних способах лікування, були вірогідно відмінними.

Отримані завдяки терапії значення індексів і проб у хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу основної групи найчастіше достовірно відрізнялися між собою (табл. 5.3). У хворих контрольної групи вірогідні відмінності виявлені лише між показниками ЧС та ІК. Зіставленням даних, досягнутих після лікування хворих I і II груп у разі ГП хронічного і загостреного перебігу, виявлено, що у пацієнтів основної групи індекси і проби були суттєво нижчими, відповідно: ПГ – у 1,92 ($p_2<0,05$) і 1,18 ($p_3>0,05$)

Таблиця 5.2

Клінічна ефективність комплексного лікування всіх хворих на ГП в основній і контрольній групах (M±m)

Показники	Основна група, n=223		Контрольна група, n=108	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІГ, бали	1,55±0,05	0,17±0,01 p ₁ <0,001	1,61±0,08	0,24±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
РМА, бали	1,62±0,07	0,20±0,03 p ₁ <0,001	1,66±0,10	0,32±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
проба Ш-П, бали	5,45±0,19	0,52±0,06 p ₁ <0,001	5,55±0,23	0,63±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ЧС, бали	1,89±0,08	0,17±0,02 p ₁ <0,001	2,09±0,10	0,26±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
ІК, %	118,32±2,91	39,59±1,17 p ₁ <0,001	114,93±3,42	48,26±1,61 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ІР, бали	4,38±0,06	3,22±0,06 p ₁ <0,001	4,59±0,09	3,41±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
глибина ПК, мм	2,94±0,03	2,70±0,04 p ₁ <0,001	3,19±0,07	2,82±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини перед лікуванням; p₂ – до величини після лікування у хворих основної групи.

Таблиця 5.3

Результати комплексного лікування всіх хворих на ГП залежно від перебігу захворювання за клінічними показниками (M±m)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	хворі на ГП хронічного перебігу, n=110	хворі на ГП загостреного перебігу, n=113	хворі на ГП хронічного перебігу, n=54	хворі на ГП загостреного перебігу, n=54
ІГ, бали	0,12±0,02	0,22±0,02 p ₁ <0,001	0,23±0,03 p ₂ <0,05	0,26±0,04 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
РМА, бали	0,15±0,03	0,25±0,05 p ₁ >0,05	0,24±0,06 p ₂ >0,05	0,41±0,07 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
проба Ш-П, бали	0,43±0,07	0,62±0,10 p ₁ >0,05	0,56±0,09 p ₂ >0,05	0,70±0,10 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
ЧС, бали	0,11±0,02	0,23±0,04 p ₁ <0,005	0,16±0,02 p ₂ >0,05	0,37±0,04 p ₁ <0,005 p ₃ <0,05
ІК, %	36,21±1,39	42,87±1,82 p ₁ <0,001	43,57±2,12 p ₂ <0,005	53,03±2,28 p ₁ <0,001 p ₃ =0,001
ІР, бали	3,09±0,09	3,34±0,08 p ₁ <0,05	3,30±0,07 p ₂ >0,05	3,52±0,11 p ₁ >0,005 p ₃ >0,05
глибина ПК, мм	2,62±0,06	2,77±0,06 p ₁ <0,01	2,70±0,09 p ₂ >0,05	2,93±0,08 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу; p₂ – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу основної групи; p₃ – до величини показників хворих на ГП загостреного перебігу основної групи.

раза; РМА – в 1,60 і 1,64 (p_2 і $p_3 > 0,05$) раза; проба Ш-П – у 1,30 і 1,13 (p_2 і $p_3 > 0,05$) раза; ЧС – у 1,45 ($p_2 > 0,05$) і 1,61 ($p_3 < 0,05$) раза; ІК – у 1,20 ($p_2 < 0,05$) і 1,24 ($p_3 = 0,001$) раза; ІР – на 6,80% і 5,39% (p_2 і $p_3 > 0,05$); глибина ПК – у 1,03 і 1,06 (p_2 і $p_3 > 0,05$) раза. При цьому необхідно зазначити, що комплексне лікування мало більший терапевтичний вплив на стан тканин пародонта у хворих на ГП хронічного перебігу, ніж у разі загостреного, а лікування пацієнтів І групи було успішнішим, ніж ІІ.

Залежно від ступеня розвитку ГП, клінічні індекси змінювалися по-різному, проте всі – з великим ступенем достовірності ($p \leq 0,001$). Так, лікування ГП хронічного перебігу початкового ступеня сприяло значнішому зниженню показника ІГ у пацієнтів основної групи, ніж контрольної (табл. 5.4). Індекс РМА знижувався у пацієнтів групи спостереження в 11,25, а групи порівняння – в 5,53 раза. Завдяки комплексній терапії ГП запальні явища в тканинах пародонта майже зникали, що ілюструється зменшенням проби Ш-П у хворих І групи – в 12,6, ІІ – в 9,61 раза, а показника ЧС – у 56,0 і 18,17 раза. Ефективність терапії підтверджувалася зниженням індексу ІК: у пацієнтів І групи – у 3,08, а ІІ – у 2,56 раза, а також індексу ІР – на 31,71% і 24,58% – відповідно. Суттєво змінювалася і глибина ясенних кишень, яка при лікуванні розробленим нами комплексом зменшувалася на 14,62%, а у пацієнтів контрольної групи – на 12,86%.

У хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня після терапії спостерігали зміни, подібні до таких за хронічного, але менш виражені. Так, ІГ у групі спостереження знижувався в 10,38, а контрольної – в 8,4 раза; а індекс РМА – відповідно – у 8,54 і 3,55 раза. Запальний процес в тканинах пародонта суттєво гальмувався, про що свідчило зменшення проби Ш-П у 9,91 раза у хворих І і в 8,73 – ІІ групи та показника ЧС у в 78,0 і 13,58 раза відповідно. Під дією лікування індекс ІК у пацієнтів основної групи зменшувався в 2,94, а контрольної – в 2,47 раза, а індекс ІР – на 26,94% і 26,89%. У пацієнтів групи спостереження глибина ясенних кишень зменшувалася на 19,56% , а в групі порівняння – на 12,99%.

Про вплив лікування на клінічні показники у хворих на ГП І ступеня свідчать дані, наведені в табл. 5.5: індекс ІГ у разі ГП хронічного перебігу знижувався в 13,73 і 5,72 раза у хворих основної і контрольної груп відповідно. У І групі фіксували також значне зменшення РМА – в 9,19 раза, а в ІІ – у 6,55. Проба Ш-П після лікування зменшувалася у

10,24 і 8,34 рази, а показник ЧС – у 14,73 і 11,07 рази (у групах спостереження і порівняння відповідно). Поліпшення стану пародонта супроводжувалося достовірним зменшенням індексу ІК – у 2,90 рази в основній групі і в 2,53 – у контрольній, а індексу ІР – на 45,02% і 41,07%. Під дією лікування глибина ПК зменшувалася на 17,39% у групі спостереження і на 15,54% – у групі порівняння.

У разі ГП загостреного перебігу I ступеня здійснені нами заходи також були ефективними. Так, ІГ у пацієнтів основної групи знижувався в 8,0, а контрольної – в 8,41 рази; індекс РМА – відповідно в 9,65 і 5,88 рази. Терапією досягнуто зменшення вмісту глікогену в тканинах пародонта, що проявлялося зниженням показників проби Ш-П у 10,08 рази у хворих I групи і в 7,91 – II. ЧС під дією лікування різко спадало – в 9,77 (основна група) і 6,11 (контрольна група) рази. У групі спостереження індекс ІК зменшувався в 3,02 рази, а в групі порівняння – в 2,28. Зниження показника ІР у пацієнтів I групи склало 43,95%, а II – 41,16%. Дієвість запропонованого нами способу терапії підтверджувалася зменшенням глибини ПК на 17,47% ($p < 0,001$), а при застосуванні іншого способу – на 8,65% ($p > 0,05$).

Лікування сприяло вагомим змінам досліджуваних пародонтальних індексів та проб і у хворих на ГП II ступеня (табл. 5.6). За ГП хронічного перебігу в основній групі ІГ зменшувався в 9,05 рази, а контрольній – у 6,0 разів. Індекс РМА знижувався у 9,36 і 6,24 рази у пацієнтів I і II груп відповідно. Під дією лікування знижувалася проба Ш-П у 9,62 рази в основній і в 7,62 – у контрольній групі. На зменшення площі запальних ясен, вказує зниження ЧС у 10,38 (у I групі) і 8,04 (у II групі) рази. Запропонований нами терапевтичний комплекс сприяв зменшенню ІК у 3,01 рази, а при лікуванні контрольної групи – в 2,33. У хворих дослідної групи істотно зменшувалися і дистрофічні прояви хвороби, на що вказувало зниження індексу ІР (на 53,75%). Дещо меншим (на 36,63%) було зниження ІР у групі порівняння. Завдяки терапії у пацієнтів I групи глибина ПК знижувалася на 19,40% ($p < 0,001$), а II – на 13,43% ($p < 0,005$).

У хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня до лікування виявляли найвищі показники індексів і проб. Комплексна терапія сприяла достовірному їх зменшенню: у пацієнтів основної групи індекс ІГ знижувався в 5,97, а контрольної – в 4,98 рази; індекс РМА – у 5,65 і 4,41 рази відповідно. Проба Ш-П зменшувалася в 10,75 (під дією

розробленого нами комплексу) і в 11,09 (від впливу іншого способу) раз, а показник ЧС – у 6,83, і 5,10 раз відповідно. В усіх хворих після терапії індекс ІК виявлявся зменшеним – у 2,99 (основна група) і 2,59 (група контролю) раз, а показник ІР – на 28,14% ($p < 0,001$) і 17,80% ($p < 0,005$) відповідно. Терапія спричинила також зменшення глибини ПК у пацієнтів I і II груп на 22,22% і 15,11% ($p < 0,001$) відповідно.

При зіставленні клінічних індексів виявлено, що всі вони мають між собою вірогідні позитивні кореляції ($r >$ від 0,89 до 0,94; всього – 21). Відмінність від даних до лікування, де коефіцієнти кореляції були у межах $r >$ від 0,93 до 0,99, полягала в тому, що вони ставали дещо меншими, а також у тому, що 6 середніх кореляційних зв'язків показника ЧС із іншими пародонтальними індексами стали після терапії сильними і достовірними ($r > 0,89$ із ІІ і ІІІ-ІІ та $r > 0,94$ – із РМА, ІК, ІР і ПК).

Із наведених результатів дослідження напрошується **висновок**: комплексна терапія ГП із використанням розробленого нами способу була успішною у 97,75% хворих (досягнуто ремісію у 71,75% осіб і значно поліпшений клінічний стан пародонта у 26,0% пацієнтів) та сприяла достовірно меншій кількості відвідувань. Це спостерігалось за обох варіантів перебігу та всіх ступенів розвитку хвороби і супроводжувалося дбайливою гігієною порожнини рота, майже повним зникненням запальних явищ у пародонті, гальмуванням дистрофічних змін, зниженням глибини ясенних кишень і ПК. Отримані при огляді дані підтверджувалися об'єктивними критеріями – зменшенням показників усіх пародонтальних індексів і проб. Особливо ретельну гігієну спостерігали у випадку ГП хронічного перебігу початкового ступеня. Індекс РМА виразніше зменшувався за ГП хронічного перебігу початкового ступеня, а у разі загострення хвороби – при I ступені. Зменшення проби ІІІ-ІІ було переконливішим у випадку ГП хронічного перебігу початкового ступеня, а за загостреного – при I і II ступені. Число Свракова після лікування майже не визначалося у разі ГП початкового ступеня. Показники зниження ІК були близькими за всіх варіантів перебігу і ступенів важкості хвороби, а індекс ІР суттєвіше знижувався у хворих на ГП I і II ступеня. Глибина ясенних кишень і ПК істотно зменшувалася у всіх пацієнтів, особливо за ГП загостреного перебігу (найбільше – при II ступені). Ці результати свідчать про значний оздоровчий вплив розробленого нами терапевтичного комплексу з використанням препарату

„Спіруліна” та підтверджуються збільшенням кількості достовірних сильних прямих кореляцій між всіма клінічними показниками із 15 до 21.

Лікування хворих групи контролю також сприяло значному зменшенню показників всіх вивчених клінічних індексів і проб, особливо у разі ГП хронічного перебігу початкового ступеня. При цьому у 10,19% пацієнтів лікування було неефективним, у 5,55% – патологічний процес у пародонті прогресував, а кількість відвідувань була достовірно більшою, ніж у хворих основної групи.

Порівнюючи цифрові дані різних індексів і проб, отримані після застосування двох різних способів терапії, бачимо, що, наприклад, ІГ за ГП хронічного перебігу початкового, І і ІІ ступенів відразу після лікування у пацієнтів І групи знижувався в 2,20; 2,27 і 1,57 рази більше, ніж у хворих ІІ групи, а індекс ІК у разі ГП загостреного перебігу при цих же ступенях розвитку зменшувалася в І групі відповідно в 1,22; 1,32 і 1,17 рази більше, ніж у ІІ. Такі ж закономірності простежувалися і за іншими вивченими нами показниками.

Отже, зіставлення результатів лікування хворих основної і контрольної груп показує, що комплексне лікування запропонованим нами способом дієвіше. Стан пародонта у більшій кількості пацієнтів І групи досягав ремісії і наближався до такого у здорових (особливо за ГП хронічного перебігу). Це засвідчило сприятливий вплив розробленого нами способу лікування ГП і дало підставу рекомендувати місцеве і загальне використання препарату „Спіруліна” в комплексному лікуванні зазначеного захворювання як компонент, що має патогенетичний вплив.

5.2. Активність функціонального стану геному соматичних клітин у хворих на ГП у динаміці комплексного лікування

На підставі наших попередніх досліджень виявлено, що ГП супроводжується значними порушеннями активності ФСГ. А саме він відіграє визначальну роль у трьох основних функціях організму: обміні речовин (як основи життєдіяльності живих організмів), виникненні захворювань (внаслідок „поломок” обміну речовин, які зумовлені мутаціями ДНК) та їх лікуванні (у результаті корекції цих „поломок” –

відновленні ДНК і регуляції порушеного обміну речовин) [96].

Із метою корекції порушень ядерного геному соматичних клітин у хворих на ГП здійснювали комплексне лікування й оцінювали отримані результати за структурно-функціональними змінами каріограм букальних епітеліоцитів. Дані про зміни ФСГ під впливом лікування у чоловіків відображено в табл. 5.7. Вони засвідчують, що лікування сприяло значному поліпшенню трансляційно-транскрипційних процесів в епітеліоцитах всіх хворих. Проте показники активності ФСГ у пацієнтів основної групи змінювалися істотніше: індекси ЕХ, ІХ, НІ наближалися до даних у здорових, а СХ і МЗЯ стали меншими, ніж у здорових. При цьому різниця між показниками ЕХ, ІХ та СХ, отриманими після різних способів лікування, була істотною ($p_2 < 0,05$).

Крім того, ми порівнювали дані, одержані після завершення терапії, у хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу (табл. 5.8). Аналізуючи результати досліджень, можемо констатувати, що показники каріограм у чоловіків основної групи не залежали від перебігу хвороби, а в осіб контрольної групи виявлена достовірна різниця між показниками ЕХ та ІХ. За індексом МЗЯ у хворих на ГП загостреного перебігу в I групі результати лікування були достовірно кращими, ніж у II ($p_3 < 0,05$). Порівняння між собою змін структурно-функціональних характеристик каріограм, виявлених після лікування пацієнтів I і II груп, дозволило встановити різницю за трьома показниками, а саме: у хворих основної групи ІХ був більшим у 1,11 і 1,14; СХ – меншим у 1,11 і 1,10 у випадку ГП хронічного і загостреного перебігу відповідно; МЗЯ – зниженим у 1,11 раза за загостреного перебігу. Таким чином, успіх лікування не залежав від перебігу ГП в усіх групах хворих, а застосування розробленого нами комплексу сприяло переконливішому регулюванню ФСГ у пацієнтів основної групи.

Найбільш вираженим показником експресії генів, яка починається деспіралізацією ДНК, є ступінь активності хроматину інтерфазних ядер соматичних клітин, що ілюструється показником кількості ядер із перевагою ЕХ, який у чоловіків, хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня (табл. 5.9), після лікування підвищувався в основній групі на 9,59% ($p_2 < 0,05$), а в контрольній – на 7,88% ($p_2 < 0,05$). Використання розробленого нами комплексу призводило до зростання ІХ у 1,34 ($p_2 < 0,05$) раза, а при застосуванні іншого способу – в 1,25 ($p_2 < 0,05$) раза. Індекс НІ, який свідчить про рівень

Таблиця 5.7

Зміни активності показників ФСТ у всіх хворих на ГП чоловіків під впливом комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	до лікування, n=34	після лікування, n=32	до лікування, n=31	після лікування, n=28
ЕХ, %	58,91±0,95	69,46±0,69 $p_1 < 0,001$	59,39±0,82	67,16±0,69 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
ІХ, в.о.	1,48±0,06	2,35±0,09 $p_1 < 0,001$	1,49±0,05	2,08±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
НІ, %	2,82±0,22	3,28±0,16 $p_1 > 0,05$	2,94±0,24	3,31±0,16 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
СХ, %	10,41±0,57	5,37±0,22 $p_1 < 0,001$	10,22±0,55	5,95±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
МЗЯ, %	16,00±1,19	7,18±0,19 $p_1 < 0,001$	15,26±1,18	7,59±0,16 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примітка. Тут і в табл. 5.12. вказано вірогідність різниці: p_1 – до величини перед лікуванням; p_2 – до величини після лікування у хворих основної групи.

Таблиця 5.8

Зміни цитогенетичних показників букальних епітеліоцитів у всіх чоловіків, хворих на ГП, залежно від перебігу захворювання у безпосередні терміни після комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	хворі на ГП хронічного перебігу, n=16	хворі на ГП загостреного перебігу, n=16	хворі на ГП хронічного перебігу, n=14	хворі на ГП загостреного перебігу, n=14
ЕХ, %	70,43±0,92	68,49±1,01 $p_1 > 0,05$	68,52±1,02 $p_2 > 0,05$	65,80±0,83 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
ІХ, в.о.	2,47±0,13	2,23±0,11 $p_1 > 0,05$	2,22±0,11 $p_2 > 0,05$	1,95±0,07 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
НІ, %	3,27±0,27	3,28±0,17 $p_1 > 0,05$	3,23±0,25 $p_2 > 0,05$	3,39±0,20 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
СХ, %	5,28±0,28	5,47±0,34 $p_1 > 0,05$	5,86±0,16 $p_2 > 0,05$	6,04±0,29 $p_1 > 0,16$ $p_3 > 0,05$
МЗЯ, %	7,34±0,27	7,02±0,27 $p_1 > 0,05$	7,41±0,24 $p_2 > 0,05$	7,76±0,20 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітка. Тут і в табл. 5.13 вказано вірогідність різниці: p_1 – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу; p_2 – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу основної групи; p_3 – до величини показників хворих на ГП загостреного перебігу основної групи.

метаболізму клітин, в усіх хворих після лікування змінювався несуттєво, отже, метаболізм має компенсований характер. Згідно з концепцією про генний баланс, для повноцінного функціонування організму необхідна узгоджена дія повного набору генів, контрольованих регуляторними послідовностями нуклеотидів, локалізованих переважно в Х-хромосомі. Вірогідне зростання числа клітин зі статевим хроматином у чоловіків (у 1,46 раза) засвідчило порушення механізмів підтримки генного балансу окремих груп клітин вже у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня. Лікування викликало зниження показника СХ у хворих основної групи у 1,60 ($p_2=0,001$) раза (він ставав кращим, ніж у здорових), а в контрольній – в 1,46 ($p_2<0,01$). Важливим фактором функціонування ядерних структур є стан каріолеми, інвагінації та порушення цілісності якої сприяють надмірній гетерохроматизації, тому порушення транскрипції зумовлене наявністю патологічно змінених ядер. Відомо, що лікування із використанням спіруліни позитивно впливає на регуляцію процесів реплікації і транскрипції [65], у зв'язку з чим кількість МЗЯ після терапії в основній групі зменшувалася в 2,04 ($p_2<0,001$) раза, а в контрольній – в 1,92 ($p_2=0,001$).

При лікуванні хворих на ГП загостреного перебігу динаміка змін ЕХ не відрізнялася від такої за хронічного: в основній групі ЕХ зростав на 7,67% ($p_2<0,05$), а в контрольній – на 5,95% ($p_2<0,05$), а індекс ІХ – у 1,23 і в 1,18 ($p_2<0,05$) раза відповідно. На відміну від ГП хронічного перебігу, у разі загостреного спостерігалася дещо інша тенденція стосовно НІ – до лікування він був підвищеним, а після – знижувався, проте невірогідно. Комплексна терапія сприяла зниженню показника СХ у пацієнтів основної групи у 1,31 ($p_2<0,005$) раза, причому отримані дані були кращими, ніж у здорових, а в групі контролю зменшення кількості СХ було несуттєвим ($p_2>0,05$). Під впливом терапії кількість МЗЯ у хворих І групи знижувалася в 1,64, II – в 1,44 раза, а вірогідність змін була достовірною ($p_2=0,001$).

Лікування чоловіків, хворих на ГП I ступеня розвитку, було також успішним (табл. 5.10). Так, за хронічного перебігу в каріограмах хворих дослідної групи малоконденсовану ДНК після терапії виявляли на 19,09% ($p_2<0,001$) частіше, а показник наближався до даних у здорових. При лікуванні пацієнтів групи порівняння ЕХ підвищувався на 18,94% ($p_2<0,01$). Значне зниження ступеня конденсації хроматину

компенсувалося нашими заходами, після яких у хворих основної групи ІХ зростав у 1,75 ($p_2 < 0,005$), а в осіб контрольної групи – в 1,68 ($p_2 < 0,05$) раз. Лікування хворих І групи сприяло підвищенню рівня метаболізму клітин букальних епітеліоцитів, на що вказує достовірне збільшення НІ в 1,46 ($p_2 < 0,05$) раз. Терапією пацієнтів ІІ групи не було забезпечено регуляції показника НІ належним чином: зростання його в 1,33 раз було невірогідним, а різниця зі здоровими – значною ($p_1 < 0,001$). Істотне поліпшення регуляторних ланок реалізації спадкового матеріалу виявлялося зниженням показника гетеропікнотичної Х-хромосоми у хворих основної групи в 2,45 ($p_2 < 0,001$), а в групі контролю – в 2,09 ($p_2 < 0,001$) раз. При цьому у хворих І групи показник СХ ставав достовірно меншим ($p_1 = 0,005$), ніж у здорових. Після лікування кількість МЗЯ знижувалася у хворих групи спостереження в 1,55 ($p_2 < 0,005$) раз, що сягало показників в осіб з інтактним пародонтом. У пацієнтів групи порівняння зменшення МЗЯ у 1,53 раз було також суттєвим.

У хворих на ГП загостреного перебігу І ступеня цитогенетичні показники завдяки комплексній терапії також змінювалися. Індекс деспіралізованого хроматину підвищувався у пацієнтів основної групи на 22,76% ($p_2 = 0,001$), а у хворих групи контролю – на 12,56% ($p_2 < 0,05$). Подібні закономірності простежували і щодо індексу ІХ, який у хворих І групи після лікування зростав у 1,79 ($p_2 = 0,005$), а у ІІ – у 1,36 ($p_2 < 0,05$) раз. Значне зниження показника НІ дозволяє припустити можливість блокування процесу реалізації спадкової інформації на етапах ініціації транскрипції, а лікування розробленим нами комплексом сприяло корекції виявлених порушень, на що вказує збільшення НІ в 1,27 ($p_2 < 0,05$) раз. У контрольній групі даний показник істотно не змінювався ($p_2 > 0,05$). Порушення оптимального контролю експресії генів регулювалося комплексним лікуванням: у групі спостереження кількість СХ зменшувалася у 2,02 ($p_2 < 0,001$), а в групі порівняння – у 1,71 ($p_2 = 0,001$) раз. Суттєво збільшений в усіх хворих показник МЗЯ різко змінювався після терапії: у І групі знижувався в 1,80 ($p_2 < 0,001$), а ІІ – в 1,63 ($p_2 < 0,05$) раз.

Значне поглиблення патологічного процесу в пародонті, яке мало місце за ГП ІІ ступеня, супроводжувалося ще суттєвішим погіршенням ФСГ. Проте лікуванням досягнуті значні результати й у цих пацієнтів (табл. 5.11). У чоловіків, хворих на ГП

хронічного перебігу II ступеня, активність транскрипції ДНК завдяки терапії підвищувався: індекс ЕХ у пацієнтів основної групи зростав на 32,26% ($p_2 < 0,001$), а контрольної – на 22,86% ($p_2 < 0,05$). Застосування розробленого нами способу забезпечило підвищення індексу ІХ у 2,10 раз, а у хворих групи порівняння – в 1,69. Лікування суттєво не вплинуло на порушений метаболізм клітин у всіх пацієнтів: показник НІ підвищувався, проте ці зміни були невірогідними в обох групах. Збільшений показник СХ завдяки терапії вдалося знизити: у пацієнтів I групи – в 2,27 ($p_2 < 0,001$) раз, а II – у 2,19 ($p_2 < 0,005$). Число клітин зі змінами в ядрах за ГП значно зростало (рис. 5.1 а, б). Комплексне лікування виявило вагомий регуляторний вплив на цей показник: в групі спостереження кількість МЗЯ зменшилася в 3,27 ($p_2 < 0,001$) раз (рис. 5.1 в), а в групі порівняння – в 3,21 ($p_2 < 0,001$), проте даних у здорових досягнути не вдалося.

Подібні закономірності виявлені нами й у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня. Обстеження цих пацієнтів безпосередньо після комплексної терапії показало, що вона сприяла достовірному підвищенню активності ДНК за обох варіантів лікування: показник ЕХ збільшувався на 22,43% ($p_2 < 0,001$) і 17,64% ($p_2 < 0,05$), а індекс ІХ зростав у всіх хворих, проте вірогідність різниці з даними до лікування була вищою у хворих I групи ($p_2 < 0,005$), порівняно з II ($p_2 < 0,05$). Завдяки застосуванню розробленого нами комплексу НІ суттєво підвищувався в 1,61 ($p_2 < 0,05$) раз і мав тенденцію до збільшення (в 1,45 раз; $p_2 > 0,05$) у пацієнтів контрольної групи. Після лікування у хворих обох груп тільця Барра виявляли в 2,0 рази рідше, а різниця отриманих показників СХ із вихідними даними мала високий ступінь достовірності ($p_2 < 0,005$; $p_2 = 0,005$). Елімінація МЗЯ в усіх пацієнтів завдяки терапії була значною: в основній групі даний індекс зменшувався в 3,23 ($p_2 < 0,01$), а в контрольній – в 2,82 ($p_2 < 0,005$) раз.

Вищеназвані закономірності ілюструє динаміка інтегрального показника ФСГ у чоловіків I та II груп (рис. 5.2). Так, за ГП хронічного перебігу початкового ступеня у пацієнтів дослідної групи він зростав в 5,0 раз, і був кращим, ніж у здорових, а в групі порівняння підвищувався в 3,86 раз. У хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня при лікуванні пацієнтів I групи показник ФСГ зростав в 2,60, а II – в 1,99 раз. У разі ГП хронічного перебігу I ступеня він збільшувався в 10,17 раз під впливом розробленого нами комплексу та в 7,48 раз в осіб контрольної групи. Подібні зміни

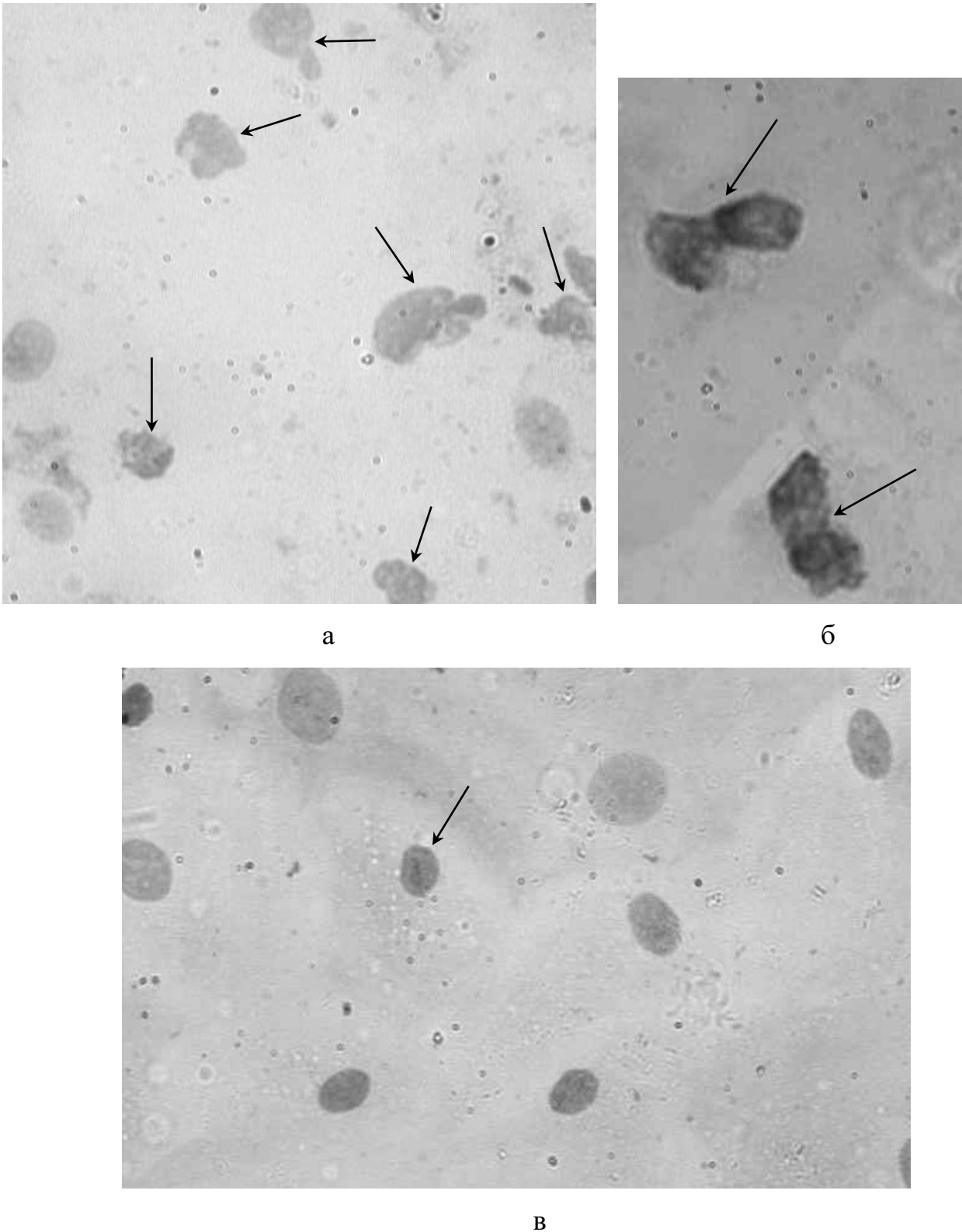


Рис. 5.1. Епітеліальні клітини слизової оболонки порожнини рота пацієнта Г., хворого на ГП II ступеня загостреного перебігу (основна група), до (а, б) і після (в) комплексного лікування. Зменшення кількості патологічних ядер (↓) після проведеної терапії. Збарвлення за Фьольгеном. Зб.: а, в – ок. 10, об. 40; б – ок. 10, об. 90.

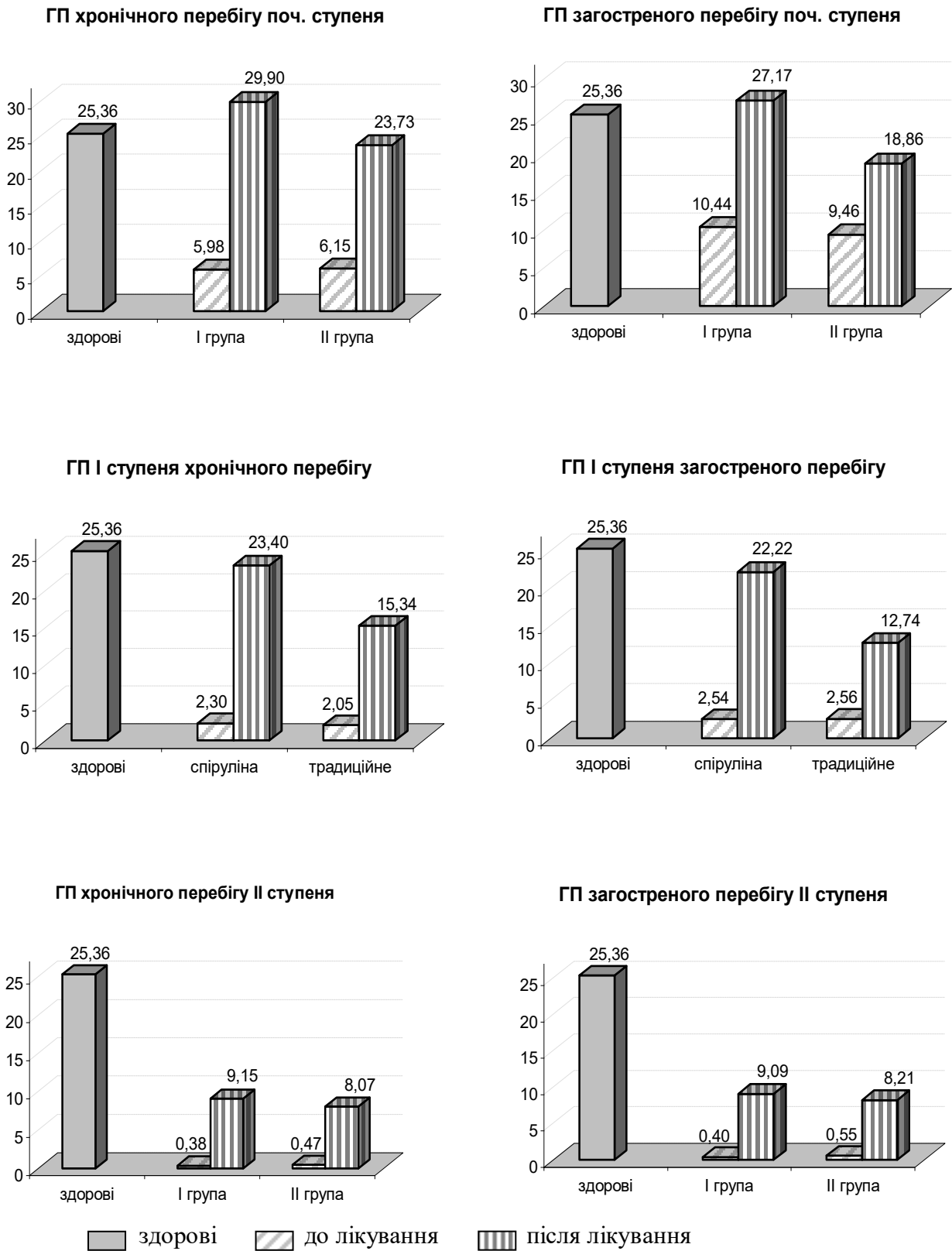


Рис. 5.2. Зміни інтегрального показника ФСГ у хворих на ГП безпосередньо після комплексного лікування

показника ФСГ зафіксовано нами й у випадку ГП загостреного перебігу I ступеня: в основній групі він підвищувався в 8,75 рази, а в контрольній – в 4,98. За ГП хронічного перебігу II ступеня зростання показника ФСГ завдяки лікуванню було особливо великим: у пацієнтів I групи – в 24,08, а II – в 17,17 рази. У разі ГП загостреного перебігу II ступеня він підвищувався в 22,73 та в 14,93 рази відповідно. Отже, аналізуючи отримані дані, можемо зазначити, що лікування чоловіків I групи сприяло переконливому зростанню показника ФСГ: за ГП початкового і I ступеня він або перевищував значення у пацієнтів з інтактним пародонтом, або був близьким до них. У хворих II групи таких вагомих результатів досягнуто не було.

Ядерний геном букальних епітеліоцитів регулювався і при лікуванні жінок, хворих на ГП. Про відновлення спадкових характеристик в динаміці лікування свідчать дані, наведені в табл. 5.12. На підставі отриманих результатів можемо констатувати, що за виключенням показника НІ, транскрипційно-трансляційні процеси регулювалися у всіх пацієнтів I групи суттєвіше, ніж у II. При цьому у хворих основної групи індекс СХ ставав вищим, ніж у здорових, а показник МЗЯ наближався до такого у здорових.

Вивчення залежності змін ФСГ від характеру перебігу патологічного процесу і способу лікування ГП показало, що від перебігу ГП успішність терапії не залежала (табл. 5.13). При цьому ФСГ істотніше регулювався у хворих основної групи, ніж контрольної, що можна підтвердити динамікою показників ІХ, НІ, СХ і МЗЯ, які у пацієнтів I групи більше наближалися до показників здорових, ніж у хворих II групи.

У жінок, хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня, не виявлено значного порушення процесів реалізації спадкової інформації – відмінності показників ЕХ, ІХ, НІ та СХ від даних у здорових були недостовірними (табл. 5.14). Комплексне лікування пацієнтів обох груп сприяло деякому підвищенню вказаних показників ($p_2 > 0,05$). При цьому індекс МЗЯ після лікування у пацієнтів основної групи знижувався в 2,06 ($p_2 < 0,001$) рази, тобто став таким, як у здорових. Зменшення кількості МЗЯ в осіб контрольної групи було також значним – у 1,94 ($p_2 < 0,001$) рази.

Показники ЕХ, ІХ та НІ за ГП загостреного перебігу початкового ступеня під впливом лікування в обох групах змінювалися з тією ж закономірністю, що й за хронічного. Завдяки терапії індекс гетеропікнотичної Х-хромосоми у пацієнтів I групи

Таблиця 5.12

Зміни активності показників ФСГ у всіх хворих на ГП жінок під впливом комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	до лікування, n=25	після лікування, n=33	до лікування, n=24	після лікування, n=25
ЕХ, %	59,89±0,89	66,35±0,75 p ₁ <0,001	60,09±0,93	64,99±0,76 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ІХ, в.о.	1,54±0,06	2,02±0,07 p ₁ <0,001	1,55±0,06	1,89±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
НІ, %	2,29±0,16	2,75±0,10 p ₁ <0,001	2,30±0,16	2,75±0,11 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
СХ, %	28,54±0,80	34,85±0,52 p ₁ <0,001	28,48±0,72	33,39±0,57 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
МЗЯ, %	17,77±1,54	6,81±0,46 p ₁ <0,001	17,58±1,57	7,51±0,42 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Див. табл. 5.7.

Таблиця 5.13

Зміни цитогенетичних показників букальних епітеліоцитів у всіх жінок, хворих на ГП, залежно від перебігу захворювання у безпосередні терміни після комплексного лікування (M±m)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	ГП хронічного перебігу, n=16	ГП загостреного перебігу, n=17	ГП хронічного перебігу, n=12	ГП загостреного перебігу, n=13
ЕХ, %	66,38±1,06	66,33±1,09 p ₁ >0,05	65,28±1,13 p ₂ >0,05	64,71±1,07 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
ІХ, в.о.	2,02±0,10	2,02±0,10 p ₁ >0,05	1,92±0,10 p ₂ >0,05	1,87±0,09 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
НІ, %	2,75±0,14	2,76±0,14 p ₁ >0,05	2,69±0,13 p ₂ >0,05	2,81±0,18 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
СХ, %	35,40±0,77	34,33±0,72 p ₁ >0,05	33,68±0,80 p ₂ >0,05	33,12±0,83 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
МЗЯ, %	6,80±0,62	6,82±0,69 p ₁ >0,05	7,46±0,58 p ₂ >0,05	7,56±0,62 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05

Примітка. Див. табл. 5.8.

перевищував показники у здорових і підвищувався в 1,17 ($p_2 < 0,005$) раза, а в II групі – в 1,13 ($p_2 < 0,05$) раза. Наші заходи сприяли достовірному зменшенню показника МЗЯ у хворих основної групи – в 2,15 ($p_2 < 0,001$) раза. Зниження вмісту МЗЯ (в 1,88 раза; $p_2 = 0,001$) у пацієнтів контрольної групи було істотним, проте показника здорових досягнути не вдалося.

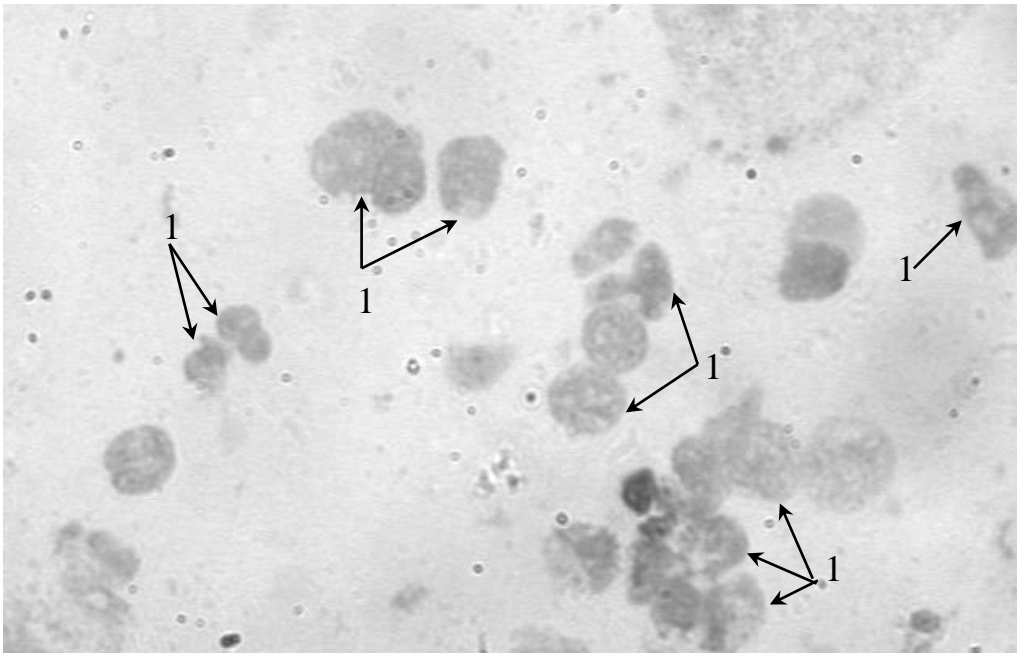
Дані про зміни структурної організації інтерфазних ядер букального епітелію під впливом лікування у жінок, хворих на ГП I ступеня, відображено в табл. 5.15. Після лікування індекс ЕХ зростав у I групі на 18,63% ($p_2 = 0,005$) і перевищував дані у здорових. У пацієнтів II групи він підвищувався на 13,56% ($p_2 = 0,01$), але рівня здорових не досягав. Кількісна збалансованість у дії генетичної програми чітко проявлялася зміною транскрипційної активності – індексу хроматизації. Він корелював із попереднім показником, збільшувався під впливом лікування у хворих дослідної групи в 1,62 ($p_2 < 0,05$) раза та перевищував дані здорових. Зростання ІХ у групі порівняння (у 1,41 раза; $p_2 < 0,05$) було меншим. Показник активності трансляції підвищувався під дією розробленого нами комплексу в 1,56 ($p_2 < 0,001$) раза, а в осіб контрольної групи – в 1,49 ($p_2 < 0,05$). У першому випадку індекс НІ ставав більшим, ніж у здорових, у другому – наближався до показників пацієнтів з інтактним пародонтом. Встановлена нами кореляція між активною експресією генів та показником СХ засвідчила порушення контролю транскрипції, дезінтеграцію діяльності геному, що проявлялося зменшенням СХ. Після лікування в обох групах він достовірно підвищувався в 1,26 раза, наближаючись до даних у здорових. Комплексне лікування хворих на ГП із використанням спіруліни позитивно впливало на елімінацію патологічних ядер: кількість МЗЯ знижувалася в 1,96 ($p_2 < 0,001$) раза, а в контрольній групі – в 1,86 ($p_2 < 0,005$).

У разі ГП загостреного перебігу I ступеня основні закономірності, виявлені нами у жінок за хронічного перебігу, зберігалися. У хворих групи спостереження показники ЕХ та ІХ після лікування підвищувалися на 15,84% ($p_2 = 0,001$) і в 1,50 ($p_2 < 0,005$) раза і досягали даних у здорових. Терапія пацієнтів групи порівняння була також успішною (ЕХ збільшувався на 13,33%; $p_2 < 0,001$, а ІХ – у 1,39 раза; $p_2 < 0,001$), але показника осіб з інтактним пародонтом не було досягнуто. Індекс НІ і до і після знижувався несуттєво в обох групах ($p_2 > 0,05$). Факультативний гетерохроматин, який ідентифікували у вигляді

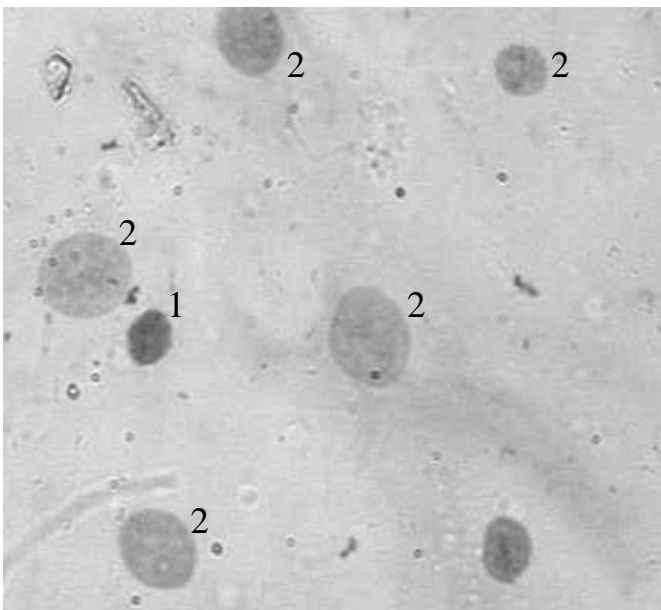
статевого хроматину, після наших заходів диференціювався в збільшеній кількості у пацієнтів основної (у 1,14 рази; $p_2 < 0,05$) і контрольної (у 1,16 рази; $p_2 < 0,005$) групи. Терапія хворих групи спостереження була дієвою: зменшення кількості МЗЯ (у 2,74 рази; $p_2 < 0,001$) було значним, досягнутий результат перевищував дані у здорових. У хворих II групи вміст МЗЯ знижувався в 2,39 ($p_2 < 0,001$) рази, але значення показника людей з інтактним пародонтом досягнуто не було.

Вивчення змін ФСГ у процесі лікування виявило, що комплексна терапія ГП II ступеня позитивно впливала на цитогенетичні показники у жінок (табл. 5.16). Наші заходи у хворих на ГП II ступеня хронічного перебігу забезпечували регуляцію деспіралізації ДНК, про що свідчило підвищення ЕХ на 17,90% ($p_2 < 0,001$) і 15,85% ($p_2 < 0,01$) у хворих I і II груп відповідно, а також збільшення ІХ у 1,51 ($p_2 = 0,001$) і в 1,45 ($p_2 < 0,05$) рази. Внаслідок лікування пацієнтів основної групи індекс НІ перевищував дані у здорових, а у хворих контрольної групи досягав їх показника, збільшившись відповідно в 1,71 і 1,79 ($p_2 < 0,05$) рази. Терапія сприяла вагомому зростанню числа ядер із СХ у всіх хворих: в 1,41 рази – у I (СХ ставав близьким до даних у здорових) і в 1,34 – у II групі. У цих жінок найчастіше ідентифікували вакуолізовані ядра та ядра з глибокими інвагінаціями каріолеми; каріоплазма окремих була дифузною і гомогенною (рис. 5.3, а, б). 28,0% досліджуваних ядер містили скупчення гетерохроматину біля каріолеми. Значна індивідуальна мінливість форми і структури ядер, зумовлена генетичним поліморфізмом, визначала варіабельність перебігу захворювання. Проте в середньому їх було в 4,78 рази більше, ніж у здорових. Після лікування показник МЗЯ знижувався в 3,37 ($p_2 < 0,001$) рази у хворих основної групи і в 2,96 ($p_2 < 0,001$) – у групі контролю. Істотна різниця числа МЗЯ у контрольній групі порівняно з показником здорових ($p_1 < 0,05$) вказує на те, що повної нормалізації вказаного індексу не настало.

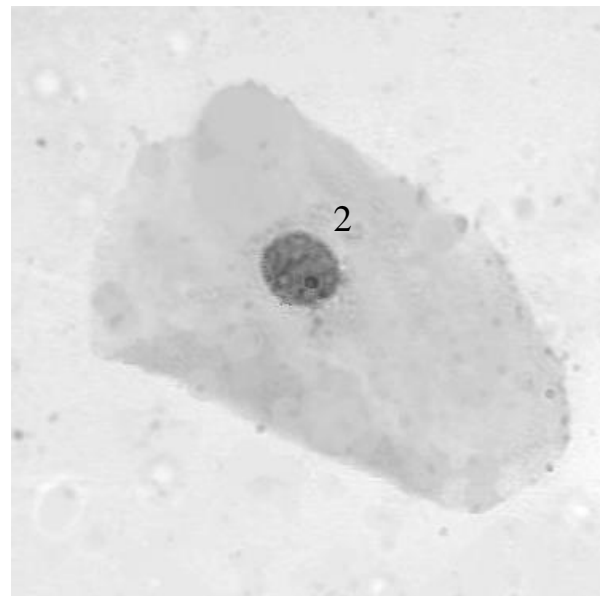
Дистрофічно-запальний процес у пародонті, який проявлявся ГП загостреного перебігу II ступеня, у жінок супроводжувався найсуттєвішим погіршенням ФСГ. Комплексною терапією вдавалося деякою мірою ліквідувати ці зміни (рис. 5.3, в). Так, аналіз показника активності транскрипції виявив, що лікувальні заходи сприяли достовірному його підвищенню у хворих I групи – на 17,24% ($p_2 < 0,05$). Терапія пацієнтів II групи була менш успішною: різниця з вихідними даними склала всього 9,19%



а



б



в

Рис. 5.3. Стан інтерфазного хроматину ядер епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота пацієнтки З., хворої на ГП II ступеня хронічного перебігу (основна група), до (а, б) і після (в) комплексного лікування. 1 – патологічно змінені ядра; 2 – нормальні ядра. Збарвлення за Фьольгеном. Зб.: ок. 10, об. 40.

($p_2 > 0,05$). Обстеження виявило незначне збільшення ступеня конденсації хроматину при обох варіантах лікування ($p_2 > 0,05$). Зниження НІ до, як і підвищення його після терапії, було невірогідним у всіх хворих ($p_2 > 0,05$). Дерепресія регуляторних генів Х-хромосоми забезпечувала активацію генів, відповідальних за синтез поліпептидних ланцюгів, необхідних для функціонування кожної клітини. Комплексне лікування пацієнтів групи спостереження сприяло дерепресії, що проявлялося зростанням кількості СХ у 1,44 ($p_2 = 0,001$) раза, а отриманий показник наближався до відповідних даних у здорових. Терапія хворих групи порівняння призводила до підвищення числа СХ у 1,34 ($p_2 < 0,05$) раза. Значна кількість ядер у пацієток була гіперхроматизованою, пікнотизованою, вакуолізованою і фрагментованою. Лікування впливало позитивно: число МЗЯ знижувалося у хворих І групи в 3,13, а в осіб ІІ групи – в 3,05 раза ($p_2 < 0,05$).

Підсумовуючи результати, отримані у хворих на ГП жінок після лікування, можемо зазначити, що у разі початкового ступеня за обох варіантів перебігу і до, і після лікування показники ЕХ, ІХ, НІ, а також число СХ (за хронічного перебігу) змінювалися несуттєво. У хворих на ГП І ступеня в основній групі практично всі показники ФСГ (крім НІ у випадку загостреного перебігу) під впливом терапії досягали даних у здорових, або були ще кращими від них. При лікуванні ГП ІІ ступеня розробленим нами комплексом отримано подібний ефект. Терапією ГП у хворих групи контролю не вдалося досягнути таких вагомих результатів: поліпшення деяких показників хоч і наставало, проте їх різниця з вихідними даними була або меншою, ніж у групі спостереження, або недостовірною.

У хворих на ГП чоловіків і жінок після лікування основної групи виявлено значно меншу, ніж до лікування, кількість сильних і достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками ФСГ, а саме: негативні між : ЕХ і ІХ та СХ чоловіків (обидва – $r > -0,89$; $p < 0,005$); позитивні – між МЗЯ та НІ ($r > 0,83$; $p < 0,05$). Зменшення числа сильних кореляцій із 14 до 3 вказує на позитивний вплив комплексної терапії.

Висновок. Структурно-функціональні зміни геному епітеліальних клітин, встановлені нашим дослідженням, відображають порушення синтетичних процесів у разі ГП, від інтенсивності яких залежить ступінь розвитку хвороби. Букальні епітеліоцити чутливо реагують як на ГП, так і на лікування його, тому комплексний аналіз п'яти

показників каріограм є невід'ємним етапом оцінки ступеня активності метаболізму на клінічному рівні при розвитку хвороби, а також показує зворотність змін геному після комплексної терапії.

Позитивний вплив лікування на показники ФСГ проявлявся у всіх хворих I і II груп, а результати не залежали від перебігу хвороби і у чоловіків, і у жінок. Проте комплексна терапія ГП із використанням натурального мікродоростевого препарату „Спіруліна” ефективніше впливає на репараційні процеси ДНК у хворих основної групи, ніж лікування в контрольній групі. Виявлено особливо виражений регуляторний вплив спіруліни на показник СХ і позитивну дію препарату на елімінацію МЗЯ у чоловіків і жінок. На нашу думку, це зумовлено тим, що спіруліна як антиоксидант активує репараційні процеси в ДНК, впливає на процесинг (дозрівання інформаційної РНК). Її вплив на формування функціонально активних конформацій білків (посттрансляційні зміни) забезпечує компенсаторну здатність клітин. Сприятливий вплив комплексної терапії на ФСГ хворих основної групи підтверджується зменшенням числа сильних достовірних кореляційних зв'язків із 14 до 3. Отримані дані дають нам підставу рекомендувати використання спіруліни у комплексному лікуванні ГП.

5.3. Оцінка ефективності комплексної терапії ГП у безпосередні терміни після комплексного лікування на підставі вивчення динаміки метаболічних та імунних змін

5.3.1. Вміст біометалів у цільній крові та ротовій рідині хворих на ГП у динаміці комплексного лікування.

Із метою оцінки ефективності регуляції порушеного мінерального обміну у хворих на ГП за допомогою комплексної терапії із використанням вітамінно-мікроелементних препаратів „Спіруліна” і „Мульти-табс” порівнювали показники рівня МЕ у цільній крові, отримані після лікування (табл. 5.17). Виявлено, що завдяки нашим заходам відбувалася нормалізація мінерального гомеостазу у крові хворих. Особливо успішним воно було у пацієнтів I групи, що підтверджувалося досягненням меншого, ніж у здорових, рівня міді і наближення вмісту марганцю до показника осіб з інтактним пародонтом. Результат лікування за показником марганцю у хворих II групи відрізнявся

Таблиця 5.17

Динаміка рівня МЕ у крові всіх хворих на ГП під впливом комплексного лікування (M±m)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Залізо, мкг/л	n=109 464,51±4,42	n=72 501,24±3,94 p ₁ <0,001	n=106 464,15±5,05	n=58 492,23±4,72 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Мідь, мкг/л	n=108 1,53±0,02	n=74 1,36±0,02 p ₁ <0,001	n=107 1,54±0,02	n=57 1,40±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Цинк, мкг/л	n=110 5,57±0,08	n=74 6,77±0,09 p ₁ <0,001	n=107 5,58±0,08	n=57 6,69±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Марганець, мкг/л	n=109 64,09±1,11	n=74 86,44±1,05 p ₁ <0,001	n=106 65,05±1,27	n=56 79,23±1,17 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини перед лікуванням; p₂ – до величини після лікування у хворих основної групи.

від даних I групи достовірно ($p_2 < 0,001$).

Зміни кількості біометалів у крові мало залежали від перебігу ГП (табл. 5.18), проте більші зміни спостерігалися у разі хронічного перебігу. Якщо порівняти вплив лікування пацієнтів основної і контрольної груп на регуляцію мінерального обміну крові, то констатуємо, що використання розробленого нами комплексу було успішнішим за всіма параметрами, а особливо ефективним – за показником рівня марганцю, який у випадку ГП хронічного і загостреного перебігу ставав завдяки терапії у 1,08 ($p_2 = 0,01$) і 1,10 ($p_3 < 0,001$) раза вищим у I групі, ніж у II. Таким чином, результати комплексної терапії за показниками кількості заліза і цинку були достовірно кращими у більшості пацієнтів із ГП хронічного перебігу. У хворих основної групи істотніше, ніж у пацієнтів групи контролю, нормалізувався мінеральний склад крові.

Вплив лікування на МЕ обмін у крові хворих на ГП початкового ступеня хронічного перебігу I і II груп відрізнявся (табл. 5.19). Комплексна терапія сприяла зростанню кількості заліза – в 1,05 ($p_2 < 0,05$) раза в основній групі і в 1,04 ($p_2 > 0,05$) – у контрольній. Проведені заходи впливали на зниження концентрації міді в 1,05 і 1,07 раза у хворих I і II груп відповідно, проте різниця із вихідними даними була невірогідною. Зменшення вмісту цинку в 1,14 ($p_1 < 0,005$) раза до лікування змінювалося його істотним підвищенням (із перевищенням показника здорових) після терапії: в групі спостереження – в 1,15 ($p_2 < 0,05$), а в групі порівняння – в 1,16 ($p_2 < 0,005$) раза. Під дією розробленого нами способу концентрація марганцю зростала в 1,21 ($p_2 = 0,001$) раза і перевищувала показники у здорових, а в групі контролю відмічалася лише тенденція до збільшення вмісту цього металу ($p_2 > 0,05$).

Комплексне лікування хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня у групі спостереження призвело до збільшення концентрації заліза в 1,08 ($p_2 < 0,05$), а в групі порівняння – в 1,05 ($p_2 > 0,05$) раза. Дієвість наших заходів підтверджувалася зниженням кількості міді у пацієнтів I групи в 1,14 раза, а II – у 1,11. У першому випадку цей показник ставав меншим, ніж у здорових ($p_2 < 0,05$), а в другому – наближався до такого у пацієнтів з інтактним пародонтом ($p_2 > 0,05$). Рівень цинку після лікування в обох групах підвищувався однаково і переконливо – в 1,19 ($p_2 < 0,001$) раза. Під впливом комплексної терапії нормалізувалася концентрація марганцю у хворих основної

Таблиця 5.18

Показники вмісту біометалів у крові хворих на ГП безпосередньо після комплексного лікування залежно від перебігу захворювання ($M \pm m$)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	хворі на ГП хронічного перебігу	хворі на ГП загостреного перебігу	хворі на ГП хронічного перебігу	хворі на ГП загостреного перебігу
Залізо, мкг/л	n=32 503,83±5,56	n=40 499,16±5,56 $p_1 > 0,05$	n=29 495,87±7,19 $p_2 > 0,05$	n=29 488,59±6,17 $p_3 > 0,05$
Мідь, мкг/л	n=32 1,34±0,03	n=42 1,38±0,03 $p_1 > 0,05$	n=28 1,39±0,02 $p_2 > 0,05$	n=29 1,41±0,04 $p_3 > 0,05$
Цинк, мкг/л	n=32 6,92±0,13	n=42 6,65±0,13 $p_1 > 0,05$	n=28 6,84±0,11 $p_2 > 0,05$	n=29 6,55±0,13 $p_3 > 0,05$
Марганець, мкг/л	n=32 87,59±1,60	n=42 85,56±1,40 $p_1 > 0,05$	n=28 80,77±1,82 $p_2 = 0,01$	n=28 77,70±1,44 $p_3 < 0,001$

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p_1 – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу в обох групах; p_2 – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу основної групи; p_3 – до величини показників хворих на ГП загостреного перебігу основної групи.

(зростала в 1,20 раз; $p_2 < 0,001$) і контрольної (підвищувалася в 1,18 раз; $p_2 < 0,005$) груп. Однак кількість марганцю у пацієнтів II групи була достовірно меншою порівняно з даними у здорових ($p_1 < 0,05$).

У хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня під дією терапії в цільній крові відбувалися зміни, подібні до таких за ГП хронічного перебігу початкового ступеня (табл. 5.20). Але, як свідчать отримані дані, порушення вмісту МЕ до лікування, як і корекція їх кількості після нього, були ще більш значнішими, ніж у разі початкового ступеня. Завдяки нашим заходам концентрація заліза у хворих I групи зростала суттєво ($p_2 < 0,05$), на відміну від групи порівняння, де ця різниця була недостовірною ($p_2 > 0,05$). Ефективність лікування пацієнтів основної групи підтверджувалася значним зменшенням кількості міді – в 1,16 ($p_2 < 0,05$) раз, а в контрольній групі – в 1,09 ($p_2 > 0,05$). Зниження вмісту цинку (від $7,01 \pm 0,17$ мг/л у здорових до $5,50 \pm 0,18$ мг/л у хворих) у випадку ГП хронічного перебігу I ступеня змінювалося після лікування у групі спостереження істотним підйомом цього показника – до $6,97 \pm 0,20$ мг/л ($p_2 < 0,001$), із наближенням до такого у здорових. Подібну закономірність спостерігали й у хворих групи порівняння (підвищення до $6,88 \pm 0,15$ мг/л; $p_2 < 0,001$). Особливо показовими були зміни в цільній крові хворих концентрації марганцю. Якщо до лікування вона була різко зменшеною (в 1,38 раз), то внаслідок застосування розробленого нами комплексу зростала в 1,41 раз і перевищувала показники у здорових. Терапія пацієнтів групи контролю сприяла збільшенню кількості марганцю в 1,26 ($p_2 < 0,001$) раз, а різниця його з даними осіб з інтактним пародонтом була вірогідною ($p_1 < 0,05$).

Аналізуючи зміни вмісту заліза під впливом комплексної терапії за ГП загостреного перебігу I ступеня, слід відмітити зростання його у хворих основної групи в 1,09 ($p_2 = 0,005$) раз. У пацієнтів групи контролю підвищення рівня заліза було трохи меншим (у 1,08 раз; $p_2 < 0,05$), а різниця з показником здорових – достовірною ($p_1 < 0,05$). Виявлено зниження кількості міді у крові пацієнтів основної групи (зниження в 1,14 раз; $p_2 < 0,01$), а також у хворих групи порівняння (зменшення в 1,13 раз; $p_2 < 0,05$). Зі значним ступенем вірогідності ($p_2 < 0,001$) завдяки нашим заходам підвищувався показник цинку в усіх хворих: у 1,28 (I група) і 1,27 (II група) раз. Такі ж закономірності спостерігалися і стосовно рівня марганцю: зростання в 1,41 (із наближенням до даних у здорових) і 1,29

раза при лікуванні пацієнтів основної і контрольної груп відповідно ($p_2 < 0,001$). Але отриманий показник у хворих II групи був нижчим від даних в осіб з інтактним пародонтом ($p_1 = 0,01$).

Виявлені нами закономірності динаміки вмісту мінералів у цільній крові хворих до і після лікування у разі ГП початкового і I ступеня розвитку зберігалися і за II ступеня важкості захворювання (табл. 5.21). Зокрема, концентрація заліза у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня після завершення терапії в групі спостереження зростала у 1,07 ($p_2 < 0,05$) раза, а в групі порівняння – у 1,04, проте ця різниця була невірогідною ($p_2 > 0,05$), а з даними у здорових – достовірною ($p_1 < 0,05$). У хворих основної групи завдяки вжитим заходам суттєво зменшувалася вихідна кількість міді (в 1,14 раза; $p_2 = 0,01$), яка практично досягала показників здорових. В осіб контрольної групи це зменшення було неістотним ($p_2 > 0,05$). Динаміка рівня цинку після лікування характеризувалася зворотними змінами: різке зниження змінювалося значним підвищенням його – у хворих I групи – в 1,25 ($p_2 < 0,001$), а II – у 1,22 ($p_2 < 0,005$) раза. Ефективність розробленого нами комплексу підтверджувалася достовірним збільшенням кількості марганцю – в 1,49 ($p_2 < 0,001$) раза. Вагомим (у 1,23 раза; $p_2 < 0,01$) було зростання цього показника і в осіб контрольної групи, але порівняння отриманих параметрів з даними у здорових виявило вірогідні відмінності ($p_1 < 0,001$).

ГП загостреного перебігу II ступеня супроводжувався ще більшими змінами кількості МЕ в цільній крові пацієнтів, проте після завершення лікування досягнуто певної регуляції цих показників. Вміст заліза підвищувався в I групі ще істотніше, ніж за ГП хронічного перебігу цього ж ступеня (в 1,11 раза; $p_2 < 0,005$). У пацієнтів II групи зростання вказаного показника було меншим (у 1,08 раза) і недостовірним ($p_2 > 0,05$), а отримані дані суттєво відрізнялися від таких у здорових ($p_1 < 0,05$). Зниження концентрації міді у хворих під впливом комплексної терапії у пацієнтів основної групи було значним – у 1,14 ($p_2 = 0,005$) раза, а у хворих групи порівняння – невірогідним ($p_2 > 0,05$). Результати, що стосуються змін кількості цинку, свідчать про позитивну динаміку: зростання рівня цинку у хворих основної групи в 1,16 ($p_2 < 0,05$) раза. В осіб групи контролю після завершення лікування спостерігали лише тенденцію до збільшення вказаного показника ($p_2 > 0,05$). Встановлено достовірне підвищення

концентрації марганцю у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня в обох групах: у I отриманий показник наближався до даних у здорових і збільшувався в 1,56 ($p_2 < 0,001$) раз, а у II – в 1,31 ($p_2 < 0,001$), однак різниця з показниками здорових пацієнтів була істотною ($p_1 < 0,001$).

Із наведених даних можна зробити висновок, що комплексне лікування хворих на ГП сприяло різноманітним позитивним змінам МЕ складу цільної крові. У хворих, для терапії яких застосовували спіруліну, переконливо збільшувалася кількість заліза, цинку і марганцю та зменшувався вміст міді, особливо за хронічного перебігу. Успіх лікування не залежав від ступеня розвитку хвороби. У хворих групи контролю підвищення вмісту заліза і зменшення рівня міді було невірогідним (крім показників у разі ГП загостреного перебігу I ступеня). Кількість цинку і марганцю значно зростала у крові більшості пацієнтів, але ступінь достовірності різниці був меншим, ніж у хворих основної групи.

Комплексна терапія ГП сприяла також нормалізації МЕ складу ротової рідини (табл. 5.22), особливо у хворих групи спостереження: рівень марганцю ставав таким, як у здорових. Подібного успіху в лікуванні пацієнтів групи порівняння не спостерігалось: за всіма показниками отримані дані стосовно вмісту МЕ достовірно відрізнялися від таких у хворих I групи (p_2 від $< 0,01$ до $< 0,001$).

Динаміка кількості біометалів у ротовій рідині залежала від характеру перебігу хвороби і способу терапії (табл. 5.23): за хронічного зміни рівня мінералів міді і цинку були істотнішими, ніж у разі загостреного. У пацієнтів основної групи вміст марганцю був вищим і наближався до даних у здорових при ГП загостреного перебігу, тоді як за хронічного – спостерігали лише тенденцію до його зростання. У хворих групи контролю цей показник був практично однаковим при обох варіантах перебігу ГП. Кількість мінералів заліза, міді і цинку у всіх хворих на ГП хронічного перебігу нормалізувалася суттєвіше, ніж у випадку загостреного. Комплексне лікування пацієнтів I групи впливало на регуляцію МЕ обміну дієвіше, ніж II групи: концентрація біометалів у ротовій рідині після використання спіруліни наближалася до відповідних показників у людей з інтактним пародонтом. При цьому за показниками рівня заліза ($p_2 = 0,001$; $p_3 < 0,005$), міді ($p_3 < 0,05$), цинку ($p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$;) і марганцю ($p_3 < 0,05$) дані групи спостереження були вірогідно ліпшими, ніж у групі порівняння. Отже, відновлення МЕ характеристик ротової

Таблиця 5.22

**Динаміка рівня МЕ у ротовій рідині всіх хворих на ГП під впливом
комплексного лікування**

Показники	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Залізо, мкг/л	n=70 579,15±11,54	n=70 736,76±7,73 p ₁ <0,001	n=65 577,22±12,62	n=55 677,55±10,42 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Мідь, мкг/л	n=70 98,65±1,77	n=70 80,31±1,23 p ₁ <0,001	n=67 98,96±1,81	n=55 85,41±1,40 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Цинк, мкг/л	n=71 413,57±7,98	n=70 504,46±6,03 p ₁ <0,001	n=68 413,52±7,91	n=54 470,20±8,99 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
Марганець, мкг/л	n=71 15,09±0,71	n=70 24,64±0,61 p ₁ <0,001	n=67 14,98±0,70	n=55 21,21±0,80 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини перед лікуванням; p₂ – до величини після лікування у хворих основної групи.

Таблиця 5.23

**Показники вмісту біометалів у ротовій рідині всіх хворих на ГП
безпосередньо після комплексного лікування залежно від перебігу захворювання
(M±m)**

Показники	Основна група		Контрольна група	
	хворі на ГП хронічного перебігу	хворі на ГП загостреного перебігу	хворі на ГП хронічного перебігу	хворі на ГП загостреного перебігу
Залізо, мкг/л	n=34 739,15±11,54	n=36 734,49±10,49 p ₁ >0,05	n=27 681,58±12,64 p ₂ =0,001	n=28 673,66±16,64 p ₁ >0,05 p ₃ <0,005
Мідь, мкг/л	n=35 76,80±1,57	n=35 83,81±1,72 p ₁ <0,005	n=28 81,41±1,99 p ₂ >0,05	n=27 89,56±1,64 p ₁ <0,005 p ₃ <0,05
Цинк, мкг/л	n=35 510,41±8,92	n=35 498,52±8,13 p ₁ >0,05	n=27 477,63±13,05 p ₂ <0,05	n=27 462,77±12,46 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05
Марганець, мкг/л	n=35 24,21±0,96	n=35 25,07±0,77 p ₁ >0,05	n=27 21,39±1,28 p ₂ >0,05	n=28 21,04±0,99 p ₁ >0,05 p ₃ <0,05

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу в обох групах; p₂ – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу основної групи; p₃ – до величини показників хворих на ГП загостреного перебігу основної групи.

рідини залежало від перебігу захворювання і було успішнішим найчастіше у хворих на ГП хронічного перебігу. При цьому в основній групі рівень міді в ротовій рідині за хронічного перебігу хвороби досягав даних у здорових, а вміст інших мінералів наближався до них.

Лікування сприяло значному зростанню концентрації заліза, підвищення якої у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня у групі спостереження склало 18,33% ($p_2 < 0,001$), а одержаний показник перевищував відповідний у здорових (табл. 5.24). У пацієнтів групи порівняння простежували лише тенденцію до зростання вмісту заліза (на 8,46%; $p_2 > 0,05$). Завдяки терапії рівень міді значно знижувався у всіх хворих: на 21,03% ($p_2 = 0,001$) і 19,35% ($p_2 < 0,005$) в основній і контрольній групах відповідно. Під впливом комплексного лікування у пацієнтів групи спостереження вміст цинку підвищувався на 17,51% ($p_2 < 0,005$) і показник здорових перевищувався. У групі контролю виявили збільшення концентрації цинку на 15,21% ($p_2 < 0,05$). Успішність здійснених нами заходів продемонстрована значним зростанням показника марганцю – на 35,19%; $p_2 < 0,005$ (у I групі) і 34,94%; $p_2 < 0,05$ (у II групі).

Обстеження пацієнтів, хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня, виявило, що комплексна терапія сприяла значним змінам у МЕ складі ротової рідини. Після лікування встановлено збільшення кількості заліза в основній групі на 23,20% ($p_2 < 0,001$), що відповідає показнику здорових. Підвищення рівня заліза у пацієнтів групи контролю склало 15,07% ($p_2 < 0,05$), проте суттєво відрізнялося від даних у здорових ($p_1 < 0,05$). Розроблений нами комплекс сприяв зниженню вмісту міді (на 17,35%; $p_2 < 0,005$) і повній нормалізації даного показника. Лікування пацієнтів контрольної групи призводило до зменшення концентрації міді лише на 8,37% ($p_2 > 0,05$). Під впливом наших дій рівень цинку у хворих групи спостереження наблизився до даних у здорових – зріс на 18,69% ($p_2 = 0,001$). Збільшення кількості цинку у пацієнтів групи порівняння (на 15,17%; $p_2 < 0,05$) було також істотним. Внаслідок лікування нормалізувався вміст марганцю у хворих I групи за рахунок його підвищення на 56,04% ($p_2 < 0,001$) і наближався до даних у здорових (зростав на 37,01%; $p_2 < 0,05$) у пацієнтів II групи.

Після комплексної терапії виявили різну динаміку МЕ обміну у ротовій рідині хворих на ГП I ступеня (табл. 5.25). Під впливом лікування концентрація заліза у

пацієнтів групи спостереження, хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня, підвищувалася на 22,14% ($p_2 < 0,001$), а групи порівняння – на 16,11% ($p_2 < 0,005$) з істотною відмінністю від даних у здорових ($p_1 < 0,01$). Безпосередньо після завершення курсу виявили зниження вмісту міді в основній групі на 20,15% (показник перевищував дані при інтактному пародонті). Зменшення рівня цього металу у хворих контрольної групи склало 14,76% ($p_2 < 0,05$). Схожі, але зворотні закономірності простежено стосовно динаміки вмісту цинку: у хворих групи спостереження зростання склало 20,08% ($p_2 = 0,001$). Дещо меншим (на 16,59%; $p_2 = 0,01$), проте суттєвим було підвищення вказаного показника у пацієнтів контрольної групи. У обстежених обох груп встановлено велике коливання вмісту марганцю. Різде зниження рівня даного МЕ змінювалося таким же різким зростанням його після втручання у хворих I групи – на 89,89% ($p_2 < 0,001$). У пацієнтів II групи збільшення склало 52,71% ($p_2 < 0,005$), проте різниця зі здоровими була також значною ($p_1 < 0,05$).

Подібні закономірності у корекції мінерального складу ротової рідини спостерігали й у разі лікування ГП загостреного перебігу I ступеня. Зменшення рівня заліза до, як і підвищення його після терапії, було суттєвішим, ніж за хронічного перебігу. У хворих основної групи даний показник збільшувався на 37,62%, а в групі контролю – на 29,24% ($p_2 < 0,001$). Зростання кількості міді було особливо високим, а зниження її внаслідок лікування у пацієнтів групи спостереження – значним (на 24,14%; $p_2 < 0,001$), що дозволило повністю нормалізувати цей показник. Терапія хворих групи порівняння була також успішною, але зміни рівня міді були не такими вираженими: зниження склало 14,70% ($p_2 < 0,005$), а різниця з показником здорових була суттєвою ($p_1 < 0,05$). Комплексне лікування пацієнтів I групи сприяло підвищенню концентрації цинку на 22,46% ($p_2 < 0,001$), а II групи – на 13,87% ($p_2 < 0,01$). Порівняння даних контрольної групи з показниками в осіб з інтактним пародонтом виявило вірогідні відмінності. Збільшення вмісту марганцю завдяки терапії розробленим нами способом (на 91,73%; $p_2 < 0,001$) спричинило повну нормалізацію рівня даного МЕ. У хворих контрольної групи досягалася лише часткова нормалізація кількості вказаного металу: зростання склало 57,35% ($p_2 < 0,05$), а отриманий показник достовірно відрізнявся від його величини у здорових ($p_1 < 0,05$).

Поглиблення патологічного процесу в пародонті у разі ГП II ступеня супроводжувалося змінами мінерального складу ротової рідини, подібними до таких за ГП I ступеня, але зсуви рівнів МЕ були більшими. Лікування корегувало ці порушення (табл. 5.26). Зокрема, дослідженням кількості заліза у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня встановлено, що під впливом терапії вона зростала на 32,17% ($p_2 < 0,001$) у групі спостереження і на 17,73% ($p_2 < 0,05$) – у групі порівняння. У хворих II групи отриманий результат відрізнявся від даних у здорових ($p_1 < 0,001$). Концентрація міді після комплексного лікування пацієнтів основної групи повністю нормалізувалася, а різниця з вихідним показником склала 32,21% ($p_2 < 0,001$). Рівень вказаного металу істотно, проте трохи менше, знижувався внаслідок терапії хворих контрольної групи (на 16,34%; $p_2 < 0,05$). Завдяки лікуванню у пацієнтів I групи на 25,32% ($p_2 = 0,001$) підвищувався вміст цинку, а II – на 7,43% ($p_2 > 0,05$). В обох випадках показників осіб із інтактним пародонтом досягнуто не було ($p_1 < 0,05$; $p_1 < 0,001$).

Комплексна терапія призвела до зростання концентрації марганцю на 45,27% ($p_2 < 0,05$) у хворих основної групи і на 26,0% ($p_2 > 0,05$) – контрольної. Проте різниця з даними у здорових була суттєвою в обох групах ($p_1 \leq 0,001$).

ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку супроводжувався подібними, але більш вираженими змінами кількості МЕ у ротовій рідині і до, і після лікування. Так, використання запропонованого нами способу позитивно впливало на регуляцію показника заліза, підвищуючи його на 37,93% ($p_2 < 0,001$). Лікуванням осіб із групи контролю досягнуто збільшення вмісту заліза лише на 20,99% ($p_2 < 0,05$), проте отриманий показник відрізнявся від такого при інтактному пародонті ($p_1 < 0,001$). Під впливом терапії у пацієнтів групи спостереження знизився рівень міді на 24,67% ($p_2 = 0,001$), а у хворих групи порівняння – на 21,86% ($p_2 < 0,001$). Різниця з даними у здорових була суттєвою в обох випадках ($p_1 < 0,05$; $p_1 < 0,001$). Підвищення вмісту цинку у хворих основної групи було істотним і склало 34,51% ($p_2 < 0,001$), а в групі контролю – недостовірним (на 12,73%; $p_2 > 0,05$). Повної нормалізації його кількості в усіх обстежених не виявили ($p_1 = 0,01$; $p_1 < 0,001$). Завдяки лікуванню запропонованим нами комплексом зростання рівня марганцю досягло 75,29% ($p_2 < 0,001$), а у пацієнтів II групи – 42,15% ($p_2 < 0,01$) при вірогідній різниці з даними у здорових ($p_1 = 0,001$).

Отримані нами дані упевнюють, що комплексне лікування з використанням мікрододорості „Спіруліна” позитивно впливало на динаміку рівня біометалів у ротовій рідині хворих на ГП при різній активності запально-деструктивного процесу в пародонті та різних ступенях розвитку хвороби. Внаслідок терапії суттєво зростала кількість заліза (в усіх дослідженнях – $p_2 < 0,001$), цинку і марганцю ($p_2 \leq 0,001$ переважало у більшості спостережень) і знижувалася із високим ступенем вірогідності концентрація міді ($p_2 \leq 0,001$), особливо за ГП I і II ступеня важкості. Завдяки лікуванню у більшості пацієнтів основної групи у разі ГП початкового і I ступеня (а стосовно міді і марганцю – й у частини хворих на ГП II ступеня) досягнуто повної нормалізації МЕ складу ротової рідини. В осіб контрольної групи кількісні зміни вмісту біометалів ротової рідини були не такими переконливими. На відміну від даних у хворих групи спостереження (в якій результати лікування в усіх випадках були достовірними), у пацієнтів групи порівняння не завжди отримували вірогідні зміни. Зокрема, збільшення рівня заліза у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня, цинку – за ГП II ступеня (незалежно від перебігу), марганцю – у випадку ГП хронічного перебігу II ступеня, а також зменшення вмісту міді у разі ГП загостреного перебігу початкового ступеня були неістотними ($p_2 > 0,05$). Достовірні зміни МЕ складу ротової рідини після лікування у цій групі за деякими показниками (заліза – у разі ГП загостреного перебігу II ступеня; цинку і марганцю – за ГП загостреного перебігу I ступеня; міді – при ГП загостреного перебігу I і II ступеня) здебільшого не призводили до повного відновлення мінерального обміну.

Між показниками кількості МЕ після лікування виявлено значно меншу, ніж до терапії, кількість достовірних кореляцій, а саме: позитивні – між рівнем: заліза в обох рідинах та марганцю і цинку в обох рідинах ($r >$ від 0,89 до 0,94); цинку у ротовій рідині та цинку в крові і марганцю в ротовій рідині ($r > 0,99$; $r > 0,89$), всього – 10.

Висновок. Узагальнюючи результати, можемо стверджувати, що під впливом лікування в цільній крові та ротовій рідині хворих на ГП збільшувалася концентрація заліза, цинку і марганцю та зменшувався рівень міді. Особливо виражені зміни спостерігали у хворих на ГП хронічного перебігу. У пацієнтів основної групи, у терапії яких використовували спіруліну, в обох біологічних рідинах вдавалося досягнути показників здорових. Ефективність лікування підтверджувалася також тим, що у хворих

основної групи між показниками вмісту МЕ значно зменшилась кількість сильних і достовірних кореляційних зв'язків – із 29 до 10 ($r >$ від 0,89 до 0,99) і не залежала від ступеня важкості хвороби. Застосування комплексної терапії у пацієнтів II групи було не таким успішним. У крові хворих не реєстрували стійких змін вмісту МЕ заліза, міді, марганцю і цинку.

Вищевикладене свідчить, що мікрододорість спіруліна добре регулює МЕ гомеостаз при захворюваннях тканин пародонта, чого ми не спостерігали після лікування хворих групи порівняння. Дія спіруліни фізіологічна, бо мінерали, які містяться в ній, є хелатованими, а тому легко засвоюються організмом. Введені за допомогою спіруліни в організм людини, вони сприяють поліпшенню місцевого і загального МЕ обміну. Завдяки цьому відбувається оздоровлення пацієнтів і досягається ремісія ГП. Отримані результати дозволяють нам рекомендувати препарат „Спіруліна” для широкого впровадження в практичну пародонтологію.

5.3.2. Зміни активності металоферментів і металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на ГП безпосередньо після завершення комплексного лікування.

Під впливом лікування у хворих на ГП змінювалася активність металоферментів каталази, ЦП, насиченість ТФ залізом та металозалежних ферментів ЛДГ, ЛФ і КФ у сироватці крові. Ефективність наших заходів у хворих основної і контрольної груп була різною (табл. 5.27). Комплексна терапія хворих на ГП сприяла регуляції активності ферментів і досягненню у пацієнтів групи спостереження показників, близьких до таких у здорових. У групі порівняння вплив лікування був не таким суттєвим. При цьому найістотніша різниця між отриманими завдяки різному лікуванню показниками виявлена стосовно насиченості ТФ залізом: у хворих I групи вони підвищувалися порівняно з даними у пацієнтів II групи на 5,43% ($p_2 < 0,005$).

Результати лікування ГП хронічного і загостреного перебігу дещо відрізнялися (табл. 5.28). Аналіз отриманих показників показав, що у всіх обстежених зміни активності ферментів каталази, ЦП, ЛДГ, ЛФ та насиченість ТФ залізом не залежали від перебігу захворювання, але за всіма показниками (крім даних про активність каталази у пацієнтів групи контролю) терапія була дещо успішнішою за хронічного перебігу.

Таблиця 5.27

Вплив комплексного лікування всіх хворих на ГП на показники активності ферментів у сироватці крові (M±m)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Каталаза, у.о.	n=122 12,90±0,22	n=123 14,55±0,16 p ₁ <0,001	n=84 12,94±0,19	n=78 14,15±0,18 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ТФ, у.о.	n=121 0,171±0,001	n=110 0,194±0,002 p ₁ <0,001	n=84 0,172±0,002	n=78 0,184±0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005
ЦП, у.о.	n=124 36,85±0,95	n=108 31,45±0,65 p ₁ <0,001	n=84 37,08±0,69	n=78 32,73±0,63 p ₁ <0,005 p ₂ >0,05
ЛДГ, мккат/л	n=119 1,82±0,04	n=98 1,50±0,04 p ₁ <0,001	n=74 1,82±0,04	n=72 1,57±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
ЛФ, мккат/л	n= 124 1,28±0,01	n=122 1,38±0,02 p ₁ <0,001	n=88 1,27±0,01	n=82 1,37±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
КФ, нмоль/с.л	n=123 191,55±2,94	n=122 164,57±3,49 p ₁ <0,001	n=88 190,36±3,24	n=82 170,54±3,09 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини перед лікуванням; p₂ – до величини після лікування у хворих основної групи.

Показники активності ферментів у сироватці крові у динаміці комплексного лікування всіх хворих на ГП залежно від перебігу захворювання (M±m)

Показники	Основна група		Контрольна група	
	ГП хронічного перебігу	ГП загостреного перебігу	ГП хронічного перебігу	ГП загостреного перебігу
Каталаза, у.о.	n=63 14,60±0,21	n=60 14,50±0,23 p ₁ >0,05	n=41 14,09±0,26 p ₂ >0,05	n=37 14,21±0,26 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
ТФ, у.о.	n=55 0,197±0,004	n=55 0,191±0,003 p ₁ >0,05	n=41 0,186±0,003 p ₂ <0,05	n=37 0,182±0,003 p ₁ >0,05 p ₃ <0,05
ЦП, у.о.	n=54 30,83±1,02	n=54 32,06±0,82 p ₁ >0,05	n=41 32,31±0,83 p ₂ >0,05	n=37 33,19±0,95 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
ЛДГ, мккат/л	n=49 1,49±0,05	n=49 1,52±0,06 p ₁ >0,05	n=37 1,54±0,05 p ₂ >0,05	n=35 1,60±0,06 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
ЛФ, мккат/л	n=61 1,38±0,03	n=61 1,38±0,02 p ₁ >0,05	n=40 1,37±0,02 p ₂ >0,05	n=42 1,37±0,02 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05
КФ, нмоль/с.л	n=61 153,79±4,49	n=61 175,34±5,01 p ₁ <0,005	n=40 160,05±3,57 p ₂ >0,05	n=42 180,52±4,50 p ₁ =0,001 p ₃ >0,05

Примітка. Вказано вірогідність різниці: p₁ – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу в обох групах; p₂ – до величини показників хворих на ГП хронічного перебігу основної групи; p₃ – до величини показників хворих на ГП загостреного перебігу основної групи.

Регуляція активності КФ у сироватці крові була істотною у хворих на ГП хронічного перебігу: показник був меншим за такий у разі загостреного перебігу на 14,01% в основній групі ($p_1 < 0,005$) і на 12,79% ($p_1 = 0,001$) – у контрольній. Порівнянням результатів лікування при використанні різних способів виявлено, що зміни активності ферментів у хворих I групи були суттєвішими, ніж у II. Так, насиченість ТФ залізом ставала на 5,91% ($p_2 < 0,05$) і 4,95% ($p_3 < 0,05$) більшою у пацієнтів основної групи за ГП хронічного і загостреного перебігу; показник активності ЛДГ у хворих I групи був меншим від такого у пацієнтів II групи відповідно на 3,36% і 5,26%. Отже, успіх терапії за показниками активності ферментів (крім КФ) не залежав від перебігу захворювання у всіх досліджуваних, але був істотно більшим у пацієнтів основної групи.

При різному ступені розвитку ГП і різних варіантах лікування хвороби динаміка активності ферментів відрізнялася (табл. 5.29). Так, активність каталази у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня знижувалася в 1,08 раз, а під впливом комплексного лікування пацієнтів основної групи достовірно підвищувалася в 1,10 ($p_2 < 0,05$) раз і перевищувала показник у здорових. У групі контролю активність каталази також зростала – у 1,08 ($p_2 < 0,05$) раз, але не досягала даних у здорових. Подібні зміни відбувалися і з насиченістю сироваткового білка ТФ залізом. Патологічний процес у тканинах пародонта сприяв зниженню даного показника на 8,29% ($p_1 < 0,01$), а після завершення лікування хворих групи спостереження він зростав на 11,60% ($p_2 < 0,005$). Підвищення показника насиченості ТФ залізом у пацієнтів групи порівняння склало 8,33% ($p_2 < 0,05$). Мідьвмісний фермент ЦП зазнавав інших змін: посилена активність його у випадку ГП хронічного перебігу початкового ступеня під впливом лікування у хворих I групи переконливо зменшувалася – в 1,15 ($p_2 < 0,05$) раз. Зниження активності вказаного ферменту у пацієнтів II групи було несуттєвим ($p_2 > 0,05$). Значно збільшена активність ЛДГ, знижувалася в обстежених I групи на 11,11% ($p_2 > 0,05$). У пацієнтів II групи отримано практично такі ж показники. Дещо зменшена до лікування активність ЛФ при ГП хронічного перебігу початкового ступеня у пацієнтів групи спостереження зростала після завершення курсу на 9,23% ($p_2 < 0,05$) і була на 2,90% вищою, ніж у здорових. У хворих групи порівняння цей показник також достовірно підвищувався – на 7,75% ($p_2 < 0,05$). Завдяки терапії розробленим нами способом активність КФ, навпаки,

знижувалася на 12,50% ($p_2 < 0,05$) і ставала меншою, ніж у здорових. Під дією іншого лікування послаблення її активності склало 9,50% ($p_2 < 0,05$).

Внаслідок терапії ГП загостреного перебігу початкового ступеня також виявлено зміни активності сироваткових ферментів. Зниження активності каталази у 1,11 раза змінювалося збільшенням її у пацієнтів групи спостереження в 1,12 ($p_2 < 0,005$) раза. У хворих групи порівняння вона зростала в 1,07 раза, ставала близькою до показників здорових, проте різниця з вихідними даними була недостовірною ($p_2 > 0,05$). Збільшення насиченості ТФ залізом під впливом терапії у хворих основної групи було значним (на 7,87%; $p_2 < 0,05$), а контрольної – невірогідним (на 6,21%; $p_2 > 0,05$). Як і у разі ГП хронічного перебігу початкового ступеня, у разі загостреного активність ЦП при застосуванні розробленого нами комплексу знижувалася у 1,13 ($p_2 < 0,05$) раза, а показник ставав меншим, ніж у здорових. Зниження активності ЦП у пацієнтів групи контролю (в 1,08 раза) було не таким переконливим ($p_2 > 0,05$). Активність ЛДГ зменшувалася у хворих I групи на 26,21%, а II – на 22,0% ($p_2 < 0,05$). Активність ЛФ зростала у всіх хворих: в основній групі підвищення склало 8,53% ($p_2 < 0,05$), а в контрольній – 6,98% ($p_2 < 0,05$). В усіх хворих виявлено повну нормалізацію активності ЛФ. Натомість активність КФ під впливом наших дій спадала, що підтверджувалося вираженням зменшенням її у хворих групи спостереження (на 15,10%; $p_2 < 0,05$). У той же час у пацієнтів групи контролю зниження активності КФ склало 6,02% ($p_2 > 0,05$).

Аналогічні зміни активності сироваткових ферментів після лікування виявлено й у хворих на ГП I ступеня (табл. 5.30). Так, послаблена в 1,13 раза активність каталази за ГП хронічного перебігу I ступеня завдяки нашим заходам змінювалася зростанням її у 1,10 раза у пацієнтів I групи ($p_2 < 0,05$), а отриманий показник наближався до такого у здорових. Збільшення активності каталази у хворих II групи (в 1,07 раза) було недостовірним ($p_2 > 0,05$). Комплексне лікування ГП розробленим нами способом сприяло значному підвищенню насиченості залізом ТФ у хворих I групи – на 14,94% ($p_2 = 0,001$), а у пацієнтів II групи – на 8,57% ($p_2 < 0,05$). При цьому у хворих I групи вказаний показник перевищував дані при інтактному пародонті. Динаміка активності ЦП до (зростання в 1,14 раза; $p_1 < 0,005$) та після (зниження в 1,13 раза; $p_2 < 0,05$) лікування пацієнтів основної групи була вірогідною. Під впливом комплексної терапії хворих контрольної групи

активність ЦП також зменшувалася в 1,13 ($p_2 < 0,05$) раза, проте відрізнялася від показників в осіб з інтактним пародонтом. Завдяки лікуванню пацієнтів групи спостереження активність ЛДГ знижувалася на 21,28% ($p_2 < 0,05$). У хворих групи порівняння цей показник також зменшувався – на 14,0%, але різниця була невірогідною ($p_2 > 0,05$). Зростання активності ЛФ було суттєвим у всіх обстежених ($p_2 < 0,05$), а отримані показники практично відповідали таким в осіб з інтактним пародонтом. Комплексні лікувальні заходи впливали на активність КФ: у хворих групи спостереження вона знижувалася на 17,49% ($p_2 < 0,05$) і ставала близькою до показника у здорових. Зменшення активності КФ у пацієнтів групи порівняння склало 13,33% ($p_2 < 0,05$).

У хворих на ГП загостреного перебігу I ступеня після здійснених нами заходів активність каталази у сироватці крові хворих посилювалася. У пацієнтів I групи даний показник підвищувався в 1,11 ($p_2 = 0,05$) раза і майже досягав рівня здорових. Цього не виявлено у хворих II групи: збільшення активності каталази у 1,07 ($p_2 > 0,05$) раза було несуттєвим. Зростання рівня насиченості ТФ залізом, отримане за використання розробленого нами медикаментозного комплексу (на 13,53%; $p_2 = 0,001$), було суттєвим. Вплив іншого способу лікування на підвищення вказаного показника (на 7,56%) був також досить значним ($p_2 < 0,05$). Дієвість терапії хворих основної групи підтверджувалася зниженням активності ЦП в групі спостереження в 1,15 ($p_2 < 0,005$) раза, а отриманий показник наближався до даних у здорових. Зменшення активності ЦП у пацієнтів групи порівняння було також достовірним ($p_2 < 0,05$). Виявлено особливо сприятливий вплив запропонованого нами комплексу на зменшення активності ЛДГ, яке склало 32,64% ($p_2 < 0,05$). Зниження активності вказаного ферменту на 18,63% при застосуванні іншого способу терапії було також істотним ($p_2 < 0,05$), проте спостерігалася суттєва різниця із даними у здорових ($p_1 < 0,05$). Після лікування активність ЛФ наближалася до даних у здорових і була вірогідно підвищеною ($p_2 < 0,05$) та не відрізнялася в обох групах. Завдяки використанню розробленого нами способу активність КФ інгібувалася, а зменшення показника склало 20,50% ($p_2 = 0,005$). У групі порівняння також було досягнуто зменшення активності КФ – на 14,66% ($p_2 < 0,05$).

Із поглибленням патологічного процесу в пародонті у разі ГП II ступеня

активність сироваткових ферментів змінювалася сильніше, але лікуванням досягалася регуляція цих показників (табл. 5.31). Як видно з отриманих даних, активність каталази у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня після вжитих заходів підвищувалася у пацієнтів I групи в 1,17 ($p_2 < 0,05$), а в осіб II – в 1,15 ($p_2 < 0,05$) рази. Терапія запропонованим способом дала вагомі результати стосовно насиченості залізом ТФ, яка зростала на 15,34% ($p_2 < 0,01$). У пацієнтів групи порівняння цей показник був недостовірним ($p_2 > 0,05$) і відрізнявся від даних у здорових із великим ступенем вірогідності ($p_1 = 0,001$). Суттєве ігібування активності ЦП завдяки терапії було досягнуто у хворих основної групи (послаблювалася в 1,22 рази; $p_2 < 0,05$) і неістотне – у пацієнтів контрольної групи (знижувалася в 1,15 рази; $p_2 > 0,05$). Позитивні клінічні зміни супроводжувалися також зменшенням активності ЛДГ на 17,65% ($p_2 < 0,05$) в основній групі і на 12,58% ($p_2 > 0,05$) – в контрольній. Активність ЛФ завдяки здійсненій терапії у хворих I групи наближалася до показника у здорових і зростала на 7,94% ($p_2 < 0,05$). У пацієнтів II групи підвищення активності ЛФ на 6,35% було недостовірним. Гальмування активності КФ після комплексного лікування пацієнтів групи спостереження було суттєвим і склало 17,89% ($p_2 < 0,005$). Зниження активності вказаного ферменту на 11,67% у хворих контрольної групи мало менший ступінь вірогідності ($p_2 < 0,05$).

Під впливом лікування хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня в обстежених I групи активність каталази достовірно збільшувалася – в 1,18 ($p_2 < 0,01$) рази. Підвищення цього показника у пацієнтів II групи (в 1,14 рази) було також вірогідним, але не таким вагомим ($p_2 < 0,05$). Внаслідок комплексної терапії хворих групи спостереження рівень насиченості залізом ТФ ставав високим (підвищувався на 16,88%), а досягнутий результат мав високий ступінь достовірності різниці з даними до лікування ($p_2 < 0,001$). Такого успіху у хворих групи порівняння досягнуто не було: зростання вказаного показника на 4,94% було несуттєвим ($p_2 > 0,05$), а відмінність від даних у здорових – істотною ($p_1 = 0,001$). У хворих основної групи завдяки нашим заходам успішно регулювалася активність ЦП, що проявлялося зниженням її в 1,24 ($p_2 < 0,01$) рази, а у пацієнтів групи контролю не отримано достовірного зменшення активності ЦП ($p_2 > 0,05$). При цьому порівняння отриманого показника у хворих II групи з даними у здорових виявило значні відмінності ($p_1 < 0,05$). Як за ГП хронічного перебігу, так і у разі

загостреного, зміни активності ЛДГ були вірогідними лише у хворих основної групи (зниження склало 19,64%). У пацієнтів групи контролю вона зменшувалася на 18,13%, але різниця з вихідними даними була несуттєвою ($p_2 > 0,05$). У хворих основної групи після завершення терапевтичного курсу зафіксовано високий показник активності ЛФ, який майже досягав даних у здорових і був збільшеним порівняно з вихідними даними на 8,73% ($p_2 < 0,05$). Активність цього ензиму у пацієнтів групи контролю підвищувалася на 8,0%, проте недостовірно ($p_2 > 0,05$). Значно підвищена активність КФ інгібувалася внаслідок використання розробленого нами комплексу, що проявлялося зменшенням її на 15,61% ($p_2 < 0,005$). Суттєве зниження активності цього ферменту (на 14,46%; $p_2 < 0,01$) спостерігали і при застосуванні іншого способу.

Успішність нашої терапії виявлялася ще й тому, що між показниками активності ферментів зникала значна кількість сильних достовірних кореляцій – із 13 залишилися 2 – між насиченістю ТФ залізом та активністю ЦП і КФ ($r > -0,94$; $r > -0,83$);).

Висновок. Таким чином, комплексне лікування хворих на ГП основної групи сприяло достовірній регуляції активності сироваткових ферментів найчастіше незалежно від перебігу і ступеня розвитку хвороби, лише активність КФ, завдяки нашим діям, зменшувалася більше за хронічного перебігу. Показники активності каталази у разі ГП I ступеня перевищували дані у здорових, а при інших ступенях розвитку хвороби практично досягали їх. Подібні результати отримано і стосовно насиченості ТФ залізом, але вищими за показники в осіб з інтактним пародонтом ці дані були у випадку ГП хронічного перебігу початкового ступеня та ГП загостреного перебігу I ступеня. Близькими до величин у здорових після лікування були показники активності ЦП у хворих на ГП початкового ступеня при обох варіантах перебігу захворювання. Використання спіруліни у комплексному лікуванні сприяло достовірному зниженню активності ЛДГ в усіх пацієнтів. Показники активності фосфатаз, отримані після лікування хворих на ГП початкового і I ступеня основної групи, істотно відрізнялись за рівнем досягнутого результату: або перевищували дані здорових, або наближалися до них. Ступінь вірогідності цих змін був високим. Дієвість розробленого нами комплексу підтверджувалася зниженням кількості достовірних кореляцій із 13 до 2.

Терапія хворих на ГП контрольної групи була не такою успішною: у разі

початкового і II ступеня розвитку хвороби майже не отримано вірогідних змін. Суттєве поліпшення показників активності металоферментів встановлено лише у випадку ГП I ступеня, проте повної нормалізації їх не відбулося. За зниженням показника активності ЛДГ у разі ГП загостреного перебігу початкового і I ступеня у хворих II групи також виявлено вірогідні відмінності з вихідними даними.

Отже, лікування ГП із використанням препарату „Спіруліна” сприяє нормалізації ферментативної активності сироватки крові, забезпечуючи відновлення порушеного гомеостазу, що вказує на патогенетичний вплив розробленого нами медикаментозного комплексу. Це дає нам усі підстави рекомендувати даний спосіб для місцевої і загальної терапії ГП.

5.3.3. Оцінка результатів комплексної терапії ГП за показниками пероксидного окиснення ліпідів і рівня середньомолекулярних пептидів у сироватці крові та ротовій рідині хворих.

Лікування ГП покликане впливати на різні механізми патогенезу даної хвороби, в тому числі і на регуляцію вільнорадикального окиснення. У зв'язку з цим вивчалася дія розробленого нами комплексного лікування (із використанням мікроводорості спіруліни, сорбенту „Силлард П” і хлоргексидину біглюконату) і порівняльної терапії (із застосуванням препарату „Мульти-табс”, тих же сорбенту і антисептика) на показники ПОЛ і ендогенної інтоксикації у хворих на ГП.

Як показали отримані дані, комплексна терапія ГП впливала на показники ПОЛ у сироватці крові (рис. 5.4). В основній групі рівень ДК знижувався в 1,33, а в контрольній – в 1,31 раза ($p < 0,001$). Вміст ТБК-активних продуктів зменшувався відповідно у 1,15 і 1,13 раза ($p < 0,001$). При ГП хронічного перебігу в дослідній групі рівень ДК після лікування склав $0,815 \pm 0,03$ у.о. (порівняно з $1,129 \pm 0,04$ у.о.), а при загостреному – $0,821 \pm 0,03$ у.о. (порівняно з $1,130 \pm 0,04$ у.о.). У хворих контрольної групи цей показник зменшувався до $0,823 \pm 0,03$ у.о. та $0,832 \pm 0,03$ у.о., тобто досягнуті результати у разі ГП різного перебігу в обох групах були близькими. Ще менші відмінності виявлені після завершення терапії стосовно динаміки вмісту ТБК-активних продуктів (який до лікування був однаковим при обох варіантах перебігу ГП і склав

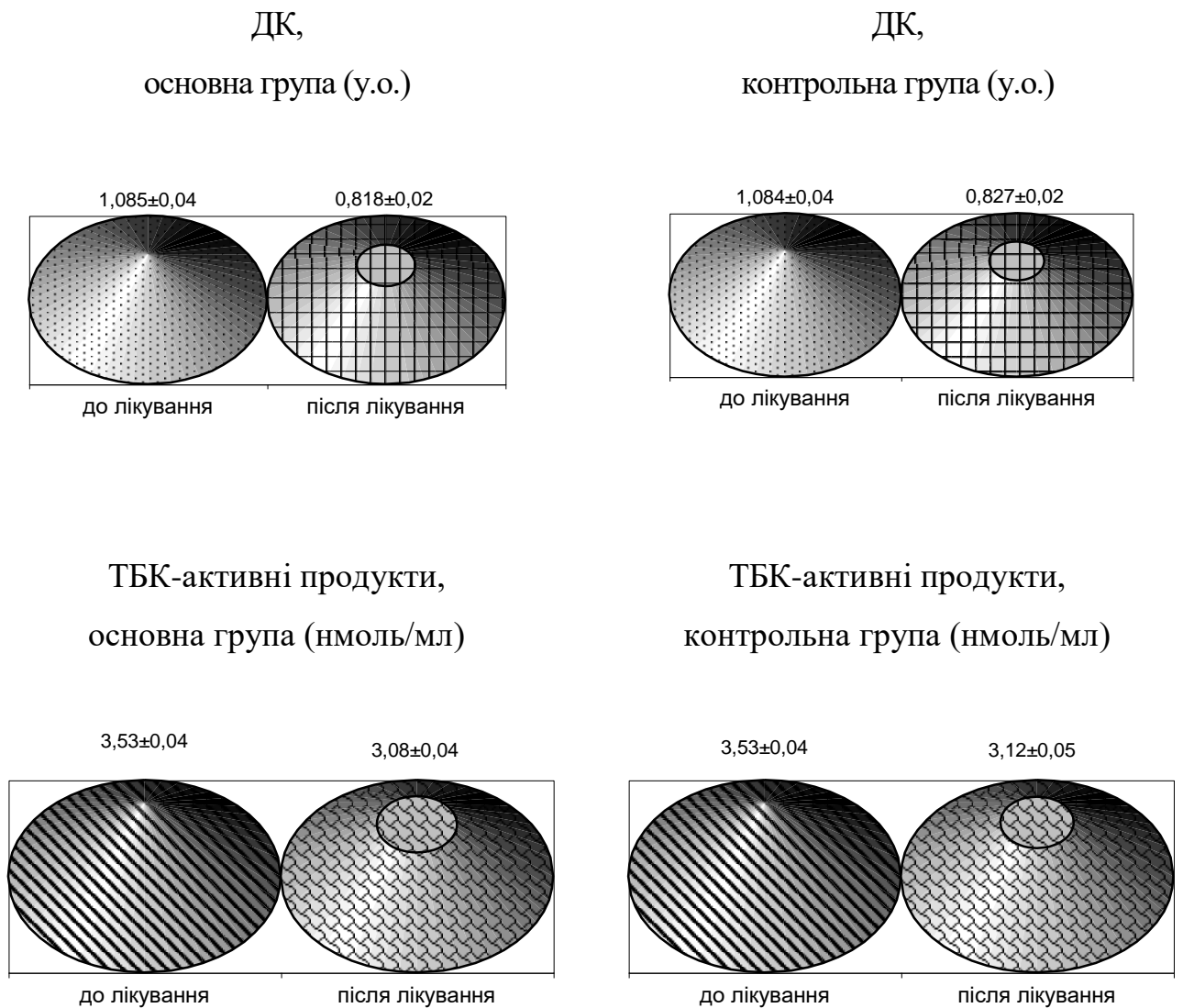


Рис. 5.4. Ефективність комплексної терапії ГП за динамікою показників ПОЛ у сироватці крові

Примітка. Достовірність різниці з даними до лікування – $p < 0,001$, а між показниками, отриманими після лікування в обох групах, – $p > 0,05$.

3,60±0,05 нмоль/мл): за хронічного він зменшився до 3,10±0,07 нмоль/мл, за загостреного – до 3,07±0,05 нмоль/мл у хворих I групи та до 3,15±0,07 нмоль/мл і 3,09±0,06 нмоль/мл у пацієнтів II групи відповідно. Таким чином, результати лікування ГП не залежали від перебігу хвороби, проте показники ПОЛ знижувалися у пацієнтів I групи дещо вагомніше.

Успіх наших заходів значною мірою залежав від ступеня розвитку хвороби. Зміни кількості ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові в динаміці лікування відображено в табл. 5.32. Як видно з отриманих даних, у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня після лікування пацієнтів групи спостереження вміст ДК знижувався в 1,30 ($p_2 < 0,05$), а групи порівняння – в 1,27 ($p_2 < 0,05$) раза. Внаслідок терапії в основній групі відмічено зменшення кількості ТБК-активних продуктів на 11,82% ($p_2 < 0,005$), а відповідні дані пацієнтів контрольної групи змінювалися неістотно: зниження склало всього 8,47% ($p_2 > 0,05$). У випадку ГП загостреного перебігу початкового ступеня лікування також справляло позитивний вплив. Так, після його завершення у хворих I групи відмічено зниження ДК в 1,30 ($p_2 < 0,05$), а в осіб II групи – в 1,25 ($p_2 < 0,05$) раза. Зменшення рівня ТБК-активних продуктів під дією терапії у відсотковому відношенні у разі ГП загостреного перебігу було більшим, ніж за хронічного: у хворих групи спостереження – на 17,77% ($p_2 < 0,001$), а в групі порівняння – на 16,15% ($p_2 = 0,001$).

Інтенсифікація процесів ПОЛ у хворих на ГП I ступеня супроводжувалася підвищенням утворенням вторинних продуктів пероксидації у сироватці крові. Комплексне лікування призвело до гальмування цього процесу. Результати наших досліджень показали, що у хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня вміст ДК знижувався в 1,43 і 1,41 раза у пацієнтів I і II групи відповідно ($p_2 \leq 0,01$). Терапія справила позитивну дію і на рівень ТБК-активних продуктів у хворих обох груп. При цьому у пацієнтів основної групи цей показник повністю відновився до норми, а різниця з вихідними даними склала 14,79% ($p_2 < 0,01$). Менш значущим, проте достовірним було зниження кількості ТБК-активних продуктів у групі контролю (на 11,95%; $p_2 < 0,05$). Подібні закономірності простежувалися і при дослідженні змін показників ПОЛ внаслідок лікування ГП загостреного перебігу I ступеня. Під впливом терапії кількість ДК суттєво знижувалася в усіх пацієнтів ($p_2 < 0,05$). Отримані результати були практично

однаковими в обох групах. Вміст ТБК-активних продуктів ставав меншим при застосуванні розробленого нами лікувального комплексу: зниження склало 10,16% ($p_2=0,001$), а в групі порівняння – 9,81 % ($p_2<0,005$).

Дані про вплив терапії на показники ПОЛ у сироватці крові хворих на ГП II ступеня показали, що високий рівень ДК у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня суттєво знижувався після терапії у пацієнтів I (в 1,35 раз) і II (в 1,38 раз) групи ($p_2<0,05$). Схожі зміни спостерігали і щодо кількості ТБК-активних продуктів: завдяки лікуванню у пацієнтів групи спостереження вона знижувалася на 18,24% ($p_2=0,005$), а в осіб групи порівняння – на 17,13% ($p_2<0,01$). Здійснені нами заходи у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня також дозволили послабити інтенсивність пероксидації: кількість ДК, отримана після лікування, була істотно зменшеною – в 1,28 раз в обох групах ($p_2<0,01$; $p_2<0,05$). У пацієнтів основної групи під впливом терапії вміст ТБК-активних продуктів знижувався на 15,36%, а в контрольній групі – на 14,64% ($p_2<0,05$).

Отже, комплексне лікування ГП сприяло гальмуванню процесів ПОЛ за рахунок зменшення в сироватці крові рівнів ДК і ТБК-активних продуктів незалежно від перебігу хвороби, хоча прямий кореляційний зв'язок між ними зберігся ($r>0,89$; $p<0,05$). Ці зміни у пацієнтів основної групи були завжди достовірними. У хворих групи контролю у разі ГП хронічного перебігу початкового ступеня вміст ТБК-активних продуктів знижувався несуттєво, а в інших випадках ступінь вірогідності різниці показників ПОЛ із вихідними даними був порівняно меншим, ніж у пацієнтів I групи.

На інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення вказує також рівень СМП у біологічних рідинах хворих на ГП. Лікування з використанням спіруліни сприяло їх змінам: вміст СМП₂₅₄ знижувався у 1,08 ($p=0,001$) раз у сироватці крові і в 1,14 ($p<0,005$) – у ротовій рідині (рис. 5.5). Кількість СМП₂₈₀ у сироватці крові і ротовій рідині зменшувалася ще істотніше – відповідно в 1,14 ($p=0,001$) і 1,17 ($p=0,005$) раз.

Під впливом лікування вміст СМП у сироватці крові всіх хворих значно знижувався (рис. 5.6): показник СМП₂₅₄ зменшувався на 5,65% ($p<0,05$) за ГП хронічного перебігу і на 10,13% ($p=0,005$) у разі загостреного. Рівень СМП₂₈₀ завдяки терапії знижувався у хворих на ГП хронічного перебігу в 1,11 ($p=0,05$) раз, а у випадку ГП загостреного – в 1,18 ($p<0,05$) раз. Порівняння показників

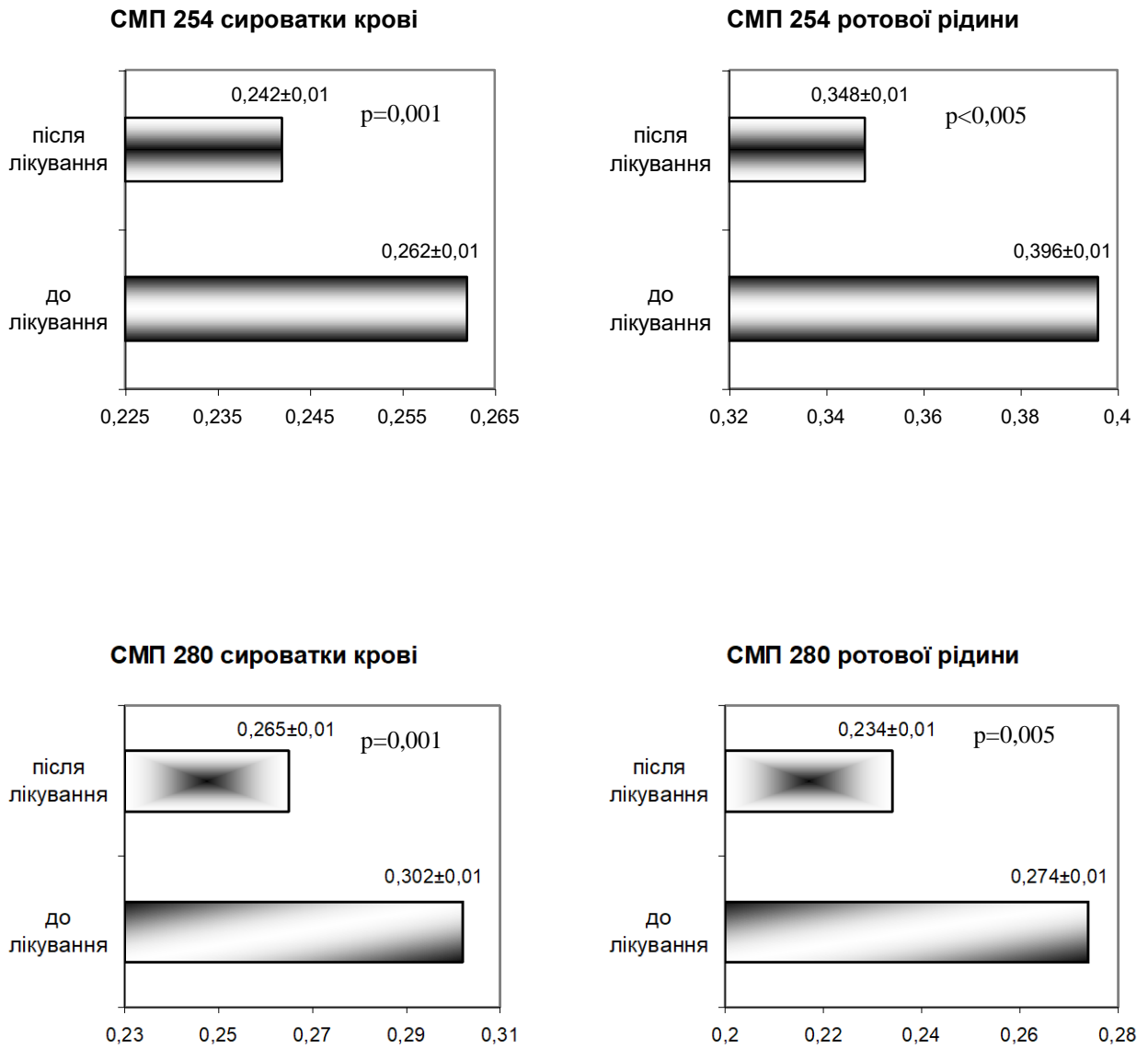


Рис. 5.5. Показники СМП (у.о.) в динаміці комплексного лікування всіх хворих основної групи

СМП при ГП різного перебігу встановлено: у сироватці крові вміст СМП₂₅₄ за ГП хронічного перебігу був на 4,64% ($p>0,05$) більшим, ніж у випадку загостреного, а рівень СМП₂₈₀ – на 9,09% ($p>0,05$).

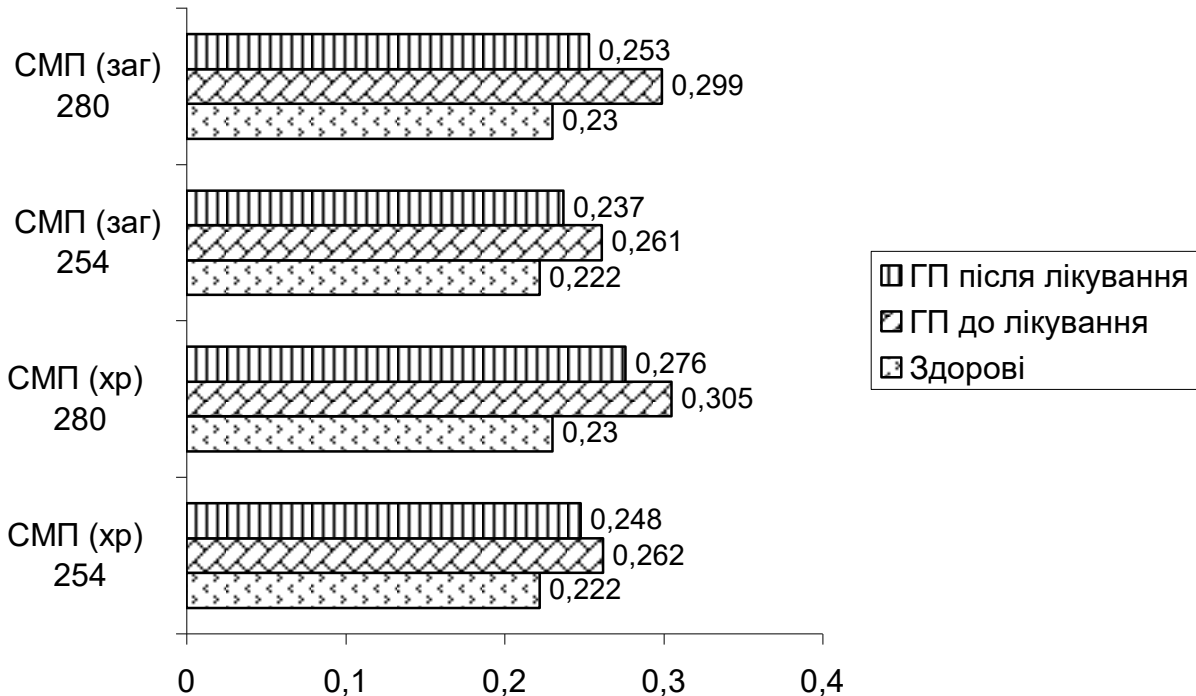


Рис. 5.6. Вплив комплексного лікування на регуляцію рівня СМП (у.о.) у сироватці крові хворих на ГП початкового і I ступеня (основна група)

Пептидні залишки (СМП₂₅₄) у ротовій рідині порівняно з цим показником у сироватці крові в усіх обстежених виявлялися в значно більшій кількості (рис. 5.7) і достовірно підвищувалися у пацієнтів, хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу ($p<0,05$). Під впливом лікувальних заходів рівень СМП₂₅₄ суттєво ($p<0,05$) зменшувався у разі хронічного і загостреного перебігу відповідно на 14,74% і 12,54%. У хворих на ГП за обох варіантів перебігу кількість СМП₂₈₀ істотно відрізнялася від даних у здорових і була значно вищою ($p<0,05$; $p<0,01$). Після терапії вірогідну нормалізацію рівня нуклеотидних залишків виявили при ГП хронічного перебігу (зниження в 1,19 раза; $p<0,05$). У випадку загостреного перебігу зменшення СМП₂₈₀ було невірогідним ($p>0,05$). Зіставлення показників ендогенної інтоксикації у ротовій рідині у разі ГП різного перебігу показало: кількість

СМП₂₅₄ у разі ГП хронічного перебігу порівняно із загостреним була незначно зменшеною ($p>0,05$), а концентрація СМП₂₈₀ – нижчою на 5,70% ($p>0,05$).

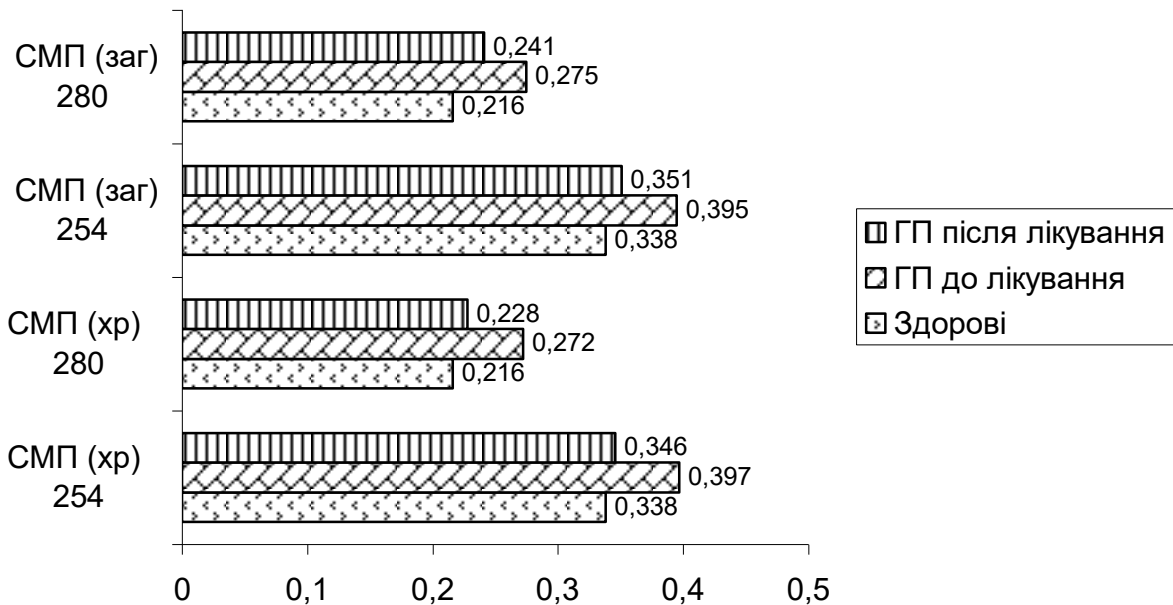


Рис. 5.7. Вплив комплексного лікування на регуляцію рівня СМП (у.о.) у ротовій рідині хворих на ГП початкового і I ступеня (основна група)

Підсумовуючи, зазначимо: комплексне лікування хворих на ГП із застосуванням спіруліни усувало підвищені рівні СМП у сироватці крові та ротовій рідині. Виявлено тенденцію до істотнішого зменшення у сироватці крові кількості СМП обох фракцій за ГП загостреного перебігу, а в ротовій рідині – за хронічного. Встановлено, що після терапії досягалося достовірне зниження вмісту СМП₂₅₄ в обох біологічних рідинах хворих незалежно від перебігу. Зменшення кількості СМП₂₈₀ було вірогідним у сироватці крові всіх пацієнтів і в ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу. Зниження ендогенної інтоксикації, отримане завдяки комплексним заходам, було значним, але показників здорових досягнути не вдалося.

Ефективність лікування підтверджувалася виникненням нових, відмінних від тих, що були до наших втручань, кореляцій. Залишилися 3 сильні позитивні взаємозв'язки, які були до лікування, – між рівнем СМП₂₅₄ в обох біологічних рідинах та СМП₂₈₀ у ротовій рідині, але з'явилися 2 нові: між СМП₂₅₄ в обох рідинах та СМП₂₈₀ у сироватці крові ($r>0,99$; $r>0,99$). Крім того, виявлено ще 3 нові сильні і достовірні зворотні кореляції: між СМП₂₅₄ у сироватці крові та СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ у ротовій рідині ($r>0,99$;

$r > -0,99$); між СМП₂₅₄ у ротовій рідині та СМП₂₈₀ у сироватці крові ($r > -0,99$). Всього після лікування виникло 5 нових достовірних кореляцій. А між показниками ПОЛ і ендогенної інтоксикації повністю щезали сильні достовірні кореляційні зв'язки, яких до лікування було 5.

Висновок. Отримані результати досліджень дозволяють стверджувати, що здійснені нами лікувальні заходи спричинили зменшення кількості ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові всіх хворих. Пригнічення процесів ПОЛ і підвищення антиоксидантного захисту досягнуто при використанні обох варіантів комплексної терапії, але більш виражений ефект спостерігався при застосуванні препарату „Спіруліна”. Хоча позитивний достовірний взаємозв'язок показників ПОЛ між собою зберігся, проте коефіцієнт кореляції зменшився – із $r > 0,95$ до $r > 0,89$, що засвідчує вплив нашого способу лікування на зменшення продуктів ліпопероксидації.

Крім того, місцеве і загальне призначення мікроводорості сприяло зниженню рівня ендогенної інтоксикації, що проявлялося зменшенням кількості СМП в обох біологічних рідинах. Успішність лікування підтверджувалася також змінами кількості сильних достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками СМП: до 3 старих (які були до лікування) додалося 5 нових, а також повним зникненням вірогідних кореляцій між показниками ПОЛ та ендогенної інтоксикації, яких до лікування було 5. Це дає нам підставу рекомендувати використання розробленого нами комплексу для лікування ГП з метою антиоксидантної та детоксикаційної дії, що дозволяє впливати на деякі патогенетичні ланки розвитку ГП.

5.3.4. Ефективність комплексного лікування хворих на ГП за динамікою цитокінового профілю сироватки крові та ротової рідини.

Комплексна терапія хворих на ГП із використанням спіруліни сприяла змінам у цитокіновій ланці імунітету (рис. 5.8). Завдяки лікуванню рівень ФНП- α у сироватці крові знижувався у 3,72 ($p < 0,001$) раза – від $5,39 \pm 0,45$ до $1,45 \pm 0,22$ пг/мл. Вміст ІФН- γ зменшувався у 3,01 ($p < 0,01$) раза (від $1,362 \pm 0,28$ до $0,452 \pm 0,13$ пг/мл), а ІЛ-12 – у 1,87 ($p < 0,01$) раза (від $1,610 \pm 0,12$ до $0,862 \pm 0,07$ пг/мл). Позитивний вплив наших заходів

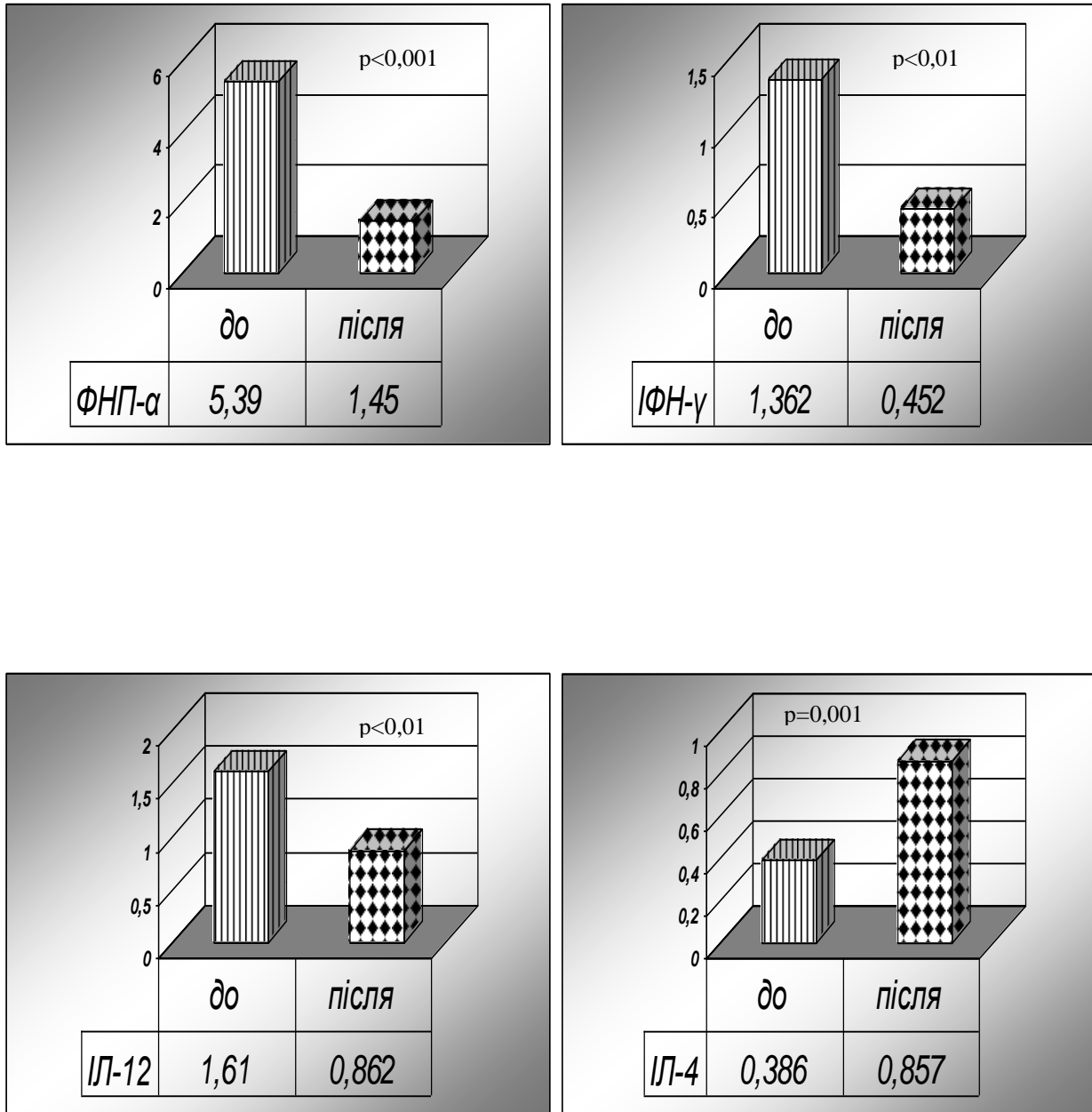


Рис. 5.8. Вплив комплексного лікування всіх хворих на ГП основної групи на показники вмісту цитокінів у сироватці крові (пг/мл)

проявлявся також у тому, що кількість ІЛ-4 у сироватці крові зростала із $0,386 \pm 0,07$ до $0,857 \pm 0,11$ пг/мл, тобто в 2,22 ($p=0,001$) раза. Таким чином, під впливом розробленого нами медикаментозного комплексу успішно усувався дисбаланс у системі цитокінів.

Лікування справляло позитивний вплив на рівень цих медіаторів запалення при обох варіантах перебігу хвороби (табл. 5.33).

Таблиця 5.33

Показники рівня цитокінів у сироватці крові після лікування хворих на ГП початкового і І ступеня основної групи залежно від перебігу захворювання ($M \pm m$)

Показники, пг/мл	ГП хронічного перебігу, n=10	ГП загостреного перебігу, n=11
ФНП- α	$1,74 \pm 0,33$	$1,19 \pm 0,29$ $p > 0,05$
ІФН- γ	$0,420 \pm 0,20$	$0,482 \pm 0,18$ $p > 0,05$
ІЛ-12	$0,910 \pm 0,10$	$0,818 \pm 0,10$ $p > 0,05$
ІЛ-4	$0,820 \pm 0,10$	$0,891 \pm 0,20$ $p > 0,05$

Результати терапії показали, що суттєвих відмінностей між отриманими показниками цитокінів сироватки крові у разі ГП хронічного і загостреного перебігу не виявлено. При цьому нами встановлено цікаву особливість: завдяки лікуванню досягнуті істотніші зміни у випадку ГП загостреного перебігу за трьома показниками: ФНП- α , ІЛ-12 і ІЛ-4. І лише за рівнем ІФН- γ суттєвіший результат спостерігали у хворих на ГП хронічного перебігу. Отже, хоча числові значення отриманих після терапії показників цитокінів у разі ГП різного перебігу досить відрізнялися, ці відмінності були недостовірними ($p > 0,05$).

Динаміку показників цитокінового спектра сироватки крові хворих на ГП початкового і І ступеня після лікування відображено в табл. 5.34. Аналізуючи отримані показники, зазначимо, що у хворих на ГП хронічного перебігу початкового і І ступеня вміст ФНП- α у сироватці крові був у 2,47 ($p_1 < 0,005$) раза вищим за дані у здорових.

Під впливом лікування кількість ФНП- α знижувалася у 3,07 ($p_2 < 0,001$) раза і ставала меншою, ніж у здорових. Загострений перебіг ГП початкового і І ступеня

супроводжувався збільшеним вмістом ФНП- α у 2,50 ($p_1 < 0,001$) раза, а після терапії він зменшувався у 4,55 ($p_2 < 0,001$) раза.

Таблиця 5.34

Вплив комплексного лікування пацієнтів основної групи на вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ГП початкового і І ступеня ($M \pm m$)

Показники, пг/мл	Здорові, n=10	ГП хронічного перебігу, n=10		ГП загостреного перебігу, n=11	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФНП- α	2,17 \pm 0,50	5,35 \pm 0,77 $p_1 < 0,005$	1,74 \pm 0,33 $p_2 < 0,001$	5,42 \pm 0,55 $p_1 < 0,001$	1,19 \pm 0,29 $p_2 < 0,001$
ІФН- γ	0,660 \pm 0,34	0,980 \pm 0,38 $p_1 > 0,05$	0,420 \pm 0,20 $p_2 > 0,05$	1,709 \pm 0,39 $p_1 > 0,05$	0,482 \pm 0,17 $p_2 < 0,05$
ІЛ-12	1,110 \pm 0,15	1,660 \pm 0,21 $p_1 < 0,05$	0,910 \pm 0,11 $p_2 < 0,005$	1,564 \pm 0,15 $p_1 < 0,05$	0,818 \pm 0,10 $p_2 < 0,001$
ІЛ-4	0,710 \pm 0,13	0,400 \pm 0,10 $p_1 > 0,05$	0,820 \pm 0,10 $p_2 < 0,01$	0,373 \pm 0,11 $p_1 > 0,05$	0,891 \pm 0,20 $p_2 < 0,05$

Примітка. Тут і в табл. 5.36. вказано вірогідність різниці: p_1 – до величини здорових; p_2 – до величини перед лікуванням.

Інтерферопродукція при ГП хронічного перебігу була також підвищеною (в 1,48 раза), комплексне лікування сприяло зменшенню кількості ІФН- γ у 2,33 ($p_2 > 0,05$) раза, а його показник ставав нижчим, ніж у здорових. Рівень ІФН- γ у хворих на ГП загостреного перебігу був у 2,59 раза вищим порівняно зі здоровими, та в 1,74 раза вищим, ніж за ГП хронічного перебігу. Завдяки нашим заходам отримали істотне зниження цього показника в 3,55 ($p_2 < 0,05$) раза, а його значення стало меншим, ніж в осіб з інтактним пародонтом. Вміст ІЛ-12 у хворих на ГП хронічного перебігу був достовірно вищим, ніж у здорових ($p_1 < 0,05$). Комплексна терапія з використанням спіруліни дозволила нормалізувати цей показник: рівень ІЛ-12 зменшувався в 1,82 ($p_2 < 0,005$) раза. Застосування розробленого нами способу переконливо корегувало кількість ІЛ-12 і при ГП загостреного перебігу: вона знижувалася в 1,91 ($p_2 < 0,001$) раза. В обох випадках вміст ІЛ-12 внаслідок лікування ставав меншим, ніж у здорових. Протизапальний ІЛ-4 у хворих на ГП хронічного перебігу виявляли у 1,78 раза рідше, ніж у здорових. Під дією

лікування цей показник суттєво зростав у 2,05 ($p_2 < 0,01$) раза, перевищуючи дані осіб з інтактним пародонтом. За ГП загостреного перебігу ІЛ-4 також продукувався в недостатній (порівняно з оптимальною) кількості і був у 1,90 раза нижчим, ніж у здорових. Завдяки комплексній терапії рівень ІЛ-4 у хворих вірогідно підвищувався у 2,39 ($p_2 < 0,05$) раза і ставав більшим, ніж за наявності хронічного перебігу хвороби (в 1,09 раза).

Отже, комплексне лікування ГП із використанням імуномодулятора спіруліни дозволило усунути виявлені нами порушення цитокінового обміну. Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих після терапії різко знижувався, а протизапального ІЛ-4 – значно підвищувався. Показники цитокінів ставали не лише набагато кращими, ніж до лікування, а й перевищували відповідні дані у здорових.

Використання спіруліни в комплексній терапії ГП змінювало також цитокіновий спектр ротової рідини у всіх хворих (рис. 5.9). При цьому рівень ФНП- α зменшувався від $14,60 \pm 1,36$ до $6,13 \pm 0,81$ пг/мл (у 2,38 раза; $p < 0,001$). Вміст ІФН- γ також знижувався – у 4,47 ($p = 0,001$) раза (до $0,548 \pm 0,14$ порівняно з $2,45 \pm 0,47$ пг/мл до лікування). Кількість ІЛ-12 після завершення терапії зменшувалася в 1,46 ($p < 0,01$) раза (від $0,995 \pm 0,09$ до $0,681 \pm 0,06$ пг/мл), а концентрація ІЛ-4 – навпаки, підвищувалася в 1,40 ($p = 0,001$) раза (від $0,295 \pm 0,02$ до $0,210 \pm 0,02$ пг/мл). Вищенаведені дані демонструють ефективність комплексного лікування ГП із використанням спіруліни.

Рівень цитокінів у ротовій рідині хворих на ГП різного перебігу після лікування змінювався по-різному (табл. 5.35). За результатами дослідження суттєвих відмінностей між досягнутими завдяки терапії даними вмісту цитокінів у ротовій рідині хворих на ГП різного перебігу не виявлено ($p > 0,05$). Проте у числовому значенні ці показники значно відрізнялися один від одного. Так, у випадку ГП загостреного перебігу отриманий рівень ФНП- α був у 1,21 раза нижчим, ніж за хронічного, і ставав меншим, ніж у здорових. Натомість вміст ІФН- γ та ІЛ-12 краще регулювався у хворих на ГП хронічного перебігу і був зменшеним відповідно у 1,92 і 1,15 раза порівняно з показниками у разі загостреного перебігу. Отримана підвищена кількість ІЛ-4 не відрізнялася за обох варіантів перебігу ГП.

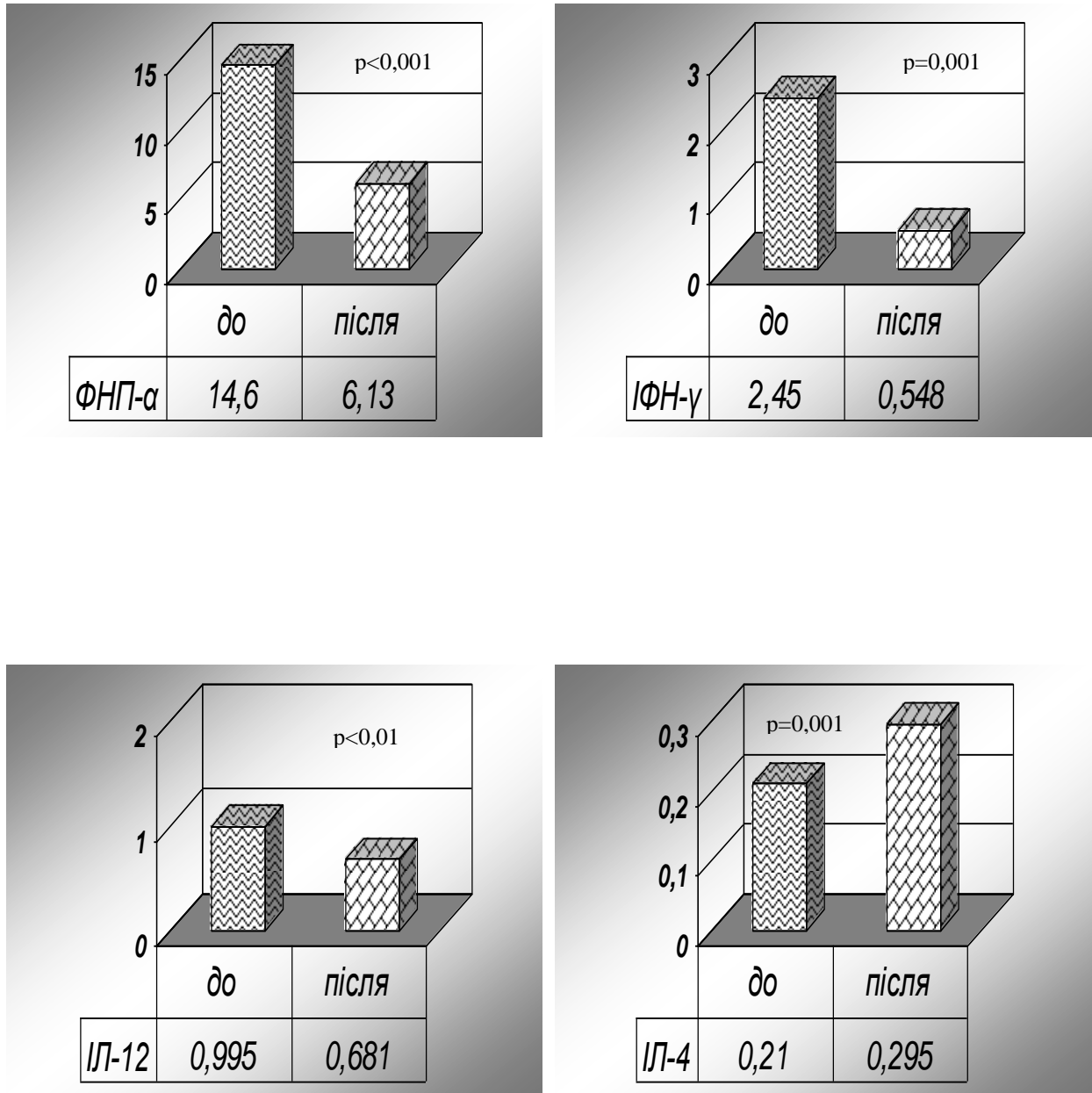


Рис. 5.9. Вплив комплексного лікування всіх хворих на ГП основної групи на показники вмісту цитокінів у ротовій рідині (пг/мл)

Таблиця 5.35

Показники рівня цитокінів у ротовій рідині після лікування хворих на ГП початкового і І ступеня основної групи залежно від перебігу захворювання (M±m)

Показники, пг/мл	ГП хронічного перебігу	ГП загостреного перебігу
ФНП-α	6,74±1,05	5,57±1,25 p>0,05
ІФН-γ	0,370±0,10	0,709±0,25 p>0,05
ІЛ-12	0,630±0,11	0,727±0,06 p>0,05
ІЛ-4	0,290±0,02	0,300±0,02 p>0,05

Таким чином, виявлені відмінності між показниками цитокінів, які отримані після лікування ГП хронічного і загостреного перебігу, були великими, проте невірними.

Динаміка рівня цитокінів у ротовій рідині хворих під впливом комплексного лікування з використанням спіруліни залежала від глибини ураження тканин пародонта (табл. 5.36).

Таблиця 5.36

Вплив комплексного лікування пацієнтів основної групи на вміст цитокінів у ротовій рідині хворих на ГП початкового і І ступеня (M±m)

Показники, пг/мл	Здорові, n=10	ГП хронічного перебігу, n= 10		ГП загостреного перебігу, n= 11	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФНП-α	8,71±1,47	14,05±1,95 p ₁ <0,05	6,74±1,05 p ₂ <0,005	15,10±1,98 p ₁ <0,05	5,57±1,25 p ₂ <0,001
ІФН-γ	1,90±0,59	2,40±0,57 p ₁ >0,05	0,37±0,10 p ₂ <0,01	2,49±0,75 p ₁ >0,05	0,71±0,26 p ₂ <0,05
ІЛ-12	0,530±0,13	0,850±0,12 p ₁ >0,05	0,630±0,11 p ₂ >0,05	1,127±0,14 p ₁ <0,005	0,727±0,06 p ₂ <0,05
ІЛ-4	0,270±0,05	0,190±0,04 p ₁ >0,05	0,290±0,02 p ₂ <0,05	0,227±0,01 p ₁ >0,05	0,300±0,02 p ₂ <0,05

Примітка. Див. табл. 5.34.

Так, якщо вміст ФНП- α у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу до лікування був збільшений у 1,61 ($p_1 < 0,05$) раз, то завдяки терапії він зменшувався в 2,08 ($p_2 < 0,005$) раз. У випадку загостреного перебігу хвороби ці зміни були ще істотнішими: підвищений в 1,73 ($p_1 < 0,05$) раз рівень ФНП- α знижувався в 2,71 ($p_2 < 0,001$) раз. Подібні, але значно вираженіші закономірності спостерігали і стосовно рівня ІФН- γ : внаслідок застосування розробленого нами медикаментозного комплексу зменшення вмісту вказаного цитокіна склало 6,49 ($p_2 < 0,01$) раз за ГП хронічного перебігу і 3,51 ($p_2 < 0,05$) раз у випадку загостреного. Лікування сприяло зниженню виділення ІЛ-12 у ротову рідину, завдяки чому дещо підвищений (на 60,38%; $p_1 > 0,05$) за ГП хронічного перебігу рівень цього інтерлейкіна знижувався на 34,92% ($p_2 > 0,05$). За наявності загостреного перебігу хвороби вміст ІЛ-12 зменшувався після комплексних заходів відчутніше – на 55,02% ($p_2 < 0,05$). Зворотні зміни спостерігали відносно вмісту ІЛ-4: комплексне лікування ГП призводило до суттєвого зростання цього показника на 52,63% у разі хронічного ($p_2 < 0,05$) і на 32,16% ($p_2 < 0,05$) – у разі загостреного перебігу хвороби.

Таким чином, під впливом терапії запропонованим нами способом у цитокіновому спектрі ротової рідини хворих на ГП початкового і I ступеня відбувалися значні зрушення. Найбільші зміни зафіксовано у вмісті ФНП- α та ІФН- γ , показники яких після лікування знижувалися в багато раз, досягаючи цифр, нижчих за дані у здорових. Зменшення рівня ІЛ-12 було не таким переконливим, проте досить помітним, особливо у випадку загостреного перебігу. Завдяки терапії достовірно зростає вміст ІЛ-4 і стає вищим, ніж у здорових. Позитивний вплив лікування підтверджувався зростанням кількості сильних прямих кореляційних взаємозв'язків із 3 до 13, а непрямих – із 4 до 15, проте через малу кількість вибірок кореляції були сильними ($r > 0,99$), але недостовірними ($p > 0,05$).

Аналізом рівня ФНП- α у сироватці крові і ротовій рідині кожного окремого хворого до і після лікування встановлювався відсоток зсуву вказаного цитокіна (табл. 5.37). Коливання даного показника до нашого втручання було нерівномірним. Так, у одного пацієнта (10%) за ГП хронічного перебігу у сироватці крові він був меншим, ніж у здорових ($2,17 \pm 0,50$ пг/мл) і склав 1,9 пг/мл. У трьох хворих (30%) рівень ФНП- α був помірно підвищеним (від 2,6 до 3,7 пг/мл). У 30% обстежених показник вмісту цього

цитокіна коливався в межах 7,0–8,9 пг/мл, тобто був максимально високим, у решти (30%) – середньовисоким (від 5,4 до 6,6 пг/мл). Під дією терапії з використанням спіруліни у 90% пацієнтів рівень ФНП- α знизився, а середній відсоток зсуву склав -61,22%. У разі ГП загостреного перебігу низьких і незначно підвищених рівнів ФНП- α у сироватці крові хворих ми не виявили, всі показники були достатньо високими. Лікування сприяло зниженню вмісту ФНП- α у всіх пацієнтів, а відсоток зсуву склав -78,38%.

Аналізуючи індивідуальні значення рівня ФНП- α у ротовій рідині обстежених, встановили, що помірно підвищені цифри цього показника (від 4,8 до 7,8 пг/мл) були у 30% хворих на ГП хронічного перебігу, а надвисокі (від 20,2 до 22,1 пг/мл) – у 30%. Після комплексної терапії зниження вмісту ФНП- α відмічено у всіх хворих, але у 10% він хоч і зменшувався в 1,52 раза (із 20,2 до 13,3 пг/мл), проте був помітно більшим, ніж у здорових. Відсоток зсуву показника ФНП- α під впливом лікування складав -48,95%. Подібні зміни зафіксовано і під час загострення патологічного процесу у пародонті, лише помірно підвищений рівень ФНП- α спостерігали у 18,18% хворих, а надмірно – у 18,18%. Застосуванням розробленого нами комплексу досягнуто низьких цифр вмісту ФНП- α у всіх пацієнтів, відсоток зсуву відповідно був більшим, ніж за хронічного перебігу ГП (-63,16%).

За отриманими даними (табл. 5.38) відсоток зсуву цитокіна ІФН- γ під впливом комплексної терапії з використанням спіруліни був високим в обох біологічних рідинах. До лікування у 60% хворих на ГП хронічного перебігу рівень сироваткового ІФН- γ був нижчим, ніж у здорових ($0,660 \pm 0,34$ пг/мл), але у 40% – надто збільшеним (від 1,2 до 3,7 пг/мл). Після лікування у 40% хворих даний показник не виявляли взагалі, у 20% пацієнтів він не змінювався, у решти – значно зменшувався. Відсоток зсуву в середньому склав -63,44%. У хворих на ГП загостреного перебігу рівень ІФН- γ , нижчий за показник у здорових, зафіксовано у чотирьох пацієнтів (36,36%); у всіх інших обстежених він був значно вищим. Після терапії виявили зниження вмісту ІФН- γ в усіх хворих, при цьому в 27,27% він не визначався взагалі. Зсув даного показника після завершення лікування склав -71,63%.

Кількість ІФН- γ у ротовій рідині хворих на ГП була також неоднорідною. Якщо у

групі здорових рівень цього цитокіна склав $1,90 \pm 0,59$ пг/мл, то у групі хворих на ГП хронічного перебігу у 40% пацієнтів він був нижчим за показник в осіб з інтактним пародонтом, а у 20% – відповідав йому. Зниження кількості ІФН- γ під впливом терапії виявлено у всіх пацієнтів, а у 10% обстежених (один хворий) даного показника не встановлено. При цьому завдяки лікуванню відсоток зсуву став високим (-77,98%). ГП загостреного перебігу супроводжувався зростанням вказаного показника у ротовій рідині до 2,49 пг/мл. При цьому у 45,45% хворих вміст ІФН- γ був досить низьким, у 18,18% – близьким до показника здорових, у 18,18% – високим, а в 18,18% – надвисоким. Після лікування кількість ІФН- γ різко знижувалася у всіх хворих, зокрема: у 18,18% (двох пацієнтів) цей показник не реєструвався взагалі, у 45,45% (п'яти хворих) – ставав значно меншим, ніж у здорових, у 9,09% (одного хворого) – досягав даних у здорових, а у 9,09% (одного хворого) – був вищим. Середній відсоток зсуву у разі ГП загостреного перебігу був близьким до такого за хронічного і складав -69,16%.

Рівень ІЛ-12 у сироватці крові 40% хворих на ГП хронічного перебігу мав показник, близький до такого в осіб з інтактним пародонтитом ($1,110 \pm 0,15$ пг/мл), а у 40% пацієнтів був значно підвищеним (табл. 5.39). Внаслідок лікування вміст ІЛ-12 зменшився у всіх пацієнтів, причому у 60% він був особливо низьким. Загальний відсоток зсуву отриманого рівня ІЛ-12 у середньому склав -43,10%. У випадку загостреного перебігу захворювання лише в одного пацієнта (9,09%) показник ІЛ-12 був нижчим за такий у здорових. Завдяки терапії було досягнуто вагомого зменшення кількості ІЛ-12 в усіх обстежених, а у 72,73% (восьми хворих) ці значення були особливо низькими. Порівняння даних до і після лікування кожного окремого пацієнта виявило, що найвищий відсоток зсуву склав -70,59%, найнижчий – -28,57%, а середнє значення цього показника дорівнювало -47,91%.

Аналізуючи дані кожного пацієнта зокрема, констатуємо, що в ротовій рідині вміст ІЛ-12 у 30% хворих у разі ГП хронічного перебігу був нижчим за показник у здорових ($0,530 \pm 0,13$ пг/мл). При застосуванні розробленого нами комплексу у 10% хворих (одного пацієнта) він не визначався взагалі, і у 10% (одного хворого) – не змінювався. Загалом відсоток зсуву рівня ІЛ-12, отриманий після лікування, відповідав -30,58%. Загострений перебіг ГП у всіх хворих супроводжувався більшими за дані у

здорових показниками ІЛ-12. Внаслідок терапії у 36,36% пацієнтів кількість ІЛ-12 зменшувалася і була нижчою порівняно з показником в осіб з інтактним пародонтом, а у решти – меншою, ніж до лікування. Відсоток зсуву у хворих всієї групи склав -31,90%.

Вихідний рівень ІЛ-4 у сироватці крові був значно зниженим у восьми (80%) із десяти пацієнтів за ГП хронічного перебігу, а в одного хворого не визначався взагалі (табл. 5.40). Завдяки комплексній терапії абсолютно у всіх пацієнтів він підвищувався, причому у 60% хворих цей показник ставав більшим, ніж у здорових. Відсоток зсуву був у межах +36,36% – +300%, а в середньому – +142,37%. Подібні зміни виявлено відносно вмісту ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ГП загостреного перебігу до лікування (в одного пацієнта ІЛ-4 був істотно збільшеним порівняно зі здоровими, а ще в одного – не визначався взагалі). Використання спіруліни сприяло зростанню даного показника у всіх пацієнтів, особливо сильно – у 45,45% хворих. Проте індивідуальний діапазон зсуву рівня ІЛ-4 мав ще більший, ніж у разі ГП хронічного перебігу, розмах: від +20,0% до +500,0%, а в середньому склав +166,05%.

Оскільки у ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу ІЛ-4 визначався не завжди (лише у 80% випадків), числа відсотку зсуву були не такими значними, як у сироватці крові. Крім того, у 30% хворих показники вмісту ІЛ-4 до і після терапії були ідентичними, а відсоток зсуву дорівнював нулю. У результаті середньогруповий відсоток зсуву, отриманий завдяки лікуванню, склав +27,08%. У разі ГП загостреного перебігу ІЛ-4 виявляли у ротовій рідині всіх хворих. У 36,36% (чотирьох пацієнтів) після наших заходів зсуву не відмічено. У 54,55% (шести осіб) відсоток зсуву склав 50%, а в середньому він дорівнював +33,33%.

Підсумовуючи, зауважимо: рівень цитокінів у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП і до, і після лікування мав значну індивідуальну мінливість, що проявлялася великим розмахом коливань у вибірці. У кожного окремого пацієнта відсоток зсуву вмісту цитокінів ФНП- α та ІЛ-12 в обох біологічних рідинах був майже завжди істотним. У незначній кількості хворих кількість сироваткового ІФН- γ та ІЛ-4 у ротовій рідині (у 20% та 36,36% пацієнтів відповідно) під впливом комплексної терапії не змінювалася.

Висновок. Узагальнюючи отримані результати, можемо констатувати, що

запропонований нами спосіб лікування ГП із використанням спіруліни, сорбенту і антисептику мав вагомий позитивний вплив на регуляцію продукції цитокінів у всіх хворих, який проявлявся різким зменшенням експресії профлогістичних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та суттєвим підвищенням утворення антифлогістичного ІЛ-4 у сироватці крові і ротовій рідині хворих, особливо під час загостреного перебігу хвороби. Показники вмісту цитокінів після лікування ставали кращими, ніж у здорових (крім рівня ІЛ-12 у ротовій рідині). Це свідчить про те, що імуномодулятор „Спіруліна” може з успіхом використовуватися для терапії ГП, оскільки він здійснює патогенетичний вплив на запальний компонент захворювання. Ці дані підтверджуються зростанням кількості сильних прямих кореляційних взаємозв'язків із 7 до 28 ($r > 0,99$), проте у зв'язку з малою кількістю вибірок вони були недостовірними.

Індивідуальна мінливість показників цитокінів, виявлена нами до лікування, зберігалася і після терапії. Тому, вивчаючи зміни рівня цитокінів у хворих на ГП, необхідно аналізувати відсоток зсуву даних, отриманих завдяки комплексному впливу, не лише у всієї групи хворих загалом, але й у кожного пацієнта зокрема.

Висновки до розділу. У переважної більшості хворих на ГП лікування було успішним. При цьому результативність терапії у пацієнтів основної групи була на 9,79% вищою, а стан „без змін” і прогресування патологічного процесу – на 10,39% рідшим, ніж у групі контролю. Позитивних результатів у групі спостереження досягали за достовірно меншу кількість відвідувань, особливо у разі ГП хронічного перебігу початкового і I ступеня (різниця з групою порівняння склала 25,64% і 21,69%; $p \leq 0,001$ відповідно). Під впливом лікування значно знижувалися пародонтальні індекси і проби, глибина ПК, особливо у хворих I групи, показники яких були меншими, ніж у пацієнтів II групи в 1,5 – 2,5 рази. Виявлені 15 прямих сильних достовірних кореляційних зв'язків ($r > \text{від } 0,93 \text{ до } 0,99$) після терапії збереглися, хоча коефіцієнти кореляцій дещо зменшилися ($r > \text{від } 0,89 \text{ до } 0,94$), а також додалося 6 вірогідних сильних кореляцій ЧС із іншими показниками ($r > 0,89$ – із ІГ і Ш-П; $r > 0,94$ – із РМА, ІК, ІР і ПК).

Комплексна терапія дозволила корегувати порушення клітинного метаболізму, що підтверджено морфо-функціональними змінами каріограм соматичних клітин хворих на ГП. Достовірно ліпше регулювалися показники ФСГ у пацієнтів групи спостереження, у

частини з яких (при початковому і I ступені у чоловіків та I ступені у жінок) вони ставали кращими, ніж у здорових, або близькими до них. Особливо сильно змінювався інтегральний показник ФСГ: зростав у чоловіків у 2,60-24,08 разів в основній групі та у 1,99-17,17 разів – у контрольній і подібно – у жінок. Позитивний вплив розробленого нами способу лікування підтверджувався зменшення кількості сильних кореляцій між цитогенетичними показниками із 14 до 3. Це пояснюється тим, що використаний нами препарат „Спіруліна” – антиоксидант, який активує репаративні процеси в ДНК, впливає на процесинг (дозрівання інформаційної РНК) та на посттрансляційні зміни, забезпечуючи компенсаторну здатність клітин. Застосування препарату „Мульти-табс” не мало такого суттєвого впливу на регуляцію клітинного метаболізму.

Встановлене нами істотне порушення МЕ обміну у разі ГП успішно корегувалося лікуванням, а саме: у крові та ротовій рідині із високим ступенем достовірності ($p_2 <$ найчастіше від 0,005 до 0,001, особливо у ротовій рідині) збільшувалася концентрація заліза, цинку і марганцю та зменшувався рівень міді. У хворих основної групи вдавалося досягнути показників здорових, особливо за ГП хронічного перебігу. Успіх лікування засвідчувало зменшення кількості сильних достовірних кореляцій із 29 до 10. Терапія пацієнтів групи контролю була менш успішною. Ймовірно, це пов'язано з тим, що МЕ препарат природного походження „Спіруліна” легше засвоюється організмом, ніж синтезований препарат „Мульти-табс”, а халетовані остеотропні біометали спіруліни швидше і дієвіше включаються в МЕ обмін кісткової тканини пародонта.

Антиоксидант „Спіруліна” також сприяв регуляції активності металоферментів-антиоксидантів каталази, ТФ і ЦП. У більшості пацієнтів за ГП початкового і I ступеня активність каталази і насиченість ТФ залізом суттєво зростали, а активність ЦП знижувалася; показники ставали ліпшими, ніж у здорових. Наявність метаболічних змін в організмі хворих на ГП підтверджувалася прогресивним порушенням активності металозалежних ферментів ЛДГ, ЛФ та КФ із зростанням глибини ураження пародонта. Під впливом лікування із використанням спіруліни активність ЛДГ і КФ достовірно знижувалася, а ЛФ – вірогідно зростала, досягаючи у хворих на ГП початкового I ступеня показників у здорових, а за II ступеня – значне їх поліпшення. Позитивні зміни активності вивчених нами сироваткових ферментів супроводжувалися зменшенням

кількості достовірних взаємозв'язків між ними із 13 до 2. Отримані дані засвідчують, що запропонований нами спосіб лікування сприяє відновленню обмінних процесів до їх стану у здорових. У більшості пацієнтів контрольної групи достовірних змін вказаних показників не виявлено.

Вплив лікування на регуляцію вільнорадикального окиснення проявлявся гальмуванням процесів ПОЛ, а саме: зниженням вмісту ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові та зменшенням величини коефіцієнту кореляції між цими показниками із великим ступенем вірогідності у хворих I групи, із меншим – у хворих II групи. Завдяки використанню розробленого нами комплексу досягалося зниження синдрому ендогенної інтоксикації, що підтверджувалося достовірним зменшенням рівня її маркерів у сироватці крові і ротовій рідині всіх хворих незалежно від перебігу ГП (за винятком показника СМП₂₈₀ у ротовій рідині у разі загостреного перебігу хвороби). Успіх нашого лікування проявлявся також збільшенням кількості сильних достовірних взаємозв'язків між показниками СМП із 3 до 8, а також повним зникненням вірогідних кореляцій між продуктами ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації, яких до здійснених нами заходів було 5. Це може свідчити про порушення взаємозв'язку між продукуванням ДК, ТБК-активних продуктів і СМП, утворення яких, як встановлено нами, при хворобах пародонта взаємопотенціюється. Так проявляється не лише антиоксидантна дія спіруліни, але й детоксикаційна і сорбційна дія розробленого нами комплексу, яка підтверджувалася також значнішим відновленням активності каталази, ТФ і ЦП та вагомим зниженням продукції ПОЛ у хворих основної групи.

Дисбаланс у системі цитокінів, виявлений у попередніх дослідженнях, успішно регулювався за допомогою комплексного лікування хворих на ГП розробленим нами способом. Вивчення динаміки титрів цитокінів виявило різке зменшення продукції прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та суттєве підвищення виходу протизапального ІЛ-4 в обидві біологічні рідини. Особливо виражені зміни спостерігалися у разі ГП загостреного перебігу; при цьому майже за всіма показниками отримані дані ставали кращими, ніж у здорових. Значний вплив нашого лікування на регуляцію продукції цитокінів проявлявся також збільшенням кількості сильних – $r > 0,99$ (проте недостовірних) кореляційних взаємозв'язків між показниками цитокінів в обох

рідинах – із 7 до 28. Нами встановлено, що індивідуальна мінливість показників цитокінів, притаманна хворим на ГП до лікування, зберігалася і після терапії, отже, аналізувати досягнуті результати необхідно за даними кожного пацієнта зокрема і до, і після здійснених нами заходів.

Головним результатом нашого дослідження є встановлення високої ефективності комплексного лікування ГП при використанні спіруліни. Механізм її біологічної дії та композиції на основі спіруліни, розробленої нами для місцевого лікування, полягає в тому, що цей препарат, насичуючи організм і тканини пародонта необхідними мінералами та вітамінами, сприяє посиленню антиоксидантного захисту організму, збільшуючи в крові активність каталази, насиченість ТФ залізом та наближаючи до даних у здорових активність ЦП. Регуляція активності антиоксидантних ферментів, ЛДГ (зміни якого вказують на порушення вуглеводного обміну) та фосфатаз (завдяки чому покращуються метаболічні процеси у кістковій тканині пародонта), зменшення показників ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації, відновлення до фізіологічного рівня цитокінової ланки імунітету поліпшує стан пародонта і загальне здоров'я пацієнтів і, як наслідок, у тканинах пародонта гальмуються запальні і дистрофічні процеси, що призводить до стійкої ремісії ГП.

Отримані позитивні результати лікування за всіма вивченими клінічними, генетичними, біохімічними та імунними показниками вказують на те, що розроблений нами терапевтичний комплекс діє на різні патогенетичні ланки ГП та сприяє поліпшенню гомеостазу на рівні клітин, тканин і органів.

Матеріали розділу висвітлені у наукових публікаціях [53, 226, 228, 229, 232, 233, 235, 236, 237, 238, 248, 251].

РОЗДІЛ 6

СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ
У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Комплексне лікування ГП передбачає отримання хороших результатів не лише відразу після лікування, а й збереження досягнутого упродовж тривалого часу. Довготривалість позитивних змін у тканинах пародонта засвідчує настання стабілізації патологічного процесу. Саме тому нами вивчено стан пародонта у пацієнтів основної і контрольної груп у віддалені терміни після лікування за клінічними, цитогенетичними та біохімічними показниками.

6.1. Динаміка клінічних показників у хворих на ГП через 6, 12 і 24 місяці після комплексного лікування

Ефективність комплексної терапії хворих на ГП через півроку, один і два роки оцінювали за критеріями „стабілізація”, „ремісія” та „прогресування” [273]. Стабілізацією вважали стан тканин пародонта, який за клініко-лабораторними та рентгенівськими даними відповідав результатам, отриманим безпосередньо після лікування. Ремісією вважали стан пародонта, що за клініко-лабораторними проявами відповідав досягнутому відразу після завершення лікування; при цьому рентгенологічно в деяких ділянках альвеолярного відростка відмічали ознаки прогресування хвороби. Стан ремісії і стабілізації оцінювали як задовільний результат терапії. Прогресуванням ГП вважали стан, який за клініко-лабораторними даними був гіршим від досягнутого безпосередньо після лікування, зокрема, виникали загострення (рецидиви захворювання) та констатували подальшу резорбцію кісткової тканини. За наявності прогресування хвороби результати терапії оцінювали як незадовільні (табл. 6.1). Аналізуючи отримані дані, зауважимо, що у хворих контрольної групи через півроку після лікування незадовільні результати зустрічалися у 4,13 раза частіше, ніж в основній групі, через рік після завершення комплексної терапії рецидиви виникали у II групі у 3,87 раза частіше, а через два роки – у 2,64. Це засвідчило набагато більшу ефективність і тривалість дії

розробленого нами способу лікування і підтверджувалося рентгенологічно: у більшості пацієнтів виявлено більш чіткі контури кортикальної пластинки міжзубних перетинок, стабілізацію їх висоти і зменшення вогнищ остеопорузу.

Таблиця 6.1

Результати комплексного лікування ГП у віддалені терміни спостереження

О с н о в н а г р у п а, n=223					
через 6 місяців		через 12 місяців		через 24 місяці	
задовільні	незадовільні	задовільні	незадовільні	задовільні	незадовільні
217 чол. (97,31%)	6 чол. (2,69%)	215 чол. (96,41%)	8 чол. (3,59%)	205 (91,93%)	18 (8,07%)
К о н т р о л ь н а г р у п а, n=108					
через 6 місяців		через 12 місяців		через 24 місяці	
задовільні	незадовільні	задовільні	незадовільні	задовільні	незадовільні
96 чол. (88,89%)	12 чол. (11,11%)	93 чол. (86,11%)	15 чол. (13,89%)	85 (78,70%)	23 (21,30%)

Показники пародонтальних індексів і проб через півроку, рік і два роки після терапії також змінювалися порівняно з отриманими відразу даними. У хворих основної і контрольної групи через 6, 12 і 24 місяці всі вивчені нами індекси дещо зростали (табл. 6.2). При цьому у I групі підвищення було незначним, а в II – достовірно більшим. Зокрема, через півроку ПГ у II групі ставав на 41,67% вищим, ніж у I ($p_4=0,001$), через рік – на 43,33% ($p_5<0,001$), а через два – на 64,71% ($p_6<0,001$); РМА – на 90,48% ($p_4<0,005$), 70,37% ($p_5<0,01$) і 90,63% ($p_6<0,001$); проба Ш-П – на 17,54% ($p_4>0,05$), 32,77% ($p_5>0,05$) і 35,62% ($p_6<0,01$); ЧС – на 61,11% ($p_4<0,005$), 56,52% ($p_5=0,001$) і 92,31% ($p_6<0,001$); ПК – на 14,39% ($p_4<0,005$), 15,17% ($p_5<0,001$) і 32,92% ($p_6<0,001$); IR – на 5,88% ($p_4<0,05$), 4,4% ($p_5>0,05$) і 5,59% ($p_6>0,05$) відповідно. Натомість глибина ПК у віддалені терміни після лікування продовжувала знижуватися в обох групах, але у групі спостереження – на 7,78% ($p_4<0,01$) і 8,11% ($p_5<0,005$) більше, ніж у контрольній (через 6 і 12 місяців відповідно). Через 24 місяці глибина ПК в II групі стала більшою, ніж відразу після

лікування, а різниця цього показника з відповідним у I групі склала 10,15% ($p_6 < 0,005$). Якщо розглядати окремо результати комплексної терапії при пізніших спостереженнях, отриманих у хворих на ГП різного перебігу в обох групах, констатуємо подібні закономірності.

Ступінь важкості хвороби мав вплив на віддалені результати лікування. Індекс ПГ через 6, 12 і 24 місяці у разі ГП хронічного перебігу початкового ступеня (табл. 6.3) послідовно зростав, особливо в контрольній групі. Підвищення показника РМА у пацієнтів I групи було більшим, ніж у II. Під дією розробленого нами комплексу проба Ш-П через півроку стала ще меншою, ніж до лікування, а через один і два роки трохи підвищувалася. У пацієнтів групи контролю цей показник у віддалені терміни спостереження неухильно наростав. Площа ураження тканин пародонта запальним процесом при повторних обстеженнях хворих групи спостереження не збільшувалася: показник ЧС, який після лікування склав $0,02 \pm 0,01$ балів, утримувався на цьому ж рівні цілий рік, збільшуючись через два роки. У пацієнтів групи порівняння вказаний показник постійно підвищувався (через 24 місяці – у 5,83 раза; $p_2 < 0,001$). Значно знижений відразу після терапії індекс ІК при пізніших обстеженнях був дещо підвищений в обох групах, особливо в контрольній. Така ж закономірність виявлена і стосовно показника ІР. Глибина ПК у хворих на ГП I групи, навпаки, через півроку ще більше зменшувалася, залишаючись нижчою, ніж відразу після лікування, через 12 і 24 місяці. У пацієнтів II групи впродовж 6 місяців глибина ПК залишалася на одному рівні, а через 12 і 24 місяці поглиблювалася.

Аналогічні зміни виявлені нами і при дослідженні клінічних показників у хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня (табл. 6.4). Аналізуючи отримані результати, бачимо, що ПГ змінювався відразу та через півроку, рік і два роки після терапії в обох групах подібно. Індекс РМА у хворих основної групи був значно нижчим, ніж у групі контролю в усі терміни спостереження: відразу – в 2,54, через 6 місяців – у 3,9, через 12 – у 2,93, а через 24 – у 3,39 раза. Значення проби Ш-П при повторних обстеженнях були дещо підвищені (порівняно з даними відразу після лікування) у хворих I групи і суттєво збільшені у II групі. Подібні дані отримані і стосовно показника ЧС. Наростання ІК через півроку, рік і два роки після терапії у хворих групи спостереження

було невеликим, а в групі порівняння – більш значним, особливо через один і два роки. Індекс ІR через 6 місяців після застосування розробленого нами комплексу залишався майже незмінним, а через 12 і 24 місяці – дещо зростав. У пацієнтів контрольної групи підвищення ІR у віддалених термінах спостереження було більшим. Як і у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня, у разі загостреного глибина ясенних кишень у пацієнтів І групи продовжувала знижуватися через півроку і залишалася меншою, ніж відразу після лікування через 12 і 24 місяці. У хворих ІІ групи через рік цей показник незначно підвищувався, а через два – ще більше.

У випадку захворювання на ГП хронічного перебігу І ступеня (табл. 6.5) показник ІГ, отриманий внаслідок терапії у пацієнтів основної групи, був нижчим, ніж у контрольної, а наростання його через 6, 12 і 24 місяці – меншим. Індекс РМА через півроку практично утримувався на досягнутому відразу рівні і незначно наростав через рік і два роки у хворих І групи та послідовно підвищувався у ІІ групі. При повторних обстеженнях виявлено збільшення проби Ш-П у всіх досліджуваних, особливо в групі порівняння. Числові значення ЧС у пацієнтів основної групи перших півроку практично не змінювалися, через рік показник підвищувався в 2,55 раза, а через два – у 2,73. У групі контролю наростання ЧС було поступовим. Послідовне підвищення індексів ІК та ІR у віддалені терміни після терапії було характерним для всіх хворих, але більш вираженим – у групі порівняння. Глибина ІК при повторних обстеженнях була нижчою, ніж відразу після лікування, у хворих І групи і практично однаковою через 6 і 12 місяців в ІІ групі, а через 24 місяці – підвищувалася.

При обстеженні пацієнтів, хворих на ГП загостреного перебігу І ступеня через 6, 12 і 24 місяці після лікування (табл. 6.6), встановлені ті ж закономірності, що й за хронічного. Щоправда, деякі показники – ІГ, РМА, ІК в основній групі були трохи вищими, ніж у разі хронічного перебігу. А проба Ш-П, індекси ЧС, ІR і глибина ІК за ГП обох варіантів перебігу були близькими. У хворих групи контролю у випадку загостреного перебігу у віддалених термінах спостереження всі показники збільшувалися суттєвіше, ніж за хронічного. При цьому порівнянням даних, отриманих в обох досліджених групах через 6, 12 і 24 місяці, виявлено суттєвіше підвищення клінічних показників у контрольній групі.

Із наростанням важкості ГП пародонтальні індекси і проби, досягнуті внаслідок терапії, були більшими, ніж при початкових ступенях. Проте упродовж року результати лікування все ж були значними, а через два роки дещо погіршувалися. Так, у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня (табл. 6.7) вивчені нами показники через півроку у II групі ставали помітно вищими, ніж у I. А через 12 і 24 місяці індекси ІК та ІР були близькими в обох групах. Глибина ПК у пацієнтів групи спостереження через 6 місяців продовжувала знижуватися (в 1,07 раза; $p_2 < 0,01$), а через 12 і 24 – дещо підвищувалася, проте залишалася меншою, ніж відразу після терапії (в 1,05; $p_2 < 0,05$ і 1,04; $p_2 > 0,05$ раза). Натомість у хворих групи порівняння отримана відразу глибина ПК практично залишалася такою впродовж року, а через два роки – зростала.

Лікуванням хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня досягнуто позитивних результатів не лише відразу, але й у віддалені терміни (табл. 6.8). У пацієнтів основної групи впродовж річного спостереження показники ІГ, РМА, Ш-П і ЧС незначно змінювалися, а глибина ПК навіть поліпшувалася. Через два роки всі показники дещо збільшувалися. Наростання показника ІК ($p_2 < 0,005$; $p_2 < 0,001$; $p_2 < 0,001$) і збільшення індексу ІР ($p_2 > 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,01$), яке спостерігалось через 6, 12 і 24 місяці після терапії, порівняно з даними до лікування було не таким значним. Це підтверджувалося тим, що через півроку ІК був на 93,67%, через рік – на 78,52%, через два роки – на 72,56% нижчим від вихідних даних ($p_1 < 0,001$), а індекс ІР – відповідно в 1,25, 1,18 і 1,16 ($p_1 < 0,001$) раза. Результати лікування хворих групи контролю за всіма показниками були гіршими, ніж в основній групі, проте значно меншими, ніж вихідні дані.

Кореляційний аналіз підтверджує деякі зміни індексів і проб через 6 і 12 місяців після лікування: якщо відразу між усіма показниками спостерігалися сильні позитивні взаємозв'язки, то через 6 місяців індекс ІГ достовірно корелював лише із індексами ІК ($r > 0,94$), ПК ($r > 0,89$), ЧС ($r > 0,89$) і відповідно індекси ІР, Ш-П і РМА не мали сильних кореляцій з ІГ. Через 12 місяців кореляція ІГ із показником ЧС стала середньою, а між іншими показниками кореляційні зв'язки не змінилися. Подібні закономірності зберігалися і через 24 місяці.

У зв'язку з тим, що через 24 місяці у частини пацієнтів відмічено деяке погіршення досягнутих відразу після лікування клінічних результатів, нами зроблено висновок про

необхідність повторного призначення спіруліни через 12 місяців і повторної місцевої підтримуючої терапії у хворих на ГП II ступеня.

Про стійкість отриманих нами віддалених результатів лікування у більшій частині пацієнтів свідчать рентгенологічні дані (рис. 6.1.).

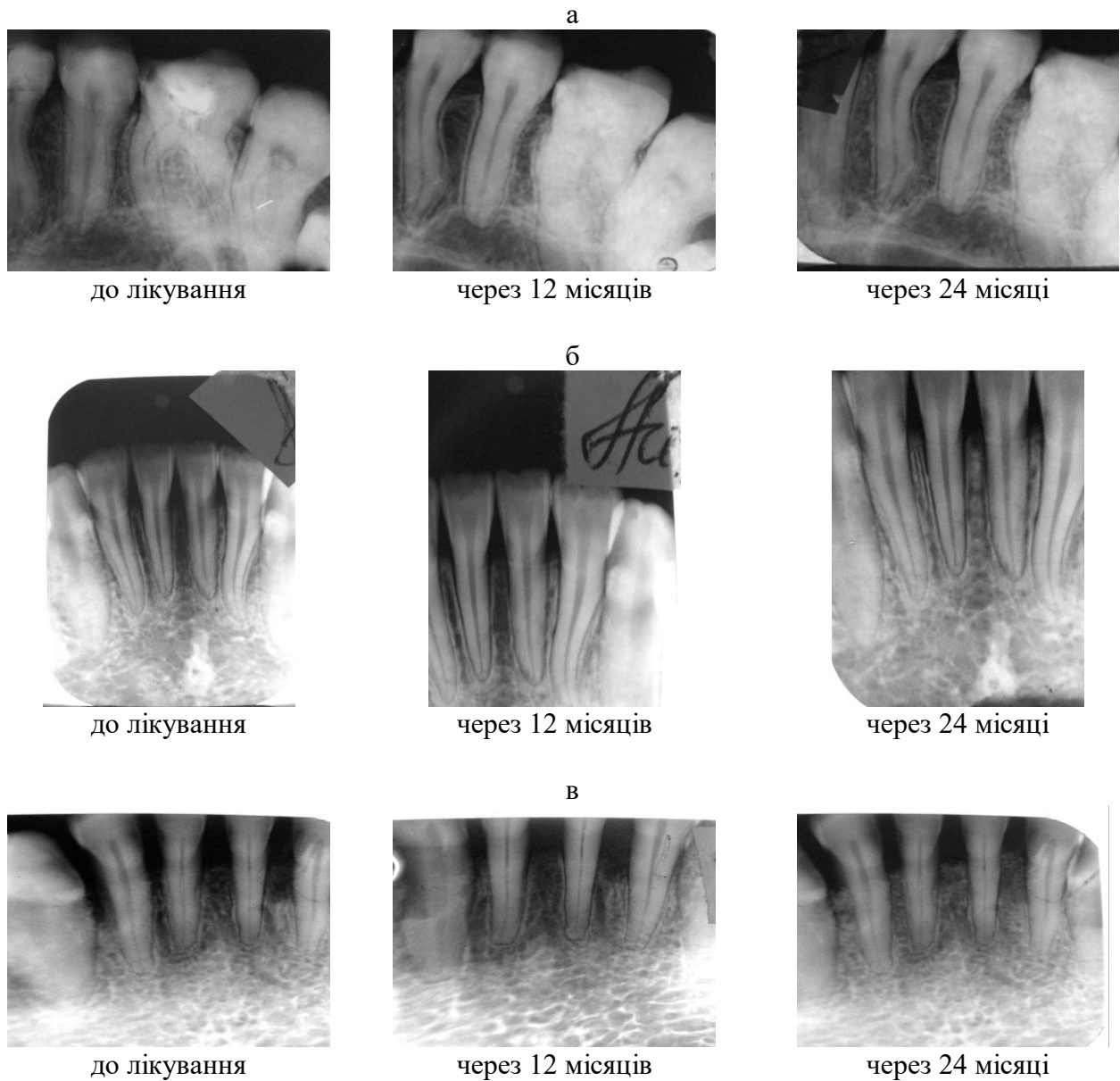


Рис. 6.1. Рентгенологічні дані хворих до і у віддалені терміни після лікування: а) хворий Н. – ГП загостреного перебігу початкового ступеня; б) хвора А. – ГП хронічного перебігу початкового – I ступеня; в) хворий М. – ГП загостреного перебігу II ступеня.

Висновок. Підсумовуючи викладене, зазначимо, що комплексна терапія ГП хронічного і загостреного перебігу була успішною у всіх пацієнтів, про що свідчило

тривале поліпшення клінічного стану пародонта. У віддалені терміни спостережень більшість показників дещо зростали, проте порівняно з вихідними даними залишалися істотно зменшеними. Тривалість терапії підтверджувалася зміною числа сильних достовірних кореляційних взаємозв'язків: із 21 до 18 через півроку і до 17 – через рік.

У всіх пацієнтів фіксувалося ще більше, ніж відразу після терапії, зниження глибини ПК через 6 та незначне зростання даного показника через 12 і 24 місяці. При цьому значення індексів і проб, отримані при пізніших обстеженнях, при використанні розробленого нами комплексу виявилися меншими, ніж у разі лікування пацієнтів групи порівняння. Ступінь вірогідності різниці цих показників із вихідними даними в основній групі часом був вищим, ніж у контрольній. Наприклад, за ГП загостреного перебігу I ступеня через півроку, один і два роки глибина ПК відрізнялася від даних до лікування у пацієнтів I групи із достовірністю $p_1 < 0,001$, а II – $p_1 < 0,05$. Різниця індексу IR у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня із вихідними показниками була вірогідно вищою при використанні в комплексній терапії спіруліни ($p_1 < 0,001$), ніж при застосуванні „Мульти-табсу” (через 6 місяців – $p_1 < 0,05$, а через 12 і 24 місяці – $p_1 > 0,05$).

Отже, отримані нами результати дозволяють зробити висновок, що лікування ГП із застосуваннями розробленого нами способу було дієвішим і тривалішим, ніж терапія іншим медикаментозним комплексом. Рецидиви захворювання виникали у незначної кількості людей, яка була більше ніж втричі меншою від числа пацієнтів із ускладненнями, що увійшли до групи контролю. Це дозволяє нам рекомендувати запропонований спосіб комплексної терапії ГП із загальним і місцевим застосуванням препарату „Спіруліна” для широкого впровадження в практику. При цьому частині хворих на ГП II ступеня через 12 місяців необхідно призначити повторний прийом спіруліни всередину і здійснювати місцеву підтримуючу терапію.

6.2. Активність функціонального стану геному у хворих на ГП у віддалені терміни після комплексної терапії

Завдяки комплексному лікуванню ГП вдалося відрегулювати активність ФСГ у всіх хворих чоловіків. При цьому у пацієнтів основної групи наставала нормалізація

більшості структурно-функціональних порушень цитогенетичних показників. Дослідження, здійснені через 6 і 12 місяців після терапії, дали змогу простежити за їх подальшими змінами. Нами встановлено, що при обох способах лікування активність ФСГ чоловіків у віддалені терміни спостереження дещо погіршувалася, особливо за індексами ЕХ, ІХ, СХ і МЗЯ (p_1 і p_2 від $<0,01$ до $<0,001$) у контрольній групі (табл. 6.9). При цьому за всіма показниками у хворих основної групи отримані позитивні зміни були вищими, ніж до лікування. Найбільша різниця між даними різних груп спостерігалася за показниками МЗЯ: у II групі він підвищувався через півроку на 9,14% ($p_3=0,005$), а через рік – на 12,52% ($p_4<0,001$) більше, ніж у I. Подібні закономірності спостерігалися у хворих на ГП обох варіантів перебігу (табл. 6.10).

Якщо проаналізувати цитогенетичні дані при різному ступені важкості хвороби, можна зазначити, що віддалені результати лікування залежали від глибини ураження пародонта. Так, показники ЕХ та ІХ у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня (табл. 6.11) під дією розробленого нами медикаментозного комплексу через 6 місяців ставали ще вищими, ніж відразу після лікування ($p_1<0,05$), а через 12 – знижувалися ($p_1>0,05$). У групі контролю індекси ЕХ та ІХ через півроку і рік зменшувалися більше, ніж в основній, наближаючись через рік до вихідних даних ($p_2<0,05$). Зміни показника НІ в усі терміни спостереження в обох групах були несуттєвими ($p_1>0,05$; $p_2>0,05$), а зниження індексу СХ (порівняно з величиною до лікування) – вірогідними, особливо у I групі ($p_1=0,001$; $p_1<0,005$). У цих хворих в усі терміни спостереження СХ утримувався не лише на меншому, ніж до лікування, рівні, але й нижчому, ніж у здорових. Кількість СХ у пацієнтів II групи через рік різко зростала, проте залишалася істотно зменшеною порівняно з вихідною ($p_1<0,05$). Особливо тривалою була дія розробленого нами способу терапії на показник МЗЯ: кількість патологічних ядер і через 6, і через 12 місяців утримувалася на рівні, притаманному здоровим людям, що свідчить про стійкий оздоровчий ефект спіруліни. Зростання індексу МЗЯ у хворих групи порівняння було набагато вищим, проте показники достовірно відрізнялися як від даних до лікування ($p_1<0,01$; $p_1<0,05$), так і від даних відразу після терапії ($p_2<0,001$; $p_2<0,001$).

При ГП загостреного перебігу початкового ступеня встановлені ті ж

закономірності, що й за хронічного (табл. 6.12). Але показники ЕХ та ІХ через півроку після лікування порівняно з такими до терапії були достовірно вищими лише в групі контролю. Через рік індекси ЕХ та ІХ у хворих основної групи підвищувалися, хоча у всіх пацієнтів ці показники не мали вірогідної різниці з вихідними даними ($p_1 > 0,05$). Зміни НІ у всіх хворих були недостовірними. Зростання індексу СХ у віддалені терміни спостереження було незначним, а різниця з даними до лікування – суттєвою у хворих групи спостереження ($p_1 < 0,05$) і неістотною – в групі порівняння ($p_1 > 0,05$). Деяке наростання кількості МЗЯ через 6 і 12 місяців після лікування спостерігалось у хворих I ($p_2 > 0,05$; $p_2 < 0,01$) і трохи більше – II ($p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,01$) групи. При цьому отримані показники залишалися достовірно вищими, ніж до терапії як в основній ($p_1 < 0,05$; $p_1 < 0,05$), так і в контрольній ($p_1 < 0,005$; $p_1 < 0,01$) групі. У хворих на ГП початкового ступеня загостреного перебігу, як і у разі хронічного, в групі спостереження показник МЗЯ після лікування, був нижчим, а через 12 місяців – рівним такому у здорових.

Терапія хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня (табл. 6.13) сприяла тривалій активації ДНК: показник ЕХ у всі терміни спостереження залишався вірогідно більшим, ніж до лікування (у I групі – $p_1 < 0,01$ і $p_1 < 0,05$; у II – $p_1 < 0,005$ і $p_1 < 0,005$), але порівняно з даними, отриманими відразу після лікування, меншим: достовірно – в I групі ($p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,005$) і несуттєво – в II ($p_2 > 0,05$; $p_2 > 0,05$). Закономірно і вірогідно, як і попередній показник, змінювався внаслідок наших заходів ступінь хроматизації; при цьому ІХ був вищим за всіх обстежень у хворих основної групи. У пацієнтів обох груп через 6 і 12 місяців зменшення НІ порівняно з даними і до, і відразу після терапії було несуттєвим ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$). Показник СХ у всіх хворих через 6 місяців залишався нижчим, ніж у здорових, а через 12 – підвищувався, проте різниця з даними до лікування була значною: у I групі – $p_1 < 0,005$; у II – $p_1 < 0,001$, а індекси, отримані у пацієнтів обох груп, – близькими. Завдяки застосуванню розробленого нами комплексу кількість МЗЯ в основній групі продовжувала знижуватися впродовж року, а у хворих групи порівняння – протягом півроку (через рік цей показник дещо зростав). При цьому різниця з вихідними даними залишалася вірогідною ($p_1 < 0,001$ – у I групі і $p_1 < 0,005$ – у II), а з показниками, зареєстрованими відразу після терапії, – недостовірною ($p_2 > 0,05$).

У чоловіків, хворих на ГП загостреного перебігу I ступеня, під дією лікування

також збільшувалися показники ФСГ і відразу, і у віддалених термінах (табл. 6.14). Зокрема, зростання кількості активного хроматину в ядрах епітеліоцитів та збільшення індексу ІХ в усіх хворих через півроку і рік було значним, а порівняння з даними до лікування – достовірним у всіх хворих в усі терміни. Щоправда, показники ЕХ та ІХ в основній групі були трохи більшими, ніж у контрольній. Збільшення індексу НІ після терапії у пацієнтів І групи продовжувалося через півроку і рік, а у ІІ він послідовно знижувався, проте всі отримані зміни значень НІ були недостовірними. Поступове зростання СХ, особливо в групі спостереження, у віддалені терміни обстежень було незначним, а різниця з даними до лікування – вірогідною (у І групі – $p_1 \leq 0,001$; у ІІ – $p_1 < 0,005$). Тривалість дії розробленого нами способу підтверджувалася тим, що через рік показник МЗЯ продовжував знижуватися ($p_1 < 0,001$). Терапія іншим способом не мала такого стійкого ефекту: кількість МЗЯ неухильно зростала, хоч і залишалася порівняно з вихідними даними значно зниженою ($p_1 < 0,05$).

Ранні і віддалені терміни спостереження показали, що лікування сприяло достовірному підвищенню активності ДНК у всіх хворих на ГП хронічного перебігу ІІ ступеня (табл. 6.15). Подібні зміни спостерігалися й у показника ІХ. На відміну від даних у хворих на ГП початкового і І ступеня, у цих пацієнтів НІ через 6 і 12 місяців продовжував зростати: в основній групі – достовірно (що свідчило про стійку корекцію метаболізму), а в контрольній – недостовірно. При повторних обстеженнях виявлена дещо підвищена кількість клітин зі статевим хроматином, але вона залишалася вірогідно нижчою від даних до лікування як в основній ($p_1 < 0,001$), так і в контрольній ($p_1 \leq 0,005$) групі. Проте різниця з показниками, досягнутими відразу після терапії, через рік ставала достовірною, особливо у ІІ групі ($p_2 = 0,001$). Тривалий регуляторний вплив спіруліни виявлявся в тому, що число МЗЯ продовжувало зменшуватися впродовж півроку, а через рік залишалося близьким до даних відразу після терапії. Дієвість наших заходів у хворих групи порівняння за цим показником була дещо меншою.

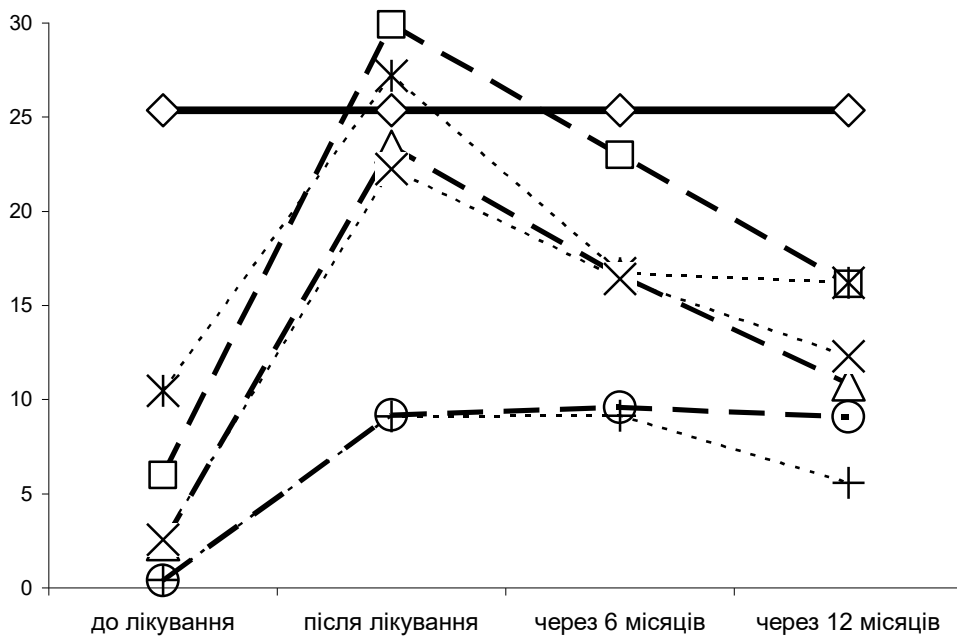
Якщо проаналізувати дані результатів дослідження, отримані завдяки лікуванню ГП загостреного перебігу ІІ ступеня у чоловіків, бачимо, що закономірності, виявлені за хронічного перебігу, в основному зберігалися (табл. 6.16). Активність транскрипції ДНК та показник ІХ хоч і знижувалися, проте впродовж всього терміну спостережень у

хворих основної групи залишалися достовірно більшими, ніж до лікування (p_1 від $<0,005$ до $=0,001$), а у пацієнтів групи контролю ця різниця ставала невірогідною ($p_1 > 0,05$). Через півроку НІ у хворих основної групи продовжував зростати ($p_1 < 0,05$), а через рік – знижувався. У групі контролю відбувалося неухильне зменшення цього показника. У пацієнтів І групи впродовж 6 місяців число СХ спадало ($p_1 = 0,001$), а через 12 – зростало, проте залишалося майже вдвічі нижчим, ніж було до лікування ($p_1 < 0,005$). Дещо гіршими, проте достовірно нижчими від вихідних даних ($p_1 < 0,005$; $p_1 < 0,01$) були показники СХ у ІІ групі. При цьому різниця з даними, отриманими у них відразу після лікування, була також вірогідною ($p_2 < 0,05$; $p_2 < 0,01$). Кількість МЗЯ в усі терміни спостережень при застосуванні розробленого нами способу за числовими показниками була близькою, а при використанні іншого комплексу – також значно зменшеною ($p_1 < 0,005$), проте у віддалені терміни вона зростала.

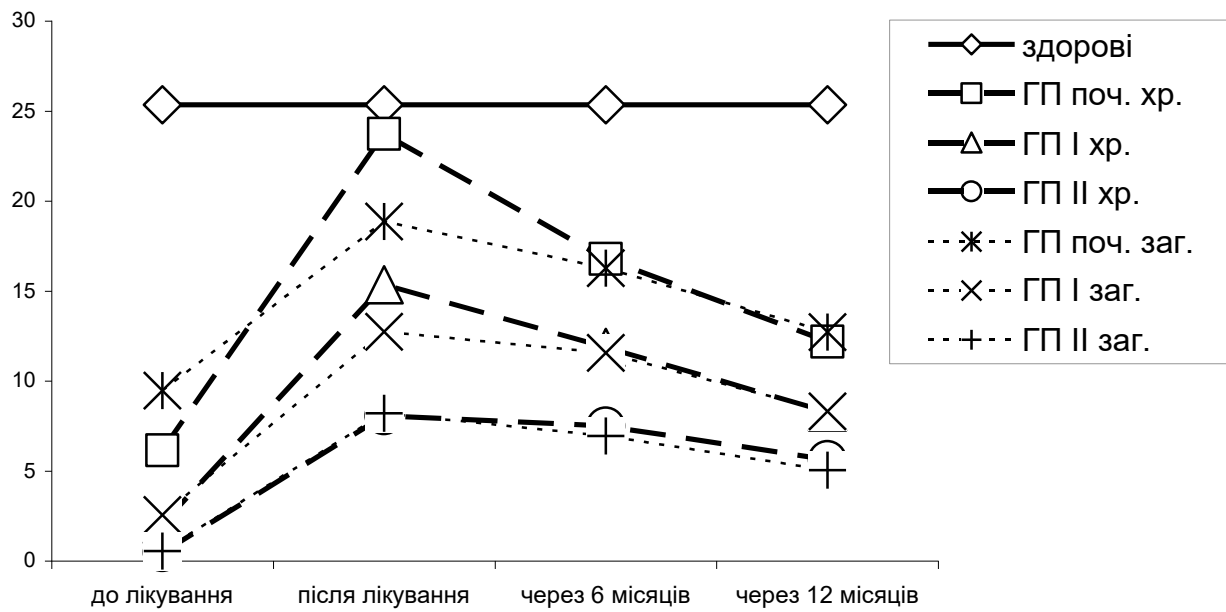
Обчислення інтегрального показника ФСГ, який об'єднує всі індекси, отримані до і після терапії у пацієнтів обох груп, дозволило підсумувати зміни, досягнуті під впливом лікування. Дані хворих І групи відображені на рисунку 6.2 (а). Як видно з результатів дослідження, показник ФСГ у хворих на ГП за обох варіантів перебігу при початковому ступені відразу після лікування ставав вищим, ніж у здорових, а при І – наближався до цих даних. Через 6 і 12 місяців вказаний показник поступово зменшувався, проте залишався значно вищим від вихідних цифр. У хворих на ГП ІІ ступеня результат, досягнутий відразу після терапії, утримувався за хронічного перебігу рік, а у випадку загостреного – півроку, незначно знижуючись через 12 місяців.

Аналогічні показники, отримані у пацієнтів групи контролю, ілюструються рисунком 6.2 (б). Показник ФСГ у них також суттєво зростав за ГП обох варіантів перебігу і всіх ступенів розвитку. Проте і відразу після лікування, і у віддалених термінах це зростання було не таким вагомим, як у хворих основної групи: до даних у здорових він дещо наближався лише у разі ГП хронічного перебігу початкового ступеня.

Підсумовуючи, зазначимо, що у чоловіків, хворих на ГП, суттєво порушувалися процеси реалізації спадкової інформації, що проявлялося зниженням показників ФСГ. Лікуванням вдалося відрегулювати ці зміни. Досягнутий результат трохи погіршувався через півроку і рік, проте ні в одному випадку у віддалених термінах спостереження



а



б

Рис. 6.2. Зміни інтегрального показника ФСГ під впливом комплексного лікування чоловіків, хворих на ГП, в основній (а) та контрольній (б) групах в усі терміни спостереження

індекси не ставали нижчими, ніж були до лікування. При цьому комплексна терапія ГП із використанням спіруліни була дієвішою і тривалішою, а досягнуті через 6 і 12 місяців показники – ліпшими, ніж при застосуванні іншого способу лікування.

Регуляторний вплив наших заходів на структурно-функціональні зміни букальних епітеліоцитів спостерігався і при лікуванні ГП у жінок. Різниця між віддаленими результатами при використанні різних способів у них була більш помітною, ніж у чоловіків (табл. 6.17). Дещо знижені у всіх хворих показники ЕХ та СХ і підвищений індекс МЗЯ у контрольній групі були достовірно гіршими, ніж в основній, особливо через 12 місяців ($p_4 < 0,05$). Виявлена закономірність простежувалася і при поділі хворих за перебігом ГП (табл. 6.18).

Зміни показників ЕХ, ІХ, НІ та СХ у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня були недостовірними як відразу після лікування, так і у віддалені терміни (табл. 6.19). Порівняно з даними, отриманими безпосередньо після терапії, кількість МЗЯ у хворих обох груп через 6 і 12 місяців дещо зростала (у І групі – менше, ніж у ІІ), проте залишалася достовірно нижчою від вихідних даних ($p_1 < 0,001$).

У всіх хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня показники ЕХ, ІХ та НІ змінювалися також невірогідно (табл. 6.20). Проте кількість СХ у пацієнтів І групи ставала значно вищою і відразу після лікування ($p_1 < 0,005$), і при пізніших спостереженнях ($p_1 < 0,05$). У ІІ групі показник СХ через півроку і рік підвищувався несуттєво ($p_1 > 0,05$). Як і у разі ГП хронічного перебігу початкового ступеня, при загостренні елімінація МЗЯ була істотною у всіх хворих (p_1 від $< 0,005$ до $= 0,001$). Проте в основній групі їх кількість через 6 і 12 місяців була меншою, ніж у групі контролю.

Аналізуючи результати лікування хворих на ГП хронічного перебігу І ступеня, можемо констатувати, що, порівняно із початковим ступенем, більшість показників букальних епітеліоцитів змінювалася достовірно як відразу, так і у віддалених термінах (табл. 6.21). Це стосується індексів ЕХ, ІХ (відразу і через рік), НІ, СХ та МЗЯ у хворих основної групи і показників ЕХ, ІХ, СХ та МЗЯ у групі порівняння. Але успішнішими були результати при використанні розробленого нами способу.

Спостереженням за жінками, хворими на ГП загостреного перебігу І ступеня, отримані дещо інші дані (табл. 6.22). У І групі через 6 і 12 місяців показники ЕХ та ІХ

були вищими, ніж у II, проте достовірність різниці з даними до лікування була більшою у контрольній групі. Показник HI у всіх спостереженнях (крім даних через 12 місяців у групі порівняння) був близьким до такого у здорових, проте від вихідних цифр відрізнявся невірогідно. У хворих основної групи успіх терапії підтверджувався збільшенням вмісту CX через 6 і 12 місяців ($p_1 < 0,005$; $p_1 < 0,05$), а в групі контролю він навпаки, знижувався ($p_1 < 0,05$; $p_1 > 0,05$). Кількість МЗЯ через півроку і рік дещо наростала у всіх пацієнтів (більше – в II групі) і залишалася достовірно меншою, ніж була до лікування ($p_1 < 0,001$). Проте через 6 місяців у I групі та через 6 і 12 – у II показник МЗЯ вірогідно відрізнявся від даних, отриманих відразу після терапії ($p_2 < 0,05$).

Порушений процес деспіралізації ДНК у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня відновлювався, що проявлялося зростанням EX безпосередньо після лікування і утриманням цього показника підвищеним і надалі, особливо в основній групі (табл. 6.23). У віддалені терміни показники IX та HI були достовірно більшими в I групі, а в II – лише через 6 місяців. Підвищена кількість CX і знижене число МЗЯ при пізніших обстеженнях в усіх хворих вірогідно відрізнялися від вихідних даних, проте більш виражено – у хворих групи спостереження.

Достовірне збільшення еухроматину після терапії у каріограмах хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня (табл. 6.24) змінювалося деяким зниженням цього показника через 6 ($p_1 < 0,005$) і 12 ($p_1 > 0,05$) місяців при застосуванні розробленого нами способу. Показники IX і HI у I групі та EX, IX і HI у II, отримані при всіх обстеженнях, не відрізнялися суттєво від вихідних даних ($p_1 > 0,05$). Зміни кількості CX та МЗЯ, досягнуті при всіх дослідженнях, засвідчили стійкий позитивний ефект комплексного лікування ГП в усіх хворих, але більш виражений у I групі.

Таким чином, у жінок, хворих на ГП I і II ступеня, комплексне лікування сприяло регуляції активності ФСГ і утриманню досягнутих результатів в основній групі впродовж 12 місяців (крім показників IX та HI за ГП загостреного перебігу I і II ступеня). Суттєве відновлення порушень процесів реалізації генетичної інформації у жінок контрольної групи спостерігалось здебільшого лише у разі ГП I ступеня. Це засвідчило більший і триваліший регуляторний вплив спіруліни, ніж препарату „Мульти-табс”.

Успішність лікування підтверджується збільшенням кількості сильних позитивних

кореляцій між цитогенетичними показниками через 6 місяців із 1 на 3 (між: IX і EX, $r > 0,94$; IX і CX жінок, $r > 0,88$ та EX і CX жінок, $r > 0,94$) та зміною одних негативних зв'язків на інші (між: IX і CX чоловіків, $r > -0,83$; EX і МЗЯ, $r > -0,89$ та МЗЯ і CX жінок, $r > -0,94$). Через 12 місяців кількість сильних позитивних достовірних кореляцій (3) залишалася стабільною (лише не стало зв'язку між IX та CX жінок, а з'явився – між МЗЯ і CX чоловіків ($r > 0,89$)). Число сильних негативних кореляцій через рік збільшилося з 3 до 5; з'явилися нові зворотні кореляції – між: CX жінок і CX чоловіків ($r > -0,94$); HI і CX чоловіків ($r > -0,83$) та IX і МЗЯ ($r > -0,94$). Збільшена кількість кореляцій у віддалені терміни все ж залишалася значно меншою, ніж була до лікування (всього 14).

Висновок. Підсумовуючи, зазначимо, що цитогенетичне вивчення структурної організації інтерфазних ядер букального епітелію у чоловіків і жінок до, і після комплексного лікування у різні терміни спостереження показало позитивну динаміку відновлення спадкових характеристик у більшості хворих. При цьому у пацієнтів основної групи (особливо у разі ГП I і II ступеня важкості незалежно від перебігу) регуляція цитогенетичних показників була особливо успішною, а досягнуті результати у хворих основної групи здебільшого зберігалися впродовж року. У чоловіків це простежувалося за показниками EX, IX, CX, МЗЯ та інтегральним показником ФСГ. У жінок найпоказовішими були індекси CX та МЗЯ, які продовжували поліпшуватися впродовж року, що вказує на довготривалу дію нашого способу терапії.

Позитивні віддалені результати лікування підтверджуються зменшенням кількості вірогідних сильних кореляційних взаємозв'язків відразу – до 3; через півроку – до 6; через рік – до 8, кількість яких хоч і підвищувалася, проте залишалася значно меншою, ніж була до лікування (14).

Комплексна терапія сприяла деякому поліпшенню процесів реалізації спадкової інформації в букальних епітеліюцитах пацієнтів II групи. При цьому основні закономірності, встановлені нами при лікуванні хворих I групи, були подібними, проте показників каріограм у здорових найчастіше досягнути не вдавалося, а отримані відразу результати у віддалені терміни спостереження знівельовувалися (особливо це стосується індексів CX та МЗЯ).

Продемонстрована нормалізація вивчених нами цитогенетичних показників під

впливом комплексного лікування із використанням спіруліни доводить її значний позитивний вплив на транскрипційно-трансляційні процеси у клітинах букального епітелію і безпосередньо після використання препарату, й у віддалені терміни.

6.3. Ефективність комплексної терапії у хворих на ГП через півроку і рік після лікування за показниками метаболічних змін

Комплексне лікування хворих на ГП сприяло корекції біохімічних порушень у крові та ротовій рідині пацієнтів. Для встановлення тривалості дії здійснених нами терапевтичних заходів у хворих основної та контрольної групи досліджувався МЕ і ферментний обмін, а також стан прооксидантно-антиоксидантного захисту через 6 і 12 місяців після лікування.

6.3.1. Мікроелементний склад цільної крові та ротової рідини хворих у віддалених термінах спостережень.

Порушений мінеральний гомеостаз у хворих на ГП успішно регулювався завдяки комплексній терапії, що засвідчили позитивні зміни показників кількості МЕ у крові, зареєстровані відразу після лікування (підрозд. 5.3.1). Через півроку і рік після втручання вміст біометалів у крові хворих на ГП змінювався. Аналізуючи результати досліджень (табл. 6.25), бачимо, що вміст МЕ у цільній крові у віддалені терміни спостережень в основній групі продовжував регулюватися (залізо, марганець), або утримувався на досягнутому відразу після терапії рівні. Це свідчить про пролонгований вплив запропонованого нами способу лікування. У хворих контрольної групи успіх був не таким вираженим. Найбільше відрізнялися між собою показники I і II групи, отримані через 6 і 12 місяців, за даними вмісту марганцю, який в I групі був через 6 місяців на 11,10% вищим, ніж у II, а через 12 – на 14,16%, ($p_3 < 0,001$).

У хворих на ГП хронічного перебігу в основній групі результати лікування і відразу і через 6 і 12 місяців, за всіма, крім рівня марганцю, показниками були ліпшими, ніж у разі загостреного перебігу хвороби (табл. 6.26). У групі контролю всі показники (у тому числі і вміст марганцю) істотніше регулювалися також за хронічного перебігу.

Віддалені результати лікування залежали не лише від перебігу, а й від ступеня важкості хвороби. Рівень заліза в крові за ГП хронічного перебігу початкового ступеня зростав у всіх хворих відразу і продовжував підвищуватися надалі (табл. 6.27). При цьому в основній групі вказаний показник перевищував дані здорових ($520,83 \pm 10,32$ мг/л) і через 6, і через 12 місяців ($p_1 < 0,05$), а в контрольній групі – збільшувався, проте недостовірно. Деяке зниження кількості міді спостерігалось в усі терміни у всіх пацієнтів. Концентрація цинку під дією розробленого нами лікувального комплексу повністю нормалізувалася, а у хворих II групи наближалася до показника здорових. Завдяки терапії у групі спостереження кількість марганцю ставала більшою, ніж у здорових, і зберігалася на високому рівні через 6 і 12 місяців ($p_1 < 0,005$; $p_1 < 0,001$). У групі порівняння підвищення даного показника було неістотним в усі терміни ($p_1 > 0,05$).

У випадку ГП загостреного перебігу початкового ступеня підвищення рівня заліза відразу, через 6 і 12 місяців було вірогідним ($p_1 < 0,05$; $p_1 < 0,01$; $p_1 < 0,05$) у пацієнтів I групи і недостовірним – у II (табл. 6.28). Подібні закономірності спостерігалися у динаміці вмісту міді, при цьому у хворих основної групи в усі терміни обстеження він ставав меншим, ніж у здорових ($p_1 < 0,05$), а в контрольній – дорівнював показнику людей з інтактним пародонтом ($p_1 > 0,05$). Під впливом лікування суттєво і майже однаково збільшувалася концентрація цинку у всіх хворих упродовж року ($p_1 \leq 0,001$). Рівень марганцю в групі спостереження через рік підвищувався найбільше ($p_1 = 0,001$) і досягнув даних у здорових. Найістотніше зростання кількості цього металу у пацієнтів групи порівняння зафіксовано через півроку ($p_1 < 0,01$), проте показника осіб з інтактним пародонтом досягнуто не було.

У хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня (табл. 6.29), як і при початковому, у віддалених термінах спостереження виявлено наростання кількості заліза: значне – в основній групі ($p_1 = 0,005$; $p_1 < 0,05$) і невірогідне – в контрольній. Концентрація міді після лікування у I групі утримувалася на нижчому, ніж у здорових, рівні протягом 6 місяців ($p_1 < 0,01$), а через 12 (як і у пацієнтів II групи впродовж всього спостереження) – вказаний показник досягав даних, характерних для інтактного пародонта, але ці зміни були недостовірними. Підвищення вмісту цинку і марганцю в крові всіх хворих було особливо вираженим ($p_1 < 0,001$) і найбільшим – у групі спостереження.

На відміну від показників кількості заліза при вищеописаних ступенях розвитку ГП, у разі ГП загостреного перебігу I ступеня (табл. 6.30) послідовне і достовірне зростання концентрації цього мінералу спостерігалось в I (трохи більше) і II групі. Вірогідно знижений вміст міді утримувався в основній групі на одному рівні впродовж всього спостереження, а в контрольній – поступово підвищувався ($p_1 < 0,05$; $p_1 > 0,05$). Концентрація біометалів цинку і марганцю змінювалася достовірно у всіх пацієнтів ($p_1 < 0,001$), однак особливо виражено у тих, кого лікували розробленим нами способом.

Зростання кількості заліза, як і зменшення вмісту міді, у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня було подібним в усі терміни спостереження (табл. 6.31). Ці показники достовірно відрізнялися від вихідних даних в основній групі, і недостовірно – в контрольній. Вміст цинку і марганцю через 6 і 12 місяців після лікування продовжував підвищуватися (особливо в групі спостереження). При цьому порівнянням даних, отриманих у всі терміни обстеження в усіх досліджуваних хворих, із показниками до лікування встановлено високий ступінь відмінностей стосовно концентрації цинку, а стосовно рівня марганцю – лише у хворих I групи.

При захворюванні на ГП загостреного перебігу II ступеня (табл. 6.32) підвищена концентрація заліза і цинку та знижена – міді у хворих основної групи в усі терміни спостереження була достовірною, а контрольної – навпаки. Рівень марганцю ставав відразу, через 6 і 12 місяців особливо високим у I групі ($p_1 < 0,001$) і трохи нижчим, проте значно збільшеним, – у II ($p_1 < 0,001$; $p_1 = 0,005$; $p_1 < 0,05$).

Таким чином, у цільній крові хворих на ГП завдяки комплексній терапії відбувалася нормалізація показників вмісту МЕ. У пацієнтів основної групи вона наставала відразу після лікування й утримувалася (або й поліпшувалася) надалі. Таких стійких результатів у хворих групи контролю здебільшого досягнуто не було.

При дослідженні ротової рідини після здійснених нами заходів встановлені подібні закономірності. Так, рівень заліза і цинку у всіх хворих основної групи продовжував підвищуватися і через 6 місяців, а через 12 – досягнув показника здорових (табл. 6.33). Вміст міді і марганцю у віддалені терміни спостереження був близьким до такого відразу після лікування. У групі порівняння лише за показниками цинку була виявлена подібна закономірність. На відміну від даних у крові, у ротовій рідині хворих контрольної групи

порівняно з основною регуляція кількості МЕ відбувалася достовірно гірше за всіма показниками у всі терміни (p_3 і p_4 – від $<0,05$ до $<0,001$). Отримані результати наводять на думку про особливо сприятливий вплив розробленого нами лікувального комплексу на показники рівня МЕ у ротовій рідині хворих.

Порівнянням віддалених результатів терапії у хворих на ГП обох досліджуваних груп залежно від перебігу встановлено: в основній групі за загостреного перебігу вміст марганцю утримувався на вищому рівні, ніж за хронічного (табл. 6.34). Віддалені результати у хворих I і II груп за всіма показниками при порівнянні між собою відрізнялися достовірно (p_1 і p_2 від $<0,05$ до $<0,001$).

Дані про кількість МЕ в ротовій рідині хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня відображені в таблиці 6.35 і свідчать, що рівень заліза в основній групі завдяки терапії різко зростав та ставав вищим, ніж у здорових, в усі терміни спостереження ($p_1 < 0,001$), а в групі контролю збільшення його було недостовірним. Кількість міді в ротовій рідині пацієнтів I групи у віддалені терміни спостереження була близькою до показника здорових, але вірогідно підвищувалася порівняно з даними безпосередньо після лікування ($p_2 < 0,05$). Досягнутий відразу більший від здорових вміст цинку і менший – марганцю утримувався у пацієнтів основної групи впродовж всього часу дослідження, що вказує на особливо сприятливі результати. Кількість цинку і марганцю в контрольній групі через півроку і рік дещо зменшувалася.

При аналізі даних про кількість заліза, виявлену в ротовій рідині при пізніших обстеженнях хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня I групи (табл. 6.36), встановлено, що через півроку даний показник продовжував зростати, фіксуючись на досить високому рівні і через рік ($p_1 < 0,001$). Підвищення вмісту заліза у пацієнтів II групи було значно меншим ($p_1 = 0,01$; $p_1 < 0,05$). У найближчі та віддалені терміни спостереження концентрація міді утримувалася зниженою, а цинку – підвищеною. Кількість вказаних МЕ при лікуванні розробленим нами способом наближалася до показників у здорових і вірогідно відрізнялася від вихідних даних. У групі порівняння через 6 і 12 місяців не вдалося досягнути стійких результатів за цими показниками ($p_1 > 0,05$). Концентрація МЕ марганцю в усі терміни спостереження була значно збільшеною у всіх хворих, проте в I групі вона практично повністю

нормалізувалася ($p_1 < 0,001$), а в II – наближалася до показників здорових ($p_1 \leq 0,005$).

Підвищення рівня заліза в ротовій рідині, зареєстроване відразу після терапії хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня в групі спостереження (табл. 6.37), продовжувалося і через 6, і через 12 місяців ($p_1 < 0,001$). Цей показник порівняно з таким до лікування був достовірно збільшеним і в групі контролю ($p_1 < 0,05$), але значно меншим, ніж при використанні розробленого нами способу. У хворих I групи вірогідно зниженим залишався вміст міді ($p_1 < 0,01$; $p_1 < 0,05$), а в II групі – через 6 і 12 місяців це зниження ставало неістотним ($p_1 > 0,05$). Кількість цинку стала ще більшою, а марганцю залишалася близькою до даних у здорових в основній групі ($p_1 < 0,001$). Менш вираженими ці дані були у групі контролю.

Показники концентрації заліза у ротовій рідині всіх хворих на ГП загостреного перебігу I ступеня, отримані як відразу після лікування, так і через 6 і 12 місяців, були достовірно високими (табл. 6.38). Терапією досягалося значне зниження вмісту міді, проте через півроку і рік він зростав; різниця з вихідними даними у хворих I групи залишалася істотною ($p_1 = 0,001$; $p_1 < 0,01$), а II – не такою вираженою ($p_1 < 0,01$; $p_1 > 0,05$). При пізніших обстеженнях виявлене подальше зростання рівня цинку в обох групах, особливо при застосуванні розробленого нами комплексу. Аналогічні зміни спостерігалися і щодо кількості марганцю у пацієнтів групи спостереження ($p_1 < 0,001$), а в групі порівняння при повторних обстеженнях виявлено зниження вмісту марганцю і показник, досягнутий через 12 місяців, уже не відрізнявся вірогідно від вихідних даних.

У хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня (табл. 6.39) внаслідок лікування розробленим нами способом кількість заліза в ротовій рідині у віддалені терміни продовжувала наростати ($p_1 < 0,001$). Цього не було помічено у пацієнтів групи порівняння, в яких рівень заліза через 6 і 12 місяців поступово знижувався, досягаючи показника, що достовірно не відрізнявся від вихідних даних. Аналогічні, але зворотні зміни спостерігалися і щодо концентрації міді. Вміст цинку, який відразу після лікування різко підвищувався (особливо в I групі), у подальшому продовжував неухильно і вірогідно наростати, більш виражено в основній групі. Подібні закономірності простежувалися і стосовно кількості марганцю в групі спостереження ($p_1 = 0,001$; $p_1 < 0,01$), а в групі порівняння як відразу після лікування, так і через 6 та 12 місяців вона

змінювалася недостовірно.

За всіма вивченими показниками біометалів лікування хворих на ГП II ступеня загостреного перебігу (табл. 6.40) із використанням розробленого нами комплексу було успішним: рівень заліза, міді, цинку і марганцю в усі терміни спостереження достовірно відрізнявся від даних до лікування ($p_1 \leq 0,001$). У хворих групи контролю вірогідні відмінності виявлені лише стосовно кількості заліза і міді.

Отже, комплексне лікування хворих на ГП сприяло значному регулюванню вмісту МЕ у ротовій рідині у найближчі та віддалені терміни. При цьому у пацієнтів основної групи у разі повторних обстежень часто виявлялася стабілізація отриманих результатів або показники ставали ліпшими, ніж відразу після лікування. Зокрема, це стосується рівня біометалів заліза, цинку (особливо при I і II ступені), а також марганцю (особливо у разі початкового і I ступеня). Результати лікування хворих групи контролю були не такими успішними, а поліпшення через 6 і 12 місяців якщо інколи і виявлялося, то було незначним. Це свідчить про те, що комплексне лікування з використанням спіруліни було дієвішим, ніж при застосуванні препарату „Мульти-табс”.

У хворих основної групи через 6 місяців число сильних достовірних кореляцій, отримане після лікування (зменшене із 29 до 10), залишалось таким же, лише дещо змінилося їх структура. Через 12 місяців кількість вірогідних кореляційних зв'язків зростала: до 14 (6 прямих і 8 зворотних), проте залишалася значно меншою, ніж була до терапії, що підтверджувало результативність нашого лікування у віддалених термінах.

Висновок. Завершуючи аналіз змін вмісту мінералів у крові та ротовій рідині хворих, які спостерігалися через 6 і 12 місяців після терапії ГП, можемо констатувати, що в більшості випадків у пацієнтів I групи (на відміну від II) була досягнута тривала нормалізація МЕ складу цих біологічних рідин, яка підтверджувалася даними кореляційного аналізу: число виявлених до лікування 29 сильних достовірних взаємозв'язків зменшувалося відразу і через 6 місяців до 10, а через 12 місяців їх кількість збільшилася до 14, залишаючись все ж значно меншою, ніж до терапії.

Отримані результати дозволяють дійти висновку, що використання мікродорестового препарату „Спіруліна” для місцевого і загального лікування ГП сприяє стійкій стабілізації МЕ гомеостазу крові і ротової рідини хворих (що впливає і на

стабілізацію патологічного процесу в пародонті) та досягненню стійкої ремісії.

6.3.2. Активність металоферментів і металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на ГП через 6 і 12 місяців після комплексної терапії.

Комплексне лікування хворих на ГП сприяло регуляції активності ферментів. Дані про те, як утримувалися досягнуті результати впродовж року після терапії, наведені в цьому підрозділі. Так, через 6 місяців активність каталази у хворих групи спостереження продовжувала підвищуватися, а активність ЛДГ – знижуватися, тобто змінювалася ще краще, ніж відразу після лікування (табл. 6.41). Отримані через 12 місяців дані були дещо гіршими, проте близькими до таких відразу після терапії. Натомість активність ЛФ знижувалася, а КФ підвищувалася. При цьому достовірної різниці з отриманими відразу даними не виявлено. За показниками активності металоферментів результати лікування хворих групи контролю через 6 місяців були достовірно гіршими ($p_3 < 0,05$).

Аналізуючи наведені в таблиці 6.42 результати досліджень, бачимо, що терапія всіх хворих була здебільшого успішною при наявності хронічного перебігу ГП, лише активність каталази частіше була більшою у разі загострення патологічного процесу. Між показниками, отриманими у віддалені терміни обстеження, у хворих на ГП хронічного і загостреного перебігу достовірна різниця спостерігалася лише щодо активності КФ: через півроку вона була вищою у хворих основної ($p < 0,05$) і контрольної ($p = 0,001$) груп, а через рік – у контрольної групи у разі загостреного перебігу ГП ($p < 0,005$). Отже, перебіг захворювання мало впливав на величину активності більшості ферментів у віддалені терміни спостереження.

Про вплив глибини ураження на ці показники свідчать дані табл. 6.43 – 6.48. Так, у хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня (табл. 6.43) активність каталази в основній групі зберігалася на рівні показника здорових півроку, через рік – знижувалася, а різниця з даними до лікування ставала недостовірною. У групі контролю при повторних обстеженнях встановлене невірогідне підвищення її активності. У пацієнтів I групи спостерігалися подібні, але зворотні зміни насиченості ТФ залізом, а в II – досягнутий відразу після лікування показник зберігався впродовж 6 місяців ($p_1 = 0,05$),

значно зменшуючись через рік ($p_1 > 0,05$). Близьким до даних у здорових був рівень активності ЦП у хворих обох груп упродовж року. Завдяки терапії хворих на ГП хронічного перебігу початкового ступеня відразу наставало лише деяке послаблення активності ЛДГ ($p_1 > 0,05$), а через 6 місяців у всіх пацієнтів цей показник продовжував спадати, досягаючи рівня здорових ($p_1 < 0,01$ – в основній групі; $p_1 < 0,05$ – в групі контролю). Підвищення активності ЛДГ через 12 місяців призводило до того, що різниця з вихідними даними в обох групах була недостовірною. У пацієнтів групи спостереження активність ЛФ через 6 місяців істотно відрізнялася від такої до лікування ($p_1 < 0,05$) і відповідала даним у здорових, а через 12 – була близькою до них, проте різниця з вихідними показниками була недостовірною. У групі порівняння підвищення активності ЛФ через 6 і 12 місяців було несуттєвим ($p_1 > 0,05$). Зниження активності КФ у хворих групи спостереження було достовірним відразу і через 6 місяців після наших втручань, а в групі порівняння – лише відразу.

Дуже схожі зміни активності ферментів спостерігалися й у хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня (табл. 6.44). Більшість цих показників у віддалені терміни спостереження в I групі змінювалися достовірно (лише показники ТФ і ЦП через рік мали невірогідну різницю з вихідними даними). Активність ензимів каталази, ЦП і насиченість ТФ залізом у хворих II групи змінювалася здебільшого несуттєво. Активність ЛДГ була достовірно зниженою впродовж року в I групі і півроку – в II. При цьому у всіх хворих найбільші зміни спостерігалися через 6 місяців. Активність ЛФ в обох групах змінювалася практично так само, як за хронічного: утримувалася на вірогідно високому рівні півроку в I групі і несуттєвому протягом року – в II ($p_1 > 0,05$). Достовірне зниження активності КФ у хворих основної групи спостерігалось перших півроку ($p_1 < 0,05$), а в групі контролю – не виявлялося у разі жодного обстеження ($p_1 > 0,05$).

Комплексна терапія хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня основної групи сприяла стійкому і вірогідному поліпшенню активності ферментів каталази і ЦП півроку, а показники насиченості ТФ залізом регулювалися впродовж року (табл. 6.45). Достовірно змінені дані активності вказаних ферментів зафіксовані нами у хворих контрольної групи лише стосовно каталази через рік. Значне зниження активності ЛДГ,

досягнуте відразу після терапії в I групі, зберігалось 6 місяців ($p_1 < 0,05$), а в II воно було несуттєвим ($p_1 > 0,05$). Зростання активності ЛФ хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня як в основній, так і в контрольній групі у віддалених термінах спостереження були дуже схожими до таких за ГП початкового ступеня. Комплексне лікування пацієнтів I групи сприяло вірогідному зниженню активності КФ і через 6, і через 12 місяців. У той же час у II групі не вдалося утримати активність КФ на суттєво зниженому рівні тривалий термін ($p_1 > 0,05$).

У хворих на ГП I ступеня загостреного перебігу (табл. 6.46) зміни показників металоферментів у групі спостереження при повторних обстеженнях були такими: активність каталази, а також насиченість ТФ залізом утримувалися на рівні, близькому до показника, зафіксованого відразу після терапії, протягом 12 місяців, а активність ЦП – упродовж 6 місяців. Активність цих ензимів у хворих групи спостереження регулювалася недостатньо, і зміни її у віддалених термінах були невірогідними. Дієвість комплексної терапії проявлялася в основній групі тривалим зниженням активності ЛДГ (особливо через 6 місяців; $p_1 < 0,01$), а в групі контролю вплив лікування був коротшим – лише півроку ($p_1 < 0,05$). Через 6 місяців активність ЛФ підвищувалася і досягала показника здорових. В основній групі деяке зниження її через рік не завадило зберегти достовірну різницю із вихідними даними. При повторних обстеженнях пацієнтів контрольної групи активність ЛФ була збільшеною, проте невірогідно. У групі спостереження встановлене стійке зниження активності КФ, яке зберігалось впродовж року ($p_1 < 0,05$). У групі порівняння активність цього ензиму достовірно знижувалася лише відразу після лікування, а в подальшому відбувалося підвищення її й отримані дані вже вірогідно не відрізнялися від вихідних.

Досягнуте завдяки терапії збільшення активності каталази у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня (табл. 6.47) в основній групі було суттєвим ($p_1 < 0,05$), проте через півроку цей показник ще більше зростає, зрівнюючись із даними здорових ($p_1 < 0,01$), а через рік – дещо спадає ($p_1 < 0,05$). Підвищення насиченості ТФ залізом утримувалося впродовж року, зниження активності ЦП – півроку. У хворих групи контролю збільшена активність каталази визначалася впродовж півроку, а зростання насиченості ТФ залізом, як і зниження активності ЦП, було недостовірним в усі терміни

спостереження. Вплив лікування на активність ЛДГ у пацієнтів групи спостереження був пролонгованим, що засвідчило подальше зниження її через півроку ($p_1 < 0,05$), але через рік активність вказаного ферменту підвищувалася, а достовірність різниці з вихідними даними зменшувалася ($p_1 > 0,05$). У хворих групи порівняння при всіх обстеженнях співставленням даних до і після лікування не виявлено значних відмінностей активності ЛДГ ($p_1 > 0,05$). У пацієнтів основної групи зміни активності ЛФ та КФ через 6 і 12 місяців порівняно з показниками до лікування були недостовірними. Підвищення активності ЛФ у хворих групи контролю було неістотним при всіх дослідженнях ($p_1 > 0,05$), а зменшення рівня активності КФ – достовірним лише відразу після лікування.

Терапія розробленим нами способом мала особливий успіх у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня: активність всіх вивчених нами ферментів вірогідно регулювалася як відразу після втручання, так і через півроку і рік (табл. 6.48). У пацієнтів групи порівняння зміни активності металоферментів при повторних обстеженнях були подібними до таких у хворих на ГП II ступеня хронічного перебігу, тобто у переважній більшості несуттєвими ($p_1 > 0,05$). При цьому зовсім не вдалося врегулювати активність ЛФ, а активність КФ істотно знижувалася лише відразу після лікування ($p_1 < 0,01$).

Аналізуючи отримані дані, необхідно зазначити, що активність металоензимів, яка у хворих на ГП була зміненою, відразу після терапії регулювалася практично у всіх пацієнтів основної групи. Комплексне лікування з використанням спіруліни сприяло утримуванню досягнутого результату у віддалених термінах спостереження за показниками каталази, ТФ, ЦП, ЛДГ, ЛФ і КФ у всіх пацієнтів півроку, а у частини – рік. Найтривалішу дію лікування мало у разі ГП I (за обох варіантів перебігу) і II (у разі загострення) ступеня: достовірно послаблена активність КФ зберігалася протягом року.

Це підтверджується даними кореляційного аналізу: через 6 місяців після лікування спостерігався 1 сильний негативний достовірний взаємозв'язок: показника активності ЦП із насиченістю ТФ залізом ($r > -0,94$), і 3 позитивні кореляції: даних активності ЦП із ЛДГ ($r > 0,89$); активності КФ із активністю каталази і ЦП ($r > 0,89$; $r > 0,83$). Через 12 місяців виявлено 3 сильних прямих взаємозв'язки: активності ЛФ із активністю ТФ і каталази ($r > 0,83$; $r > 0,94$); КФ – із ЛДГ ($r > 0,83$) та 4 зворотних – активності КФ із ТФ, а

також ЦП і ЛФ із ЦП і ЛДГ (всі – $r > 0,83$) порівняно з 13 до лікування.

Успішність терапії хворих групи порівняння була значно меншою: вірогідні зміни зрідка виявлялися лише півроку (зокрема, це стосується показників активності ЦП за ГП II ступеня; ТФ – за ГП хронічного перебігу початкового ступеня і ЛДГ у разі ГП початкового та частково I ступеня).

Порівнюючи дані, отримані завдяки лікуванню розробленим нами комплексом із використанням спіруліни, з такими після застосування препарату „Мульти-табс”, стверджуємо, що дієвість нашого способу була набагато вищою. У більшості пацієнтів основної групи врегульовувалася активність досліджуваних ферментів сироватки крові в усі терміни спостереження. Натомість у хворих групи контролю не вдалося досягнути вагомих і стійких позитивних змін.

Висновок. Отже, препарат „Спіруліна”, який є вітамінно-мікроелементним комплексом із природними антиоксидантними властивостями, спричиняє стійкий лікувальний ефект, який проявляється нормалізацією активності металоферментів-антиоксидантів як відразу після застосування, так і утриманням досягнутих результатів упродовж року. Крім того, досягнуте врегулювання показників активності металозалежних ферментів ЛДГ, ЛФ і КФ, які відповідають за різні види обміну, утримувалося від півроку до року. Отримані дані підтверджуються зменшенням кількості сильних достовірних взаємозв'язків між показниками активності сироваткових ферментів до 2 відразу, до 4 – через 6 місяців і до 7 через 12 місяців порівняно із 13 кореляціями до лікування. Одержані результати вказують на те, що спіруліна, поліпшуючи гомеостаз, забезпечує тривалий ефект нашого лікування і досягнення стійкої ремісії ГП. Це дає нам підставу рекомендувати запропонований спосіб терапії до широкого впровадження в практику з метою стійкого відновлення антиоксидантної системи і ферментного обміну.

6.3.3. Стан прооксидантної системи у хворих на ГП через 6 і 12 місяців після комплексного лікування.

Корекція прооксидантно/антиоксидантного стану організму є одним із важливих чинників дії комплексної терапії хворих на ГП. Для успішності лікування має значення

довготривалість впливу застосованого медикаментозного комплексу на зниження показників ДК і ТБК-активних продуктів, що свідчить про стійку регуляцію вільнорадикального окиснення.

Отримані нами результати досліджень вказують, що у хворих обох груп через 6 і 12 місяців після лікування підвищувалися показники ПОЛ у сироватці крові, проте незначно (крім кількості ТБК-активних продуктів через рік), особливо у групі спостереження (табл. 6.49). Якщо за вмістом ДК у випадку ГП різного перебігу спостерігалася деяка недостовірною різниця, то за рівнем ТБК-активних продуктів перебіг хвороби не мав значення (табл. 6.50).

Утримання досягнутого результату у найближчі і віддалені терміни залежало від ступеня розвитку ГП. Вплив лікування на показники ПОЛ при ГП хронічного перебігу початкового ступеня був значним (табл. 6.51). Так, у хворих основної групи рівень ДК у сироватці крові знижувався як відразу, так і у віддалені терміни ($p_1 < 0,05$). У контрольній групі зменшення вмісту ДК було не таким вираженим, проте також достовірним. Завдяки нашим діям через 6 і 12 місяців кількість ТБК-активних продуктів хоч і збільшувалася, проте залишалася істотно зниженою у I групі ($p_1 \leq 0,05$) і невірогідно меншою – в II. При цьому вказаний показник при всіх обстеженнях був нижчим, ніж у здорових. У хворих на ГП загостреного перебігу початкового ступеня при застосуванні запропонованого нами способу, як і у разі хронічного перебігу, концентрація ДК була достовірно зменшеною в усі терміни спостереження, а в контрольній групі – лише перші півроку. Подібні закономірності виявлені нами і стосовно вмісту ТБК-активних продуктів, лише рівень відмінностей в основній групі був ще вищим, а отримані показники – меншими, ніж у здорових.

Із великим ступенем вірогідності ($p_1 < 0,01$) утримувався на низькому рівні показник ДК у хворих на ГП хронічного перебігу I ступеня в групі спостереження і на дещо вищому, проте достовірно зменшеному ($p_1 < 0,05$) – в групі порівняння (табл. 6.52). Незначне зростання зниженого внаслідок терапії вмісту ТБК-активних продуктів через 6 і 12 місяців було несуттєвим, а порівняно з вихідними даними він залишався вірогідно меншим і в основній ($p_1 = 0,001$; $p_1 < 0,01$), і в контрольній ($p_1 < 0,01$; $p_1 < 0,05$) групі. Цей показник утримувався на рівні, близькому до даних у здорових, цілий рік. У

разі ГП загостреного перебігу I ступеня деяке підвищення рівня ДК (більше в II групі) при пізніших спостереженнях було несуттєвим у всіх хворих, а різниця з вихідними даними – достовірною ($p_1 < 0,05$). Показники ТБК-активних продуктів, отримані внаслідок лікування через 6 і 12 місяців у хворих основної групи, були дуже близькими до таких за хронічного перебігу недуги ($p_1 = 0,01$; $p_1 < 0,05$). А в контрольній групі (на відміну від даних за хронічного перебігу) зниження кількості ТБК-активних продуктів було нестійким: показники, встановлені при повторних обстеженнях, відрізнялися від вихідних невірогідно.

Усі закономірності щодо змін показника ДК у сироватці крові хворих, виявлені нами у разі ГП загостреного перебігу I ступеня, зберігалися в усіх пацієнтів і за ГП хронічного перебігу II ступеня (табл. 6.53). Під дією комплексної терапії зниження кількості ТБК-активних продуктів було значним при першому і наступних дослідженнях у всіх хворих, але більш вірогідним ($p_1 < 0,01$) – у пацієнтів основної групи (в контрольній – $p_1 < 0,05$). Упродовж півроку отриманий показник у I групі був близьким до такого у здорових. Запропонований нами спосіб медикаментозної корекції мав значний позитивний вплив на вміст ДК у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня основної групи, який залишався суттєво зниженим ($p_1 < 0,05$) у віддалених термінах спостереження. Пізніші дослідження рівня ДК у хворих контрольної групи показали істотні відмінності його з даними до лікування ($p_1 > 0,05$). Терапія справляла позитивну дію і на вміст ТБК-активних продуктів, при цьому зниження їх рівня у хворих групи спостереження було вагомим ($p_1 < 0,05$) в усі терміни обстеження (і близьким до даних у здорових протягом 6 місяців), а в групі порівняння – лише відразу після лікування.

Таким чином, лікування хворих на ГП із використанням мікроводорості „Спіруліна” сприяло достовірному зменшенню кількості вторинних продуктів ПОЛ – ДК і ТБК-активних продуктів у всіх пацієнтів упродовж року. Особливо виражене пригнічення ПОЛ спостерігалось при ГП I ступеня незалежно від перебігу, а за показником рівня ТБК-активних продуктів – і у хворих на ГП хронічного перебігу II ступеня. Застосування іншого способу терапії також сприяло зменшенню показників ПОЛ. Зіставленням даних II групи до і після лікування встановлено, що вміст ДК за ГП хронічного перебігу початкового ступеня був достовірно зниженим упродовж 6 місяців,

а у випадку загостреного перебігу II ступеня – лише відразу. За вмістом ТБК-активних продуктів вірогідні зміни встановлені лише у хворих на ГП загостреного перебігу I і II ступеня відразу після лікування, а у разі початкового ступеня – в перші півроку. Результати дослідження вказують на те, що використання у комплексному лікуванні „Мульти-табсу” сприяло зменшенню показників ПОЛ, проте не завжди суттєво.

Висновок. Отримані результати, що свідчать про тривалішу дію комплексного лікування із застосуванням спіруліни, підтверджують встановлену нами у попередніх дослідженнях виражену антиоксидантну дію спіруліни, вплив якої на організм хворих був пролонгованим. У зв'язку з цим розроблений нами спосіб лікування можна рекомендувати для лікування ГП із метою тривалої регуляції вільнорадикального окиснення.

Висновки до розділу. Комплексне лікування хворих на ГП із використанням препарату „Спіруліна” було успішним, що підтверджується тривалим поліпшенням клінічного стану пародонта або досягненням стійкої ремісії у більшості пацієнтів. Частота рецидивів через 6 місяців склала 2,69%, через 12 – 3,59%, а через 24 – 8,07% у хворих основної групи та 11,11%, 13,89% і 21,30% – у групі контролю. Більшість пародонтальних індексів та проб через півроку, один і два роки після лікування незначно зростали, проте різниця їх із вихідними даними залишалася вірогідною. Пролонгована дія терапії проявлялася тим, що зменшення глибини ясенних кишень і ПК продовжувалося 6 місяців. Через 12 і 24 місяці ці показники незначно погіршувалися, проте залишалися достовірно нижчими, ніж були до лікування. При цьому віддалені результати терапії за числовими даними були суттєвішими у хворих основної групи, успіх лікування якої засвідчила зменшена кількість сильних достовірних взаємозв'язків між клінічними показниками – до 18 через 6 місяців і 17 – через 12 місяців (порівняно з 21 кореляцією відразу після лікування).

Істотні зміни функціональної активності клітин засвідчили суттєві порушення всіх п'яти вивчених цитогенетичних показників, які регулювалися за допомогою розробленого нами комплексу в усі терміни спостереження. Поліпшений відразу після лікування функціональний стан геному утримувався впродовж року у більшості пацієнтів основної групи (особливо у разі ГП I і II ступеня розвитку). Під впливом терапії

з використанням спіруліни у чоловіків найвідчутніші зміни каріограм простежувалися за індексами IX, CX, МЗЯ та інтегральним показником ФСГ (при всіх ступенях важкості хвороби), а також EX (у разі ГП I і II ступеня розвитку). У жінок порушення синтетичних процесів, відображених у показниках EX, IX, III та CX, за ГП початкового ступеня було незначним і лікування не мало відчутного впливу, а у хворих на ГП I і II ступеня дія комплексної терапії проявлялася як відразу, так і у віддалені терміни здебільшого достовірними позитивними змінами всіх п'яти індексів (особливо через півроку). Найбільш вираженими ознаками порушень спадкових характеристик букальних епітеліоцитів при ГП усіх ступенів розвитку було зниження вмісту CX і значне збільшення кількості МЗЯ, а лікування впливало на ці показники особливо сприятливо, бо через 6 і 12 місяців вони часто покращувалися (зокрема, за ГП I ступеня).

Із 14 кореляційних взаємозв'язків, встановлених нами між індексами ФСГ до терапії, відразу після здійснених нами заходів залишилося 3, через півроку – 6, а через 12 місяців – 8, що вказує на досить стійкі результати лікування пацієнтів основної групи. Цитогенетичні показники групи контролю, отримані після лікування, були схожими, проте через 6 і 12 місяців часто погіршувалися (особливо індекси CX та МЗЯ).

Комплексна терапія хворих на ГП сприяла значній корекції біохімічних порушень. Це простежувалося за багатьма показниками, зокрема за змінами МЕ обміну у крові і ротовій рідині, який у хворих I групи завдяки лікуванню розробленим нами комплексом відновлювався особливо успішно. Через півроку і рік показники вмісту біометалів заліза, міді, цинку і марганцю або утримувалися на досягнутому відразу після комплексної терапії рівні, або й покращувалися як у цільній крові, так і в ротовій рідині (особливо вміст заліза, цинку і марганцю). Це вказує на досягнення стійкої стабілізації МЕ гомеостазу і підтверджується значно зменшеним числом достовірних сильних взаємозв'язків між його маркерами: відразу і через 6 місяців їх стало 10, а через 12 місяців – 14 (порівняно із 29 кореляціями, встановленими до лікування). У пацієнтів II групи віддалені результати лікування за показниками вмісту мінералів в обох біологічних рідинах були не такими успішними: якщо інколи виявлялося поліпшення деяких із них через 6 і 12 місяців, то воно було несуттєвим.

Під впливом здійснених нами заходів наставала регуляція активності

металоферментів у сироватці крові хворих. Виявлені позитивні зміни активності ензимів каталази, ТФ і ЦП утримувалися у всіх пацієнтів групи спостереження півроку, а у частини – рік, що вказувало на значне і стійке відновлення металоферментного обміну та посилення антиоксидантного захисту. Нормалізація активності металозалежних ферментів ЛДГ, ЛФ і КФ, досягнута відразу після терапії, утримувалася у більшості пацієнтів при застосуванні розробленого нами комплексу 12 місяців, а у частини – 6. Ці результати засвідчують стійке відновлення ферментного гомеостазу і підтверджуються за допомогою кореляційного аналізу, дані якого свідчать: кількість достовірних сильних взаємозв'язків між показниками активності металоферментів і металозалежних ферментів була зменшеною у всі терміни спостережень: відразу – до 2, через півроку – до 2, а через рік – до 4, порівняно із 13 до лікування. У хворих групи порівняння успішність лікування була набагато меншою: достовірні зміни активності вивчених ферментів зрідка виявлялися лише півроку.

Завдяки комплексній терапії у хворих на ГП знижувалися процеси пероксидації: достовірно зменшувалися показники ДК і ТБК-активних продуктів. Цей процес тривав у більшості осіб основної групи рік, а у частини пацієнтів групи контролю – лише протягом півроку. Отже, комплексне лікування із застосуванням спіруліни призвело до вірогідно ефективнішого зниження процесів ПОЛ (порівняно з даними групи контролю) та досягненню стійкої і тривалої регуляції вільнорадикального окиснення.

Таким чином, запропонований нами спосіб комплексної терапії ГП із використанням мікрородості „Спіруліна” сприяє поліпшенню клінічного стану пародонта (у багатьох пацієнтів вдалося майже повністю ліквідувати запалення) і досягненню стійкої ремісії за рахунок регулювання трансляційно-транскрипційних процесів в букальних епітеліоцитах хворих, відновлення МЕ гомеостазу у крові та ротовій рідині, нормалізації активності металоферментів і металозалежних ензимів, а також завдяки пригніченню ПОЛ та посиленню антиоксидантного захисту організму відразу після лікування і стійкому утриманню досягнутих результатів за більшістю показників упродовж року.

Матеріали розділу наведено в публікаціях [53, 228, 233, 236, 237].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність вивчення механізмів розвитку захворювань тканин пародонта пояснюється широкою поширеністю патології у всьому світі та в Україні [101, 168, 210, 403], яке у віковій групі 35-44 років по світу складає – 94,3% [379]. В останні роки чітко простежується тенденція до зниження вікового цензу пацієнтів із дистрофічно-запальними недугами пародонта [103, 360]. Прогресування ГП призводить до сенсibilізації організму, дисбалансу обмінних процесів та імунної системи, часткової або повної вторинної адентії, порушення функції жування та, як наслідок, – до психологічної дезадаптації і зниження якості життя. Багато питань стосовно механізмів розвитку і прогресування ГП і пародонтозу залишаються нез'ясованими. Оскільки нині не існує закінченої теорії етіології та патогенезу ГП, то, відповідно, немає єдиної концепції його лікування. Наявні методи і способи лікування ГП не вирішують цієї проблеми вповні, бо часто зводяться до усунення здебільшого деяких чинників і мають симптоматичний характер. У зв'язку з цим пошук нових біологічно активних речовин, здатних вплинути на патогенетичні механізми розвитку ГП, опрацювання нових способів і методик лікування, є одним з основних завдань сучасної пародонтології.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності ранньої діагностики, профілактики і лікування захворювань тканин пародонта шляхом розробки патогенетично обгрунтованого способу терапії ГП на основі вивчення маркерів спадкової схильності до виникнення і розвитку ГП і пародонтозу, метаболічних та імунних механізмів їх реалізації. Для досягнення поставленої мети було обстежено 971 соматично здорового пацієнта, серед яких 793 (81,69%) – хворих на ГП; 69 (7,11%) – хворих на пародонтоз; 108 (11,12%) – здорових.

Захворювання тканин пародонта є мультифакторними [531, 532], а отже, мають різноманітні причини виникнення та механізми розвитку і можуть визначатися багатьма генами [44]. У наукових джерелах обговорюється ембріогенетична теорія розвитку цих хвороб [22, 170]. Одним із напрямків вивчення першопричин пародонтальних недуг є встановлення спадкової схильності до них [310]. Для з'ясування ролі спадкового фактора у розвитку захворювань вивчають наявність асоціацій між ними та їх генетичними

маркерами [44]. У нашому дослідженні з цією метою був здійснений дерматогліфічний метод дослідження у хворих на ГП і пародонтоз.

Встановлення особливостей ДГ сприяє більш глибокому аналізу генетичної природи захворювання і дає змогу визначити інформативний комплекс відхилень у структурі шкірного візерунка для ранньої діагностики [38]. Доведено, що показники ДГ є об'єктивним критерієм оцінки генетичної схильності до різних хвороб [28, 80, 100, 109, 110, 372], що зумовлено формуванням ДГ показників, пов'язаним із диференціацією та морфогенезом інших органів і систем в ембріональному розвитку. У зв'язку з цим ми вперше використали вказаний метод для дослідження генетичної зумовленості виникнення і розвитку ГП і пародонтозу.

Для досягнення цієї мети вивчено 32 найінформативніші ДГ показники за допомогою дискримінантного, кореляційного і факторного математичного аналізу. При використанні дискримінантного аналізу перевірялася належність досліджуваних осіб до своїх виборок (формування виборок здійснювалося на підставі клінічних досліджень). Встановлено, що при зіставленні виборок „здорові – ГП” правильність занесення чоловіків у свої групи склала 96,4% (у здорових) та 92,4% (у хворих на ГП), а у жінок – 100% і 97,4%. Правильність зарахування пацієнтів у свої групи за критеріями „здорові – пародонтоз” у здорових чоловіків відповідала 78,4%, а жінок – 67,4%. У хворих на пародонтоз чоловіків і жінок ці цифри склали відповідно 82,4% та 97,1%. Узгодження клінічних і ДГ даних щодо розподілу пацієнтів за діагнозами свідчить про високу діагностичну надійність ДГ методу, особливо у жінок. Отже, використовуючи дискримінантний аналіз ДГ показників, можна здійснювати доклінічну діагностику ГП і пародонтозу.

Для встановлення найінформативніших взаємозв'язків генетичних і клінічних проявів у хворих на ГП і пародонтоз використано кореляційний аналіз. Досліджували парні коефіцієнти кореляцій кожної із ДГ характеристик у групах здорових, хворих на ГП і пародонтоз різної статі. Сильні і середні кореляційні зв'язки у здорових чоловіків склали 101, у хворих на ГП – 73, а у разі пародонтозу – 108 кореляцій. У жінок їх кількість складала відповідно 100, 81 і 198 кореляцій. Таким чином, наявність такого значного числа сильних і середніх кореляційних зв'язків вказує на великий вплив

спадкового фактора на виникнення і розвиток хвороб пародонта (особливо пародонтозу).

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). Ці результати дозволяють зробити висновок, що пародонтоз дуже тісно пов'язаний із генотипом людини, отже, 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.

Спадкові фактори, які визначають основу внутрішнього середовища, беруть безпосередню участь у формуванні патологічних процесів, виступаючи в ролі етіологічного чинника, або відіграють важливу роль у патогенезі захворювання [44]. Відомо, що багато соматичних захворювань, у розвитку яких більшою чи меншою мірою задіяні спадкові і середовищні фактори, мають безперервні клінічні переходи (клінічний континуум) у межах однієї і тієї ж нозологічної форми. Завдяки цьому для них характерні відмінності в прояві і важкості перебігу залежно від віку, статі, частоти захворюваності в тих чи інших сім'ях (зумовленої генетичною конституцією сім'ї) [44]. ГП також належить до таких хвороб, що, на нашу думку, сприяє таким різноманітним клінічним проявам у межах одного й того ж діагнозу. Що більше переважає у конкретної людини – спадкова схильність чи середовищні фактори (і які в кожному конкретному випадку?), адже саме у зовнішньому середовищі генетичні потенції реалізуються в певний фенотип. Оскільки у розвитку пародонтозу середовищний фактор бере меншу участь, можемо припустити, що цим і пояснюється набагато менша, ніж у разі ГП, варіабільність його клінічної картини.

Для математичного дослідження ДГ показників, яким притаманна індивідуальна мінливість та генетичний поліморфізм, застосовано також факторний аналіз, що дає змогу виявити діагностичні критерії до ГП і пародонтозу, які проявляються у вигляді факторів. Завдяки цьому аналізу з великої кількості ДГ характеристик виділено три головних фактори, у яких міститься приблизно така ж інформація, що й у значно більшому числі вихідних спостережень. Зокрема, сумарний внесок головних факторів у загальну дисперсію вибірки склав 71,22% у здорових чоловіків; 70,34% – у хворих на ГП

і 75,09% – у хворих на пародонтоз, а у жінок відповідно: 75,31%; 67,69% і 69,81%.

Факторизація кореляційних матриць ДГ ознак виявила їх особливості залежно від захворювання (ГП чи пародонтоз) і статі обстежуваних осіб. Отримані результати відрізнялися при порівнянні груп здорових та хворих між собою, а також груп хворих на ГП та пародонтоз. При аналізі сукупності ДГ характеристик чітко простежувався статевий диморфізм у групах з однією нозологією. Завдяки факторному аналізу встановлено найінформативніші ДГ ознаки для людей з інтактним пародонтом та для хворих на ГП і пародонтоз чоловіків і жінок (див. табл. 3.1): 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*. За результатами наших досліджень з'ясовано, що при складанні прогнозу розвитку хвороб пародонта необхідно врахувати не менше шести інформативних ДГ показників.

Отже, статистичні методи дослідження ДГ характеристик хворих на ГП і пародонтоз показали роль спадкового чинника у розвитку цих захворювань. За допомогою дискримінантного аналізу розроблено метод доклінічної діагностики ГП і пародонтозу, який полягає в тому, що на підставі вивчення і математичного аналізу ДГ показників можна діагностувати хвороби пародонта задовго до перших клінічних проявів. Кореляційний аналіз дозволив встановити наявність сильного зв'язку ДГ характеристик із захворюванням на пародонтоз (що доводить основну роль спадкового фактора в етіології та патогенезі пародонтозу) і середнього – у виникненні і розвитку ГП (крім спадкового, певну роль відіграють середовищні чинники). Завдяки факторному аналізу визначено, які саме ДГ показники характерні для людей, схильних до тієї чи іншої патології пародонта. Отримання п'яти і більше ДГ ознак, характерних для вивчених захворювань, дозволяє з високим ступенем достовірності прогнозувати схильність до розвитку ГП чи пародонтозу.

Таким чином, сукупність ДГ показників, яка поєднує комплекс різних генів, може бути своєрідною моделлю образу ГП і пародонтозу. Перспективність наших досліджень щодо доклінічної діагностики ГП і пародонтозу на основі математичного аналізу доводять роботи інших вчених із вивчення ДГ характеристик [342, 443].

Дані наукової літератури щодо встановлення спадкової схильності до захворювань

тканин пародонта за аналізом взаємозв'язків груп крові систем АВ0 і резус із ГП і пародонтозом за цими показниками суперечливі [369, 426, 462], що зумовило наш інтерес до їх вивчення.

Дослідженням величини відносного ризику захворювань тканин пародонта за асоціаціями антигенів груп крові системи АВ0 виявлено, що істотні результати взаємозв'язків отримані для ГП у пацієнтів із групами А порівняно з В (1,5157), а також – А порівняно з АВ (1,6381). Для пародонтозу значний генетичний ризик встановлено в осіб з групою А порівняно з 0 (1,2903).

При вивченні розподілу антигенів груп крові системи АВ0 серед населення м. Івано-Франківська та області встановлено суттєві відмінності між групами обстежених. У здорових і хворих на ГП чоловіків ідентифікувалися всі групи, проте група 0(I) при ГП зустрічалася у 2,06 ($p > 0,05$) рази частіше, а група АВ(IV) – у 2,72 ($p < 0,01$) рази рідше, ніж у здорових. У хворих на пародонтоз групи АВ(IV) не виявлено і за цим показником вони достовірно відрізнялися від здорових ($p < 0,005$), а група 0(I) фіксувалася у 2,07 ($p > 0,05$) рази частіше. Вірогідної різниці між даними хворих на ГП і пародонтоз чоловіків не встановлено.

Жінки з інтактним пародонтом не мали групи АВ(IV), а у разі ГП виявлено всі групи. У хворих на пародонтоз жінок не фіксували групу В(III), що було достовірно відмінним від здорових ($p < 0,005$), а група АВ(IV), якої не було у здорових, ідентифікували у 12,5% осіб ($p < 0,005$). За відсутністю групи В(III) хворі на пародонтоз жінки достовірно відрізнялися від хворих на ГП ($p < 0,05$).

У всіх обстежених встановлено статевий диморфізм, але якщо у здорових суттєва різниця спостерігалася за двома групами – 0(I) і АВ(IV), то у хворих на ГП – за трьома – 0(I); А(II) і АВ(IV), а у разі пародонтозу – за чотирма, особливо за В(III) і АВ(IV). Спільною рисою для всіх обстежених була наявність у здорових, хворих на ГП і пародонтоз статевого диморфізму за групою 0(I). За іншими показниками відмінності між чоловіками і жінками (особливо у разі ГП і пародонтозу) були різними.

Аналіз розподілу антигенів груп крові системи резус виявив, що Rh- зустрічався у хворих на пародонтоз чоловіків у 1,97 рази частіше, ніж у здорових, та у 1,88 рази частіше, ніж у хворих на ГП. У жінок число тих, які мали Rh-, переважало і у разі ГП, і у

разі пародонтозу (у 1,23 і 1,37 разів відповідно). За наявності Rh- статевий диморфізм простежували у здорових (зустрічався у жінок у 1,55 разів частіше) і хворих на ГП (фіксувався у жінок у 1,81 разів більше). За цим показником вказані групи досліджених були близькими і суттєво відрізнялися від хворих на пародонтоз.

Обстеженням пацієнтів за асоціаціями груп крові систем АВ0 і Rh виявлено також багато відмінностей. Зокрема, у здорових чоловіків не зустрічалася асоціація 0 і Rh-, а у хворих на ГП були всі асоціації. За пародонтозу у чоловіків не ідентифіковано асоціацій В і Rh-; АВ і Rh+ та АВ і Rh-. Найістотніші відмінності між здоровими і хворими на ГП чоловіками встановлено за асоціацією АВ і Rh+, яка визначалася при ГП у 2,84 ($p_1 < 0,05$) разів рідше. За пародонтозу у чоловіків суттєву різницю зі здоровими спостерігали за асоціаціями 0 і Rh-, що встановлювали у 13,4% хворих і не виявляли у здорових ($p_1 < 0,05$), та АВ і Rh+, якої не було у хворих ($p_1 < 0,05$). Показники у хворих на ГП і пародонтоз чоловіків відрізнялися між собою за асоціацією 0 і Rh-, яка при пародонтозі зустрічалася у 3,34 ($p_2 < 0,05$) разів частіше.

У здорових жінок не ідентифікувалися дві асоціації – АВ і Rh+ та АВ і Rh-, у хворих на ГП виявлені всі асоціації, а 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 ($p_1 < 0,05$) разів частіше була у хворих; В і Rh+, що зовсім не виявлялася у хворих ($p_1 < 0,05$) і АВ і Rh+, якої не було у здорових ($p_1 < 0,05$). За чотирма асоціаціями значну, проте недостовірну різницю виявлено між жінками, хворими на ГП і пародонтоз.

За показниками асоціацій у всіх груп обстежених встановлено значний статевий диморфізм (див. табл. 3.4). При цьому здорові чоловіки і жінки найбільше відрізнялися між собою за п'ятьма асоціаціями (0 і Rh+; 0 і Rh-; В і Rh-; АВ і Rh+ та АВ і Rh-); хворі на ГП – за трьома (0 і Rh+; А і Rh-; та АВ і Rh+); хворі на пародонтоз – за п'ятьма (0 і Rh+; 0 і Rh-; А і Rh-; В і Rh+ та АВ і Rh+).

Аналіз частоти ідентифікації груп крові системи АВ0 і Rh та їх асоціацій у хворих на ГП різного перебігу показав значні, проте недостовірні відмінності в осіб обох статей.

За всіма наведеними показниками також виявлено гендерні відмінності. На

значний статевий диморфізм за різними генетичними маркерами при хворобах пародонта вказує й інший дослідник [323], який встановив більші значення показників спадковості у представників жіночої статі.

Отже, одержані 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 цими хворобами можуть бути скринінг-тестами для прогнозування ризику їх розвитку і для здійснення первинної профілактики.

Завдяки вивченню ролі генетичних факторів в етіології і патогенезі різних хвороб людини в останні роки з'явилася можливість розвивати попереджувальну (предиктивну) медицину – перший і найбільш ранній етап активної дії на людський організм із метою своєчасної корекції потенційно можливої патології [76, 119, 425]. Розроблені нами і описані вище критерії прогнозу розвитку хвороб пародонта на підставі вивчення ДГ характеристик та розподілу антигенів груп крові системи АВ0 і резус дають змогу здійснювати предиктивну терапію хворих на ГП та пародонтоз, тобто первинну профілактику.

Відомо, що розшифрування механізмів біосинтезу білка на молекулярному рівні дало можливість довести ключову роль ядерного геному в процесах клітинного метаболізму [96, 269]. У зв'язку із цим для з'ясування деяких механізмів патогенезу захворювань тканин пародонта на клітинному рівні ми досліджували ФСГ за показниками каріограм букальних епітеліоцитів в інтерфазі, які характеризують ступінь конденсації хроматину, наявність і структуру ядерця, гетеропікнотичної Х-хромосоми і морфологічно змінених ядер [124, 303, 304].

Нами 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%; $p_1 < 0,001$), ІХ (у 2,08 і 1,54 раза; $p_1 < 0,001$), НІ (у 1,51 і 1,40 раза; $p_1 < 0,001$) та інтегрального показника ФСГ (у 8,57 і 4,88 раза), а також підвищенням вмісту СХ (у 1,84 і 1,88 раза; $p_1 < 0,001$) та МЗЯ (у 2,12; $p_1 < 0,001$ і 1,18; $p_1 > 0,05$ раза) при ГП і пародонтозі відповідно. У жінок спостерігали такі ж закономірності змін ЕХ та ІХ. НІ за ГП суттєво

знижувався (у 1,28 раз; $p_1 < 0,01$), а у разі пародонтозу – підвищувався (у 1,31 раз; $p_1 < 0,05$). Кількість СХ у жінок зменшувалася (у хворих на ГП – у 1,30 раз; $p_1 < 0,001$, а на пародонтоз – у 1,06 раз; $p_1 > 0,05$). Подібну закономірність у разі ГП встановили й інші дослідники [329].

Результати наших досліджень щодо величини показника МЗЯ, який значно збільшувався у всіх хворих на ГП і пародонтоз, збігаються із даними інших вчених. Так, [329, 330] стверджують, що деструктивний хроматин у ядрах хворих на ГП жінок зустрічався в чотири рази частіше, а за нашими даними – в 3,57 ($p_1 < 0,001$) раз. На думку деяких науковців [152], незалежно від статі зі збільшенням ступеня важкості ГП число клітин із МЗЯ достовірно підвищувалося. Це узгоджується з нашими даними, проте зростання кількості патологічних ядер у жінок було значно більшим, ніж у чоловіків. У разі пародонтозу рівень МЗЯ у жінок підвищувався у 1,39 ($p_1 < 0,001$) раз (теж істотно вище, ніж у чоловіків). Отже, за вмістом клітин із патологічними ядрами у чоловіків і жінок та індексом НІ у жінок можна оцінювати порушення метаболізму на клітинному рівні та диференціювати ГП і пародонтоз.

Перебіг ГП не мав суттєвої залежності від структурно-функціональних показників каріограм, однак у хворих обох статей у разі початкового, I і II ступеня більш виражені зміни були за хронічного перебігу, а у разі III – за загостреного. За даними іншими авторів [304], вказані зміни істотніше залежали від перебігу ГП.

Порушення трансляційно-транскрипційних взаємозв'язків зумовлювало наростання важкості ГП: достовірність різниці зі здоровими була здебільшого найвищою (особливо у чоловіків). Відмінність показників каріограм за ГП різного ступеня розвитку при порівнянні їх між собою найчастіше також мала високий ступінь вірогідності. Ці дані узгоджуються з іншими дослідженнями [43, 72, 303, 304, 377].

За показниками ЕХ, ІХ, НІ та МЗЯ, патологічні зміни були схожими в осіб обох статей. Статевий диморфізм проявлявся істотнішим погіршенням ФСГ у жінок, ніж у чоловіків: МЗЯ зростав у чоловіків у 2,12 (за ГП) і 1,18 (за пародонтозу) раз, а в жінок – відповідно у 3,57 і 1,39 раз. Гендерні відмінності встановлювалися також за кількістю СХ: у чоловіків вона 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 хворих на ГП виявлено сильні і достовірні кореляційні зв'язки: 7 позитивних – індекси ЕХ, ІХ, НІ між собою ($r > 0,99$; $p < 0,001$) та із СХ жінок ($r > 0,95$; $p < 0,001$), а також між МЗЯ і СХ чоловіків ($r > 0,91$; $p < 0,005$); 7 негативних – показники ЕХ, ІХ, НІ із МЗЯ ($r > -0,93$; $p < 0,001$) та із СХ чоловіків ($r > -0,95$; $p < 0,001$), а також між МЗЯ і СХ жінок ($r > -0,93$; $p < 0,001$).

Величина пародонтальних індексів (ІГ, РМА, Ш-П, ЧС, ІК та ІР) і глибина ПК у хворих на ГП тісно пов'язана зі структурно-функціональними порушеннями ФСГ і має сильні вірогідні кореляційні зв'язки: негативні – з ЕХ, ІХ, НІ ($r >$ від $-0,74$ до $-0,98$) і СХ жінок ($r >$ від $-0,76$ до $-0,93$) та позитивні – із МЗЯ ($r >$ від $0,79$ до $0,95$) і СХ чоловіків ($r >$ від $0,71$ до $0,93$), загалом – 42.

У всіх хворих на ГП чоловіків інтегральний показник ФСГ також неухильно знижувався. за хронічного і загостреного перебігу: у випадку початкового ступеня – в 3,76 і 2,41; І – у 12,94 і 7,8; ІІ – у 60,38 і 53,96 разів, наближаючись до мінімальних значень у хворих на ГП ІІІ 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 в 4,88 разів. Без урахування статевого хроматину подібні закономірності спостерігалися й у жінок.

Отже, цитологічне дослідження генетичних маркерів ФСГ вказує на структурно-функціональні зміни геному епітеліальних клітин, які відображають порушення синтетичних процесів при хворобах пародонта. Вони зумовлені гетерохроматизацією каріоплазми, дисбалансом експресії регуляторних генів Х-хромосоми, збільшенням числа патологічних ядер. Зміни функціональної активності клітин доводять пригнічення синтезу поліпептидного ланцюга і посттрансляційних етапів формування білка, бо зменшення ядерцевого індексу зумовлює недостатню ампліфікацію генів рибосомної РНК. Оскільки букальні епітеліоцити чутливо реагують на захворювання тканин пародонта, комплексний аналіз п'яти показників каріограми є невід'ємним етапом оцінки ступеня активності метаболізму на клітинному рівні і зворотності змін геному.

Пріоритетність наших досліджень полягає в тому, що поглиблено вивчено ФСГ у хворих на пародонтоз та встановлено, що хоча його зміни були меншими, ніж у разі ГП,

проте найчастіше достовірними. На відміну від даних літератури, де показники ФСГ вивчалися окремими фрагментами, системний підхід до вивчення змін активності транскрипції за ІХ, ЕХ, трансляційного індексу НІ, процесу регуляції експресії генів за СХ, врахування стану каріолеми і каріоплазми за МЗЯ, а також інтегрального показника ФСГ у хворих на ГП дав змогу оцінити структурно-функціональні порушення в інтерфазних клітинах на всіх етапах реалізації спадкової інформації та розробити об'єктивні критерії для діагностики і диференціації хвороб пародонта між собою та для встановлення варіантів перебігу і ступеня розвитку ГП (рис. 1).

Внутрішньоклітинні процеси, які зумовлені структурними і функціональними змінами генетичного апарату клітин, мають суттєвий вплив на динаміку фізіологічних і патологічних процесів в організмі людини. Одні фактори впливають безпосередньо чи опосередковано на функціонування генів, їх ауто- та гетеросинтетичну функцію; дія інших реалізується на епігенетичних рівнях, зумовлюючи зміни активності ферментів або властивостей інших речовин, які беруть участь в процесі життєдіяльності. Однак і в цих випадках реакція на діючий фактор є генетично зумовленою, бо присутність у клітині ферментів та інших речовин залежить від наявності чи активності генів, що їх кодують [330]. Отже, фактори внутрішнього середовища в кінцевому підсумку – результат взаємодії генетичних і середовищних чинників в онтогенезі, тому що рівень гормонів, особливості обміну речовин, імунні реакції визначаються функціонуванням відповідних генів, іншими словами, – генетичною конституцією [44].

Оскільки регуляція життєвих функцій організму перебуває під генним контролем, що, в свою чергу, тісно пов'язано з МЕ гомеостазом [548], то важливими, на нашу думку, були дослідження вмісту окремих біометалів і спряжених з ними ферментних систем у динаміці розвитку ГП і пародонтозу.

При хворобах пародонта нами встановлено суттєві зміни мінерального складу крові та ротової рідини. Вміст кальцію у крові хворих на ГП практично не змінювався, концентрація заліза, цинку і марганцю вірогідно знижувалася відповідно: на 13,87%; 26,76% і 38,25% ($p_1 < 0,001$), а міді – підвищувалася – в 1,16 ($p_1 < 0,001$) рази. Мінеральний склад ротової рідини відрізнявся від такого у здорових ще істотніше. Рівень кальцію у разі ГП був більшим, ніж у здорових, на 19,83% ($p_1 < 0,005$), заліза, цинку і марганцю –

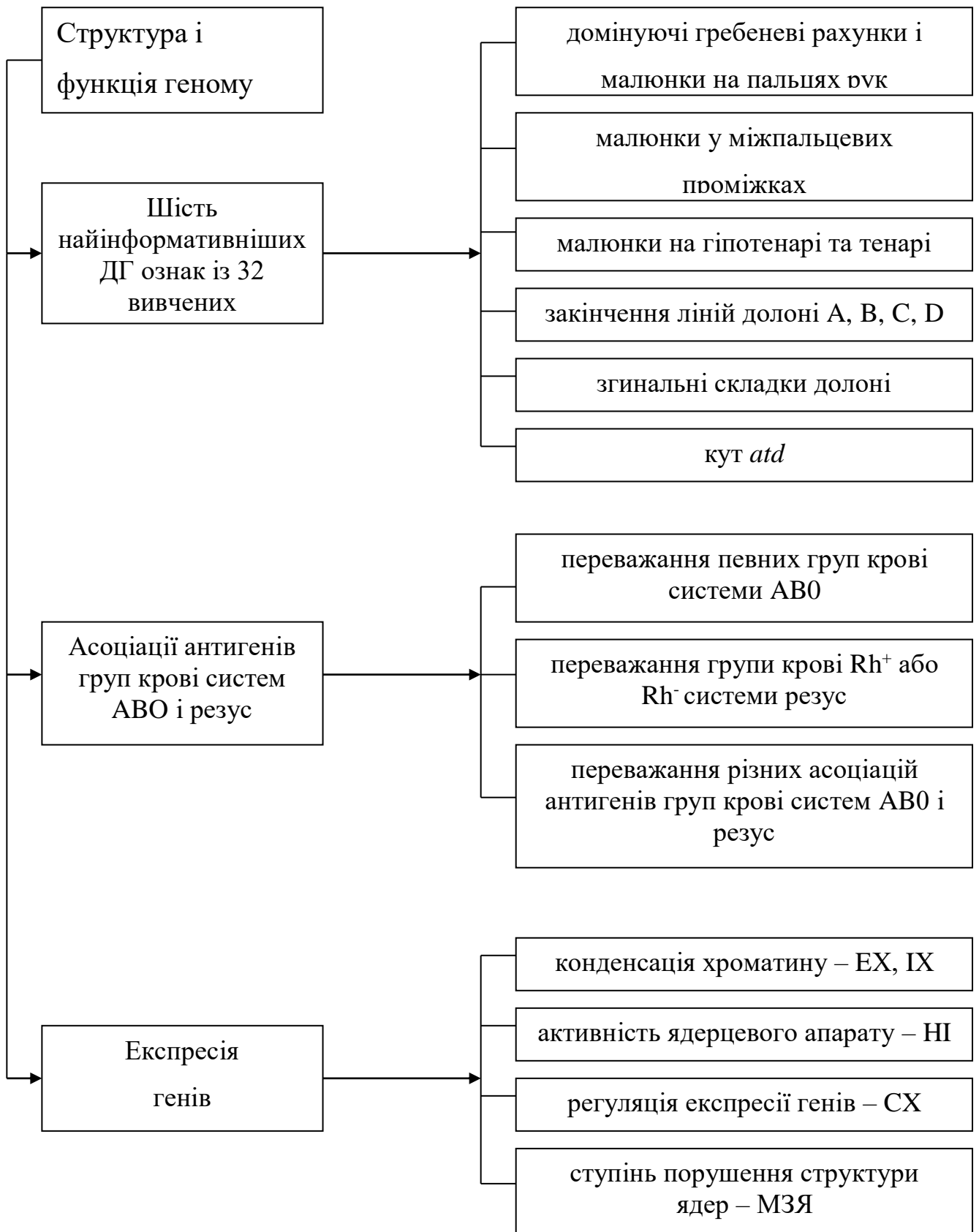


Рис. 1. Схема взаємозв'язків між маркерами генетичної схильності до генералізованого пародонтиту і пародонтозу

меншим відповідно: на 36,94%; 29,21% і 80,04% ($p_1 < 0,001$), а міді – вищим у 1,26 ($p_1 < 0,001$) рази.

Виявлено залежність кількості мінералів у біологічних рідинах хворих від характеру перебігу ГП. Зокрема, рівень кальцію у цільній крові та кальцію і міді в ротовій рідині був достовірно вищим, а заліза – нижчим (лише в ротовій рідині) за загостреного перебігу (p_2 від $< 0,05$ до $< 0,001$). Отже, вказані показники можуть бути діагностичними маркерами загострення патологічного процесу в пародонті. Зміни мінерального складу крові і ротової рідини залежали також від ступеня розвитку ГП: вони поглиблювалися із наростанням важкості захворювання неухильно і частіше послідовно (за виключенням рівня кальцію в крові). Між показниками вмісту кальцію і МЕ в обох біологічних рідинах хворих на ГП виявлено 18 позитивних ($r >$ від 0,83 до 0,99) і 18 негативних ($r >$ від -0,88 до -0,99) сильних достовірних кореляцій.

У хворих на пародонтоз у крові зміни кількості вивчених біометалів були подібними, проте вміст заліза – вірогідно меншим (у 1,07 рази; $p_2 < 0,005$), а міді – достовірно більшим (у 1,28 рази; $p_2 < 0,001$), ніж у разі ГП. У ротовій рідині, як і при ГП, рівень кальцію у разі пародонтозу порівняно зі здоровими підвищувався (на 99,18%; $p_1 < 0,001$), заліза, цинку і марганцю – знижувався (на 102,90%; 66,53% і 142,67%; $p_1 < 0,001$). Проте ці порушення були значно глибшими, зокрема вміст кальцію при пародонтозі був на 66,22% ($p_2 < 0,001$) більшим, а заліза, цинку і марганцю – відповідно на 48,17% ($p_2 < 0,001$); 28,88% ($p_2 = 0,001$) і 34,79% ($p_2 < 0,005$) меншим, ніж при ГП. Але найбільше обидва захворювання відрізнялися за показниками міді: за ГП він зростав у 1,26 ($p_1 < 0,001$) рази, а за пародонтозу – знижувався в 1,66 ($p_1 < 0,001$) рази.

Виявлено, що дисбаланс вмісту біометалів у різних біологічних середовищах пояснює підвищення сприйнятливості тканин пародонта до інфекції, сповільнення репараційної активності, метаболічні і структурні зміни [86]. Підвищення вмісту кальцію в ротовій рідині, як відомо [30, 533], вказує на порушення обміну в кістковій тканині у хворих на ГП. Нашими дослідженнями підтверджені ці дані стосовно ГП і вперше з'ясовано, що не менш істотні, але дещо інші порушення відбуваються з мінеральним обміном у випадку пародонтозу. Виявлені відмінності між цими хворобами можуть використовуватися для їх диференційної діагностики.

Вміст біметалів 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 ($r >$ від -0,73 до -0,98), а прямо – із кількістю кальцію у ротовій рідині та міді у крові і ротовій рідині ($r >$ від 0,76 до 0,97). Показник проби Ш-П негативно корелює із вмістом марганцю у ротовій рідині ($r >$ -0,76). Загалом налічувалося 37 негативних і 18 позитивних сильних вірогідних кореляцій.

Досліджено, що метаболічна роль деяких МЕ тісно пов'язана зі структурою і функцією нуклеїнових кислот, організацією хроматину і функціональною активністю генів. Дія їх проявляється на всіх етапах нуклеїнового обміну і тісно пов'язаного з ним біосинтезу білка [47]. Це особливо стосується вивчених нами МЕ цинку, марганцю, заліза і міді. Отримане значне зниження вмісту цинку при ГП і пародонтозі вказує на серйозні порушення ФСГ, бо вченими встановлено, що його зменшення спричиняє порушення біосинтезу білків і нуклеїнових кислот, у тому числі колагену [32, 495]. Зменшення кількості марганцю, яке спостерігалось у наших хворих, також підтверджує порушення функції генів, адже науковці виявили, що марганець впливає на метаболізм нуклеїнових кислот, прискорює процес транскрипції [258]. Дослідники [26] зазначають, що іони трьохвалентного заліза беруть участь в утворенні зв'язків між ланками ДНК, тому отримане нами різке зниження рівня заліза може свідчити про ці порушення. Вірогідне підвищення кількості міді за ГП, як і достовірне зниження її при пародонтозі, встановлене нами, ймовірно, вказує на зміни активності рибонуклеази і порушення утворення комплексів з білками і нуклеїновими кислотами, на які, за даними науковців [287, 319], впливає мідь, оскільки її позитивна дія спостерігається лише при введенні оптимальних доз [62].

Відомо, що між вмістом нуклеїнових кислот і металів у субклітинних фракціях у нормі існують чіткі кількісні кореляції, які в умовах патології порушуються через зміни в системі, що регулює рівень МЕ у клітині [275]. Про значний зв'язок між генетичними показниками і вмістом біометалів у біологічних рідинах свідчать і отримані нами сильні кореляційні зв'язки між показниками ФСГ і МЕ у хворих на ГП, а саме: тісні позитивні кореляції ЕХ, ІХ, НІ та СХ жінок із вмістом заліза, марганцю і цинку у крові і ротовій рідині ($r >$ від 0,79 до 0,95) та негативні – із рівнем кальцію у ротовій рідині і міді в обох

рідинах ($r >$ від -0,76 до -0,95). Індeksi МЗЯ і СХ чоловіків, навпаки, мають сильні позитивні кореляції із вмістом кальцію у ротовій рідині, кількістю міді у крові і ротовій рідині ($r >$ від 0,71 до 0,90) та негативні – із рівнем заліза, марганцю і цинку в обох біологічних рідинах ($r >$ від -0,79 до -0,93). Всього виявлено 27 прямих і 18 зворотних взаємозв'язків. Результати кореляційного аналізу між мінеральним складом і показниками ФСТГ вказують на наявність у хворих на ГП достовірних взаємозв'язків між різними ланками метаболізму.

МЕ беруть безпосередню участь у ферментативних реакціях організму, тому актуальним є не лише вивчення їх вмісту, а й дослідження активності спряжених з ними металоферментів – каталази, ТФ і ЦП [257, 267, 336]. У сироватці крові хворих на ГП істотно знижувалася активність каталази (в 1,17 раз; $p_1 < 0,001$), насиченість ТФ залізом (на 15,98%; $p_1 < 0,001$) і зростала активність ЦП (у 1,22 раз; $p_1 < 0,001$). На активність більшості металоферментів перебіг ГП не впливав, а зі збільшенням ступеня розвитку хвороби зміни активності ферментів постійно і послідовно поглиблювалися.

У разі пародонтозу активність каталази знижувалася незначно, насиченість ТФ залізом – на 26,45% ($p_1 < 0,001$), а активність ЦП зростала у 1,13 ($p_1 < 0,001$) раз. Виявлена достовірна 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 ($p_2 < 0,05$) раз, що може бути використане для їх диференційної діагностики.

Отже, суттєві порушення активності металоферментів у хворих на ГП і пародонтоз, виявлені нами, вказують на значне виснаження антиоксидантної системи та засвідчують їх участь у патогенетичних механізмах захворювань пародонта.

Відомо, що участь ферментів в обміні речовин визначає специфіку функціонування організму і в нормі, і в умовах виникнення та розвитку патології [95, 96]. Тому для детальнішої оцінки гомеостазу у хворих на ГП і пародонтоз крім металоферментів необхідно вивчати також показники активності ферментів у сироватці крові, які вказують на метаболізм інших біологічно важливих сполук [4]. Із цією метою нами досліджено активність металозалежних ферментів ЛДГ, ЛФ, і КФ. У хворих на ГП активність ЛДГ і КФ зростала в 1,49 і 1,23 ($p_1 < 0,001$) раз, а ЛФ – знижувалася в 1,10 ($p_1 < 0,01$) раз. Динаміка активності ЛДГ і КФ у хворих на ГП загостреного перебігу була

значнішою, ніж у разі хронічного (для ЛДГ різниця склала 10,80%; $p_2 < 0,005$, для КФ – 16,25%; $p_2 < 0,001$), особливо при наростанні ступеня важкості ГП.

За наявності пародонтозу зміни активності ЛДГ і КФ були також вірогідними, але менш вираженими, а різниця показників із ГП – недостовірною.

На нашу думку, підвищення активності ЛДГ може свідчити про активацію в тканинах пародонта в умовах запалення анаеробного типу обміну вуглеводів, продукти якого (зокрема, лактат), за даними низки дослідників [9, 25, 199, 398], викликають порушення мікроциркуляції зі збільшенням проникливості судин пародонта для високомолекулярних речовин. Встановлено, що зростання активності ЛДГ також неминуче призводить до змін кислотно-основної рівноваги, що спричиняє зниження рН внутрішньоклітинного середовища і має безпосередній вплив на активність інших ферментів [35]. Виходячи з цього, можемо зробити висновок: підвищення активності ЛДГ, встановлене нами, вказує на те, що при ГП і пародонтозі формуються передумови до дисбалансу клітинного метаболізму на рівні вуглеводів.

Зменшення активності ЛФ і підвищення активності КФ у сироватці крові хворих засвідчує дисбаланс у метаболізмі кісткової тканини, що, як відомо, відбувається за рахунок порушення формування чи ремоделювання кістки альвеолярного відростка через зниження функціональної активності остеобластів та підвищення активності остеокластів, яке супроводжується посиленням резорбції кісткової тканини пародонта [297, 332, 481]. На нашу думку, ці порушення можуть бути зумовлені значними змінами у кількості міді, оскільки вона позитивно впливає на остеобласти лише в оптимальних дозах, а підвищені дози цього біометалу, як відомо, знижують життєдіяльність остеобластів та пригнічують їх ріст [62]. Зменшення активності ЛФ, отримане нами, можна пояснити також зниженням кількості активаторів цього ферменту – заліза, марганцю, і, особливо, цинку, як локального регулятора функції кісткових клітин [194, 279, 336, 549]. Одночасне значне збільшення активності КФ, особливо при загостренні патологічного процесу в пародонті, вказує на підвищення активності остеокластів, яке супроводжується посиленням резорбції кісткової тканини пародонта, як встановлено вченими [297, 481] і, ймовірно, могло бути спровокованим підвищенням концентрації міді у наших хворих. Все вищенаведене вказує на важливу роль змін активності

фосфатаз в обох біологічних рідинах у патогенезі захворювань тканин пародонта.

Отримані нами результати засвідчують, що зміни активності вивчених ензимів формують комплекс факторів, які зумовлюють порушення внутрішньоклітинного гомеостазу. Це підтверджується тим, що між всіма вивченими нами ензимами – металоферментами і металозалежними ферментами у разі ГП існують сильні і достовірні кореляційні взаємозв'язки: 6 позитивних ($r >$ від 0,79 до 0,99) і 8 негативних ($r >$ від -0,73 до -0,99).

У хворих на ГП показники глибини ПК та пародонтальних індексів (крім Ш-П) мають сильні позитивні достовірні кореляції із активністю ЦП, а показник ЧС, крім того, – із активністю ЛДГ і КФ ($r >$ від 0,79 до 0,95), а негативні – всі – із активністю каталази і ЛФ, а також (крім Ш-П) – із насиченістю ТФ залізом ($r >$ від -0,72 до -0,96). Загалом було 20 позитивних і 8 негативних кореляцій.

Порушення у ферментній системі супроводжувалися змінами показників ФСГ, що підтверджується наявністю 14 сильних вірогідних прямих кореляцій між: активністю каталази, ТФ та ЛФ з індексами ЕХ, ІХ, НІ та СХ жінок; активністю ЦП та МЗЯ і СХ чоловіків ($r >$ від 0,79 до 0,98). 7 негативних взаємозв'язків виявлено між: активністю ЦП і показниками ЕХ, ІХ, НІ та СХ жінок; активністю каталази, ТФ, ЛФ та МЗЯ ($r >$ від -0,76 до -0,98).

При аналізі кореляційних зв'язків між активністю ферментів і кількістю МЕ у хворих на ГП виявлено, що показники активності ферментів каталази, ТФ, ЛФ мають сильні позитивні достовірні зв'язки із вмістом заліза, марганцю і цинку у крові та ротовій рідині та сильні негативні зв'язки – із рівнем кальцію у ротовій рідині, міді у крові та ротовій рідині. Зворотні закономірності встановлені для іншої групи ферментів – ЦП, КФ та ЛДГ. Виявлено сильні позитивні кореляції між активністю цих ферментів та вмістом кальцію у ротовій рідині і міді у крові та ротовій рідині; сильні негативні взаємозв'язки – для кількості заліза, марганцю і цинку у крові і ротовій рідині (за виключенням середнього зв'язку ЛДГ із вмістом марганцю у ротовій рідині). Загалом сильні достовірні взаємозв'язки склали 27 позитивних (і коливалися в межах від $r >$ 0,74 до $>$ 0,99) та 26 негативних (і коливалися в межах від $r >$ -0,72 до $>$ -0,98) кореляцій, що доводить морфофункціональну цілісність організму, єдність будови, функції і біохімічних реакцій.

Зміни активності ферментів сироватки крові супроводжувалися різними порушеннями, зокрема і показників про- та антиоксидантного профілю крові, які є об'єктивними і дуже чутливими маркерами загального стану організму, активності і досконалості функціонування систем регуляції та підтримання стійкого гомеостазу [351]. Про інтенсивність ПОЛ свідчить вміст у субстраті проміжних і вторинних продуктів ПОЛ – ДК і ТБК-активних продуктів. Через свою високу реакційну здатність продукти ліпопероксидації порушують обмін речовин, посилюючи розпад білків, сприяють вивільненню тканинних токсинів [118, 333].

Нами встановлено, що рівень показників ПОЛ у сироватці крові хворих на ГП значно зростає: ДК – у 1,44 ($p_1 < 0,001$), а ТБК – у 1,14 ($p_1 < 0,005$) рази, а між ними наявний сильний прямий достовірний кореляційний взаємозв'язок ($r > 0,95$). Збільшення кількості ДК і ТБК-активних продуктів не залежало від перебігу ГП: за обох варіантів ці показники були ідентичними. Накопичення продукції ПОЛ прогресивно зростало із поглибленням патологічного процесу в пародонті і було найбільшим у разі ГП III ступеня (особливо при загостренні), тобто спостерігався прямий кореляційний зв'язок між цими показниками. Подібні дані отримані й іншими дослідниками [84, 413].

Встановлено, що при ГП у ротовій рідині може підвищуватися рівень вільного заліза, який індукує ПОЛ [24, 25]. Отримане нами зниження кількості загального заліза і в крові, і в ротовій рідині може свідчити про те, що іони цього металу були зв'язані з ТФ та іншими білками [292]. Свою негативну роль в активації досліджених нами груп хворих на ГП ймовірно відіграло різке підвищення вмісту міді, що підтверджують літературні дані [37], а також низький рівень іонів цинку, оскільки за даними [7] він стабілізує ліпідно-білковий комплекс клітинних мембран.

У хворих на пародонтоз зростання продуктів ліпопероксидації було незначним, а вірогідних відмінностей із ГП не виявлено.

Відомо, що накопичення ДК і особливо ТБК-активних продуктів є несприятливим прогностичним критерієм, який може призвести до різних метаболічних порушень вуглеводного, білкового і ліпідного обміну [350], а також ядерного хроматину, який є супрамолекулярним нуклеїново-білково-ліпідним комплексом [95]. У першу чергу

продукти ПОЛ пошкоджують деконденсований, дерепресований хроматин [98], що зумовлює необхідність фармакологічної корекції вільнорадикальних уражень ядерного геному генопротекторами [97, 197]. Нашими дослідженнями підтверджений негативний вплив посилення ПОЛ на показники ФСГ: між вмістом ДК і ТБК-активних продуктів та індексами ЕХ, ІХ, НІ, СХ у жінок наявні 8 сильних достовірних зворотних кореляцій ($r >$ від -0,90 до -0,98), а із показниками МЗЯ і СХ чоловіків – 4 прямих ($r >$ від 0,86 до 0,90)

Підтвердженням активації ПОЛ у хворих на ГП можуть слугувати прямі кореляційні взаємозв'язки між рівнями його продуктів та кількістю макро- і МЕ, а саме: ДК і ТБК-активних продуктів – із вмістом кальцію у ротовій рідині ($r > 0,76$; $r > 0,91$); ДК – із рівнем міді у ротовій рідині ($r > 0,79$); ТБК-активних продуктів – із кількістю міді в обох біологічних рідинах ($r > 0,81$; $r > 0,91$). Сильні непрямі кореляції виявлені між: рівнем ДК і ТБК-активних продуктів та вмістом заліза і марганцю в обох біологічних рідинах ($r >$ від -0,79 до -0,98); кількістю ДК та концентрацією цинку в ротовій рідині, а також рівнем ТБК-активних продуктів і цинку в обох рідинах ($r > -0,81$; $r > -0,95$).

На порушення процесів ВРО при різних патологічних станах вказує і розвиток синдрому ендогенної інтоксикації [91, 281, 385], який вивчали за показниками СМП₂₅₄ (нуклеотидні залишки) і СМП₂₈₀ (пептидні залишки) у сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП. У біологічних рідинах хворих порівняно зі здоровими зростав рівень СМП обох фракцій (у 1,20 – 1,31 раза; $p < 0,001$), при цьому вміст СМП₂₅₄ достовірно корелював із клінічними індексами ($r >$ від 0,85 до 0,87). Зіставленням показників СМП за ГП різного перебігу і різних ступенів розвитку між собою не встановлено суттєвої різниці, що дозволяє стверджувати про розвиток синдрому ендогенної інтоксикації у цих хворих уже на початкових ступенях важкості хвороби. Встановлено, що у сироватці крові вищим був пул СМП₂₈₀ (ймовірно, за рахунок розпаду власних тканин пародонта), а в ротовій рідині – СМП₂₅₄, що, на нашу думку, відбувається за рахунок токсинів, які продукуються пародонтопатогенними мікроорганізмами порожнини рота.

Зростання кількості СМП₂₅₄ та СМП₂₈₀ у сироватці крові і ротовій рідині наших пацієнтів свідчить про участь СМП у патогенезі ГП, бо, як відомо, збільшення рівня СМП в організмі призводить до інтоксикації та порушення метаболічних процесів і тканинної гіпоксії, що додатково сприяє інтенсифікації ліпопероксидації та накопичення

в крові продуктів ПОЛ [16, 333]. Це підтверджується виявленими нами достовірними сильними прямими взаємозв'язками між показниками ПОЛ та ендogenous інтоксикації, а саме: між рівнем ДК і СМП₂₅₄ у сироватці крові і ротовій рідині ($r > 0,75$; $r > 0,80$); між вмістом ТБК-активних продуктів та СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r > 0,82$; $r > 0,82$); між кількістю ТБК-активних продуктів і СМП₂₈₀ у ротовій рідині ($r > 0,78$).

Результати наших досліджень дають підставу рекомендувати використання показників рівня СМП (особливо у ротовій рідині) для ранньої скринінгової діагностики ГП як маркерів синдрому ендogenous інтоксикації, що свідчать про посилення патогенності бактерій у зоні ураження (СМП₂₅₄) та про значну активацію розпаду білків тканин пародонта (СМП₂₈₀). Разом із показниками ДК і ТБК-активних продуктів вони можуть також використовуватися для оцінки контролю ефективності лікування ГП.

Таким чином, істотне зростання показників ДК, ТБК-активних продуктів і СМП у досліджуваних біологічних рідинах хворих на ГП вказує на значні порушення цілісності тканин пародонта. Це засвідчують наявні сильні достовірні взаємозв'язки між клінічними індексами, показниками ПОЛ та ендogenous інтоксикації. Індекси і проби П, РМА, Ш-П, ІК, ІР та глибина ПК позитивно корелюють із вмістом у сироватці ДК ($r >$ від 0,90 до 0,95), ТБК-активних продуктів ($r >$ від 0,83 до 0,95), СМП₂₅₄ у сироватці крові і ротовій рідині ($r >$ від 0,85 до 0,87), а показник ЧС – із рівнем ТБК-активних продуктів ($r > 0,79$) і СМП₂₈₀ у ротовій рідині ($r > 0,93$). Такі зміни можна також пояснити низьким рівнем іонів цинку в крові та ротовій рідині наших хворих, оскільки, за даними [7], цинк стабілізує ліпідно-білковий комплекс клітинних мембран.

Виявлені нами 12 позитивних і 6 негативних сильних взаємозв'язків рівнів СМП із цитогенетичними показниками хворих на ГП (ЕХ, ІХ, НІ та СХ жінок мають непрямі, а МЗЯ і СХ чоловіків – прямі кореляційні зв'язки із кількістю СМП₂₅₄ у сироватці крові і ротовій рідині та СМП₂₈₀ у ротовій рідині) засвідчують вплив ендogenous інтоксикації на порушення в геномі соматичних клітин. Водночас утворення СМП, як встановлено, зумовлено головним чином дезінтеграцією цілісного процесу реалізації генетичної інформації, що завершується синтезом необхідних клітині поліпептидів [388].

Активация процесів ПОЛ при захворюваннях тканин пародонта супроводжувалася напруженням антиоксидантної системи, на що вказували зміни активності

металовмісних антиоксидантних ферментів (зниження активності каталази, насиченості ТФ залізом і підвищення активності ЦП), адже відомо, що підвищення активності ЦП та зниження насиченості ТФ залізом свідчать про дезадаптацію показників антиоксидантного захисту [125, 344]. Збільшення активності ЦП можна розглядати як сприятливий позитивний ефект, який відіграє компенсаторну роль у відповідь на зниження захисної дії антиоксидантів каталази і ТФ та пригнічення антиоксидантної системи. Синтез його при запаленні активується під впливом профлогістичних цитокінів [160]. Отримані нами дані свідчать про значне виснаження антиоксидантної системи в обстежених нами хворих, яка є однією з найважливіших метаболічних систем організму [118]. При цьому недостатність антиоксидантного захисту може бути набутою або генетично зумовленою [130].

Резюмуючи вищевикладене, можна стверджувати, що при хворобах пародонта мають місце суттєві метаболічні зміни, які зумовлюють посилення процесів пероксидації та розвиток синдрому ендогенної інтоксикації (за ГП обох варіантів перебігу і всіх ступенів розвитку), а також послаблення антиоксидантного захисту організму. Це вказує на функціональне напруження адаптаційно-приспосувальних реакцій організму, пов'язаних із загальним підвищенням метаболічних процесів і засвідчує, що вказані порушення лежать в основі патогенетичних механізмів розвитку і прогресування захворювань тканин пародонта.

Важливу роль у розвитку ГП відіграє дисбаланс імунної системи хворих [23, 215, 220, 510, 532], який багато в чому визначає важкість і активність перебігу хвороби та знижує інтенсивність репаративних процесів. Вивченням патогенезу ГП виявлено, що цей патологічний процес супроводжується змінами цитокінового профілю у сироватці крові і ротовій рідині. Встановлено, що у всіх хворих рівень прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12 у сироватці крові достовірно зростає: у 3,24 ($p < 0,001$); 1,79 ($p < 0,005$); 1,46 ($p = 0,01$) рази, а протизапального ІЛ-4 – знижувався у 2,13 ($p < 0,05$) рази.

Надмірна порівняно з оптимальною продукція профлогістичних цитокінів виявлена також у ротовій рідині: ФНП- α – більше на 74,17% ($p < 0,005$); ІФН- γ – на 203,03% ($p < 0,05$), а ІЛ-12 – на 97,36% ($p < 0,005$). Зниження на 28,57% ($p > 0,05$) рівня антифлогістичного ІЛ-4 було не таким значним.

Цікавим є встановлений нами факт, що вміст ФНП- α та ІФН- γ був значно вищим у ротовій рідині, а ІЛ-12 та ІЛ-4 – у сироватці крові.

Дисбаланс у системі цитокінів не залежав від перебігу захворювання, хоча більшість показників (за виключенням кількості ФНП- α у ротовій рідині та ІЛ-4 в обох рідинах) були вищими у разі ГП загостреного перебігу. Це вказує на те, що при загостренні ГП ініціюється механізм так званої імунозапальної активації, який полягає в стимуляції синтезу ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-12 імункомпетентними клітинами.

Зміни цитокінового профілю більше проявлялися при поглибленні патологічного процесу в пародонті, проте вірогідними вони були лише за рівнем сироваткового ІФН- γ та ФНП- α у ротовій рідині у разі ГП хронічного перебігу II-III ступеня (підвищувався порівняно з початковим-I ступенем на 78,34% та 79,57% відповідно; $p_2 < 0,05$), що викликане великим розмахом коливань даних у середині вибірки. Це свідчить про те, що вказані показники можуть бути діагностичними критеріями ступеня розвитку патологічного процесу в пародонті.

Як відомо, високий рівень цитокіна ФНП- α пояснюється підвищеним продукуванням його моноцитами/макрофагами, що, призводить до виникнення як гострого, так і хронічного запалення [410]. Значне зростання кількості ІФН- γ пов'язане з активацією Тх лімфоцитів (особливо Тх₁) і вказує на розвиток при різних недугах тривалого хронічного запалення та порушення клітинного імунітету [410]. Вірогідне збільшення вмісту ІЛ-12 може засвідчувати активацію як В-лімфоцитів, так і моноцитів, і макрофагів, та ініціацію і стимуляцію запальних реакцій за рахунок спрямування Т-хелперних реакцій за першим типом та пригнічення клітин Тх₂-типу [366, 391, 410]. Достовірне зменшення концентрації ІЛ-4 вказує на пригнічення Тх₂-клітин та зниження активності гуморального імунітету [266].

На нашу думку, зростання вмісту ФНП- α , який асоціюють із ГП хронічного перебігу [482], свідчить про значну активацію моноцитів/макрофагів пародонтопатогенними мікроорганізмами, а підвищення концентрації ІФН- γ підтверджує його роль у прогресуванні дистрофічно-запальних процесів у пародонті, дію ІФН- γ в даному випадку як прозапального цитокіна та вказує на активацію Тх₁-лімфоцитів. Достовірне зростання у всіх групах хворих показника рівня ІЛ-12 у ротовій

рідині, на наш погляд, зумовлене збільшенням патогенності мікрофлори порожнини рота при поглибленні патологічного процесу в пародонті і підвищенням місцевої імунної відповіді на її дію. Це пояснюється тим, що, як відомо, ІЛ-12 є регуляторним цитокином (регулює баланс між T_{H1} і T_{H2}) та відіграє важливу роль при захисті макроорганізму від мікроорганізмів [266, 391]. Отже, він може бути маркером місцевих змін. Зниження вмісту антифлогістичного інтерлейкіна ІЛ-4 вказує на виснаження протизапальних механізмів імунної системи та пригнічення гуморального імунітету у хворих на ГП. Отримані дані підтверджують встановлений факт [482], що генетичні фактори значно ослаблюють запальну та імунну реакцію на мікробну інфекцію.

Встановлена синергічна дія вивчених нами прозапальних цитокинів та їх сумісна антагоністична дія відносно протизапального ІЛ-4. Це пояснюється тим, що, як відомо, ФНП є активним тригером продукції ІФН- γ , який у свою чергу, індукує продукцію ФНП [59, 66], чим, ймовірно, і зумовлене паралельне підвищення рівня ІФН- γ і ФНП- α у наших хворих. Одночасне підвищення вмісту ІЛ-12 та ІФН- γ , встановлене нами, можна обґрунтувати тим, що у відповідь на дію мікробних компонентів та їх продуктів або прозапальних цитокинів (зокрема, ІФН- γ) синтезується ІЛ-12. Водночас дослідниками встановлено, що ІЛ-12 також індукує синтез ІФН- γ [331, 366]. Оскільки протизапальний інтерлейкін ІЛ-4 стримує деструктивно-запальний процес у пародонті та зменшує остеопороз [121, 162, 325, 447], достатній виробіток його пригнічує синтез ФНП- α , ІЛ-1 β , ІФН- γ , і навпаки [400]. Отримані нами 10 прямих ($r >$ від 0,80 до 0,99) і 8 зворотних ($r >$ від -0,80 до -0,99) сильних достовірних кореляцій між вивченими цитокинами у хворих на ГП підтверджують вищезазначені дані науковців про чіткі агоністичні та антагоністичні взаємозв'язки між окремими медіаторами в межах цитокинової системи і вказують на їх спільну участь у розвитку запального процесу в пародонті.

Нами виявлено, що для цитокинів характерна значна індивідуальна мінливість, яка проявлялася великим діапазоном коливань їх рівня у середині вибірки в обох біологічних рідинах хворих на ГП. У сироватці крові більшим був розмах коливань у випадку ГП загостреного перебігу початкового і I ступеня, а за хронічного – у разі II і III ступеня. У ротовій рідині за більшістю показників ширший діапазон коливань всіх показників спостерігався у хворих із загостреним перебігом недуги. Отримані дані вказують на те,

що, оцінюючи результати лікування за показниками цитокінів, необхідно враховувати їх зміни не лише у всієї групи загалом, а й у кожного конкретного пацієнта зокрема. На нашу думку, така мінливість може бути пов'язана з тим, що, як відомо, спадкова конституція може багато в чому визначати індивідуальну специфіку клітинної картини будь-яких хвороб, у тому числі, зумовлювати велику індивідуальну різницю в силі імунної відповіді [44]. На значний розмах коливань показників цитокінів при захворюваннях пародонта вказують й інші науковці [394].

Вміст цитокінів має сильні і достовірні взаємозв'язки із клінічними показниками. Зокрема, пародонтальні індекси ІГ, РМА, ІР, ІК та глибина ПК позитивно корелюють із рівнем ІФН- γ у сироватці крові ($r > 0,78$) та ФНП- α у ротовій рідині ($r > 0,78$), а негативно – із кількістю ІФН- γ та ІЛ-4 у ротовій рідині (відповідно $r > -0,87$ і $r > -0,78$). Показник ЧС має прямі кореляції із вмістом ФНП- α у сироватці крові ($r > 0,93$) та ІЛ-12 в обох рідинах ($r > 0,93$; $r > 0,83$) і непряму – із рівнем ІЛ-4 у сироватці крові ($r > -0,93$). Проба Ш-П та кількість ІФН- γ у ротовій рідині пов'язані між собою сильним негативним взаємозв'язком ($r > -0,93$).

Досліджено, що Т-клітинний імунітет залежить від рівня цинку в циркулюючій крові, зниження якого супроводжується зменшенням продукування Т-лімфоцитами цитокінів [258, 334, 530, 546, 552]. Відомо, що підвищений виробіток ІЛ-1 яснами сприяє зниженню тут кількості цинку [517]. Одночасне зростання активності ЦП може, на думку [517], призводити до збільшення в яснах рівня міді, що на фоні дефіциту цинку сприяє проникненню сюди бактерій, посиленню запалення і стимулює продукування більшої кількості ІЛ-1; так виникає патологічне коло. Хоча, саме по собі зростання рівня міді вважається захисною реакцією організму на дію інфекційних агентів [112, 335].

Зважаючи на дискутабельність цього питання, можемо припустити, що зменшення вмісту цинку і підвищення – міді у сироватці крові і ротовій рідині наших хворих на фоні зростання активності ЦП може бути зумовлено подібним механізмом. Оскільки продукування ІЛ-1 та ФНП- α взаємостимулюється [66, 381], то виявлені нами зміни рівня цинку, міді і активності ЦП ймовірно впливали на підвищення продукування не лише ІЛ-1, а й ФНП- α (та пов'язаних з ним ІФН- γ та ІЛ-12). Цей процес відбувався і в зворотному напрямку, бо відомо, що цитокіни, як медіатори міжклітинних взаємодій,

зокрема ФНП, активують гепатоцити до стимуляції білків гострої фази, зокрема і ЦП [266], який в умовах гострофазної відповіді набуває здатності нейтралізувати перекиси, що утворюються в надлишку [40, 160, 467]. Так проявляється антиоксидантна активність ЦП у вогнищі запалення. Одночасно підвищена продукція прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП під час запалення супроводжується зменшення насиченості ТФ залізом [204], що спостерігалось у наших пацієнтів.

Нашими дослідженнями підтверджений взаємозв'язок між порушеннями мінерального обміну та дисбалансом цитокінової продукції у хворих на ГП, зокрема за наявності сильних позитивних кореляцій між: рівнем ІФН- γ і ІЛ-12 в сироватці крові, ФНП- α в обох рідинах та вмістом кальцію у ротовій рідині і міді в обох рідинах ($r >$ від 0,73 до 0,93); кількістю ІЛ-4 у сироватці крові та рівнем заліза, марганцю і цинку в обох рідинах. При цьому сильні негативні кореляції виявлені між: рівнем ІФН- γ і ІЛ-12 у сироватці 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 кореляції коливалися у межах $r > -0,73 - -0,93$

Активність металоферментів у разі ГП також залежала від продукування цитокінів. При цьому показники активності каталази і насиченості ТФ залізом достовірно сильно і негативно корелювали із рівнем ІФН- γ і ІЛ-12 у сироватці 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 із кількістю ІФН- γ , ІЛ-12 у сироватці крові і ФНП- α в обох рідинах, а також негативні – із рівнем ІЛ-4 в обох рідинах. Всі коефіцієнти кореляцій коливалися у межах від $r > 0,78$ до $r > 0,88$.

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

в обох рідинах ($r >$ від $-0,73$ до $-0,93$).

Порушення продукування цитокінів пов'язане із активацією процесів ПОЛ. Про це 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 сироватці крові, а також між ними та ФНП- α в обох рідинах (всі – $r > 0,78$). Обернені сильні кореляції існують між ТБК-активними продуктами і ІФН- γ у ротовій рідині та ІЛ-4 в обох рідинах (всі – $r > -0,78$). Ці результати вказують на роль профлогістичних цитокінів в активації запальних реакцій у пародонті, що зумовлює посилення ПОЛ з одночасним ослабленням антиоксидантної системи.

Вивчення кореляційних залежностей показало, що дисбаланс продукції цитокінів у хворих на ГП корелював із розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, на що вказують сильні позитивні взаємозв'язки: вмісту ІФН- γ у сироватці крові із рівнем СМП₂₅₄ в обох біологічних рідинах ($r > 0,95$; $r > 0,74$) та СМП₂₈₀ у ротовій рідині; кількості ФНП- α у сироватці крові і ротовій рідині та ІЛ-12 у сироватці крові і ротовій рідині із вмістом СМП₂₅₄ в обох біологічних рідинах ($r >$ від $0,74$ до $0,95$). Сильні негативні кореляційні зв'язки спостерігалися між: рівнем ІЛ-4 та СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r >$ від $-0,74$ до $-0,95$), ІФН- γ у ротовій рідині та СМП₂₅₄ в обох рідинах ($r > -0,95$); вмістом ІФН- γ у сироватці крові, ФНП- α у ротовій рідині та СМП₂₈₀ у сироватці крові ($r = -0,80$).

Отже, порушення в системі цитокінової регуляції, встановлені нами у сироватці крові та ротовій рідині за показниками кількості профлогістичних та антифлогістичних цитокінів, що відповідають за різні ланки імунітету, засвідчують наявний у хворих на ГП цитокіновий дисбаланс. На підставі цього можемо підтвердити участь цитокінів у патогенезі захворювань тканин пародонта. Отримані результати вказують на важливе діагностичне значення вмісту цих медіаторів запалення у сироватці крові і ротовій рідині та їх співвідношення у хворих на ГП і доцільність їх вивчення для оцінки характеру імунної відповіді при хворобах пародонта.

Таким чином, порушення мінерального обміну, зміни активності металоферментів і металозалежних ферментів, що відповідають за різні види обміну, посилення пероксидації, зростання синдрому ендогенної інтоксикації, пригнічення антиоксидантного захисту організму і розбалансованість продукції цитокінів,

встановлені нами при захворюваннях тканин пародонта, 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 спричинюють слабкість контролюючої системи гомеостазу [273]. Водночас встановлено, що при запаленні змінюється клітинний фенотип і генетична транскрипційна програма [532]. За останніми даними ці зміни відбуваються ще до розвитку запалення: як тільки образрозпізнавальні рецептори ідентифікують мікроорганізм як чужорідний, вони активуються і передають у клітину сигнал до вивільнення фактів транскрипції з нуклеотидів ДНК, завдяки чому клітина активується і синтезує властивий їй набір цитокінів [274]. Крім того, відомо, що в основі спадкової схильності до хвороб лежить широкий генетичний балансовий поліморфізм популяцій людини за ферментами, структурними і транспортними білками, антигенами [44]. 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).

Широка поширеність захворювань тканин пародонта в осіб усіх вікових груп і недостатньо висока ефективність лікування диктують необхідність пошуку і розробки нових способів терапії із використанням препаратів, які б мали патогенетичну спрямованість і корегували виявлені нами порушення. Отримані нами дані та їх аналіз вказують, що виникнення та перебіг дистрофічно-запального процесу в пародонті пов'язаний із дією місцевих і загальних пошкоджуючих факторів, що і зумовлює необхідність підвищення ефективності комплексного лікування ГП і є однією з актуальних проблем стоматології. При цьому для досягнення стійкої клінічної і післяклінічної ремісії рекомендується застосовувати препарати метаболічної дії [102].

Із метою послаблення дії спадкового чинника та зважаючи на необхідність регуляції розбалансованих метаболічних та імунних процесів на різних рівнях нами розроблений новий спосіб лікування ГП. Після традиційної базової терапії для комплексного лікування пацієнтів, які ввійшли в основну групу (223 особи), ми використовували препарат „Спіруліна”, який призначався всередину (3 рази на день, по

1,0 г, курс – 4 тижні) і використовувався місцево у вигляді гелеподібної пасти, яку аплікували та інстилювали в ПК на 20-25 хвилин (курс лікування – до 6-8 процедур, через 1-2 дні). Вибір препарату зумовлений тим, що це – висушена мікроводорість *Spirulina platensis* – біологічно активний білковий вітамінно-МЕ препарат, який містить ряд біопротекторів системної дії, в тому числі 12 вітамінів і вітаміноподібних речовин, 28 амінокислот (серед них – 8 незамінних), 11 найважливіших макро- та МЕ, 11 ненасичених жирних кислот тощо. Завдяки такому складу спіруліна має різнопланову дію, тому виключається необхідність поліпрагмазії і можливість конкурентної взаємодії між ліками, що призводить до зростання їх токсичності.

Лікування захворювань пародонта потребує поєднаного застосування високоефективних, цілеспрямованих і взаємопотенціюючих медикаментів, що дає змогу одночасно впливати на основні ланки патологічного процесу [126, 192]. Тому разом із препаратом, який здатний нормалізувати обмінні процеси, у композицію для місцевого лікування включені медикаменти, що діють на запальні тканини пародонта, а саме: антимікробний препарат хлоргексидину біглюконат та ентеросорбент „Силлард П”. Хлоргексидин має широкий спектр антибактеріальної активності і низьку токсичність. Ефективно діє на грам-позитивні і грам-негативні бактерії, дріжджові грибки тощо [513]. Кремнеземний ентеросорбент „Силлард П” здатний швидко зв’язувати і виводити з організму токсичні речовини, патогенні мікроорганізми, їх токсини, продукти аутолізу, біологічно активні речовини. Він має біокорегуючі властивості та є матрицею-носієм при створенні комбінованих лікарських засобів. „Силлард П” додає суміші десорбційної, детоксикаційної, протинабрякової і протизапальної дії. Поєднання цих механізмів підвищує лікувальний ефект іммобілізованих на сорбенті препаратів, пролонгуючи дію спіруліни і хлоргексидину.

Гранули спіруліни та сорбент бралися в рівних кількостях і замішувалися на 0,05% розчині хлоргексидину біглюконату до консистенції пасти, тобто здійснювалася їх проста іммобілізація на носій, що є одним із ефективних шляхів лікування [138, 354].

108 пацієнтам групи контролю у комплексній терапії ГП для загального лікування призначався препарат „Мульти-табс”, а для місцевого – застосовували композицію із сорбенту, замішаного на 0,05% розчині хлоргексидину біглюконату.

Ефективність лікування оцінювали за клінічними, цитогенетичними, біохімічними, імуноферментними показниками до і після терапії та через 6, 12 і 24 місяці. За необхідності через 6 місяців проводили підтримуючу терапію.

Аналіз досліджень, здійснених у динаміці лікування, виявив, що включення спіруліни в комплексну терапію хворих на ГП сприяло зменшенню клініко-біохімічних, цитогенетичних та імунологічних проявів захворювання і свідчило про досягнення ремісії або поліпшення клінічного стану пародонта. При цьому у хворих основної групи незадовільні результати виявлялися лише у 2,25% осіб, а у пацієнтів групи порівняння – у 12,04% осіб. Більша ефективність розробленого нами способу лікування проявлялася також меншою кількістю відвідувань. Особливо велика різниця цих даних між групою спостереження і групою порівняння виявлена у разі ГП хронічного перебігу початкового (25,64% ; $p=0,001$) і І (21,69%; $p<0,001$) ступеня.

Позитивні клінічні зміни (зменшення або повне зникнення запалення, а також зменшення глибини ПК) підтверджувалися значним зниженням параклінічних показників – пародонтальних індексів і проб. У хворих основної групи їх зменшення було набагато істотнішим, отримані після лікування дані суттєво відрізнялися від показників у пацієнтів групи контролю (у 1,47 – 2,40 раза), а стан тканин пародонта більше наближався до такого у здорових (особливо за ГП хронічного перебігу).

Зміни спадкових характеристик, які свідчать про порушення синтетичних процесів, а отже і порушення метаболізму на клітинному рівні, є зворотними і корегуються лікуванням, що було підтверджено нашим дослідженням. Особливо це проявлялося у пацієнтів І групи: у чоловіків (за ГП початкового і І ступеня) та жінок (у разі ГП І ступеня) незалежно від перебігу ФСГ ставав ліпшим від такого у людей з інтактним пародонтом, або близьким до них. У чоловіків найвідчутніші зміни каріограм спостерігалися за всіма, крім НІ, індексами. Інтегральний показник ФСГ у них зростав у 2,60 – 24,08 раза в основній групі та у 1,99 – 17,17 раза – у контрольній. У жінок найістотніше відновлювалися показники СХ та МЗЯ. Досягнуті результати часто перевищували дані здорових і підтверджувалися зменшенням кількості сильних достовірних кореляційних взаємозв'язків між цитогенетичними показниками із 14 до 3, а з клінічними індексами – із 42 до 15. Аналогічні показники у пацієнтів групи порівняння

були схожими, проте даних здорових найчастіше досягнути не вдавалося.

Успіх нашого лікування зумовлений тим, що спіруліна, як антиоксидант і генопротектор (завдяки вмісту глютамінової і аспарагінової кислот, гліцину, амінів, ізопреноїдів, поліфенолів, вітамінів-антиоксидантів та макро- і МЕ магнію, цинку, марганцю і селену тощо), на нашу думку, стабілізує ліпиди ядерного хроматину, активує репараційні процеси в ДНК, впливає на процесинг та на посттрансляційні зміни, що забезпечує компенсаторну здатність клітин. Отже, комплексне лікування з використанням спіруліни має молекулярно-генетичні механізми дії, завдяки чому сприяє регуляції метаболізму на клітинному рівні. Наші дослідження підтвердили гіпотезу про регулюючий вплив антиоксидантів на функціональну активність геному [197].

Під впливом лікування пацієнтів основної групи в крові та ротовій рідині хворих на ГП збільшувалася концентрація заліза, цинку і марганцю та зменшувався рівень міді, особливо у ротовій рідині. При цьому нерідко отримані результати були на рівні даних у здорових. Вказані показники були більш вираженими за ГП хронічного перебігу, проте не залежали від ступеня розвитку хвороби. Регулююча дія лікування підтверджувалася зменшенням кількості сильних вірогідних кореляцій між показниками вмісту заліза, цинку, міді і марганцю в обох біологічних рідинах із 29 до 10. Все це засвідчило, що комплексна терапія з використанням спіруліни сприяє стійкій стабілізації МЕ гомеостазу крові і ротової рідини. Підвищення рівня таких есенційних МЕ, як заліза, цинку і марганцю, має значний позитивний вплив, позаяк відомо, що їх дефіцит порушує гомеостаз організму [21, 26, 319, 383, 527]. У хворих групи контролю таких достовірних змін вмісту біометалів не виявлено.

На ефективність розробленого нами способу вказують значні зміни кількості сильних достовірних кореляційних зв'язках між рівнем МЕ та клінічними показниками. Число їх значно знизилося (із 55 до 23), а у проби Ш-П, наприклад, з'явилася нова позитивна кореляція із рівнем міді у ротовій рідині ($r > 0,83$), якої не було до лікування.

Подібні закономірності простежуються і за взаємозв'язками між показниками ФСГ і вмістом МЕ: якщо до лікування налічувалося 45 сильних і вірогідних кореляцій, то після – 14 (9 позитивних і 5 негативних). Серед них встановлено новий зв'язок – між індексом НІ та вмістом марганцю у ротовій рідині ($r > 0,94$).

Результати наших досліджень дозволяють стверджувати, що комплексне лікування ГП із використанням міководорості спіруліни сприяє регулюванню мінерального гомеостазу завдяки тому, що хелатовані МЕ спіруліни легко засвоюються організмом (порівняно з МЕ, що містяться у штучно синтезованому препараті „Мульти-табс”), швидше і дієвіше відновлюють місцевий і загальний мінеральний обмін та сприяють досягненню тривалої ремісії ГП.

Незалежно від перебігу і ступеня розвитку ГП запропоноване комплексне лікування хворих групи спостереження мало істотний вплив на активність металоферментів. Показники активності каталази та насиченості ТФ залізом достовірно зростали і ставали вищими від даних у здорових (у більшості пацієнтів за ГП початкового і I ступеня) або досягали їх, а активність ЦП знижувалася, що зумовлювало нормалізацію цього показника. У групі порівняння деяка нормалізація активності металоферментів спостерігалася лише у випадку ГП I ступеня, а у разі початкового і II ступеня майже не виявлено вірогідних змін цих даних.

Лікування сприяло регуляції активності металозалежних ферментів, зокрема зменшенню активності ЛДГ, що засвідчило регуляцію не лише мінерального, ще й окремих ланок вуглеводного обміну. Під впливом терапії у хворих активність ЛФ підвищувалася, а КФ – знижувалася, і показники здебільшого не залежали від перебігу ГП. Комплексним лікуванням досягнуті істотніші зміни активності фосфатаз у хворих I групи. При цьому отримані показники при ГП початкового і I ступеня часто були ліпшими від таких у здорових або близькими до них (із високим ступенем вірогідності різниці з вихідними даними). У пацієнтів II групи не вдалося досягнути значних успіхів: у разі ГП початкового та II ступеня у більшості хворих зміни активності металозалежних ферментів були невірогідними.

Комплексна терапія хворих основної групи сприяла значному зниженню кількості сильних достовірних кореляційних взаємозв'язків між активністю каталази, ЦП, ЛДГ, ЛФ, КФ і насиченістю ТФ залізом (із 14 до 2).

Отримані результати можна пояснити тим, що антиоксидант „Спіруліна”, насичуючи організм і тканини пародонта необхідними мінералами, високоякісним білком, вітамінами та іншими біологічно активними речовинами, які містяться в ній [29,

183], сприяє регулюванню окислювально-відновних процесів та активації системи антиоксидантного захисту організму, на що вказує збільшення в крові активності каталази, насиченості ТФ залізом та нормалізація активності ЦП. Наявність білка в спіруліні також сприяє цим процесам, адже встановлено, що нестача білка в раціоні призводить до окислювального стресу [2]. Виявлені зміни активності антиоксидантних ферментів сприяють зниженню вільнорадикального окиснення, що призводить до гальмування запальних і дистрофічних процесів у тканинах пародонта 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 більшості пацієнтів I групи. Висока результативність регуляції активності фосфатаз при використанні розробленого нами комплексу у хворих на ГП може свідчити про суттєву нормалізацію кісткоутворення в тканинах пародонта і дозволяє припустити, що спіруліна має непряму остеотропну дію та впливає на стимуляцію остеогенезу, бо зниження активності КФ свідчить про гальмування резорбції [297, 481], а підвищення рівня ЛФ є діагностичною ознакою відновлення процесу мінералізації [286].

Ефективність запропонованого нами медикаментозного комплексу доводять також значні зміни числа сильних вірогідних взаємозв'язків між показниками активності вивчених ферментів та клінічних індексів (зменшилося із 28 до 16) та з показниками ФСГ (зменшилося з 21 до 10), а також між кількістю МЕ й активністю ферментів: виявлено лише 4 позитивних (було 27) і 5 негативних (було 26) взаємозв'язків.

Отже, виконані нами дослідження вказують на безсумнівну перевагу комплексної терапії ГП із використанням спіруліни: досягнута нормалізація ферментної активності сироватки крові свідчить про стійке відновлення нормального гомеостазу за рахунок регуляції мінерального і вуглеводного обміну. Успішна дія спіруліни, очевидно, пов'язана з тим, що її біологічно активні речовини м'яко регулюють гомеостаз, на відміну від синтетичних сполук „Мульти-табсу” і „безконфліктно” включаються у процеси життєдіяльності хворих, бо органічно зв'язані форми МЕ мають значно меншу потенційну токсичність і більш фізіологічний механізм асиміляції в організмі [2].

Одним із напрямків лікування хворих на ГП є нормалізація вільнорадикального

окиснення. Комплексна терапія сприяла гальмуванню процесів ПОЛ і призводила до зменшення в сироватці крові рівня ДК і ТБК-активних продуктів (особливо при ГП I і II ступеня). У пацієнтів групи спостереження елімінація продуктів ПОЛ була завжди вірогідною і супроводжувалася зниженням величини коефіцієнта кореляції між рівнем ДК і ТБК-активних продуктів, а також зменшенням із 13 до 8 кількості сильних достовірних кореляційних зв'язків між показниками ПОЛ і клінічними індексами (РМА, ІК, ІР і глибиною ПК; всі – $r > 0,89$).

Достовірне гальмування утворення ДК і ТБК-активних продуктів показників на фоні застосування спіруліни вказує на їх вдалу корекцію та на перевагу нашого способу лікування над іншим. Значне підвищення активності ФСТ, встановлене нами, може свідчити, що спіруліна справляла високу терапевтичну дію не лише на клітинному рівні, але й на молекулярному, і, гальмуючи процеси ПОЛ, захищала ядерний хроматин від пошкоджень як генопротектор і підтверджується зниженням числа сильних взаємозв'язків між цитогенетичними показниками і ПОЛ із 12 до 4.

Дієвість комплексної терапії із використанням спіруліни доводить також зменшене число сильних вірогідних кореляцій між продуктами ПОЛ і МЕ: порівняно з даними до лікування прямих взаємозв'язків не виявлено взагалі (було 5), а зворотних – 9 (було 11). Значне зниження продуктів ліпопероксидації при використанні препаратів-антиоксидантів у хворих на ГП спостерігали й інші дослідники [24, 89], а на підвищення антиоксидантного захисту і зниження вмісту показників ПОЛ у разі застосування спіруліни при інших захворюваннях вказують деякі науковці [146, 208]. У групі порівняння ступінь вірогідності різниці показників ПОЛ із вихідними даними до лікування був найчастіше нижчим, ніж в основній, а за ГП хронічного перебігу початкового ступеня не вдалося досягнути істотного зменшення вмісту ТБК-активних продуктів ($p > 0,05$).

Ефективність використання спіруліни в комплексному лікуванні хворих на ГП підтверджувалася елімінацією із крові і ротової рідини маркерів ендогенної інтоксикації. Зменшення рівня СМП₂₅₄ в обох біологічних рідинах було достовірним незалежно від перебігу хвороби. Кількість СМП₂₈₀ вірогідно знижувалася у сироватці крові всіх пацієнтів, а в ротовій рідині – у хворих на ГП хронічного перебігу. При цьому обидві

фракції істотніше зменшувалася у сироватці крові при ГП загостреного перебігу, а в ротовій рідині – за хронічного. Ці дані засвідчують значне зниження ендогенної інтоксикації у хворих на ГП під впливом комплексної терапії. Не останню роль у цьому відіграло і місцеве застосування сорбенту „Силлард П”, оскільки відомо про успішність лікування синдрому ендогенної інтоксикації за допомогою ентеросорбентів [276].

Позитивна дія здійснених нами заходів проявлялася також 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 свідчити про порушення взаємозв'язку між вмістом ДК, ТБК-активних продуктів і СМП, утворення яких, як встановлено нами, при ГП взаємопотенціюється. Так проявлялася не лише антиоксидантна дія спіруліни, але й детоксикаційна і сорбційна дія розробленого нами комплексу.

Як відомо, інтенсифікація ПОЛ викликає підвищений синтез фізіологічно активних речовин, які активують імунокомпетентні клітини до порушення імунорегуляції і міжклітинних взаємодій. У зв'язку з цим у лікуванні необхідне використання препаратів антиоксидантної дії, як інгібіторів ПОЛ, що, як встановлено, нормалізує процеси імуногенезу [290]. Це підтверджується і нашими даними: комплексна терапія із застосуванням спіруліни справляла позитивний вплив на регулювання продукції цитокінів у сироватці крові та ротовій рідині і призводила до різкого зменшення експресії прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-12 та суттєвого підвищення утворення протизапального ІЛ-4 в обох біологічних рідинах (особливо у разі загостреного перебігу недуги). Отримані дані (крім рівня ІЛ-12 у ротовій рідині) ставали ліпшими, ніж у здорових. Значний позитивний вплив нашого лікування проявлявся також збільшенням кількості сильних кореляційних взаємозв'язків між показниками цитокінів із 7 до 28, які, проте, через малу кількість вибірок були недостовірними.

Наші дослідження показали, що індивідуальна мінливість рівня цитокінів, притаманна хворим на ГП до лікування, зберігалася і після терапії, а це зумовлює необхідність аналізувати досягнуті результати за даними кожного пацієнта зокрема і до, і після здійснених нами заходів.

Отже, використання у комплексному лікуванні мікрородорості спіруліни

практично повністю усувало дисбаланс продукції цитокінів завдяки тому, що, як встановлено, вказаний препарат виявляє імуномодельючу дію при пригніченні системи імунітету і дозволяє пришвидшити процеси саморегуляції імунної системи [6, 121, 208]. Це відбувається, на нашу думку, за рахунок вмісту у спіруліні близько 50-70% високоякісного білка з переважанням амінокислот лізину і гістидину, треоніну та аспарагінової і глютамінової кислот, а також інших імуноактивних речовин (зокрема, фікоціаніну), які сприяють адекватній імунній відповіді [29, 182, 183]. Висока сорбційна активність розробленої нами пасти на основі спіруліни і сорбенту також сприяє підвищенню рівня місцевого імунного захисту тканин пародонта. Подібні дані щодо дії іммобілізованих рослинних препаратів отримані також іншими дослідниками [174].

Відновлюючи баланс цитокінів, імуномодулятор „Спіруліна”, на нашу думку, сприяв позитивним змінам у кістковій тканині пародонта, адже встановлено, що між системою імунітету і системою скелетогенної тканини існує тісний взаємозв'язок і взаєморегулююча дія, а центральною ланкою міжсистемної взаємодії є макрофаг – основний продуцент ФНП- α , ІЛ-12 та інших цитокінів, а також остеокластуючого фактора. Завдяки цьому можна спрямовано діяти на остеогенез через імунну систему [11, 279, 364, 442, 512].

На підставі результатів досліджень нами розроблена схема комплексного лікування хворих на ГП (рис. 3).

Для встановлення тривалості дії комплексної терапії ГП пацієнтів обох груп обстежували через півроку, один і два роки. Виявлено, що через 6 місяців після завершення лікування у 97,31% хворих основної і у 88,89% – контрольної групи отримані результати були задовільними. Через 12 і 24 місяці стабільний стан тканин пародонта спостерігався у 96,41% і 91,93% хворих, у яких застосовувався розроблений нами медикаментозний комплекс. Здійснені нами заходи у групі порівняння через один і два роки дали задовільні результати у значно меншій кількості хворих – у 86,11% і 78,70% відповідно. Незважаючи на те, що через 6, 12 і 24 місяці числові показники більшості пародонтальних індексів і проб в обох групах дещо зростали, різниця їх із даними до лікування залишалася значною ($p_1 < 0,001$), особливо в основній групі.

Пролонгована дія терапії проявлялася тим, що у пацієнтів I групи впродовж перших півроку глибина ПК продовжувала знижуватися і залишалася значно меншою, ніж відразу після лікування, протягом двох років. У II групі основні закономірності зміни клінічних показників у віддалених термінах зберігалися, але результати лікування були не такими вираженими.

Завдяки комплексній терапії значно поліпшувалися показники ФСГ, а досягнуті результати зберігалися впродовж року, особливо у випадку ГП I і II ступеня розвитку. У чоловіків це спостерігалось за всіма, крім НІ, показниками, а у жінок – за всіма п'ятьма індексами (лише у хворих на ГП I і II ступеня), особливо виражено – за показниками СХ (який продовжував підвищуватися) і МЗЯ (який продовжував знижуватися), що вказує на пролонговану дію нашого способу лікування. Збереження меншої, ніж до наших втручань, кількості достовірних кореляційних зв'язків між цитогенетичними показниками: 6 – через півроку і 8 – через рік (порівняно з 14 до і 3 – після лікування) вказує на досить стійку регуляцію активності ФСГ у пацієнтів основної групи. Кількість вірогідних взаємозв'язків між цитогенетичними і клінічними індексами залишалася значно зменшеною і через 6, і через 12 місяців (відповідно 17 і 21 порівняно із 42 до і 15 – після 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 у хворих на ГП проявлялася тим, що через півроку і рік досягнуті відразу після лікування показники вмісту біометалів в обох біологічних рідинах утримувалися або поліпшувалися (особливо рівень заліза, цинку і марганцю), що підтверджується значно зниженою кількістю сильних достовірних кореляцій між показниками мінералів: до 11 – через 6 місяців і 12 – через 12 (порівняно із 29 до наших заходів). У хворих групи порівняння у віддалені терміни спостереження якщо інколи і виявлялося поліпшення деяких МЕ показників, то воно було незначним.

Зменшення кількості вірогідних сильних кореляційних взаємозв'язків (із 55 до лікування до 31 і 39 через півроку і рік після завершення терапії) між показниками вмісту МЕ і клінічними індексами також засвідчує пролонгованість дії розробленого нами медикаментозного комплексу. Дослідження 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, ми можемо стверджувати, що лікування хворих на ГП позитивно впливало як на МЕ обмін, так і на тісно пов'язані з ним показники ФСГ.

Тривалість впливу комплексної терапії спостерігалася і за нормалізацією показників активності сироваткових ферментів. Досягнута нормалізація активності каталази, ТФ і ЦП утримувалася у всіх пацієнтів I групи півроку та у частини – рік, що вказувало на значне і стійке відновлення металоферментного обміну і посилення антиоксидантного захисту. Зменшена активність ЛДГ і КФ та підвищена активність ЛФ зберігалася у більшості пацієнтів 6 місяців, а у частини (особливо за ГП I ступеня) – 12. Подібні дані щодо активності фосфатаз отримали й інші науковці [89].

Отримані дані констатують стійке відновлення порушеного метаболізму і підтверджуються зменшеною кількістю сильних достовірних кореляцій між активністю вивчених ферментів: до 4 – через півроку і до 9 – через рік (порівняно із 14 до лікування) та наявністю 21 кореляцій активності ферментів із клінічними індексами, досягнутих через півроку, впродовж 12 місяців (порівняно з 28 до і 16 – після лікування). У пацієнтів контрольної групи при подальших обстеженнях достовірні зміни активності металоферментів, знижена активність ЛДГ (за ГП початкового ступеня) та відрегульована активність фосфатаз зрідка фіксувалися лише перших півроку.

Між рівнем МЕ та активністю ферментів через півроку було 5 позитивних і 12 негативних взаємозв'язків, а через рік – відповідно 11 і 12 (порівняно із 53 кореляціями до і 9 – відразу після наших заходів). Це засвідчує стійкість результатів, отриманих відразу після терапії, та вказує на значне відновлення порушеного гомеостазу.

Знижена кількість продуктів ПОЛ, зафіксована безпосередньо після лікування, спостерігалася у більшості хворих основної групи рік, а у частини пацієнтів групи контролю – півроку, що засвідчило ефективнішу і тривалішу регуляцію вільнорадикального окиснення та стійке посилення антиоксидантного захисту організму під дією розробленого нами комплексу. 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 взаємозв'язків із показниками рівня

МЕ, одержаних відразу після лікування (9), збільшилася до 10 – через півроку, і до 12 – через рік, проте різниця із вихідними даними (16 кореляцій) залишалася відчутною. У групі контролю через 12 місяців рівень ДК і ТБК-активних продуктів значно зріс. Це вказує на те, що під впливом наших заходів відбулося довготривале відновлення порушеного гомеостазу і засвідчує патогенетичну дію розробленого нами комплексу.

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 цитокінової ланки місцевого і загального імунітету. Одержані результати зберігалися від півроку до року. 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, завдяки якому вдалося з’ясувати деякі нові ланки етіології і патогенезу захворювань тканин пародонта, показало, що корекція цих впливів можлива при використанні комплексного лікування. Діючи місцевими та загальними засобами, використовуючи препарати, які впливають на встановлені етіопатогенетичні механізми, можна у хворих на ГП пригальмувати реалізацію генетичних сприянь за рахунок регуляції метаболічних процесів на клітинному, тканинному та 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” (119).

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 та пародонтозу, а також удосконаленні їх ранньої діагностики на основі встановлення комплексу клініко-генетичних, біохімічних та імунних маркерів виникнення і розвитку цих захворювань та обґрунтуванні нового патогенетичного способу комплексного лікування хворих на ГП.

1. Доведено участь генетичного чинника у виникненні та 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 у хворих на пародонтоз не виявлено носіїв групи АВ ($p < 0,005$). Достовірні 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); всі – $p < 0,005$. 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 разів рідше), В і Rh+ (не виявлено у хворих) та АВ і Rh+(відсутня у здорових) констатовано різницю між здоровими і хворими на пародонтоз жінками ($p < 0,05$). У всіх обстежених встановлено 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 ($p < 0,05$) разів. 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 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 разів); всі – $p < 0,001$, а також вірогідно підвищувався рівень кальцію (на 19,83%; $p < 0,005$) у ротовій рідині. Ці зміни залежали від перебігу і ступеня розвитку хвороби. У хворих на пародонтоз порушення обміну біометалів за рівнем кальцію, заліза, міді і марганцю було ще істотнішим та достовірно відмінним від даних у разі ГП. Найсуттєвішу різницю у хворих на ГП і пародонтоз виявлено за показником міді у ротовій рідині, який за ГП зростав у 1,26 ($p < 0,001$), а за пародонтозу зменшувався в 1,66 ($p < 0,001$) разів порівняно зі здоровими.

5. У хворих на ГП і пародонтоз встановлено зміни активності металоферментів і метало залежних ферментів у сироватці крові: зниження активності каталази (в 1,17; $p < 0,001$ і в 1,05; $p < 0,05$ разів) та ЛФ (в 1,10; $p < 0,01$ і в 1,04; $p > 0,05$ разів), зменшення

насиченості залізом ТФ (на 15,98% і 26,45%; $p < 0,001$), підвищення активності ЦП (у 1,22 і 1,13 рази; $p < 0,001$), ЛДГ (у 1,49; $p < 0,001$ і 1,34; $p < 0,05$ рази) 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 ($p < 0,05$ 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 28 сильних вірогідних кореляцій ($r > 0,79$ до $0,95$; $r > -0,72$ до $-0,96$) цих даних із клінічними показниками у разі ГП свідчать про порушення обмінних процесів як на рівні всього організму, так і тканин пародонта. 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 макро- і МЕ (45; $r > 0,71$ до $0,95$; $r > -0,79$ до $-0,95$) та активністю ферментів (21; $r > 0,79$ до $0,98$; $r > -0,76$ до $-0,98$). Виявлений дисбаланс мінерального та ферментного гомеостазу вказує на його участь у патогенезі ГП і пародонтозу.

7. Встановлено порушення антиоксидантного захисту у хворих на ГП, що виявлено за змінами активності каталази, ЦП і насиченості ТФ залізом та збільшенням рівня ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові у 1,44 ($p < 0,001$) і 1,14 ($p < 0,005$) рази, яке призводить до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на ГП, що проявляється достовірним підвищенням концентрації СМП₂₅₄ і СМП₂₈₂ у сироватці крові та ротовій рідині у 1,20 – 1,31 рази ($p < 0,005$ до $0,001$) і підтверджується 5 сильними вірогідними кореляціями між показниками ПОЛ і СМП. Виявлені відхилення залежать 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 виявлено підвищення вмісту прозапальних цитокінів ФНП- α (у 3,24 рази, $p < 0,001$ і на 74,17%; $p < 0,005$), ІФН- γ (у 1,79 рази; $p < 0,005$ і на 203,03%; $p < 0,05$), ІЛ-12 (у 1,46; $p = 0,01$ рази і на 97,36%; $p < 0,005$) та зниження рівня протизапального ІЛ-4 (у 2,13 рази; $p < 0,05$ і на

28,57%; $p > 0,05$). Встановлено синергічну дію ФНП- α , ІФН- γ і ІЛ-12 та їх сумісний антагоністичний ефект відносно ІЛ-4. Достовірні зміни кількості цитокінів, які відповідальні за різні ланки імунітету, та 18 сильних кореляційних зв'язків ($r >$ від 0,80 до 0,99; $r <$ від -0,80 до -0,99) 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. 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, що доведено нами за допомогою кореляційного та кластерного аналізів клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунологічних даних.

10. Комплексне лікування хворих на ГП із включенням натурального мікродорестевого препарату „Спіруліна” та ентеросорбенту „Силлард П” сприяло ліквідації або значному зниженню запальних явищ у пародонті (у 97,75% хворих I групи порівняно з 87,96% у 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 у 88,89%; 86,11% і 78,70% хворих). Показники глибини ПК, індексів СХ і МЗЯ, 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.

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 фактор.

2. Для аналізу ДГ характеристик рекомендується розроблена нами комп'ютерна програма або стандартна програма «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 мікрородорості „Спіруліна”. Для загальної дії її призначають по 1,0 г тричі на день (курс – 4 тижні), а місцево – у вигляді пасти, що готується *ex tempore* і містить гранули спіруліни і порошок ентеросорбенту „Силлард П” (1:1), замішані на 0,05% розчині хлоргексидину біглюконату (для аплікацій та інстиляцій у ПК на 20-25 хвилин; курс лікування – 6-8 процедур, через 1-2 дні).

5. Для упередження реалізації спадкової схильності до ГП рекомендуються такі профілактичні заходи: дотримання правил раціональної індивідуальної гігієни; збалансоване харчування з оптимальним вмістом мікронутрієнтів (МЕ і вітамінів); нормалізація захисних властивостей організму шляхом періодичного прийому адаптогенів (препарату „Спіруліна” чи інших імуномодуляторів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: В 3 т. / Пер. с англ. А. Д. Безрукина: Под ред. Ю. П. Алтухова. – М.: Мир. – 1987. – Т. 1. – 295 с.
2. Активность антиоксидантных ферментов при недостаточном содержании в рационе белка и избытке Cu, Zn, Mn и Se / В.И. Ивахненко, Г.Ю. Мальцев, А.В. Васильев, И.В. Гмошинский // Вопр. питания. – 2007. – Т. 76. – №5. – С. 25-29.
3. Активность ферментов смешанной слюны детей при гингивите и кариесе / Косенко К.Н., Левицкий А.П., Подорожная Р.П. и др. // Вісн. стомат. – 2000. – №1. – С. 45-48.
4. Активность ферментов углеводного обмена в тканях пародонта в норме и при патологии / Пахомова В.А., Скляр В.Е., Крюкова Г.Н. и др. // Укр. биохим. журн. – 1981. – Т. 53, №1. – С. 130-134.
5. Активность щёлочной и кислой фосфатаз в динамике эктопического остеогенеза / Гуткин Д.В., Васильева Е.А., Сумароков Д.Д. и др. // Стоматология. – 1992. – №2. – С. 18-20.
6. Александрук О. Вплив спіруліни в комплексному лікуванні на показники імунітету у хворих мікробною екземою // Гал. лік. вісн. – 1998. – Т.5.– ч.2. – С.7-9.
7. Андроникашвили Э.Л. Металлы и опухолевый рост. – Тбилиси, 1981.– 16 с.
8. Антигенный ряд HLA-системы при заболеваниях пародонта / О.В. Деньга, О.В. Мороз, Т.В. Бирюлина и др. // Вісн. стомат. – 1997. – №3. – С. 293-295.
9. Антиокислительная активность слюны при генерализованном пародонтите / Борисенко А.В., Осинская Л.Ф., Несин А.Ф. и др. // Вісн. стомат. – 1995. – №4. – С. 253-255.
10. Антиоксиданты в патогенезе и терапии заболеваний пародонта / Капитаненко А.М., Фецыч Л.Т., Бибик С.М. и др. // Воен.- мед. журн. – 1989. – №12. – С. 39-41.
11. Асколонов А.А. Механизмы клеточных изменений в процессе репаративной регенерации кости в условиях различной иммунологической реактивности // Механизмы патологических реакций. – Томск, 1981. – С. 187-190.

12. Атрушкевич В.Г. Остеопороз в клинике болезней пародонте. Часть 1. Этиопатогенез хронического генерализованого пародонтита и нарушения фосфатно-кальциевого обмена // Рос. стомат. журн. – 2007, №5. – С. 42-45.
13. Бабенко Г.О. Біосфера, антропогенез і здоров'я. – Івано-Франківськ, 1999. – 204 с.
14. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. – К.: Здоров'я, 1968. – 137 с.
15. Багиров Ш.Т., Зайчик В.Е. Микроэлементы смешанной слюны человека при патологии пародонта по данным рентгенофлуоресцентного анализа // Применение математических и физико-технических методов в рентгенорадиологических исследованиях. – Обнинск, 1985. – С. 75-78.
16. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації // Вісн. наук. досліджень. – 2000. – №1. – С. 11-13.
17. Барабаш Р.Д. Энзимологические механизмы в патогенезе воспалительно-дистрофического поражения пародонта: Автореф. дис ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Ин-т общей патол. и патол. физиол. АМН СССР. – М., 1981. – 40 с.
18. Барабой В.А., Сутовой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. акад. АМН Украины Ю.А.Зозули. – К.: Чернобыль информ., 1997. – ч.1 – 202 с; ч.2. – 220 с.
19. Барер Г.М., Лемецкая Т.И. Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение: Учеб. пособие. – М.: ВУНМЦ (МЗ) РФ. – 1996. – 85 с.
20. Бариляк І.Р., Сердюк А.М., Стемпурський Ю.М. Захист генофонду населення України // Цитология и генетика. – 1993. – Т. 27, №4. – С. 3-10.
21. Башкирова Л., Руденко А. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів (огляд) // Лікування та діагностика. – 2004. – №10. – С. 59-65.
22. Безрукова А.П. Эмбриогенетическая теория развития заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2000. – №4(18). – С. 16-18.
23. Безрукова И.В., Грудянов А.И., Ерохин А.И. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом //

Пародонтология. – 2003. – №1. – С. 3-7.

24.Белоклицкая Г.Ф. Возможности антиоксидантной коррекции перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта разной степени тяжести // Современ. стомат. – 2000. – №1. – С.38-41.

25.Белоклицкая Г.Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита (клинико-лабораторные исследования): Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.21 / Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца. – К.,1996. – 32 с.

26.Белоус А.М., Конник К.Т. Физиологическая роль железа. – К.: Наук. думка, 1991. – 104 с.

27.Беневоленская Л.Н. Современные достижения в изучении генетики ревматологических болезней // Вестн. АМН СССР. – 1986. – №9. – С. 55-60.

28.Береза Н.Н., Савранский Ф.З. Дерматоглифика при кариесе зубов // Вопросы антропологии. Тезисы. – Тарту, 1985. – С. 185-186.

29.Берестов В.А. Спирулина – наше здоровье и долголетие. – Николаев, 2002. – 47 с.

30.Бессмертный А.А. Роль препаратов кальция в костном метаболизме (Обзор литературы) // Укр. стомат. альманах. – 2002. – №4. – С. 59-61.

31.Бєленічева І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення // Ліки. – 2002. – №1-2. – С. 43-47.

32.Бжозовски Р., Талалай М . Клиническое значение нарушений в обмене цинка // Новости фарм. и мед. – 1995 . – №3. – С. 72-76.

33.Биологически активные добавки и биопродукты / Глав. ред. П.А. Карпенко; Ред. А.С. Лесник, С.В. Фус. – К.: Нора-Принт, 2000. – 165 с.

34.Биохимическая модель регуляции активности хроматина / Кучеренко Н.Б., Цудзевич Б.А., Блюм Я.Б. и др. – К.: Наукова думка, 1983. – 248 с.

35.Биохимия человека / Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуелл. – Т.1. – М.: Мир, 1993. – С. 63 - 75.

36.Біохімічний склад рідин організму та їх клініко-діагностичне значення / За ред. О.Я. Склярова. – К.: Здоров'я, 2004. – 192 с.

37.Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А.С.Григорьян, А.И.Грудянов, Н.А.Рабухина, О.А.Фролова. – М.: МИА, 2004. – 320 с.

38.Бондаренко М.В., Осипчук М.М. Кореляційний аналіз дерматогліфічних показників у жінок із невиношуванням вагітності // Цитология и генетика. – 1998. – Т. 32, №1. – С. 116-120.

39.Бондарчук О.І., Загниборода П.К. Використання силларду П в хірургічній практиці // Вісн. Вінн. держ. мед. ун-ту. – 1999. – №1. – С. 206-207.

40.Борисенко А.В. Нарушение белкового обмена в тканях пародонта при патологии и их коррекция в комплексном лечении: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Укр. гос. мед. ун-т им. А.А. Богомольца. – К., 1992. – 28 с.

41.Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Медицина, 1991. – 303 с.

42.Бородай Н.В. Морфофункціональні особливості слизової оболонки порожнини рота та зміни в ній при різних патологічних процесах // Лаб. діагностика. – 2001. – №1. – С. 49-55.

43.Бородай Н.В., Ганина К.П., Центило Т.Д. Содержание ДНК в эпителиоцитах слизистой полости рта у больных пародонтитом // Цитология и генетика. – 1991. – Т. 25, №4. – С. 13-16.

44.Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.

45.Бужієвська Т.У. Основи генетики. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с.

46.Булгакова А.И., Миргазизов М.З., Изгина Э.Р. Применение диспергированного биоматериала „Аллоплант” для лечения хронического генерализованного пародонтита // Пародонтология. – 2003. – №2. – С. 33-36.

47.Вайнберг Ю.П., Носик Д.Н., Каплина Э.Н. Зависимость биологической активности металлокомплексов от стабильности структуры исходной ДНК // Воен.-мед. журн. – 1994. – №6. – С. 38-40.

48.Введение в биомембранологию / Болдырев А.А., Котелевцев С.В., Ланио М.Н. и др. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 208 с.

49.Велигория И.Е. Активность фосфатаз в слюне у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации и стресса // Вісн. стомат. – 1999. – №2. – С.

12-13.

50. Венчиков А.И. Принципы лечебного применения микроэлементов в качестве биотиков / Под ред. Ф.Ф. Султанова. – Ашхабад. – 1982. – 132 с.

51. Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Силина Е.Г. Что должен знать стоматолог, назначая нестероидные противовоспалительные средства // Стомат. для всех. – 2001. – №3. – С. 44-50.

52. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – Т.45, №4. – С. 45-49.

53. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту із використанням спіруліни за показниками активності металоферментів у сироватці крові / Мельничук Г.М., Катеринюк В.Ю, Мельничук А.С. та ін. // М-ли наук.- практ. конф. з міжнар. участю „Стоматологія – вчора, сьогодні, завтра”. – Харків, КМАПО. – 2007. – С. 70-71.

54. Видоборець С.В. Клінічне значення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові хворих із залізодефіцитною анемією // Лаб. справа. – 2002. – №1. – С. 60-62.

55. Використання нових лікарських форм для лікування генералізованого пародонтиту / А.П.Грохольский, Л.М.Заноздра, С.П.Павлик, С.І.Козловский // Вісн. стомат. – 2001. – №1. – С. 66-67.

56. Вилова Т.В., Зеновський В.П., Девяткина М.А. Клинические аспекты применения препаратов водорослей для профилактики кариеса и гингивита // Стоматология. – 2005. – №2. – С. 10-14.

57. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит). – К., 1999. – 216 с.

58. Вірстюк Н.Г. Клініко-потогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування: Автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.02 / Ів.-Франківська держ. мед. акад. – Ів.-Франківськ, 2002. – 44 с.

59. Возианов А.Ф. Бутенко А.С., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 320 с.

60.Войтенко В.П., Полюхов А.М. Феногенетика пальцевых дерматоглифов человека (факторная модель) // Генетика. – 1984. – Т.ХХ, №2. – С. 349-356.

61.Волик Н.А., Білоклицька Г.Ф. Застосування препаратів біогенних стимуляторів у комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта // М-ли I (VIII) з'їзду АСУ. – К., 1999. – С. 182-183.

62.Володіна Т.Т., Печенова Т.Н. Колаген хряща в нормі та при патології // Укр. біохім. журн. – 1993. – Т. 65, №1. – С. 12-21.

63.Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита // Стоматология. – 1991. – №4. – С. 5-10.

64.Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.

65.Вплив спіруліни на показники функціональної активності генетичного апарату клітин печінки щурів в умовах ураження тетрахлорметаном / Т.Г.Мозжухіна, Л.М.Пантелеймонова, Л.П.Купраш, О.Я.Літошенко // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.-практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 36.

66.Вядро М.М., Навашин С.М. Цитокины – полифункциональные регуляторы защитных реакций в норме и при патологии // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – Т.34, №11. – С. 863-869.

67.Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – №3. – С. 138-140.

68.Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // Лаб. дело. – 1988. – №2. – С. 60-63.

69.Гавриляк Г.Є. Імунологічні аспекти хронічного генералізованого пародонтиту // Практична медицина. – 2002. – №2. – С. 122-125.

70. Ганина К.П. Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии. – К.: Наукова думка, 1980. – 176 с.

71. Ганина К.П., Ясакова Л.М. Итоги и перспективы изучения интерфазного

ядра эукариот // Цитология и генетика. – 1990. – Т. 24, №1. – С. 67-72.

72. Ганіна К.П., Центило Т.Д., Бородай Н.В. Цитологічні зміни букального епітелію у хворих на пародонтит // Лаб. діагностика. – 2000. – №2. – С. 52-55.

73. Гаркави Л.Х., Квакина Е.В., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов: Изд.-во Ростовского ун-та, 1990. – 102 с.

74. Гвоздев В.А., Усакин Л.А., Коган Г.Л. Гетерохроматин и его функциональные характеристики // Мед. генетика. – 2003. – Т.2, №7. – С. 290-296.

75. Гевкалюк Н.О. Клініко-лабораторні аспекти прогнозування важкості перебігу герпетичного стоматиту у дітей : Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / Ів.-Франківська держ. мед. акад. – Ів.-Франківськ, 2004. – 20 с.

76. Геном человека и гены предрасположенности: Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев. – СПб: Интермедика, 2000. – 271 с.

77. Геращенко І.І. Порівняння білок-сорбуючої здатності полісорбу і деяких сорбентів медичного призначення // Ліки. – 1997. – №3. – С. 44-46.

78. Герелюк В.І. Роль ліпідних медіаторів у перебігу генералізованого пародонтиту та ефективність їх корекції в комплексному лікуванні: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.22. / Ів.-Франківськ. держ. мед. акад. – Ів.-Франківськ, 2001. – 36 с.

79. Гладких С.П., Сернов Л.Н. Металло-лигаидный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции. – М.: ППП „Наука”. – 2002. – 297с.

80. Гладкова Т.Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. – М.: Наука, 1966. – 151 с.

81. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 735 с.

82. Гончарова Е.И. Обоснование к применению минеральных элементов в стоматологической практике // Вопр. стомат. – Алма-Ата, 1980. – Вып. 2. – С. 8-13.

83. Горбань Є.М., Топольникова Н.В. Вплив препарату спіруліни на показники перекисного окислення ліпідів у деяких органах опромінених щурів // Клін.

фармакологія. – 2002. – Т.6, №3. – С. 49.

84.Горбачёва И.А. Взаимосвязи заболеваний внутренних органов и генерализованного пародонтита // Пародонтология. – 2002. – №4. – С. 65-66.

85.Горбачёва И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Окислительный стресс и его особенности у больных генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов // Пародонтология. – 2002. – №4. – С. 3-7.

86.Горбачёва И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Особенности минерального обмена у больных генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов // Пародонтология. – 2003. – №1. – С. 8-11.

87.Горзов И.П. Изменения спектра средне-молекулярных пептидов в сыворотке крови у белых крыс в условиях йодно-фторной недостаточности // XII съезд Укр. физиол. об-ва. им. И.П. Павлова. Развитие физиологии в УССР за 1986-1990 гг. – Тез.докл. – К.: Наукова думка, 1990. – Т.2. – С. 150-151.

88.Горзов И.П., Потапчук А.М. Екологічні аспекти карієсу зубів та хвороб пародонту. – Ужгород: ВАТ “Патент”, 1998. – 225 с.

89.Городенко Е.О. Застосовування пародонтальної пов’язки „профіпар” у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: Автореф... дис. канд. мед. наук: 14.01.22 / Ін-т стоматології АМН України. – Одеса, 2003. – 20 с.

90.Горохівський В.Н., Деньга О.В. Ефективність дії адаптогенних препаратів на стоматологічний статус дітей в різних зонах ендемічного флюорозу // Вісн. стомат. – 2002. – №3. – С. 36-38.

91.Громашевська Л.Л. „Середні молекули” як один з показників метаболічної інтоксикації в організмі // Лаб. дело. – 1997. – №1. – С. 11-16.

92.Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В. Обоснование оптимальной концентрации препарата Метрогил-дента при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. – 2002. – №1. – С.44-47.

93.Грудянов А.И., Москалёв К.Е. Биохимические исследования различных физиологических сред и тканей при воспалительных заболеваниях пародонта (литературный обзор) // Пародонтология. – 1997. – №4(6). – С. 3-13.

94.Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Серебрякова Л.Е. Зависимость

показателей перекисного окисления в слюне от тактики локального применения диклоран-желе при пародонтите // Стоматология. – 2002. – №4. – С. 31-34.

95. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – №4. – С. 8-13.

96. Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. Геном, метаболизм, болезни, лекарства... // Лікування та діагностика. – 2000. – №4. – С. 23-29.

97. Губский Ю.И., Радзинский В.Е. Фармакологическая коррекция кислородозависящих патологических состояний. – М.: Медицина, 1994. – С.11-12.

98. Губский Ю.И. Біологічна хімія. – Київ-Тернопіль: Укр. мед. книга, 2000. – 508 с.

99. Гударьян А.А., Хмара А.Ю. Содержание интерферона у больных генерализованным пародонтитом и его коррекция циклофероном // Вісн. стомат. – 2004. – №1. – С. 20-23.

100. Гусева И.С. Морфогенез и генетика гребешков кожи человека. – Минск: Беларусь, 1986. – 158 с.

101. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. – К.: Здоров'я, 2000. – 462 с.

102. Данилевский Н.Ф., Колесова Н.В. Особенности лечения генерализованного пародонтита, обусловленные стадийностью патологического процесса // Вісн. стомат. – 2001. – №4. – С.17-20.

103. Данилевский Н.Ф., Сидельникова Л.Ф., Ткаченко А.Г. Распространённость основных стоматологических заболеваний и состояние гигиены полости рта у населения различных регионов Украины (по обращаемости) // Современ. стомат. – 2002. – №3. – С. 14-16.

104. Декларацийний 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.

105. Декларацийний 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.

106. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, №3. – С. 20-36.

107. Деньга О.В. Адаптогенные профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у детей. – Дис. докт. мед. наук: 14.01.22 / Одес. науч.-иссл. ин-т стомат. – Одесса, 2000. – 434 с.

108. Дерюгина Е.И. Группоспецифические антигены и антитела системы АВ0 человека // Тер. архив. – 1989. – №7. – С. 153-156.

109. Дзвіняцька О.Ф. Клініко-діагностичні маркери формування та перебігу артеріальної гіпертензії: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Ів.-Франківська держ. мед. акад. – Ів.-Франківськ, 2000. – 20 с.

110. Дзвонковська В.В. Особливості дерматогліфіки при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки поєднаній з хронічним панкреатитом // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. – Серія „Медицина”. – Ужгород, 1999. – Вип. 7. – С. 11-13.

111. Диагностика и прогнозирование степени тяжести гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области с помощью показателей эндогенной интоксикации / М.Н. Морозова, В.А. Белоглазова, А.А. Бакова, Н.В. Химич // Вісн. проблем біол. і мед. – 2007. – Вип.1. – С. 157-161.

112. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003. – 603 с.

113. Дунязіна Т.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування хворих різних вікових груп з дистрофічно-запальними процесами у пародонті: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.0021/ Укр. дер. мед. ун-т. – К., 1994. – 43 с.

114. Дышловой В.Д. Методика исследования ядер эпителиальных клеток слизистой оболочки щеки человека // Цитология и генетика. – 1975. – Т. 4, Вып. 2. – С. 152-167.

115. Заболотный Т.Д. Особенности клинического течения, комплексное лечение и профилактика заболеваний пародонта при сердечно-сосудистой

патологии: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.0021/ Укр. гос. мед. ун-т им. А.А. Богомольца. – К., 1992. – 48 с.

116. Загальна і молекулярна генетика. Практикум / Храпунов С.М., Безруков В.Ф., Голда Д.М. та ін. – К.: Вища школа, 1995. – 280 с.

117. Зайонц С.И. Степень наследственной и средовой обусловленности некоторых иммунологических показателей организма // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: Тез. 4-го Всес. симп.– Хмельницкий, 1988. – С. 51-52.

118. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Методические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Вест. Волгоградской мед. акад. – Вып. 4. – Волгоград, 1998. – С. 49-53.

119. Запорожан В.М. Генетичні передумови здоров'я нації // Журн. АМН України. – 2007. – Т.13, №3. – С. 455-463.

120. Застосування іммобілізованих препаратів для лікування пародонтиту / А.П.Грохольський, С.І.Козловський, С.А.Павлик, О.Б.Хоменко // М-ли I (VIII) з'їзду АСУ. – К., 1999. – С. 191.

121. Застосування препарату природного походження (*Spirulina platensis*) у променевому лікуванні онкологічних хворих / Степула В.В., Іванцева Т.П., Жалинський О.Н. та ін. // Укр. радіол. журн. – 2001. – №3. – С. 199.

122. Застосування фітоадаптогенів у стоматології (огляд) / Мірчук Б.М., Драгомирецька М.С., Деньга О.В. та ін. // Вісн. стомат. – 2007. – №2. – С. 62-66.

123. Захаров Ю.С. Диагностическое значение уровня молекул средней массы при оценке тяжести эндотоксемии у больных с флегмонами лица и шеи // Стоматология. – 1990. – №3. – С. 43-44.

124. Збарский И.Б. Организация клеточного ядра. – М.: Медицина, 1988.– 366с.

125. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим колитом / Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування. – М-ли конф. – Харків, 2002. – С. 47-48.

126. Зубачик В.М. Вплив мембранотропних препаратів на біосинтез ДНК

фібробластів *in vitro* // Вісн. стомат. – 1998. – №2. – С. 9-11.

127. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – М.: МИА, 1998. – 296 с.

128. Иванова Ж.В. Эффективность использования мирамистина, иммобилизованного на полисорбе в комплексном лечении заболеваний пародонта // Современ. стомат. – 2002. – №2. – С. 45-47.

129. Иванюшко Т.Н. Оценка количественных и функциональных сдвигов в иммунной системе у больных пародонтитом: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1984. – 30 с.

130. Изменения нервной системы и их значение в патогенезе генерализованного пародонтита / М.Н. Пузин, Ю.А. Петрович, Г.В. Сухова, Т.Г. Зеленина // Рос. стомат. журн. – 2001. – №1. – С. 38-41.

131. Изоферменты щелочной фосфатазы у больных пародонтозом / Куликова В.С., Веретинская А.Г., Гаврилова Н.В. и др. // Стоматология. – 1982. – №1. – С. 23-25.

132. Изучение возможности использования антигенов HLA для выявления предрасположенности и прогнозирования течения воспалительных заболеваний пародонта / Ковалевский А.М., Серебряная Н.Б., Йорданишвили А.К. и др. // Новое в стомат. – 1995. – №6. – С. 30-32.

133. Иммунные механизмы патогенеза пародонтита / Бажанов Н.Н., Иванюшко Г.П., Тер-Асатуров Г.П. и др. // Наука-практике: М-ли науч. сессии ЦНИИС, посвященной 35-летию института. – М. – 1998. – С. 58-59.

134. Иммунофармакология микроэлементов / Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. – М.: Изд-во КМК, 2000. – 537 с.

135. Ионов В.А., Басова М.М. Применение синезелёной микроводоросли *Spirulina Platentis* в коррекции липидных и гемостатических нарушений у больных ишемической болезнью сердца // Вопросы питания. – 2003. – №6. – С. 28-31.

136. Исаев Ю.А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами. – К.: Здоров'я, 1992. – 116 с.

137. Исаков В.А., Ковалевский А.М. Линимент циклоферона в стоматологии: Метод. реком. – С.-Пб., 2003. – 20 с.

138. Использование новых иммобилизованных лекарственных препаратов в лечении заболеваний зубов и тканей пародонта: Метод. реком. – К., 1993. – 25 с.

139. Індуктори інтерферону – від теорії до практики / Співак М.Я., Карпов О.В., Жолобак Н.М. та ін. // Мікробіол. журн. – 2003. – Т.65. – №1-2. – С. 191-204.

140. К характеристике иммунологического статуса больных пародонтозом / Рыбаков А.И., Зарецкая Ю.М., Бурханов Р.А. и др. // Стоматология. – 1984. – №1. – С. 27-30.

141. Кабаков Б.Д. Бельчиков Э.В. Вопросы иммунологии пародонтоза. – Л.: Медицина, 1972. – 189 с.

142. Канкян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта. – Ереван: Тигран., 1998. – 358 с.

143. Карелина В.И., Артюх В.Н. Половой хроматин при пародонтопатиях // Тер. стоматология. – Респ. межвед. сб. – 1974. – Вып. 9. – С. 104-107.

144. Карпенко П.А. Загальні принципи використання біологічно активних добавок в профілактичній та клінічній медицині // Журн. практ. лікаря. – 2001. – №6. – С. 84-86.

145. Касавина В.С. Жизнь костной ткани. – М.: Наука, 1979. – 175 с.

146. Каськова Л.Ф. Карієс зубів та його профілактика в дітей із родин ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС: Автореф. дис ... докт. мед. наук: 14.01.22 / Укр. мед. стомат. акад. – Полтава, 2003. – 30 с.

147. Катеринюк В.Ю. Стан мікроелементного і металоферментного обміну та корекція виявлених порушень у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / Ів-Франківська держ. мед. акад. – Ів-Франківськ, 2003. – 23 с.

148. Катеринюк В.Ю., Мельничук Г.М., Клименко А.О. Клініко-біохімічна оцінка застосування іммобілізованих остеотропних мікроелементів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту // Лекарства – человеку: М-ли научно-практической конф. – Харьков, 2001. – Т. XV, №1-2. – С. 250-257.

149. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – С.-Пб: Гиппократ, 1992. – 230 с.

150. Клименко А.О., Катеринюк В.Ю., Мельничук Г.М., Катеринюк О.Г. Зміни активності металоферментів у хворих на хронічний генералізований пародонтит // Вісн. стомат. – 2000. – №5. – С. 43-44.

151. Клинико-лабораторное обоснование применения катомаса в комплексном лечении генерализованного пародонтита / М.А. Новикова, Г.Ф. Белоклицкая, В.А. Лахомова, Ю.Г. Чумакова // Вісн. стомат. – 1998. – №3. – С. 16-19.

152. Клинико-цитологическое исследование СОПР при пародонтозе / Данилевский Н.Ф., Дышловой В.Д., Политун А.М. и др. // Терапевтическая стомат. – К, 1976. – Вып. 11. – С. 31-37.

153. Клиническая генетика / Бажора Ю.И., Шевеленкова А.В., Белоус О.Б. и др. – Одесса: Одес. медуниверситет, 2001. – 146 с.

154. Клиническая эффективность спирулины в комплексном лечении больных с вирусным гепатитом / Б.Н. Дикий, Г.Б. Матейко, А.Л. Пришляк, Л.И. Будеркевич // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика: VI Рос. - итал. науч. конф. – С.-Пб, 2000. – С. 75-76.

155. Клініко-експериментальне дослідження ефективності спіруліни при хронічних дифузних захворюваннях печінки / Горбань Є.М., Оринчак М.А., Вірстюк Н.Г. та ін. // Лікарська справа. – 2000. – №6. – С. 89-93.

156. Ключевые позиции концепции пародонтита / Пузин М.Н., Кипарисова Е.С., Котова М.А. и др. // Рос. стомат. журн. – 2003. – №5. – С. 22-27.

157. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция // Иммунология. – 1999. – №1. – С. 4-7.

158. Ковальчук Л.Є., Бондаренко М.В. Модифікація методу дерматогліфіки для масових обстежень населення // Рац. проп. №24/23/3. – Ів.-Франківськ, 1997.

159. Ковальчук Л.Є., Ковальчук Н.В., Ілик В.В. Виявлення ДНК в цитологічних препаратах // Рац. проп. №30/2319. – Ів.-Франківськ, 1997.

160. Козловская Л., Фомин В. Белки острой фазы // Врач.–2002.– №9.– С. 29-30.

161. Комаревська О.В. Застосування сорбентів і лікарських композицій на основі фітосировини в комплексному лікуванні захворювань тканин пародонта: Автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.22. / Укр. мед. стомат. акад. – Полтава,

2003. – 21 с.

162. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Иванюшко Т.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. // Стоматология. – 2000. – №4. – С. 13-16.

163. Комплексный подход к диагностике и лечению хронического генерализованного пародонтита / Цепов Л.М., Морозов В.Г., Николаев А.И. и др. // Стоматология. – 2001. – №1. – С. 35-37.

164. Коновалов В.С. К вопросу о механизмах реабилитационного действия спирулинового хлорофилла на кроветворную функцию организма // Перспективи спіруліни в біотехнології харчування і фармакології: Укр. наук.- практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 49-50.

165. Коновалов М.Ф. Вплив мінерального концентрату „Віта” на показники редокс-стану і перекисного окислення ліпідів у ротовій рідині школярів при карієсі // Одес. мед. журн. – 2000. – №3. – С. 78-80.

166. Кордюм В.А. Расшифровка генома человека: финиш чего, старт куда? // Лікування і діагностика. – 2000. – №3. – С. 6-11.

167. Коробейникова Е.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиабарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – №7. – С. 8-10.

168. Косенко К.М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Укр. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 1994. – 45 с.

169. Косенко К.Н., Городенко Э.А., Макаренко О.М. Влияние пародонтальной повязки „Профипар” на течение дистрофически-воспалительного процесса в тканях пародонта при спонтанном пародонтите у крыс // Вісн. стомат.– 2002.– №2. – С. 4-6.

170. Косенко К.Н., Косоверов Ю.Е., Чумакова Ю.Г. Нарушения кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани у лиц молодого возраста и влияние их на развитие и степень тяжести заболевания пародонта // Вісн. стомат. – 2003. – №4. – С. 20-27.

171. Косоверов Ю.Е. Эффективность применения фитоадаптогенов в

комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта и влияние их на показатели кальций-фосфорного обмена // Вісн. стомат. – 2004. – №1. – С. 30-35.

172. Косяков П.Н. Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1981. – 239 с.

173. Кравчук М.Г. Цитологическая оценка структуры ядер буккального эпителия у женщин с генерализованным пародонтитом // Проблемы медицины. – 1999. – №1-2. – С. 40-41.

174. Кражан И.А., Гаража Н.Н. Лечение хронического катарального гингивита с применением календулы, иммобилизованной на полисорбе // Стоматология. – 2001. – №5 – С. 11-13.

175. Кремінський Я.М., Сергієнко С.М. Патогенетична роль „метаболічної інтоксикації” у розвитку імунодефіциту при післяпологових інфекційних захворюваннях // ПАГ. – 2000. – №2. – С. 93-97.

176. Кремнеземы в медицине и биологии / Луцюк Н.Б., Чуйко А.А., Богомаз В.И. и др. : Сб.науч. трудов. – Киев-Ставрополь, 1993. – С.89-97.

177. Крутецкая З.И., Лонский А.В. Биофизика мембран. – С.- Пб: Изд. СПб ГМУ, 1994. – 288 с.

178. Крылов Ю.Ф., Зорян Е.В., Новикова Н.В. Особенности противовоспалительного действия препаратов, используемых в стоматологии // Стоматология. – 1995. – №6. – С. 58-63.

179. Кузник Н.Б. Рівень ендогенної інтоксикації у хворих на одонтогенні флегмони глибоких клітковинних просторів при застосуванні різних методів дренажу гнійної рани // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3. – С. 48-50.

180. Кулик В.О., Гайструк А.Н., Яковлева О.О. Біохімічні константи вагітних жінок і функціональний стан плода під впливом спіруліни при внутрішньоутробній гіпоксії // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.- практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 65-67.

181. Купраш Л.П. Достижения и перспективы создания гериатрических препаратов природного происхождения // Медицина Украины, 1995 . – №3. – С. 46-47.

182. Купраш Л.П. Перспективи використання спіруліни в медицині // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.-практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 26-27.

183. Купраш Л.П., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Спирулина и здоровье. – Николаев. – 2000. – 76 с.

184. Кутельмах О.І. Порівняльний вплив препаратів на основі високодисперсного кремнезему на біохімічні показники ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит // Вісн. стомат. – 2007. – №4. – С. 137-139.

185. Куцевляк В.Ф. Современные представления об этиологии и патогенезе болезней пародонта // Харьк. мед. журн. – 1995. – №3-4. – С. 49-52.

186. Куцевляк В.Ф., Варакута В.В. Некоторые результаты обследования больных генерализованным пародонтитом, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Пробл. мед. науки та освіти. – 2001. – №2. – С. 38-42.

187. Лампусова В.Б. Исследование HLA-антигенов как иммуногенетических маркеров предрасположенности к заболеваниям пародонта // Заболевания челюстно-лицевой системы и их профилактика: Тез. I съезда науч. общ. стомат. Эстонии. – Тарту, 1988. – С. 192-193.

188. Лампусова В.Б., Семилуцкая И.Б. Распределение HLA-антигенов у пародонтологических больных с различным течением воспалительного процесса // Клиническое значение лейкоцитарных антигенов: Сб. науч. тр. – Л., 1984. – С. 63-65.

189. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич Н.П. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: Морион, 2002. – 160 с.

190. Левин М.Я., Орехова Л.Ю. Значение аутоиммунных процессов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 1996. – №1. – С. 26-28.

191. Левицкий А.П. Биологические функции β-каротина и применение каротиновых препаратов в стоматологии // Вісн. стомат. – 1996. – №2. – С. 170-177.

192. Левицкий А.П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций

(Обзор литературы) // Вісн. стомат. – 2001 – №1. – С. 71-76.

193. Левицкий А.П. Кризис антимикробной терапии и профилактики в стоматологии // Вісн. стомат. – 2005. – №3. – С. 66-69.

194. Левицкий А.П. Остеотропные свойства цинка // Вісн. стомат. – 2002. – №1. – С. 42-46.

195. Левицкий А.П. Проблемы питания и стоматологическая заболеваемость. Часть I. Кальций // Вісн. стомат. – 2001. – №1. – С. 68.

196. Левицкий А.П. Функциональная классификация адаптогенов // Вісн. фармакології та фармації. – 2007. – №2. – С. 32-36.

197. Левицкий Е.Л. Пути и механизмы реализации антиоксидантного эффекта в клетке // Фармакол. вісник. – 1998. – №2. – С. 68-71.

198. Левицкий А.П., Чулак Л.Д., Розуменко О.П. Остеотропні властивості харчового додатка „Остеоген” // Одес. мед. журн. – 2002. – №1 (69). – С. 10-11.

199. Лемецкая Т.И., Померанцева Е.Н., Воложин А.И. Изоферментный спектр лактат- и малатдегидрогеназы в десневой жидкости при пародонтите различной тяжести // Стоматология. – 1983. – Т. 62, №2. – С. 19-20.

200. Леонова Е.В. Опыт профилактики заболеваний пародонта и красной каймы губ у детей с использованием препаратов на основе морских водоростей // Пародонтология. – 2003. – №3. – С. 83-84.

201. Леснухіна Г.Л. Антиокислювальна активність ротової рідини в діагностиці генералізованого пародонтиту // М-ли II (IX) з'їзду АСУ. – К.: Книга плюс, 2004. – С. 235-236.

202. Лікування генералізованого пародонтиту іммобілізованими на полісорбі протизапальними препаратами / Білоклицька Г.Ф., Грохольский А.П., Пруднікова А.П. та ін. // Наук.-практ. конф. „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології”. – К, 2003. – С. 40-41.

203. Логинова Н.К., Воложин А.И. Патофизиология пародонта (теория и практика) : Учебно-метод. пособие. – 2-е изд. – М., 1995. – 108 с.

204. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.,

колопроктол. – 1998. – Т.8, №5. – С. 7-8.

205. Луцик Л.А. Микроэлементы (железо, цинк, медь, кобальт) в клинике и эксперименте кариеса зубов: Автореф. дис ... д-ра мед. наук: 14.771 / Львовский гос. мед. ин-т. – Львов, 1972. – 32 с.

206. Луцюк Н.Б., Миронюк И.Ф. Лечение без вреда. Новый отечественный препарат сорбционного действия Силлард-П // Провизор.– 2000.– Вып. 21. – С. 27.

207. Любченко О.В. Молекули середньої ваги як показник ендогенної інтоксикації у дітей з запальними захворюваннями щелепно-лицьової ділянки // Вопр. експер. и клин. стомат.: Сб. науч. тр. ХГМУ. – Харьков, 2004. – Вып.7. – С. 111-113

208. Мазо В., Скальный А., Гмошинский И. Эссенциальные микроэлементы в питании // Врач. – 2003. – №5. – С. 34-36.

209. Мазур И.П. Применение миокальцика в комплексном лечении заболеваний пародонта // Современ. стомат. – 2003. – №1. – С. 35-40.

210. Мазур И.П., Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта // Современ. стомат. – 2002. – №2. – С. 27-40.

211. Максимовская Л.Н., Ищенко В.М., Ермакова А.Б. Изучение взаимосвязи клинического состояния пародонта и показателей ферментативной активности лейкоцитов крови // Стоматология. – 1999. – №1. – С. 21-24.

212. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б. Структурна система природних вітамінів-антиоксидантів – „Вітапектин” та його імуномодельючі властивості // Ліки України. – 2000. – №10. – С. 31-33.

213. Марченко А.И., Зелинская Н.А., Остапко Е.И. Планирование профилактики кариеса зубов на основе показателей генетической предрасположенности: Респ. межвед. сб. – К.: Здоров'я, 1987. – С. 5-6.

214. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия: Пер. с англ. – М. – С-Пб.: БИНОМ, 2000. – 308 с.

215. Мащенко И.С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом // Современ. стомат. – 2004. – №1. – С. 73-75.

216. Мащенко И.С. Особенности патогенеза, клиники и лечения пародонтита у

больных с аутоиммунизацией организма: Автореф. дис... докт. мед. наук. – К., 1980. – 35 с.

217. Мащенко И.С., Гударьян А.А. Цитокиновый статус больных генерализованным пародонтитом и его связь с состоянием процессов метаболизма костной ткани // Укр. стомат. альманах. – 2005. – №2. – С. 5-8.

218. Мащенко И.С., Самойленко А.В. Некоторые аспекты дистрофических и воспалительных заболеваний пародонта // Вісн. стомат. – 1997. – №2. – С. 188-194.

219. Мащенко И.С., Соколова И.И. Иммуногенетические аспекты генерализованного пародонтита // Современ. стомат. – 2003. – №4. – С. 44-46.

220. Мащенко И.С., Соколова И.И. Иммуномикробиологические аспекты генетически обусловленного пародонтита // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т.6, №2. – С. 34-35.

221. Мащенко И.С., Соколова И.И. Особенности иммунологических показателей больных генерализованным пародонтитом // Наук.-практ. конф. „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології”. – К., 2003. – С. 113-114.

222. Мащенко И.С., Гударьян А.А. Механізми формування різної активності остеопорозу у кісткових структурах пародонту хворих генералізованим пародонтитом // Вісн. стомат. – 2005. – №2. – С. 42-44.

223. Мащенко И.С., Самойленко А.В. Бактерицидный та антиоксидантный потенциалы мононуклеарів і нейтрофілів у хворих на генералізований пародонтит // Вісн. стомат. – 2001. – №2. – С. 21-23.

224. Маянский Д.М. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 270 с.

225. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 277 с.

226. 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.

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

228. 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. – Ів.-Франківськ, 2005. – С. 57.

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

230. 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.

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

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

233. 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.

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

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

236. Мельничук Г.М. Корекція метаболічних порушень при лікуванні пародонтиту із використанням мікрододорості *Spirulina platensis* // М-ли Всеукр. наук.- прак. конф. „Сучасні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань”. – Ів.-Франківськ, 2003. – С. 21-22.

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

238. 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. – Ів.-Франківськ, 2005. – С. 58.

239. Мельничук Г.М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита // Соврем. стомат. – 2006. – №1. – С. 55-57.

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

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

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

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

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

245. Мельничук Г.М. Цитокиновый профиль слюны у больных генерализованным пародонтитом // Соврем. стомат. – 2005. – №3. – С. 71-73.

246. 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.

247. 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.

248. 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.

249. 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.

250. 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.

251. Мельничук Г.М., Клименко А.О. Динаміка активності церулоплазміну та холінестерази в сироватці крові при захворюваннях тканин пародонта // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. – 2005. – №4. – С. 76-79.

252. Мельничук Г.М., Ковальчук Л.Є., Мельничук С.С. Цитологічні показники інтерфазних ядер соматичних клітин при захворюваннях тканин пародонту // Гал. лік. вісн. – 2001. – Т.8, №1. – С. 61-64.

253. 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. вісн. – 2001. – Т.5, №4. – С. 84-88.

254. 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.

255. 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.

256. Метаболічна динаміка кордаронової пневмонії в експерименті та протекторні можливості спіруліни / Яковлева О.О., Казмірук Л.І., Федорченко

О.В. та ін. // Ліки. – 1997. – №6. – С. 38-43.

257. Мещишен І.Ф. Обмін речовин у людини. – Чернівці, 1993. – 180 с.

258. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология) / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.Р. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

259. Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам. Как правильные витамины и минеральные вещества могут изменить вашу жизнь: Пер. с англ. – М.: Медицина и питание. Тех. лит., 1997. – 317 с.

260. Мозжухіна Т.Г., Купраш Л.П., Літошенко О.Я. Вплив препарату спіруліни на склад хроматину та синтез білка у клітинах печінки інтактних та опромінених щурів // Ліки. – 1997. – №6. – С. 34-37.

261. Морфологические характеристики адаптогенного действия биотрита и пищевого соепродукта / Моисеев И.Н., Деньга О.В., Левицкий А.П. и др. // Вісн. стомат. – 1997. – №4. – С. 514-517.

262. Москалёв Ю.И. Минеральный обмен. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.

263. Назаренко С.А. Эпигенетические модификации генома и болезни человека // Мед. генетика. – 2004. – Т.3, №2. – С. 70-77.

264. Назарян Р.С. Патогенетичне обґрунтування корекції аліментарного фактора у комплексному лікуванні хвороб пародонта: Автореф. дис ... д-ра мед. наук: 21.00.42 // Нац. мед. ун-т. ім. О.О. Богомольця. – К., 2006. – 35 с.

265. Насолодин В.В. Русин В.Я. Взаимосвязь между некоторыми микроэлементами в процессе обмена их в организме // Вопр. питания. – 1986. – №6. – С. 9-12.

266. Нейко Є.М., Александрук О.Д., Островський М.М. Фізіологія цитокінів // Гал. лік. вісн. – 2000. – Т.7, №4. – С. 153-158.

267. Нейко Є.М., Венгрович О.З. Стан антиоксидантної системи і процесів вільнорадикального окислення ліпідів при різних клініко-морфологічних формах хронічного коліту // Гал. лік. вісн. – 1997. – Т.4, №1. – С. 42-44.

268. Нейко Є.М., Клименко А.О, Максимчук Т.П. Спадкові порушення обміну міді і заліза (огляд) // Журн. АМН України. – 2002. – Т.8, №1. – С. 41-54.

269. Нейко Є.М., Ковальчук Л.Є., Чернюк Н.В. Епігенетичні механізми регуляції активності генів і мультифакторні хвороби // Гал. лік. вісн. – 2007. – Т.14, №1. – С. 11-14.

270. Нейко Є.М., Ковальчук Л.Є. Мультифакторні хвороби: від теорії до профілактики // Лікування і діагностика. – 2001. – №4. – С. 14-19.

271. Некоторые показатели минерального обмена у больных генерализованным пародонтитом первой степени / А.В. Борисенко, С. Магомедов, И.Н. Федянович, А.А. Живогляд // Соврем. стомат. – 2002. – №4. – С. 25-27.

272. Нетрадиционные методы лечения в стоматологии / А.П. Грохольский, Н.А. Кодола, В.Г. Бургонский, Ю.Б. Чайковский. – К.: Здоров'я, 1995. – 375 с.

273. Никитина Т.В., Родина Е.Н. Вибрапародонтальный синдром. – М.: Медицина, 2003. – 287 с.

274. Новое понимание патогенеза болезней пародонта в свете работ о роли образрозпознавающих рецепторов // К.А. Лебедев, Ю.М. Максимовский, А.В. Митронин, И.Д. Понякина // Стомат. для всех. – 2006. – №2. – С. 24-29.

275. Ноздрюхина Л.Р., Гринкевич Н.И. Нарушение микроэлементного обмена и пути его коррекции. – М.: Наука, 1980. – 280 с.

276. Нурханов Б.М. Применение гидрогелевого сорбента „Ихант” для энтеросорбции при синдроме эндогенной интоксикации // Соврем. методы проф. и лечения в практической медицине: М-лы конф. – Душанбе, 1991. – С. 123.

277. Общая патология человека: в 2 т. / Под ред. Струкова А.И., Серова В.В., Саркисова Д.С. – М.: Медицина, 1990. – Т.1, 2-е изд. АМН СССР. – 448 с.

278. Определение тяжести эндогенной интоксикации по уровню среднемолекулярных пептидов / Е.В. Васильев, О.Н. Лапаткин, Ю.Е. Морозов, В.В. Зарубин // Суд.-мед. экспертиза. – 2004. – №4. – С. 18-21.

279. Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Кудрявцева Т.В. Возможные пути влияния на репаративный остеогенез при заболеваниях пародонта. 1. Роль макро- и микроэлементов на различных этапах остеогенеза (обзор) // Пародонтология. – 2000. – №2(16). – С. 19-24.

280. Основи медичної генетики / В.П. Пішак, І.Ф. Мецишен, О.В. Пішак,

В.Ф. Мислицький. – Чернівці: Медакадемія, 2000 – 248 с.

281. Отченашенко В.А. Вираженість ендогенної інтоксикації та змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет // Вісн. наук. досліджень. – 2003. – №3. – С. 52-54.

282. Оцінка ефективності застосування адаптогену рослинного походження (спіруліни) у патогенетичній терапії туберкульозу у дітей / Костроміна В.П., Деркач О.В., Симоненкова Н.В. та ін. // Лікарська справа. – 2003, №5-6. – С. 102-105.

283. Павлюк Т.Д. Особливості клінічного перебігу та лікування генералізованого пародонтиту, ускладненого кандидозом: Автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.22 / Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2000. – 20 с.

284. Палий Т.А. Витаминные комплексы – в интегральной профилактике основных стоматологических заболеваний // Вісн. стомат. – 1997. – №3. – С.229-301.

285. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.

286. Пародонтит / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 504 с.

287. Пейве Я.В. Микроэлементы и ферменты / Физиологическая роль и практическое применение микроэлементов. – Рига: Зинатне, 1976. – С. 5-16.

288. Пентюк О.О., Погорелий В.К., Чуйко Н.О. Лікувальні властивості ентеросорбенту силіксу – аморфного ультрадисперсного кремнезему // Мед. хімія. – 2003. – Т.5, №1. – С. 95-99.

289. Перова А.И. Влияние комплексных лецитиновых препаратов на показатели ПОЛ и антиоксидантной системы в ротовой жидкости у больных генерализованным пародонтитом // Вісн. стомат. – 2001. – №1. – С. 23-25.

290. Перова А.И. Состояние местного иммунитета полости рта у больных генерализованным пародонтитом и его коррекция лецитиновыми препаратами с биоантиоксидантами // Вісн. стомат. – 2001. – №4. – С. 28-31.

291. Петраш Н.В. Распространённость и особенности течения болезней

пародонта у жителей Ивано-Франковской области: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.21 / Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца. – К., 1984. – 25 с.

292. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. – Л.: Наука, 1982. – 224 с.

293. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 404 с.

294. Петрова Е.В. Аппликационные сорбенты в комплексном лечении пародонтита: Автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.00.21 / МЗ РФ Тверской гос. мед. ин-т. – Тверь, 1993. – 19 с.

295. Петрушанко Т.О. Інтегральний індивідуальний підхід у профілактиці захворювань пародонта: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.01. / Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2001. – 39 с.

296. Поворознюк В.В. Остеопороз // Лікування та діагностика. – 1997. – №3(7). – С. 20-26.

297. Поворознюк В.В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини // Лабор. діагностика. – 2002. – №1. – С. 53-61.

298. Поворознюк В.В., Фліс О.В. Сучасні підходи до лікування генералізованого пародонтиту, роль активних метаболітів вітаміну D // Укр. мед. альманах. – 2001. – Т.4, №2. – С. 16-23.

299. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 216 с.

300. Подымов В.К., Гладких С.П., Пирузян Л.А. Лигандная патология / Сб.: Проблемы изыскания, исследования и производства новых лекарственных средств. – Каунас: Швиеса, 1979. – С. 47-49.

301. Показатели эндогенной интоксикации у больных хламидиозом и их коррекция / Кондакова А.К., Мавров Г.И., Ермошенко Е.В. и др. // Лекарства-человеку. – 2002. – Т.ХVII, №3. – С. 214-220.

302. Поленов С.А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. – 1988. – №1. – С. 53-60.

303. Политун А.М., Кравчук М.Г., Гужевская Н.С. Структура интерфазных ядер буккального эпителия как показатель его барьерной функции при

генерализованном пародонтите // *Соврем. стомат.* – 1999. – №4. – С. 23-26.

304. Політун А.М. Епідеміологія, особливості розвитку хвороб пародонту і їх профілактика в умовах біогеотехнічного дефіциту фтору та йоду: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.22 / Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 1996. – 49 с.

305. 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.

306. Полюхов А.М. Наследственность и бимануальная асимметрия пальцевых и ладонных дерматоглифов человека // *Генетика.* – 1984. – Т. XX, №11. – С. 1894-1901.

307. Полюхов А.М., Колодченко В.П., Войтенко В.П. Ассоциация между группами крови АВ0 и межпальцевыми дерматоглифами // *Цитология и генетика.* – 1977. – Т. XI, №3. – С. 207-209.

308. Помойницкий В.Г., Фастовец Е.А. Общие принципы остеотропной терапии генерализованного пародонтита // *Соврем. стомат.* – 2000. – №4. – С. 26-28.

309. Помойницький В.Г., Новік Н.В., Калашникова О.В. Роль кальцію і магнію у виникненні та розвитку запально-дистрофічних хвороб пародонта // М-ли I (VII) з'їзду АСУ. – К., 1999. – С. 237-238.

310. Почтаренко В.А., Янушевич О.О., Приор К. Генетический статус человека как фактор развития воспалительных заболеваний пародонта // *Пародонтология.* – 2005. – №4. – С. 8-12.

311. Предпосылки к необходимости коррекции психофизиологических функций у студентов медуниверситета и эффективность спинулины / Н.В. Братусь, Г.Н. Смолякова, О.А. Яковлева и др. // *Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.- практ. конф.* – Вінниця, 1997. – С. 54-56.

312. Применение гемосорбции при лечении гнойно-септических процессов в челюстно-лицевой области / Губин М.А., Родионов В.И., Прохоренко А.Г. и др. // *Стоматология.* – 1982. – №6. – С. 76-77.

313. Принципы поиска решений медицинских проблем / К.С. Терновой, Л.Г. Розенфельд, Н.К. Терновой, Н.Н. Колотов. – К.: Наукова думка, 1990. – 200 с.

314. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. – М.: Наука, 1986. – 430 с.

315. Прудникова А.П., Колосова Е.Ю. Лечение генерализованного пародонтита композицией флавоина с сорбентами // Наук.- практ. конф. „Сучасні проблеми терапевтичної стоматології”. – К., 2003. – С. 132-134.

316. Радбиль О.С. Свободные радикалы и заболевания органов пищеварения (обзор) // Клин. медицина. – 1989. – Т. 67, №3. – С. 17-21.

317. Рентгенодиагностика заболеваний челюстно-лицевой области: Руководство для врачей / Под ред. И.А. Рубахиной, Н.М. Чуприниной. – М.: Медицина, 1991. – С. 132-143.

318. Репета Е.Г. Микробиологическое обоснование применения сорбентов в комплексной терапии обострившихся хронических периодонтитов // Вісн. проблем біол. і мед. – 1999. – №2. – С. 126-130.

319. Риш М.А. Биохимические основы некоторых микроэлементозов (недостаточность меди, марганца, цинка) // Микроэлементозы человека: М-лы всес. симпозиума. – М., 1989. – С. 235-240.

320. Роль липидов фракции средних молекул в характеристике патологического процесса / М.Ш. Промыслов, Л.И. Левченко, М.Л. Демчук, Н.И. Габриэлян // Вопросы мед. химии. – 1989. – №4. – С. 101-104.

321. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рогова М.А. и др. // Иммунология. – 2000. – №6. – С. 24-26.

322. Рыбачук О.И., Калашников А.В., Новосельская А.П. Применение белково-витаминной добавки спирулины в лечении травматологических больных // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.- практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 83-84.

323. Савранский Ф.З. Закономерности развития, клинического течения кариеса зубов, болезней пародонта и факторы их обуславливающие : Автореф. дис... докт.

мед. наук: 14.01.22. / Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца. – К., 1989. – 32 с.

324. Савранский Ф.З., Береза Н.Н., Зайонц С.И. К вопросу об использовании дерматоглифики при изучении генетических аспектов кариеса зубов // Стоматология. – 1986. – №5. – С. 66-67.

325. Самойленко А.В., Макаревич А.Ю. Локальна патогенетична терапія генералізованого пародонтиту // Новини стомат. – 2002. – №1. – С. 27-28.

326. Самойленко А.В., Мащенко И.С., Макаревич А.Ю. Дисбаланс в системе цитокинов больных генерализованным пародонтитом и его коррекция цитокинотерапией // Соврем. стомат. – 2001. – №2. – С. 41-43.

327. Санина О.Л., Бердянских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения: Обзор литературы // Вопр. мед. химии. – 1986. – Т. 32, Вып.5. – С. 7-14.

328. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. – С-Пб.: ООО „Речь”, 2000. – 350 с.

329. Синица М.Г. Зависимость структурных показателей состояния интерфазных ядер буккального эпителия от характера течения генерализованного пародонтита // Вісн. стомат. – 1996. – №4. – С. 271-273.

330. Синица М.Г. Клинико-цитологические параллели при пародонтите у женщин: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / Укр. гос. мед. ун-т им. А.А. Богомольца. – К., 1992. – 15 с.

331. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева, Е.В. Соколова. – М.: Медицина, 2001. – 158 с.

332. Системный остеопороз в развитии заболеваний пародонта / Поворознюк В.В., Мазур И.П., Вишняк Г.Н. и др. // Вісн. стомат. – 1997. – №4. – С. 554-556.

333. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, 1995. – 272 с.

334. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). – М., 1997. – 71 с.

335. Скальный А.В., Кудрин А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет. – М.: Лир Макет, 2000. – 457 с.
336. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. – К.: Здоров'я, 1989. – 152 с.
337. Смоляр Н.І. Застосування сорбентів у стоматології // Новини стомат. – 1995. – №3. – С. 46-48.
338. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс, 2001. – 127 с.
339. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л.А.Хоменко, Н.В.Биденко, Е.И.Остапко, В.И.Шматко. – К.: Книга плюс, 2001. – 202 с.
340. Соколова И.И. Дерматоглифические признаки в прогнозировании генерализованного пародонтита // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т.8, №2 (додаток). – С. 131-133.
341. Соколова И.И. Особенности функционирования иммунной системы у больных генетически обусловленным генерализованным пародонтитом // Вісн. проблем біол. і мед. – 2002. – №9-10. – С. 94-99.
342. Соколова И.И. Системная антибактериальная терапия генерализованного пародонтита // Укр. мед. альм. – 2005. – Т.8, №3. – С.155-157.
343. Соколовский В.В. Тканевые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реактивности организма на экстремальное воздействие (обзор) // Вопросы мед. химии. – 1988. – №6. – С. 2-11.
344. Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза у больных хроническим колитом / Бобро Л.Н., Пасиешвили Л.М., Супрун Е.В. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т.12, №5. – С. 52-54.
345. Сотникова Е.П. Фармакологическая характеристика адаптогенного действия новых адаптогенных препаратов: Автореф. дис ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / Науч. исслед. ин-т фармакологии и токсикологии. – К., 1989. – 31 с.
346. Спіруліна – лікарський засіб широкого спектра дії / Картиш А.П., Горбань Є.М., Чекман І.С. та ін. // Фармацевт. журн. – 2000. – №2. – С. 105-109.
347. Справочник по прикладной статистике: В 2-х т.: Пер. с англ. – М.:

Финансы и статистика, 1989. – 365 с.; 1990. – 398 с.

348. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А.С. Владыка, Э.Р. Левицкий, Л.П. Поддубная, Н.И. Габриэлян // Анестезиология и реаниматология. – 1987. – №2. – С. 37-42.

349. „Средние молекулы” – эндотоксины пептидной природы / С.Г. Галактионов, В.В. Николайчик, В.М. Цейтин, Л.М. Михнёва // Химико-фармац. журн. – 1983. – №11. – С. 1286-1293.

350. Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи захисту та клітинних мембран у новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією / Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Л.Ф. Осинська, С.М. Заяць // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – №4. – С. 27-29.

351. Стежка В.А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я. – 1999. – №1. – С. 2-9.

352. Ступина А.С., Купраш Л.П., Мозжухина Т.Г. Гепатопротекторные свойства спирулины по данным морфологии // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.- практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 30.

353. Сукманський О.І. Цитокіни – нова система біорегуляторів // Вісн. стомат. – 2005. – №3. – С. 69-74.

354. Тактика местной антимикробной терапии / Р. Ушаков, В. Царёв, Е. Очиров, Б. Комарницкий // Стоматолог (рос.). – 2004. – №2. – С. 42-45.

355. Тарасенко Л.М. Факторы, детерминирующие стрессорное повреждение органов полости рта (обзор) // Укр. стомат. альманах. – 2003. – №4. – С. 27-30.

356. Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Григоренко В.К. Функціональна біохімія. – Полтава, 2000. – 215 с.

357. Тарасенко Л.М., Петрушанко Т.А. Стресс и пародонтит. – Полтава, 1999. – 189 с.

358. Терлецкий Е.Д. Металлы, которые всегда с тобой / Микроэлементы и

жизнеобеспечение организма. – М.: Знание, 1986. – 144 с.

359. Тютюнник І.П. Особливості діагностики та лікування хворих на десквамативний глосит з патологією органів травлення: Автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Укр. мед. стомат. акад. – Полтава, 2003. – 19 с.

360. Уровень и структура заболеваний пародонта у лиц молодого возраста (по анализу ортопантомограмм) / Чумакова Ю.Г., Антипа В.И., Косоверов Ю.Е. и др. // Современ. стомат. – 2004. – №2. – С. 56-59.

361. Фастовець О.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції порушень метаболізму кісткової тканини у хворих на генералізованій пародонтит: Автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.01.22. / Нац. мед. ун-т. – К., 2001. – 16 с.

362. Федоров Ю.А., Дрожжина В.А., Рыбакова М.Г. Новые данные о механизме влияния природных биологически активных веществ на ткани пародонта // Новое в стомат. – 1997. – №4. – С. 8-18.

363. Филатова Н.А. Использование препаратов группы макролидов в комплексном лечении заболеваний пародонта: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / Мос. мед. стомат. ин-т – М., 1997. – 18 с.

364. Филимонов В.И., Недоспасов В.О., Степанова Н.В. Эритропоэз и остеогенез: взаимодействия процессов репарации костной и кроветворной тканей // Физиол. журн. – 1991. – Т.37, №2. – С. 12-18.

365. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – Т.1 : Формальная генетика . – М.: Мир, 1989. – 306 с.

366. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. – 1999. – №4. – С. 5-9.

367. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. – 2000. – №5. – С. 4-7.

368. Хазанова В.В., Байкова Р.А. Состояние гуморальных факторов неспецифического иммунитета у больных рецидивирующим афтозным стоматитом с разными группами крови (AB0) // Стоматология. – 1977. – №1. – С. 23-26.

369. Хазанова В.В., Зелинская Е.А., Терехова Н.Р. Болезни пародонта и СОПР

// Тр. ЦНИИС. – М., 1985. – Т. 15. – С. 6-10.

370. Характеристика ендогенної інтоксикації та внутрішньо- еритроцитарного метаболізму у хворих із загостреним хронічним періодонтитом і супровідним піелонефритом / Прийма М.В., Адоніна Л.І., Казакова В.В. та ін. // Одес. мед. журн. – 2005. – №4(90). – С. 40-43.

371. Харченко В.В. Природні біоантиоксиданти та печінка // Сучасна гастроентер. – 2007. – №6 (38). – С. 79-85.

372. Харьков Л.В., Дакал А.В. Сравнительный анализ дерматоглифического рисунка детей с врождёнными несращениями верхней губы и неба и их родителей // Вісн. стомат. – 1998. – №4. – С. 38-41.

373. Хоменко Л.А., Остапко Е.И., Биденко Н.В. Клинико-рентгенологическая диагностика заболеваний зубов и пародонта у детей и подростков. – М.: Книга плюс, 2006. – 250 с.

374. Храпунов С.Н., Драган А.И., Бердышев Г.Д. Структура и функции хроматина. – К.: Вища школа, 1987. – 167 с.

375. Хусаинова И.С., Варвулева И.Ю. Оценка цитологических показателей буккального эпителия для диагностики физиологического состояния человека // Клин. лаборатория. – 1997. – №3. – С. 10-12.

376. Цвих Л.О., Сай В.Г., Кордіс М.С. Лікування запальних захворювань пародонта пролонгованою формою вітаміну Е // Вісн. стомат. – 1997. – №2. – С. 202-203.

377. Центило Т.Д. ДНК клеток эпителия СОПР в патогенезе и диагностике пародонтоза // Вісн. стомат. – 1997. – №4. – С. 527-528.

378. Центило Т.Д. Морфо-иммунологические параллели состояния буккального эпителия интактного пародонта и у больных генерализованным пародонтитом начальной степени // Современ. стомат. – 2001. – №4. – С. 49-52.

379. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.

380. Цепов Л.М. Профилактическая пародонтология: от гипотез к практике // Пародонтология. – 2000. – №1(15). – С. 16-18.

381. Цепов Л.М. Цитокины как новое направление в иммунокоррекции при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы) // Пародонтология. – 1999. – №1. – С. 30-32.

382. Цепов Л.М., Николаев А.И. Нерешённые вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2001. – №1-2. – С. 28-31.

383. Цинк в питании человека: физиологические потребности и биодоступность / В.К. Мазо, И.В. Грошинский, А.В. Скальный, Ю.А. Сысоев // Вопросы питания. – 2002. – Т.71, №3. – С. 46-51.

384. Чайковская И.В. Изменение уровня цитокинов при генерализованном пародонтите // Укр. стомат. альманах. – 2005. – №1. – С. 14-18.

385. Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии // Патол. физиология. – 1991. – №4. – С. 13-14.

386. Челидзе П.В., Зацепина О.В. Морфофункциональная классификация ядрышек // Успехи соврем. биологии. – 1988. – Вып. 2. – С. 252-268.

387. Чернищенко Т.І. Морфофункціональні зміни кори головного мозку під час тяжких опіків // Експер. та клін. фізіол. та біохім. – 2000. – №3. – С. 64-66.

388. Чернюк Н.В. Клініко-діагностичні маркери формування, особливостей перебігу та ефективності лікування бронхіальної астми: Автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.01. 02 / Ів-Франківська держ. мед. акад. – Ів.-Франківськ, 2003.– 20 с.

389. Чеснокова А.Л. Состояние антиокислительной системы больных генерализованным пародонтитом // Вісн. стомат. – 1998. – №1. – С. 33-35.

390. Четерникова Н.С., Яновская Е.А. Основы генетики человека. – М.: Медицина, 1995. – 305 с.

391. Чуклин С.Н., Переяслов А.А. Интерлейкины. – Львов: Лига-Пресс, 2005. – 481 с.

392. Чумакова Ю.Г. Показатели минерального обмена и структурно-функциональное состояние костной ткани у больных генерализованным пародонтитом разных возрастных групп // Вісн. стомат. – 2006. – №2. – С. 37-42.

393. Чумакова Ю.Г. Рациональная антибактериальная терапия язвенно-

некротического гингивита // Вісн. стомат. – 2000. – №4. – С. 30-31.

394. Чумакова Ю.Г. Роль лейкоцитов в патогенезе генерализованного пародонтита: особенности при различных клинических формах заболевания // Вісн. стомат. – 2007. – №1. – С. 17-30.

395. Чумакова Ю.Г. Роль цитокинов в регуляции воспаления тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом // Современ. стомат. – 2004. – №4. – С. 60-62.

396. Шарафутдинова А.Т. Соотносительная роль наследственности в этиологии зубочелюстных аномалий и кариеса зубов: Автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Казан. гос. мед. ин-т им. С.В. Курашова. – Казань, 1975. – 20 с.

397. Шарыпов В.И. Применение гемосорбции, энтеросорбции и аппликационной сорбции у больных пародонтитом: Автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца. – К., 1987. – 17 с.

398. Шварц А.Д. Углеводно-энергетический обмен костной ткани пародонта при искусственном моделировании травматической окклюзии // Стоматология. – 1990. – №1. – С. 13 -17.

399. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. – 1998. – №2. – С. 9-13.

400. Шичкін В., Стойка Р., Великий М. Біологічні функції цитокінів (огляд літератури) // Актуальні проб. клін. імун. та алерг. – 1997. – №2. – С. 179-193.

401. Шмагель К.В., Беляева О.В., Черешнёв В.А. Современные взгляды на иммунологию пародонта // Стоматология. – 2003. – №1. – С. 61-64.

402. Шнюкова Е.И. Spirulina – перспективный объект фикотехнологии // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.-практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 12-14.

403. Эпидемиология, этиология и профилактика болезней пародонта: Докл. ВОЗ. – Женева. – 1990. – 66 с.

404. Эренпрейса Е.А. Организация хроматина в ядре интерфазной клетки. – Рига: Зинанте, 1990. – 115 с.

405. Эритроцитарные группы биологических жидкостей как фактор

генетической предрасположенности при кариесе / А.И. Марченко, Н.А. Зелинская, В.Я. Даценко, Е.И. Остапко // I съезд мед. генетиков УРСР: Тез. докл. – Львов, 1988. – С. 65-66.

406. Юдина Е.А., Макаренко О.А., Деньга О.В. Экспериментальное обоснование комплексной профилактики заболеваний пародонта с использованием адаптогенов. – 2005. – №3. – С. 14-18.

407. Юрженко Н.Н. Сорбционные и антиоксидантные свойства спирулины // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: Укр. наук.-практ. конф. – Вінниця, 1997. – С. 39-40.

408. Янішевський К.А. Кверцитин – реставратор хворих із генералізованою патологією тканин пародонта // Мат. I (VIII) з'їзду АСУ. – К., 1999. – С. 271-272.

409. Яременко О.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности // Доктор. – 2002. – №2. – С. 66-72.

410. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. – М.: Медицина. – 1999. – 608 с.

411. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – №5. – С. 7-13.

412. Ярова С.П., Бессмертный А.А. Фтор и пародонт // Вісн. проблем біол. і мед. – 2001. – №2. – С. 5-8.

413. Ярова С.П., Осипенкова Т.С. Ефективність методу диференційної корекції перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту // Вісн. стомат. – 2001. – №1. – С. 29-31.

414. A comparison of identical twins in relation to the dental anomalies: Multiple Supernumerary tooth, juvenile periodontosis and zero caries incidence / Rubin U.M., Mois A., Berg M. et al. // Oral Sur. – 1981. – Vol.52. – №4. – P. 391-394.

415. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides gingivalis and Bacteroides intermedius: predictors of attachment loss? / J.L.Wennstrom, G.Dahlen, J.Svensson, S.Numan // Oral Microbiol. Immunol. – 1987. – №2. – P. 158-163.

416. Advanced glycation endproducts (AGES) induce oxidant stress in the gingival: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with dia

betes / Schmidt A.M., Weidman E., Lalla E. et al. // J. of Periodontal Research. – 1996. – Vol.31, №7. – P. 508-515.

417. Aggett P.I. Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline // Clin. Endokrinol. Metab. – 1985. – Vol.14, №3. – P. 513-543.

418. Allansmith M., Mc. Lellan B., Buttewoath M. The influence of heredity and environment on human immunoglobulin levels // J. Immunol. – 1969. – Vol.202. – P. 1504-1510.

419. Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T-cell cytokine profile in periodontitis granulatio tissue / Lappin D.F., Macleod C.P., Kerr A. et al. // Clin. Exp. Immunol. – 2001. – Vol.123, №2. – P. 294-300.

420. Arowgolu M.O., Dosmu E.B., Adigbda T.S. The relationship between juvenile and non-juvenile periodontitis, AB0 blood groups and haemoglobin types // Afr J. Med. Med. Sci. – 2002. – Vol.31, №3. – P. 249-252.

421. Artzi Z., Moses O. Juvenile periodontitis: microbiological and therapeutically aspect // Oral Health. – 1995. – Vol.85, №7. – P. 23-34.

422. Association between HLA antigens and early onset periodontitis / Firatli E., Kantarci A., Cebeci I. et al. // J. Clin. Periodontal. – 1996. – Vol.23, №6. – P. 563-566.

423. Babu A., Verma R.S. Chromosome structure: euchromatin and heterochromatin //Intened. Rev. Cytol. – 1987. – Vol.108. – P. 1-60.

424. Balkwill F.R. (Editor) Cytokine Cell Biology: A Practical Approach, 3 rd.ex. – Oxford: Oxford Univ. Press, 2001. – 507 p.

425. Baranova H. Predictive medicine – what is it about? // Int. Cong. in Predictive medicine. Program and Abstracts. Vshy France. – 2001. – P. 3-7.

426. Barros L., Witkop C.J. Oral and Genetic study of Chileans, 1960: V. Factors that influence the severity of periodontal disease // Arch. Oral. Biol. – 1963.–№8.– P. 765-770.

427. Beloclitskaja G. F. Indices characterzing the expression of hyperesthesia of the hard dental tissues in patients with periodontitis // Stomatologija.–1992.– №1.– P.29-31.

428. Berrindge M.J. Calcium: a universal second messenger// Triangle. – 1985. – Vol.24, №3/4. – P. 79-90.

429. Blake D.K., Lunec J. Copper, iron, free radicals and arthritis // *Brit. J. Rheumatol.* – 1985. – Vol.24, №1. – P. 123-125.

430. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women / J.J. Stepan, J. Pospichal, J. Presi, V. Posovsky // *Bone.* – 1987. – Vol.8. – P. 279-284.

431. Boughman J.A., Astemborski J.A. Suzuki J.B. Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships // *J. Clin. Periodontol.* – 1992. – Vol.19, №4. – P. 233-239.

432. Brody T., Larner J., Minneman K. Human pharmacology. Molecular to Clinic. – Mosby, 1998. – 1001 p.

433. Brune K. New anti-inflammatory agents. – Vienna, 1997. – 252 p.

434. Calcium and other salivary factors in periodontitis affected subjects prior to treatment / L.A. Sewon, S.M. Karjalainen, M. Sainio, O. Sappa // *J. of Clinical Periodontology.* – 1995. – Vol.22, №4. – P. 267-270.

435. Chesters J. The essentiality of zinc // *Biochemist.*–1996.–Vol.18, №4.– P.23-26.

436. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and cellular immunity / Giangrande A., Cantu P., Limido A et al. // *Proc. EDTA.*– 1982. – Vol.19. – P. 372-377.

437. Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis / Galbraith G.M., Hagan C., Steed R.B. et al. // *J. of Periodontology.* – 1997. – Vol.68, №9. – P. 832-838.

438. Dardenne M. A zinc dependent epitope of the molecule of the thymulin, a thymic hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – Vol.82. – P. 7035 - 7040

439. Davarpanah M., Tecucianu N., Kebir M. Periodontal disease. Clinical forms, epidemiology, prevention // *Rev. Prat.* – 1994. – Vol.44. – P. 374 - 378.

440. Davis C., Greger J.L. Longitudinal changes of manganese-dependant superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women // *J. Clin. Nutr.* – 1992. – №55. – P. 747-752.

441. Dayer J., Burger D. IL-1, TNF and their specific inhibitors // *Europ. Cytokine Netw.* – 1994. – Vol.5, №6. – P. 563-571.

442. Decker B., Barteles H., Decker S. Relationships between endothelial cells,

pericytes and osteoblasts during bone formation in the sheep ferum following implantation of tricalciumphosphateceramic / *Anatomical Record.* – 1995. – Vol.3. – P. 310-320.

443. Dermatoglyphic findings in periodontal diseases / Atasu M., Kuru B., Firatli E., Meric H. // *International Journal of Anthropology.* – 2005. – Vol.20, №1-2. – P. 63-75.

444. Deschner J. Полиморфизм интерлейкина-1. Его значение и определение в пародонтологии // *Квинтэссенция.* – 2003. – №4. – С. 51-58.

445. Dicilvestro R.A., Blostein-Fujii A. Moderate zinc deficiency in rats enhances lipoprotein oxidation in vitro // *Free Radic. Boil. and Med.* – 1997. – Vol.22, №4. – P. 739-742.

446. Dinarello Ch. The biological properties of interleukin-1 // *Europ. Cytokine Netw.* – 1994. – Vol.5, №6. – P. 369-376.

447. Dongari-Bagtzoglou A.I., Ebersole J.L., Herrera-Abreu M. Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis // *J. Periodontol.* – 1998. – Vol.69, №8. – P. 899-910.

448. Fiqueredo C.M., Gustafsson A. Protease activity in gingival crevicular fluid: Presence of free protease // *J. of Clin. Periodontol.* – 1998. – Vol.25, №4. – P. 306-310.

449. Fox C.H. New considerations in the prevalence of periodontal disease (Review) // *Current Opinion in Dentistry.* – 1992. – Vol.2. – P. 5-11.

450. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutase // *Oxygen living process: Interdiscip. Approcg. N.Y.* – 1981. – P. 250-252.

451. Gainet J., Dang P.M., Chollet-Martin S. Neutrophil dysfunctions, IL-8, and soluble L-selectin plasma levels in rapidly progressive versus adult and localized juvenile periodontitis: variation according to disease severity and microbial flora // *J. Immunol.* – 1999. – Vol.163, №9. – P. 5013-5019.

452. Garn S.M., Lewis A.B., Kerewsky P.S. Sex differens in tooth size // *Archs. Oral. Biol.* – 1996. – Vol.40, №3. – P. 287-289.

453. Gawrzewska B. Uklady grupowe krewi AB0, Rh (D) i MN oraz substanji grupowe ABB w sline prochnica zebow Cras // *Stomat.* – 1978. – Vol.XXXI, №5. – P. 436-444.

454. Gemmell E., Seymour G.J. Immunoregulatory control of Th₁ / Th₂ cytokine profiles in periodontal disease // *Periodontology* 2000. – 2004. – Vol.35. – P. 21-41.

455. Gender differences in HLA phenotype frequencies found in German patients with generalised aggressive periodontitis and chronic periodontitis / Reichert S., Stein J., Gantsch A. et al. // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2002. – Vol.17, №6. – P. 360-368.

456. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample – consistence of findings in women and men / Hearn A.C., Bucholz K.K., Madden P.A. et al. // *Psychological Medicine.* – 1997. – Vol.27, №6. – P. 1381-1396.

457. Genetic contributions to saliva protein concentrations in adult human twins / Rudney J.D., Michalowicz B.S., Krig M.A. et al. // *Archives of Oral Biology.* – 1994. – Vol.39, №6. – P. 513-517.

458. Giannobile W.B. Crevicular fluid biomarkers of oral bone loss. [Review] // *Current Opinion in Periodontology.* – 1997. – Vol.4. – P. 11-20.

459. Gibson R.S. Zinc nutrition in developing countries // *Nutrition Research Reviews.* – 1994. – Vol.7. – P. 151-173.

460. Girotti A.W. Mechanismus of Lipid Peroxidation // *J. Free Radic. Biol. Med.* – 1985. – Vol.1, №1. – P. 87-95.

461. Goodson J.M. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases // *Periodontology* 2000. – 1994. – №5. – P. 142-168.

462. Gorlin R., Stallard R., Schapiro B. Genetics and Periodontal Disease // *J. Periodont.* – 1967. – Vol.38. – P. 5-8.

463. Granstein R.D., Flotte T.J., Amento E.P. Interferons and collagen production // *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – Vol.95, №6 Suppl. – P. 75-80.

464. Graves D.T. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol.28, №3. – P. 482-490.

465. Gurses N., Uhlu F., Hekimgil M. Immunohistochemical characterization of lymphoid subsets in chronic adult periodontitis // *J. of Nihon Univ. School of Dentistry.* – 1996. – Vol.38, №2. – P. 94-101.

466. Halliwell B., Gutteridge J.M. Role of free radicals and catalytic metal ions in

human disease: an overview // *Methods Enzymol.* – 1990. – Vol.186. – P. 1-85.

467. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. The Antioxidants of Human Extracellular Fluids // *Arch. Biochem. and Biophys.* – 1990. – Vol.280, №1. – P. 1-8.

468. Harrison T., Levitz S. Priming with IFN- γ restores deficient IL-12 production by peripheral blood mononuclear cells from HIV-seropositive donors // *J. Immunol.* – 1997. – Vol.158, №1. – P. 459-463.

469. Hart T.C. Genetic considerations of risk in human periodontal disease (Review) *Current Opinion in Periodontology.* – 1994. – P. 3-11.

470. Hart T.C. Genetic risk factor of early periodontitis // *J. Periodontol. (Suppl.)*. – 1996. – Vol.67, №3. – P. 355-366.

471. Hassel T.M., Harris E.L. Genetic influences in caries and periodontal diseases (Review) // *Crit.-Rev.-Oral-Biol.-Med.* – 1995. – Vol.6, №4. – P. 319-342.

472. Heich U.S., Navia J.M. Zinc Deficiency and Bone Formation in Guinea Pig Alveolar Implants // *J. Nutz.* – 1980. – Vol.110, №8. – P. 1581-582.

473. HLA class II genotypes associated with early – onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease / Ohyama H., Takashiba S., Oyaizu K. et al. // *J. of Periodontology.* – 1996. – Vol.67, №9. – P. 888-894.

474. Host defensive functions in a family manifesting early – onset periodontitis / Akai H., Chihara T., Takahashi K. et al. // *J. of Periodontology.* – 1996. – Vol.67, №4. – P. 433-442.

475. Increased levels of alternatively spliced interleukin-4 transcripts in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis / Sakkas L.I., Tuortellotte C., Berney S. et al. // *Clin. Diagh. Lab. Immunol.* – 1999. – Vol.6 (5). – P. 660-664.

476. Individual diversity in interferon gamma production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with periodontopathic bacteria / Kabayashi H., Nagasawa T., Aramaki M. et al. // *J. Periodontol Res.* – 2000. – Vol.35, №6. – P. 319-328.

477. Interleukin-1 α , Interleukin-8, Interferon- α levels in gingival crevicular fluid / A. Mathur, B. Michalowich, A. Castillo, D. Aeppli // *J. of Periodontal Research.* – 1996. – Vol.31, №1. – P. 489-495.

478. Investigation of periodontosis with periodontitis: Literature survey and findings based on AB0 blood groups / Kashick R.S., Chasens A.J., Tuchman M.A. et al. // J. Periodontol. – 1971. – Vol.42. – P. 420-427.

479. Jiemenez I., Speisky H. Effect of copper ions on the free radiocal-scavenging properties of reduced glutathione: implications of a complex formation // J. Trace Elements Med. Biol. – 2000. – Vol.14. – P. 161-167.

480. Kaslick R.S., West T.L., Chasens A.I. Association between AB0 blood groups, HLA antigens and periodontol diseases in young adults: a follow-up study // J. Periodontol. – 1980. – Vol.51, №6. – P. 339-342.

481. Kent N.G. Markery kostniho obratu // Osteologicky Bulletin. – 1997. – Vol.2. – P. 122-128.

482. Kinane Denis F., Shiba Hideki, Hart Thomas C. The genetic basis of periodontitis // Periodontology 2000. – 2005. – Vol.39. – P. 91-117.

483. Kirschgessner M., Scwartz F.J., Scnegg A. Interactions of essential metals in human physiology // Clinical, Biochemical and nutritional aspects of trace elements. – 1982. – P. 477-512.

484. Knuuttila M., Zappalainen R., Zammi S. In concentration of human subgingival calculus relatet to F, Mg and Cu // Scand. J. Dent. Res. – 1981. – Vol.89, №5. – P. 412-416.

485. Komman K.S., Loe H. The role of local factors in the etiology of periodontal diseases // J. Periodontology 2000. – 1993. – Vol.2. – №1. – P. 83-97.

486. Kornman K.S., di Giovine F.S. Genetic variations cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis (Review) // Annals of Periodontology. – 1998. – Vol.3, №1. – P. 327-328.

487. Kotsak S.A., Bearn A.C. Hereditary disorders of cooper metabolism // The metabolic basis of inherited disease / Ed. I.B. Stanburg. – N.Y., 1978. – P. 1098-1125.

488. Large-scale investigation of genomic markers for severe periodonitis / Suzuki A., Ji G., Numabe Y. et al. // J. Odontology. – 2004. – Vol.92. – №1. – P. 43-47.

489. Lion M.F. Epigenetic ingeritance in mamals // Tig. – April. – 1993. – Vol.9, №4. – P. 102-115.

490. Loesche W.J., Grossman N., Giordano J. Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patient compliance on treatment parameters // *J. Clin. Periodontal.* – 1993. – №20. – P. 96-104.
491. Ma Z.J., Zhang J.Z. Changes in serum zinc level of periodontitis with kidney deficiency // *Chung-Kuo Chung Hsi i Chieh Ho Tsachih.* – 1993. – Vol.13, №10. – 581 – P. 606-607.
492. Mariotti A., Monroe P.J. Pharmacologic management of periodontal diseases using systemically administered agents [Review] // *Dental Clinics of North America.* – 1998. – Vol.42. – №2. – P. 245-262.
493. Marklund S.L. Oxygen, toxicity and protective system // *J. Toxicol., clin. Toxicol.* – 1988. – Vol.123, №4-6. – P. 289-298.
494. Markovic D., Krstic M. Current knowledge on resorption of the edentulous alveolar ridge // *Med. Pregl.* – 1999. – Vol.52, №9-10. – P. 357-361.
495. Mates J.M., Perez-Gomes C., Vunex de Castro J. Antioxidant enzymes and human diseases // *Clin. Biochem.* – 1999. – Vol.32. – P. 595-603.
496. McKusick V.A., Amberger G.S. The morbidity anatomy of the human genome: chromosomal location of mutations causing disease (update I December 1993) // *J. Med. genetic.* – 1994. – Vol.31. – P. 265-279.
497. Menyhart J., Grof J. Many hitherto unknown peptide are principal constituents of uremic „middle molecules” // *Clin.Chem.* – 1981. – Vol.27. – P. 1712-1716.
498. Mertz W. Clinical and public health significance of chromium // *Current topics in nutrition and diseases.* – N.Y., 1982. – P. 315-323.
499. Messer H.H., Yoebel N.K., Wilcox L. A comparison of bone loss from different skeletal sites during acute calcium deficiency in mice. – *Arch. Oral Biol.* – 1981. – Vol.26, №12. – P. 1001-1004.
500. Metabolic inhibitors distinguish cytotoxic activity of CD-4 and CD-8 clones / Strack P., Martin C., Saito S. et al. // *Eur. J. Immun.* – 1990. – Vol.20, №1. – P. 179-184.
501. Michalowicz B.S. Genetic and heritable risk factors in periodontal disease (Review) // *J. of Periodontology.* – 1994. – Vol.63, №3. – P. 479-488.

502. Michalowicz B.S. Genetic and inheritance consideration in periodontal disease (Review) // *Current opinion in Periodontology*. – 1993. – P. 7-11.
503. Mieler J., Pistier Ch. Familie genetische Untersuchungen zum Krankheitsbild der Periodontatrophie // *Zahn-Mund-Kieferheilk.* – 1985. – Bd.73, №4. – S. 315-326.
504. Moss D.W. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and it's isoenzymes // *Clin. Biochem.* – 1987. – Vol.20. – P. 225-230.
505. Muller G. Bedening der humangenetischen Beraltung von Gesichtsplantragern und ihren Familien // *Stomat. DDR.* – 1982. – Bd.32, №12. – S. 861-867.
506. Myndy G.R. Inflammatory mediators and the destruction of bone // *J. Periodont. Res.* – 1991. – Vol.26. – P. 213-217.
507. Newman H.N. Parodontalmedizin // *Parodontologie.* – 1994. – №1. – P. 61-64.
508. Newman M.G. Genetic risk for severe periodontal disease // *Compendium of Continuing Education in Dentistry.* – 1997. – Vol.18, №9. – P. 881-894.
509. Novak M.J. Novak K.F. Early – onset periodontitis [Review] // *Current Opinion in Periodontology.* – 1996. – Vol.3. – P. 45-58.
510. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis // *Ann. Periodontol.* – 1996. – Vol.1. - №1. – P. 821-878.
511. Oppenheim J., Feldmann M. (Eds) *Cytokine Reference.* – London: Academic. Press, 2000. – 2015 p.
512. Osteoclast activation in inflammatory periodontal diseases [Review] / Wiebe S.H., Hafezi M., Sandhu H.S. et. al // *Oral. Diseases.* – 1996. – Vol.2, №2. – P. 167-180.
513. Padporná liečba parodontitid / MUDr. M. Bereš, MUDr. E. Ďurovič, MUDr. Hucec, MUDr. A. Hucecová // *Progresdent.* – 2001. – №1. – S. 28-31.
514. Page R.C. The role inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal diseases // *J. Periodont. Res.* – 1991. – Vol.26. – P. 230-242.
515. Pallasch T.J., Slots J. Antibiotic profylaxis and medically-compromiesed patient / *Periodontal 2000.* – 1996. – №10. – P. 107-138.
516. Plasma conceptrations of calcium, magnesium, zinc and copper in patients with marginal periodontitis // Meyle J., Heller W., Gotz H., Fuhrer G. *Dentsche*

Zahnärztliche Zeitschrift. – 1987. – Vol.42, №5. – S. 474-479.

517. Polenic P. The rule of zinc in etiology therapy of periodontopathies and its immunological aspect // Parodontologie Simposium z medzinarodnou u caston 27-29 Oktobra 1982. – Bratislava CSSR. – 1983. – S. 26-29.

518. Prabhu A., Michalowicz B., Mathur A. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis / J. of Periodontitis. – 1996. – Vol.67, №5. – P. 515-522.

519. Prasad A.S. Discovery of human deficiency an studies in an experimental human mode // Amer. J. Clin. Natur. – 1991. – №53. – P. 403-412.

520. Quantitative assessment of inflammatory cytokine gene expression in chronic adult periodontitis / F.A. Roberts, R.D. Jr. Hockett, R.P. Bucy, S.M. Michalek // Oral MicrobioloDgy & Immunology. – 1997. – Vol.12, №6. – P. 336-344.

521. Reduced CD8⁺ peripheral blood T-lymphocytes in rapidly progressive periodontitis / T. Nagasawa, H. Nitta, H. Watanabe, I. Ishikawa // Archives of Oral Biology. – 1995. – Vol.40, №7. – P. 605-608.

522. Relative production of IL- β and TNF- α by mononuclear cells after exposure to dental implants / Perala D., Charman R., Gelfand J. et al. // J. of Periodontology. – 1992. – Vol.63, №5. – P. 426-430.

523. Salerno E. Pharmacology for Health professionals. – Mosby. – 1999. – 827 p.

524. Scott J.A., Robito C.A. Oxygen radicals and plasma membrane potential // Free Radic. Biol. Med. – 1988. – Vol.5, №4. – P. 237-246.

525. Shapira L., Schlesinger M., Bimstein E. Possible autosomal-dominant inheritance of prepubertal periodontitis in an extended kindred // J. Clin. Periodontol. – 1997. – Vol.24, №6. – P. 388-393.

526. Sies H. Oxidantive stress: Oxidants and antioxidants: Academic press. – New York. – 1991. – 319 p.

527. Sigel A., Sigel H. Manganese and Ist Role in Biological processes // Metalloss in Biological Systems. – New York: Dekker. – 2000. – 254 p.

528. Slots J., Rams T.E. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages // J. Clin. Periodontal. – 1990. – №17. – P. 479-493.

529. Spirulina platentis – перспективный пищевой источник эссенциальных

микроэлементов / Ю.П. Алешко-Ожевский, И.С. Зилова, В.К. Мазо и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т.IX, №1. – С. 52-53.

530. Sprietsma J.E. Modern diets and diseases: No – zinc balance // Med. Hypotheses. – 1999. – Vol.53, №1. – P. 6-18.

531. Straka M. Geneticke factory etiopatogenezy parodontitid // Progres-dent. – 2003. – №6. – S. 12-16.

532. Straka M. Parodontitis a atherosclerosis – existuju suvislosti? // Medicinsky monitor. – 2000. – №5. – S. 3-7.

533. Tang Xiaolin, Pan Yaping, Wang Zhaoyuan. Zhongguo yike daxue xuebao // J. China Meg. Univ. – 2001. – Vol.30. – №1. – С. 66-68.

534. Th₁ and Th₂ cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy sibling / Bartova J., Kratka-Opatrna Z., Prochazkoba J. et al. // Madiat Inflamm. – 2000. – Vol.9, №2. – P. 115-120.

535. The relationship de tween marginal bone loss and serum Zinc levels / L.Frithiof, S.Laostedt, G.Eklund, U. Soderberg // Acts. Medica Scandinavica. – 1989. – Vol.207, №1-2. – P. 67-70.

536. Tiber A.M. Clinical Manifestation of Zinc Deficiency // American Family Physician. – 1980. – Vol.26. – P. 167-172.

537. Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis / Katsnelson B.A., Polzik E.V., Morozova K.I. et al. // Envion. Health. Perspect. – 1989. – Vol.82. – P. 311-321.

538. Tsang D. Myelin basic protein in zinc-building protein in brain: possible role in myelin compaction // Neurochem. Resertch. – 1997. – Vol.22, №7. – P. 811-819.

539. Tuzesky L., Uhlicowa E., Krizko Y. Caeruloplasmin and oxygen metabolism // Biol. – 1983. – Vol.38, №4. – P. 377-385.

540. Uremic toxins and elusive middle molecules / Schoots A., Mikkers F., Cramers C. et al. // Nephoron. – 1984. – Vol.38. – P. 1-8.

541. Vane J.R. Recent advances in cycloxygenase inhibiting drugs. – Vienna, 1997.– 135 p.

542. Vasee D. Переносится ли маргинальный пародонтит? // Квинтэссенция. –

2005. – №1. – С. 37-40.

543. Walker C.B. Selected antimicrobial agents: mechanism of action, side effects and drug interactions // *Periodontal 2000*. – 1996. – №10. – P. 12-28.

544. Walker C.B. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal flora // *Periodontal 2000*. – 1996. – №10. – P.78-88.

545. Wallaas E., Wallaas O., Lavstad R. The interaction of ceruloplasmin with catecholamine // *Biochemistry of cooper*. – Acad. Press. N.Y., 1996. – P. 537-544.

546. Wellinghausen N., Rink L. The significance of zinc for leukocyte biology // *J. Leukoc. Biol.* – 1998. – Vol.99. – P. 808-813.

547. Wolff L., Dahlen G., Aepli D. Bacteria as risk markers for periodontitis // *J. Periodontol.* – 1994. – Vol.64. – P. 498-510.

548. Wolffe A. *Chromatin*. – N. Y.: Acad. Press, 1998. – 349 p.

549. Woltgens J.H.M., Lyarun D.M., Bervoets T.J.M. Possible functions of alkaline phosphatase in dental mineralization: cadmium effects // *J. Biol. buccale*. – 1991. – Vol.19, №2. – P. 125-128.

550. Yamaguchi M. Role of zinc in bone formation and resorption // *J. Trace. Elem. Exp. Med.* – 1998. – Vol.11, №2-3. – P. 119-135.

551. Yilmaz S., Atasu M., Kuru B. A genetic and dermatoglyphic study on periodontitis // *J. Marmara Univ. Dent Fac.* – 1993. – Vol.1, №4. – P. 297-306.

552. Zalewski P.D. Zinc and immunity: implications for growth, survival and function of lymphoid cells // *J. Nutr. Immunol.* – 1996. – Vol.4. – P. 39-80.

553. Zerosi C. Heredite et parodontopathies // *Acta Stom. Belgia*. – 1976. – Vol.73. – P. 137.

554. Zhelezo zhidkosti polosti rta pri vospalenii desny / Ju.A. Petrovich, R.P. Podoroznaia, T.I. Genesina, G.F. Beloklitskaia // *Patologicheskaiia Fiziologiia i Experimentalnaia Terapiia*. – 1996. – Vol.3. – P. 22-24.