

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КУСТРЬО ТЕТЯНА ВАЛЕРІЙВНА**

УДК 616.31.314:616-07; 616-08:616.314:616-08-039.7

ДИСЕРТАЦІЯ

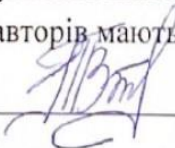
**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНИХ  
З НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ ГЛЮТЕНУ**

22 «Охорона здоров'я»

221 «Стоматологія»

Подається на здобуття наукового ступеня  
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ Кустр'ю Т.В.

Наукові керівники:

Антоненко Марина Юріївна, доктор медичних наук, професор

Губська Олена Юріївна, доктор медичних наук, професор

Київ -2021

## АНОТАЦІЯ

*Кустрьо Т.В.* «Оптимізація профілактики та лікування генералізованих захворювань пародонта, асоційованих з непереносимістю глютену». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2021.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку з непереносимістю глютену шляхом розробки методів патогенетично спрямованої медикаментозної корекції виявлених змін метаболізму.

Захворювання пародонта є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань світу. Згідно даних GBD (Global burden of disease) в період з 1990 по 2010 рік поширеність даного захворювання зросла з 11.2 % до 57.3%. Відомо, що захворювання пародонта є мультифакторним, в етіології та патогенезі якого відіграють роль імунологічні, біохімічні, структурні та інші патологічні зміни. Ряд авторів пов'язують ураження пародонта з різноманітними хронічними захворюваннями, серед яких особлива увага приділяється хворобам шлунково-кишкового тракту, опорно-рухової, ендокринної, серцево-судинної системи тощо. Проблема взаємозв'язку патологічних процесів, що розвиваються в різних системах організму, є однією з актуальних у сьогоденні.

З кожним роком відмічається збільшення поширеності розладів, пов'язаних з непереносимістю глютену. Згідно із сучасною номенклатурою, розглядають наступні форми захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену: аутоімунні захворювання (целиакія, глютеніксія, герпетиформний дерматит), алергічні (харчова або респіраторна алергія) та неаутоімунна неалергічна непереносимість глютену.

Целіакія (глютенінова ентеропатія) – це аутоімунне захворювання, що вражає тонкий кишечник генетично схильних осіб внаслідок споживання протеїну злакових – глютену. За даними аналізу результатів мультицентрових статистичних досліджень, проведених на території Європи, целіакію діагностовано в 1% населення, з деякою відмінністю в різних країнах, що свідчить про глобалізацію захворювання та велике соціальне значення даної патології. З кожним роком відмічається стрімкий ріст поширеності даного захворювання. Целіакія є мультифакторним захворюванням, в розвитку якого значну роль відіграють як генетичні, так і екзогенні чинники. В деяких випадках діагностика целіакії є складною, оскільки найбільшою мірою пов'язана з атипичним перебігом захворювання або переважанням екстраінтестинальної симптоматики.

Нерідко в пацієнтів з даним захворюванням можна виявити патологічні зміни і в порожнині рота. Найчастіше увага дослідників щодо проявів целіакії в порожнині рота зосереджена на ураженнях твердих тканин зубів та слизової оболонки. Проте сучасні джерела наукової літератури майже не висвітлюють взаємозв'язок уражень пародонта та захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену (НГ).

Таким чином, дослідження уражень пародонта на тлі глютенінової непереносимості є важливим питанням, що має соціальне значення, адже співіснування даних патологій зумовлюють взаємне обтяження та потребують детального вивчення особливостей клінічних проявів, удосконалення методів лікування та розробки персоналізованих методів профілактики, що робить тему дисертаційної роботи актуальною.

Робота присвячена підвищенню ефективності комплексного диференційованого персоналізованого лікування хворих із генералізованими захворюваннями пародонта, зокрема, генералізованим пародонтитом (ГП), асоційованим з непереносимістю глютену. Гострота проблеми коморбідної патології визначається широким спектром клінічних проявів та важкістю наслідків соматичних та стоматологічних захворювань, несвоєчасна діагностика та корекція яких призводять до того, що наслідками первинних

функціональних зрушень у системі забезпечення метаболічного та імунного гомеостазу стають стійкі органічні зміни у пародонті з подальшою втратою або погіршенням функціональних та структурних елементів пародонтального комплексу, насамперед в осіб молодого віку.

Відкритими для дослідження залишаються питання щодо визначення предикторів розвитку ГЗП при непереносимості глютену, конкретизація ступеню кореляції між ланцюгом патологічних змін у пародонті, тяжкістю їх проявів у залежності від типу захворювання.

Мета роботи - підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих з непереносимістю глютену шляхом патогенетичного обґрунтування методів персоніфікованої фармакологічної корекції виявлених змін білкового, ліпідного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та імунної реактивності.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-нозологічну структуру, поширеність та особливості перебігу захворювань пародонта у хворих на непереносимість глютену з урахуванням їх клінічних форм.

2. Дослідити загально-клінічні та медико-соціальні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену.

3. Провести ситуаційний аналіз порушень ліпідного, білкового обміну, інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу, маркерів ендотеліальної дисфункції, рівня забезпеченості організму вітаміном D3 та змін системного і місцевого імунітету у хворих на ГП із непереносимістю глютену з урахуванням особливостей ураження пародонта та клінічних форм непереносимості глютену.

4. Дослідити спектр пародонтопатогенної мікрофлори ротової порожнини, ступінь ідентифікації *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки, рівень експресії антимікробних пептидів та прозапальних цитокінів у ротовій рідині хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену.

5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо лікування та профілактики ГП, асоційованого з непереносимістю глютену з урахуванням виявлених системних метаболічних та імунологічних змін.

6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів із використанням препаратів патогенетично спрямованої дії, розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Враховуючи мету та обсяг запланованих завдань, було використано наступні методи дослідження: клінічні, інструментальні (рентгенологічні), лабораторні (біохімічні, мікробіологічні, імунологічні) та статистичні.

Критерії включення у дослідження:

- добровільна згода на обстеження, лікування та участь у дослідженні;
- вік від 19 до 35 років;
- пацієнти з клінічно та лабораторно верифікованим діагнозом целиакія та непереносимість глютену без целиакії;
- наявність локалізованих або генералізованих уражень пародонта.

Критерії виключення:

- пацієнти віком до 18 років та понад 35 років;
- вагітність та період лактації;
- наявність тяжких супутніх соматичних патологій внутрішніх органів та систем
- злоякісні утворення;
- наявність гострих запальних захворювань (ГРЗ, бронхіт, пневмонії тощо), алкогольна або наркотична залежність;
- пацієнти які на момент проведення дослідження або протягом останніх 4-х тижнів до початку дослідження приймали антибактеріальні та протизапальні засоби;
- відмова від участі в дослідженні.

На *першому етапі* роботи на підставі аналізу даних літератури та інтернет-посилань із використанням бібліосемантичного методу, порівняльного та контент-аналізу визначено тенденції щодо сучасної епідеміології непереносимості глютену та генералізованих захворювань пародонта, їх коморбідності та підходи до комплексного лікування; були визначені напрямки дисертаційного дослідження та обґрунтована необхідність його другого етапу, який полягав у виявленні особливостей перебігу основних стоматологічних захворювань та захворювань пародонта, що розвиваються на тлі целіакії та непереносимості глютену без целіакії.

Результати *другого етапу* дослідження дозволили виокремити клінічні групи хворих та оцінити ступінь тяжкості перебігу захворювань пародонту на тлі різних форм непереносимості глютену. За результатами аналізу історій хвороби та соціологічного опитування щодо визначення медико-соціальних ризиків розвитку поєднаної патології було визначено загально-клінічні та медико-соціальні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену.

*Третій етап* дослідження присвячено вивченню патогенетичних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену з урахуванням клініко-імунологічного типу захворювання за рівнем IgE, змін показників ліпідного, білкового обмінів, жирнокислотного спектру крові та слини, біологічних маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, змін гуморальної та клітинної складових імунітету та факторів неспецифічного захисту ротові порожнини, якісного складу мікробіому ротової порожнини та мікробної сенсibiliзації, експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині. Встановлено закономірності поширеності хвороб пародонта серед осіб молодого віку (19-35 років) з непереносимістю глютену; науково обґрунтовано та розроблено критерії діагностики динамічного контролю та оцінки ефективності надання диференційованої стоматологічної допомоги при захворюваннях пародонта у пацієнтів з різними клініко-імунологічними формами непереносимості глютену;

обґрунтовано та розроблено диференційовані алгоритми лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з непереносимістю глютену.

На *четвертому етапі* виконання дисертаційної роботи було оцінено ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів відповідно до обґрунтованої схеми терапії генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену.

Для визначення клініко-нозологічної структури, поширеності та особливостей перебігу захворювань пародонта хворих на непереносимість глютену було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 75 пацієнтів з різними формами непереносимості глютену у віці 19 – 35 років, з них 30 осіб з целиакією (Ц) та 45 - з непереносимістю глютену без целиакії (НГБЦ), які проходили лікування та диспансерне спостереження на клінічних базах кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця (завідувач – д.мед.н., професор Губська О.Ю.).

Групу порівняння склали 30 осіб віком 19-35 років із рівномірним розподілом за статтю (середній вік -  $27,8 \pm 1,5$  років), без ознак непереносимості глютену та соматичної патології, з ГП поч.- I ст. (група ГП). Контролем слугували дані обстеження 30 осіб, співставних за віком та статтю, з клінічно інтактним пародонтом та без ознак непереносимості глютену.

Аналіз розповсюдженості основних стоматологічних захворювань за індексом КПВ у пацієнтів непереносимістю глютену свідчить, що 37,9% складають зуби з каріозними ураженнями, 29,9% зубів видалені чи підлягають видаленню, 32,2% - запломбовані. Отримані дані можуть свідчити, що непереносимість глютену є додатковим чинником обтяження у хворих на генералізований пародонтит початкового та I ступенів та сприяє більш високій поширеності основних стоматологічних захворювань у таких пацієнтів.

Клінічне дослідження тканин пародонта з використанням пародонтальних індексів показало, що вони були вищими у хворих з непереносимістю глютену, що свідчило про більш тяжкий перебіг ГП у таких пацієнтів порівняно з контрольними групами. Так, індекс РМА був підвищений на 22,5% у

порівнянні з пацієнтами групи КГП. Індекс РВІ був збільшений на 33,6%, а індекс СРІ на 94,7% порівняно з групою ГП.

У хворих на ГП на фоні непереносимості глютену виявлені достовірні зміни спектру ПНЖК у сироватці крові та ротовій рідині, що впливає на активність перекисного окислення ліпідів, як на місцевому, так і на системному рівнях, відзначалося підвищення показників загального холестерину, триглицеридів, ЛПНЩ, а також зниження вмісту ЛПВЩ у порівнянні з пацієнтами контрольних груп.

Виявлено суттєве підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-1a, TNF-a, IL-6), зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ -10 в периферійній крові при ГП, асоційованим з непереносимістю глютену, в порівнянні з групою ГП та контролю.

При дослідженні показників оксидативного стресу встановлено підвищення інтенсивності вільнорадикального окислення та перекисного окислення ліпідів, про що свідчило збільшення рівня малонового діальдегіду на 24%, зниження активності каталази на 8,5% у хворих з ГП на фоні непереносимості глютену у порівнянні з показниками контрольних груп.

Результати дослідження біомаркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, VEGFA, фактор Віллебранда) довели її наявність у пацієнтів з непереносимістю глютену. Більш високий рівень біомаркерів ЕД був виявлений у пацієнтів з ГП та ІgЕ-незалежною формою непереносимості глютену без целиакії. Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та НГ було також статистично значуще ( $p \leq 0,05$ ) зростання КДЕ у хворих з ГП та ІgЕ-незалежною формою непереносимості глютену без целиакії – у 2,4 разу.

Виявлено дефіцит забезпечення вітаміном D3 організму хворих на ГП, асоційований з ІgЕ-незалежною формою НГБЦ та високий рівень його недостатності у хворих з ІgЕ-залежною формою НГБЦ та целиакією.

Доведена ефективність лікування хворих на ГП із НГ із використанням комплексу препаратів - вітаміну D3, трилуміну та кораргіну за визначеною нами схемою упродовж 1 місяця призводить до статистично значущого



покращення показників антиоксидантного захисту та сприяє нормалізації процесів ПОЛ, окиснювальної модифікації білків, зменшує напруження нітрозитивного стресу, гальмує продукцію NO та його метаболітів, нівелює механізми ендотеліальної дисфункції та її впливу, призводить до відновлення експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині.

Аналіз клініко-рентгенологічних показників стану пародонта у моніторингу після проведеного комплексного лікування засвідчив стабілізацію патологічного процесу у пародонті в групах, де використовували комплекс препаратів вітамін D3, трилумін та кораргін упродовж одного року спостереження, при цьому не було зареєстровано загострення патологічного процесу в пародонті та не було відмічено прогресування патологічного дистрофічно-запального процесу в пародонті із поглибленням деструктивних процесів в кістковій складовій пародонтального комплексу.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, непереносимість глютену, целіакія, ПОЛ, ліпідний обмін, білковий обмін, ендотеліальна дисфункція, антимікробні пептиди, пародонтопатогенна мікробіота.

## SUMMARY

*Kustro T.V.* “Optimization of prevention and treatment of generalized periodontal diseases associated with gluten-related disorders”. – Qualification research work on the manuscript basis.

Dissertation for a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 Health care on a specialty 221 Dentistry. – Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine , Kyiv , 2021

This scientific work presents a theoretical substantiation and practical solution to the actual problem of dentistry – increasing the effectiveness of treatment and prevention of generalized periodontal disease in young people with gluten-related disorders by developing methods of pathogenetically directed drug correction of detected changes in metabolism.

Periodontal disease is one of the most common dental diseases in the world. According to the Global Burden of Disease (GBD), between 1990 and 2010, the

prevalence of this disease increased from 11.2% to 57.3%. It is known that periodontal disease is multifactorial in etiology and pathogenesis, with immunological, biochemical, structural and other pathological changes playing a role. A number of authors associate periodontal lesions with various chronic diseases, with special attention paid to diseases of the gastrointestinal tract and the musculoskeletal, endocrine and cardiovascular systems, etc. One of the most relevant problems is the relationship of pathological processes developing in different systems of the body.

Every year, there is an increase in the prevalence of disorders associated with gluten intolerance. According to the modern nomenclature, the following forms of gluten-related disorders are considered: autoimmune diseases (celiac, gluten ataxia, *dermatitis herpetiformis*), allergies (food or respiratory) and non-autoimmune gluten intolerance.

Celiac disease (gluten enteropathy) is an autoimmune disease that affects the small intestine of genetically predisposed individuals due to the consumption of cereal protein – gluten. According to analysis of the results of multicenter statistical studies conducted in Europe, celiac disease was diagnosed in 1% of the population (with some difference across countries), which indicates the globalization of the disease and the great social significance of this pathology. Every year there is a rapid increase in its prevalence. Both genetic and exogenous factors play a significant role in this multifactorial disease. In some cases, its diagnosis is complex, since it is associated with an atypical course of the disease or the predominance of extraintestinal symptoms.

Patients with this disease often experience pathological changes that can be detected in the oral cavity. Most often, researchers' attention is focused on manifestations of celiac disease in the oral cavity: lesions of the hard tissues of the teeth and mucous membrane. Thus, modern sources of scientific literature rarely examine the relationship of periodontal lesions and diseases associated with gluten intolerance (GI).

The study of periodontal lesions against the background of gluten intolerance is important, because the coexistence of these pathologies causes mutual encumbrance and requires a detailed study of the characteristics of clinical manifestations,

improvement of treatment methods and the development of personalized prevention methods, which make the topic of this dissertation particularly relevant.

The research aimed to increase the effectiveness of complex differentiated personalized treatment of patients with generalized periodontal diseases – in particular, generalized periodontitis (GP) associated with gluten-related disorders. Diagnosis and correction of these issues lead to the consequences of primary functional changes in the system ensuring metabolic and immune homeostasis becoming persistent organic changes in periodontal disease, followed by loss or deterioration of functional and structural elements of the periodontal complex, especially in young people.

In terms of research, questions remain regarding the determination of predictors of the development of generalized periodontitis in cases of gluten intolerance, specifying the degree of correlation between changes of periodontal tissue and the severity of their manifestations depending on the type of disease.

The purpose of the research is to increase the effectiveness of prevention and treatment of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance by pathogenetic substantiation of methods of personified pharmacological correction of detected changes in protein, lipid metabolism, prooxidant-antioxidant homeostasis and immune reactivity.

Research objectives:

1. To establish a clinical and nosological structure of the prevalence and features of periodontal diseases in patients with gluten intolerance, taking into account their clinical forms.

2. To investigate the general clinical and medical-social predictors and the occurrence of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance.

3. To conduct situational analysis of lipid, carbohydrate metabolism disorders, intensity of nitrosative and oxidative stress, markers of endothelial dysfunction, the level of provision of the body with vitamin D3 and changes in systemic and local immunity in patients with GP with gluten intolerance, taking into account the peculiarities of periodontal damage and clinical forms of gluten intolerance.

4. To investigate the spectrum of periodontopathogenic microbiota of the oral cavity, the degree of identification of *Staphylococcus aureus* in the biomaterial of the oropharynx and the level of expression of antimicrobial peptides, HLA-DR molecules and pro-inflammatory cytokines in the oral fluid of patients with periodontal disease associated with gluten intolerance.

5. To substantiate and develop a system of pathogenetically directed measures for the treatment and prevention of GP associated with gluten intolerance, taking into account the detected systemic metabolic and immunological changes.

6. To determine the clinical effectiveness of developed therapeutic and prophylactic measures using pathogenetically directed drugs in order to develop practical recommendations with their introduction into clinical practice.

The design of this study was approved by the Commission on Bioethic Expertise and Ethics of Scientific Research at Bogomolets National Medical University.

Taking into account the purpose and scope of the planned tasks, the following research methods were used: clinical, instrumental (X-ray), laboratory (biochemical, microbiological, immunological) and statistical.

According to the results of the analysis of medical histories and a sociological survey on the determination of medical and social risks of the development of the combined pathology, the general clinical and medical-social predictors and the occurrence of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance were determined.

Criteria for inclusion in the study:

- voluntary consent for examination, treatment and participation in research;
- age from 19 to 35 years;
- patients with clinically and laboratory-verified diagnosis of celiac disease and gluten intolerance without celiac disease;
- the presence of local or general periodontal lesions.

Exclusion criteria:

- patients under the age of 18 and over 35;
- pregnancy and lactation;

- the presence of severe concomitant somatic pathologies of internal organs and systems;
- malignant tumors;
- the presence of acute inflammatory diseases (acute respiratory disease, bronchitis, pneumonia etc.), alcohol or drug addiction;
- patients who took antibacterial and anti-inflammatory drugs at the time of the study or during the 4 weeks before the start of the study;
- refusal to participate in the study.

At the first stage of research, and on the basis of the analysis of literature and internet references using the bibliography method and comparative and content analysis, trends in the modern epidemiology of gluten intolerance and general periodontal diseases, their comorbidity and approaches to complex treatment are determined; the directions of the dissertation research were determined, and the need for its second stage was substantiated, which was to identify the peculiarities of the course of the main dental diseases and periodontal diseases developing against the background of celiac disease and of gluten intolerance without celiac.

The results of the second stage of the study allowed us to distinguish clinical groups of patients and assess the severity of periodontal disease against the background of various forms of gluten intolerance.

The third stage of the research was devoted to the study of pathogenetic mechanisms for the development of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance, taking into account the clinical and immunological type of the disease by Ig E level, changes in the indicators of lipid, carbohydrate metabolism, fatty acid spectrum of blood and saliva, biological markers of inflammation and endothelial dysfunction, the state of prooxidant-antioxidant qualitative composition of the oral microbiome and microbial sensitization and the expression of antimicrobial peptides in the oral fluid. The prevalence of periodontal diseases among young people (19–35 years) with gluten intolerance was established; criteria for diagnosing dynamic control and evaluating the effectiveness of providing differentiated dental care for periodontal diseases in patients with various clinical and immunological forms of gluten intolerance were scientifically developed and substantiated, as were differentiated

algorithms for treatment and prevention of periodontal diseases associated with gluten intolerance.

At the fourth stage of the research, the effectiveness of the proposed therapeutic and prophylactic measures was appreciated in accordance with the justified scheme of therapy of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance.

To determine the clinical and nosological structure with the prevalence and peculiarities of periodontal diseases and associated lesions of the oral mucosa of patients with gluten intolerance, a comprehensive clinical and laboratory examination of 75 patients with various forms of gluten intolerance at the ages of 19–35 years, including 30 people with celiac disease (CD) and 45 with gluten intolerance without celiac disease (NCGS), who were treated and monitored at the clinical bases of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology of the Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University (Head – Doctor of Medicine, Professor O.Yu. Gubska)

The comparison group consisted of 30 people aged 19–35 years with a uniform distribution by sex (average age –  $27.8 \pm 1.5$  years), without signs of gluten intolerance or somatic pathology, at the first stage of GP. The data of 30 people, who were similar in age and gender, without signs of periodontal disease and gluten intolerance served as a control.

Analysis of the spread of major dental diseases by the def caries index in patients with gluten intolerance indicates that 37.9% of teeth are affected with carious lesions, 29.9% of teeth have been removed or are advised for extraction and 32.2% are sealed. According to data acquisitions, gluten intolerance is an additional factor of encumbrance in patients with generalized periodontitis of primary and I degrees and contributes to the higher prevalence of major dental diseases in such patients.

A clinical study of the condition of periodontal tissues using periodontal indexes showed that they were higher in patients with gluten intolerance, which testified to a more severe course of GP in such patients compared to control groups.

In patients with GP against the background of gluten intolerance, reliable changes in the spectrum of PUFAs in the serum of blood and oral fluid were found,

which affects the activity of lipid peroxidation both locally and at the systemic levels. There was an increase in indicators of total cholesterol and triglycerides, as well as a decrease in the compared group.

Compared to the control group, a significant increase in the level of pro-inflammatory cytokins (IL-1a, TNF-a, IL-6) and a decrease in the level of anti-inflammatory cytokin IL-10 in peripheral blood in GP associated with gluten intolerance were detected.

In the research of indicators of oxidative stress, an increase in the intensity of free radical oxidation and peroxidation of lipids was established, as shown by a 24% increase in the level of low-level dialdehyde and an 8.5% decrease in the activity of catalase in patients with GP against the background of gluten intolerance compared to control groups.

The results of the study of endothelial dysfunction biomarkers (endotheline-1, VEGFA, Willebrand factor) proved its presence in patients with gluten intolerance. Confirmation of the presence of pronounced endothelium dysfunction (ED) in patients with GP and NCGS was also statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) increase in quantity desquamated endothelial cells in patients with GP and IgE-an independent form of gluten intolerance without celiac disease - by 2.4 times.

Deficiency of provision of vitamin D3 of patients with GP is revealed, associated with IgE-independent form of NCGS and it has high level insufficiency in patients with IgE-dependent form of NCGS and coeliac disease. Proven effectiveness of treatment of patients with GP with the use of a complex of drugs - vitamin D3, trilumin and orargin in the scheme we have determined within 1 month leads to a statistically significant improvement in antioxidant protection and contributes to the normalization products of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, reduces the stress of nitrositive stress, inhibits NO products and its metabolitas, levels the mechanisms of endothelial dysfunction and its effects, leads to the resumption of expression of antimicrobial peptides LL-37 (catelicidines) and HNP 1–3 ( $\alpha$  – defensins) in the oral fluid.

Analysis of clinical indicators of periodontal condition after complex treatment showed stabilization of pathological proces in groups where a complex of drugs

vitamin D3, trilumin and orargin were used in one year of observation, while no exacerbation of the pathological process in periodontal disease was recorded and the progression of pathological dystrophic-inflammatory process in periodontal disease with deepening of destructive processes in the bone component of periodontal complex was not noted.

**Keywords:** generalized periodontitis, gluten intolerance, celiac, lipid metabolism, protein metabolism, endothelial dysfunction, antimicrobial peptides, periodontopathogenic microbiota.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації

1. *Kustro T. Clinikoradiologic aspects of periodontal diseases in patients with gluten-related disorders/ Antonenko M., Gubska O.// Balneo Research Journal. 2020. 11(2):141-144. [DOI http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329](http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329) (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
2. *Кустрьо Т.В. Структура та клініко-рентгенологічні особливості уражень пародонта в пацієнтів із глютен-асоційованими захворюваннями/ Антоненко М.Ю., Губська О.Ю., Значкова О.А., Шемелько М.Л.// Сучасна стоматологія 2/2020:58-61 DOI: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-2-40> (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
3. *Кустрьо Т.В. Мікробіота пародонтальних кишень та визначення рівня секреторного Іg-А у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / Губська О.Ю., Антоненко М.Ю.// Sciences of Europe. 2020. 2(60):25-29. <https://doi.org/10.24412/3162-2364-2020-60-2-25-29>. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*



4. *Kustro T.*, Analysis of medico-social and general clinical predictors of generalized periodontitis in young people with gluten intolerance // Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft. – 2021.22:30-34.<https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-30-34>
5. *Kustro T.*, Evaluation of antimicrobial-peptide expression in patients with generalised periodontitis associated with gluten intolerance // Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft 2021. №22 – 34-37.<https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-34-37>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. *Кустрьо Т.*, Оцінка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / Т. Кустрьо, О. Палазюк // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини» травень 2020, с.83
7. *Кустрьо Т.* Клінічна оцінка стану пародонта у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями// XIII конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» травень 2020, с. 20
8. *Кустрьо Т.* Генералізовані ураження пародонту у пацієнтів з целиакією// XI International Conference Of European Academy Of Sciences & Research (Bonn, Germany December, 2019) с.74-75
9. *Kustro T.* Relationship of periodontal status and gluten related disorders VI International Conference of European Academy of Sciences & Reserch (Bonn, Germany, March, 2019) с.31
10. *Кустрьо Т.* Глютенчутливі ураження пародонту.Fourth International Conference of European Academy of Science, (Bonn, Germany,January, 2019) с. 28
11. *Кустрьо Т.* Оцінка стану мікробіоценозу пародонтальних кишень у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями.7-th International Scientific and Practical Conference «Challenges in science of nowadays» 26-28.11.2020. № 3(36) с.1128-1130.

## ЗМІСТ

	Стор
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	21
<b>ВСТУП</b> .....	23
<b>РОЗДІЛ 1. ГЕНЕРАЛІЗОВАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА ТА НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ ГЛЮТЕНУ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КОМОРБІДНОСТІ (аналітичний огляд літератури)</b> .....	30
1.1. Генералізовані захворювання пародонта: епідеміологія, сучасні аспекти етіопатогенезу. Роль коморбідних станів у розвитку та прогресуванні захворювань пародонта.....	30
1.2. Глютенасоційовані захворювання: класифікація, сучасні уявлення про етіопатогенез, поширеність та особливості клінічних проявів в порожнині рота.....	37
1.3. Сучасні підходи до лікування захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену.....	45
<b>РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b> ...	48
2.1. Структура та методологія дослідження .....	48
2.2. Загальна характеристика клінічних спостережень.....	52
2.3. Методи дослідження.....	55
2.3.1. Клініко-інструментальні методи дослідження.....	55
2.3.2. Лабораторні методи дослідження.....	59
2.3.3. Імунологічні дослідження.....	62
2.3.4. Бактеріологічні дослідження	65
2.3.5. Методи статистичного аналізу .....	67
<b>РОЗДІЛ 3. СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ ГЛЮТЕНУ</b> .....	68
3.1. Клініко-індикативна характеристика генералізованого пародонтиту у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями.....	68
3.2. Аналіз медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення генералізованого пародонтиту в осіб молодого віку, хворих на непереносимість глютену...	73
3.3. Аналіз стану ліпідного обміну у хворих на генералізований	

пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	80
3.3.1. Показники жирнокислотного спектру сироватки крові та ротової рідини.....	80
3.3.2. Ліпідний профіль сироватки крові у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	85
3.4. Кореляційний аналіз показників оксидативного стресу та локальної продукції гуморальних факторів захисту в ротовій порожнині у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	87
3.4.1. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	88
3.4.2. Оцінка рівня ендотеліальної дисфункції у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	94
3.5. Оцінка забезпеченості вітаміном D3 хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену.....	97
3.6. Визначення вірогідних бактеріальних предикторів розвитку генералізованого пародонтиту на тлі непереносимості глютену.....	98
3.6.1. Дослідження спектру пародонтопатогенів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, асоційованими з непереносимістю глютену.....	98
3.6.2. Ідентифікація <i>Staphylococcus aureus</i> у біоматеріалі ротоглотки хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	101
3.6.3. Мікробна сенсібілізація у хворих на генералізовані захворювання пародонта, асоційовані з непереносимістю глютену.....	102
3.6.4. Аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену.....	104
3.6.5. Оцінка рівня ендогенної інтоксикації організму	

хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	
3.7. Оцінка показників імунної системи у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	108
3.7.1. Стан гуморального імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі НГ.....	109
3.7.2. Оцінка змін клітинного імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі НГ.....	111
3.7.3. Цитокіновий профіль периферійної крові хворих на ГП на тлі НГ.....	113
3.7.4. Показники місцевого імунітету порожнини рота у хворих на ГП, асоційований з НГ.....	116
<b>РОЗДІЛ 4. ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ ГЛЮТЕНУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ.....</b>	<b>124</b>
4.1. Обґрунтування диференційованого підходу до комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.....	124
4.2. Оцінка ефективності медикаментозної корекції порушень метаболізму у хворих на генералізований пародонтит на тлі непереносимості глютену .....	130
4.2.1. Клінічна оцінка стану пародонта у хворих з НГБЦ після проведеного лікування.....	130
4.2.2. Оцінка ефективності медикаментозної корекції імунологічних та метаболічних порушень у хворих на ГП із непереносимістю глютену.....	137
<b>АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>146</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>168</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>173</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>174</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>208</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС	- антиоксидантна система
АПІ	- антиоксидантно-прооксидантний індекс
АФК	- активні форми кисню
ВЖК	- вільні жирні кислоти
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЗП	- генералізовані захворювання пародонта
ГП	- генералізований пародонтит
ДК	- дієнові кон'югати
ЕД	- ендотеліальна дисфункція
ЕТ-1	- ендотелін-1
ЖК	- жирні кислоти
ІПЗ	- ізольовані подвійні зв'язки
ІФА	- імуноферментний аналіз
КАТ	- каталаза
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
ПК	- пародонтальні кишечі
ПНЖК	- поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
СМП	- середньомолекулярні пептиди
СОД	- супероксиддисмутаза
ЦП	- церулоплазмін
IFN- $\gamma$	- інтерферон- $\gamma$
IL	- інтерлейкіни
TNF-a	- фактор некрозу пухлин
VEGFA	- фактор росту ендотелію судин
Ц	- целиакія
НГБЦ	- непереносимість глютену без целиакії
РГКД	- рентгенологічна глибина кісткового дефекту
ВСКД	- внутрішньокісткова складова кісткового дефекту
ЦЕМ	- цементно-емалева межа
ROI	- ділянка інтересу (region of interest)
МДА	- малоновий діальдегід
FSC	- мало кутове світлорозсіювання
РГМЛ	- реакція гальмування міграції лейкоцитів
ВРО	- вільнорадикальне окислення
ПОБМ	- перекисне окислення біомолекул

ОС	- окислювальний стрес
ФАРЗ	- ферменти антирадикального захисту
КДЕ	- кількість десквамованих ендотеліоцитів
НС	- нітрозитивий стрес
ГВ	- глутатіон відновлений
ГП	- глутатіонпероксидаза
ГТ	- глутатіон-S-трансфераза
LL-37	- кателіцидин
HNP 1-3	- $\alpha$ – дефензин
КоКТ	- конусна комп'ютерна томографія

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Захворювання пародонта є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань світу. Згідно даних GBD (Global burden of disease) в період з 1990 по 2010 рік поширеність даного захворювання зросла з 11.2 % до 57.3%. Відомо, що захворювання пародонта є мультифакторним, в етіології та патогенезі якого відіграють роль імунологічні, біохімічні, структурні та інші патологічні зміни. Ряд авторів пов'язують ураження пародонта з різноманітними хронічними захворюваннями, серед яких особлива увага приділяється хворобам шлунково-кишкового тракту, опорно-рухової, ендокринної, серцево-судинної системи тощо. Проблема взаємозв'язку патологічних процесів, що розвиваються в різних системах організму, є однією з актуальних у сьогоденні.

З кожним роком відмічається збільшення поширеності розладів, пов'язаних з непереносимістю глютену. Згідно із сучасною номенклатурою, розглядають наступні форми захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену: аутоімунні захворювання (целиакія, глютенік атаксія, герпетиформний дерматит), алергічні (харчова або респіраторна алергія) та неаутоімунна неалергічна непереносимість глютену.

Целиакія (глютенік ентеропатія) – це аутоімунне захворювання, що вражає тонкий кишечник генетично схильних осіб внаслідок споживання протеїну злакових – глютену. За даними аналізу результатів мультицентрових статистичних досліджень, проведених на території Європи, целиакію діагностовано в 1% населення, з деякою відмінністю в різних країнах, що свідчить про глобалізацію захворювання та велике соціальне значення даної патології. З кожним роком відмічається стрімкий ріст поширеності даного захворювання. Целиакія є мультифакторним захворюванням, в розвитку якого значну роль відіграють як генетичні, так і екзогенні чинники. В деяких випадках діагностика целиакії є складною, оскільки найбільшою мірою пов'язана з атипичним перебігом захворювання або переважанням

екстраінтестинальної симптоматики.

Нерідко в пацієнтів з даним захворюванням можна виявити патологічні зміни і в порожнині рота. Найчастіше увага дослідників щодо проявів целиакії в порожнині рота зосереджена на ураженнях твердих тканин зубів та слизової оболонки. Проте сучасні джерела наукової літератури майже не висвітлюють взаємозв'язок уражень пародонта та захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену (НГ).

Таким чином, дослідження уражень пародонта на тлі глютенної непереносимості є важливим питанням, що має соціальне значення, адже співіснування даних патологій зумовлюють взаємне обтяження та потребують детального вивчення особливостей клінічний проявів, удосконалення методів лікування та розробки персоналізованих методів профілактики, що робить тему дисертаційної роботи актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Наукове обґрунтування оптимізації діагностики, лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань в осіб працездатного віку» (№ державної реєстрації 0115U000907) та «Наукове обґрунтування ранньої діагностики генералізованих захворювань пародонта хронічного та загостреного перебігу» (№ державної реєстрації 0118U100471). Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

Відповідність протоколу дослідження та лікування нормам біоетики було підтверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол засідання від «15» березня 2021 р., № 143).

**Мета роботи** - підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих з непереносимістю глютену шляхом патогенетичного обґрунтування методів персоніфікованої фармакологічної корекції виявлених змін білкового, ліпідного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та імунної реактивності.



**Завдання дослідження:**

1. Встановити клініко-нозологічну структуру, поширеність та особливості перебігу захворювань пародонта у хворих на непереносимість глютену з урахуванням їх клінічних форм.

2. Дослідити загально-клінічні та медико-соціальні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену.

3. Провести ситуаційний аналіз порушень ліпідного, білкового обміну, інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу, маркерів ендотеліальної дисфункції, рівня забезпеченості організму вітаміном D3 та змін системного і місцевого імунітету у хворих на ГП із непереносимістю глютену з урахуванням особливостей ураження пародонта та клінічних форм непереносимості глютену.

4. Дослідити спектр пародонтопатогенної мікрофлори ротової порожнини, ступінь ідентифікації *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки, рівень експресії антимікробних пептидів та прозапальних цитокінів у ротовій рідині хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену.

5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо лікування та профілактики ГП, асоційованого з непереносимістю глютену з урахуванням виявлених системних метаболічних та імунологічних змін.

6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально–профілактичних заходів із використанням препаратів патогенетично спрямованої дії, розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

*Об'єкт дослідження:* тканини пародонта, ротова рідина, кров пацієнтів з генералізованим пародонтитом та непереносимістю глютену, диференційований підхід до їх лікування та профілактики, його ефективність.

*Предмет дослідження* – зміни індикативних показників стану пародонта, гігієни порожнини рота, жирнокислотного спектру сироватки крові та ротової рідини, ліпідного спектру крові, прозапальних цитокінів, маркерів нітрозитивного

та оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, мікробіому ротової порожнини, вмісту антимікробних пептидів та молекул у ротовій рідині.

#### **Методи дослідження:**

- клінічні: анамнестичний, клінічне обстеження;
- лабораторні: біохімічні - дослідження жирнокислотного спектру крові та ротової рідини, показників білкового, ліпідного обміну в крові та ротовій рідині, маркерів ендотеліальної дисфункції, нітрозитивного та оксидативного стресу у крові, рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині, оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем СМП ротової рідини; імунологічні – показники гуморального та клітинного імунітету, рівень мікробної сенсibiliзації до антигену стафілококу; мікробіологічні – визначення спектру пародонтопатогенів ротової рідини, ідентифікація *St. aureus* у середовищі рото глотки;
- інструментальні: рентгенологічні дослідження – ортопантомографія, КoTM, цифрове моделювання;
- статистичні (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22).

**Наукова новизна дослідження.** Наукове значення роботи полягає у тому, що здійснено теоретичне узагальнення і нове рішення наукового завдання в області стоматології щодо удосконалення діагностики та лікування генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку хворих на непереносимість глютену – целиакію та непереносимість глютену без целиа шляхом розробки методів патогенетично спрямованої медикаментозної корекції виявлених змін метаболізму.

Вперше був оцінений стоматологічний статус у хворих на непереносимість глютену – целиакію та непереносимість глютену без целиакії, визначені особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з поєднаною патологією.

Вперше встановлено, що розвиток та перебіг захворювання пародонту у хворих з непереносимістю глютену супроводжуються порушеннями ліпідного, білкового обмінів (підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, холестерину, зміни жирнокислотного спектру крові та ротової рідини, та ін.), активацією оксидативного стресу та дисбалансом антиоксидантного

захисту, ендотеліальною дисфункцією, порушеннями імунного гомеостазу за рахунок змін у клітинній та гуморальній ланках імунітету, системі неспецифічного захисту ротової порожнини на тлі диференційованої за формами НГ активації пародонтопатогенного мікробіому та пригнічення експресії анимікробних пептидів у ротовій рідині.

На основі отриманих результатів обґрунтовано та запропоновано нові підходи до комплексного лікування пацієнтів молодого віку із генералізованим пародонтитом початкового - I ступеню на тлі непереносимості глютену без целіакії та удосконалено схеми лікування й диспансеризації у системі стоматологічного супроводу. Доведено, що використання при лікуванні хворих на ГП на фоні НГ медикаментозного комплексу у складі кораргіну, трилуміну та препарату вітміна D3 у порівнянні з класичною схемою лікування ГП сприяє стабілізації патологічного процесу у пародонті, подовжує ремісію та упереджує прогресування захворювання.

Проведено оцінку ефективності запропонованих методів лікування та алгоритму стоматологічної допомоги хворим з генералізованими ураженнями тканин пародонту на тлі непереносимості глютену.

### **Практична значимість одержаних результатів.**

Досліджено клініко-рентгенологічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з різними формами непереносимості глютену.

Визначення переліку прогностично значимих медико-соціальних та загально-клінічних факторів ризику виникнення генералізованих захворювань пародонта у осіб з непереносимістю глютену лягло в основу розробки скринінгової моделі щодо ранньої діагностики ГП у осіб з НГ із визначенням груп ризику за додатковими ознаками.

На підставі отриманих даних було удосконалено схему комплексного лікування хворих з генералізованими ураженнями пародонта, асоційованими з непереносимістю глютену, алгоритм їх диспансерного спостереження, розроблено практичні рекомендації для лікарів-стоматологів, лікарів загальної практики (сімейної медицини).

Отримані мають науково-практичне значення, так як дисліпідемія, порушення обміну жирних кислот та порушення білкового обміну, ендотеліальна дисфункція та дисбаланс показників антиоксидантної системи можуть знижувати ефективність лікування захворювань пародонту у таких пацієнтів.

Запроваджено та оцінено ефективність лікування, що підтверджена клінічними спостереженнями у найближчі та віддалені терміни та позитивною динамікою клінічних показників.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати наукових досліджень викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (використано в курсі лекцій з терапевтичної стоматології для лікарів-інтернів-стоматологів, лікарів-слухачів курсів тематичного удосконалення та спеціалізації з терапевтичної стоматології, тренінгів з оволодіння практичними навичками), впроваджено в практику пародонтологічного відділення Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця, клінічних баз кафедри стоматології та кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення джерел літератури з питань, що становлять тему дисертаційної роботи; сумісно з науковими керівниками обрано напрямок, обґрунтовано та визначено мету дослідження, завдання дисертаційної роботи, опрацьовано вибір методів досліджень. Самостійно проведено клінічні дослідження пацієнтів, збір матеріалу для лабораторних досліджень, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи, проведено обговорення одержаних результатів, формулювання висновків та практичних рекомендацій, опубліковано наукові статті та тези. У друкованих роботах разом зі співавторами участь здобувача є визначальною, матеріали і висновки належать здобувачу.

Робота виконувалася на кафедрі стоматології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (завідувач кафедри - д.мед.н., професор Антоненко М.Ю) та кафедрі терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця (завідувач кафедри – д.м.н., професор Губська О.Ю.), клінічні бази - Стоматологічний медичний центр НМУ імені О.О.Богомольця, Київська міська клінічна лікарня №1 ГУОЗ КМДА.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини», Полтава, 26 травня 2020 р.; XIII конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна», Київ, 26-27 березня 2020 р.; XI International Conference Of European Academy Of Sciences & Research (Bonn, Germany), December, 2019; VI International Conference of European Academy of Sciences & Reserch (Bonn, Germany), March, 2019; Fourth International Conference of European Academy of Science, (Bonn, Germany), January, 2019; 7-th International Scientific and Practical Conference «Challenges in science of nowadays» 26-28.11.2020; фаховому семінарі на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (27 серпня 2021 року, протокол №7).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 1 у фаховому виданні МОН України, 4 у зарубіжних періодичних виданнях, у т.ч. 1 – з переліку наукометричної бази Web of Science, 5 тез у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями та 12 рисунками. Список літератури містить 324 джерела, із них 11 кирилицею, 313 латиницею.

**РОЗДІЛ 1**

**ГЕНЕРАЛІЗОВАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА ТА**  
**НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ ГЛЮТЕНУ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА**  
**ПРОБЛЕМУ КОМОРБІДНОСТІ**  
**(аналітичний огляд літератури)**

**1.1. Генералізовані захворювання пародонта: епідеміологія, сучасні аспекти етіопатогенезу. Роль коморбідних станів у розвитку та прогресуванні захворювань пародонта**

На сьогоднішній день генералізований пародонтит посідає значне місце у загальній структурі стоматологічних захворювань, що пов'язане з високим ступенем поширеності даного захворювання серед осіб молодого віку [1, 2, 3].

Згідно з даними різноманітних мультицентрових досліджень, проведених протягом останніх років, відмічається стрімкий приріст поширеності генералізованого пародонтиту у всіх вікових групах [4, 5, 6]. Так, у своїх дослідженнях М. Nazir (2020) відмічав високий ступінь поширеності захворювань пародонту в осіб віком 35-44 роки [7]. За його дослідженнями, найвищий ступінь поширеності захворювань пародонту відмічався в Білорусії (76%) та Німеччині (73%) [7]. За даними Еке Р.І. (2018), поширеність захворювань пародонта серед осіб молодого віку на території США становило понад 42 % [8].

Щодо поширеності генералізованого пародонтиту в Україні, в останні роки відмічається стійка та помітна тенденція зростання частоти генералізованого пародонтиту (ГП), яка сягає 90% [9,10].

Відомо, що генералізований пародонтит є мультифакторним захворюванням, прогресування якого залежить від низки факторів [11, 12, 13, 14]. Дослідження останніх років показали, що важлива роль та місце в розвитку та прогресуванні захворювання пародонта належить генетичним, імунологічним та мікробіологічним факторам.

Відомо, що мікробіоценоз порожнини рота складається з резидентних та транзитних бактерій, до яких належать: стафілококи, фузобактерії,

актиноміцети, неклостридіальні анаероби [15, 16, 17, 18]. У свою чергу, лакто- та біфідобактерії виконують бар'єрну функцію в порожнині рота, насамперед, шляхом гальмування розмноження патогенних мікроорганізмів [19, 20, 21, 22].

За існуючими парадигмами патогенезу генералізованого пародонту, вагоме значення має бактеріальна біоплівка [23, 24, 25, 26]. Murakami S (2018) та інші вказував, що бактеріальна біоплівка представляє собою унікальну мікробіологічну екосистему, що зв'язана з органічними та неорганічними субстратами [27, 28, 29, 30]. Бактеріальна біоплівка має неоднорідну структуру та захищає наявні в ній мікроорганізми від дії зовнішніх факторів, шляхом створення сприятливих умов для їх розмноження [31, 32, 33, 34].

Накопичений досвід свідчить про домінуючу роль в етіології генералізованого пародонтиту специфічної пародонтальної інфекції [35, 36, 37, 38]. Ще у 1998 р. на основі проведених досліджень Socransky розділив пародонтопатогенні мікроорганізми на певні кластерні групи залежності від їх токсичності, ступеню інвазії, специфічності дії на пародонтит, що безпосередньо впливає на тяжкість перебігу захворювання [39]. Так, до «червоного» комплексу він відніс *Porphyromonas gingivalis* *Tannerella forsythia* (formerly *Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola* [39, 40]. До «оранжевої» кластерної групи: *Fusobacterium nucleatum subsp.*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum*, *Streptococcus constellatus* [39, 40]. До складу «зеленої» кластерної групи було віднесено: *Capnocytophaga sp.*, *Campylobaconcisus*, *Eikenella corrodens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotype* [39, 40]. «Жовта» кластерна група представлена стерптококами (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *Streptococcus sp.*, *S. gordonii*, *S. intermedius*), а до «фіолетової» групи належать: *Actinomycetes odontolyticus*, *Veillonella parvula* [39, 40]. Такий розподіл мікроорганізмів був обумовлений патогенними властивостями бактерій, які можуть мати опосередковану або пряму пародонтопатогенну дію [39, 41, 42]. Опосередкована дія пародонтопатогенів пов'язана з їх здатністю, ініціювати запуск каскаду імунопатогенетичних реакції [43, 44, 45]. Згідно теорії

Socransky, важливим в розвитку пародонтиту є взаємодія мікроорганізмів різних кластерних груп [39]. Аналізуючи дані метааналізів низки дослідників, він виявив, що все ж таки найбільш асоційованими з розвитком та прогресуванням пародонтиту є *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tanarella forsythia*, *Campylobacter rectus* [46, 47, 48, 49]. А на думку Haffajee A.D. (2008) та інших найбільш важливе значення в прогресуванні пародонтиту мають *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. Denticola*, адже дані мікроорганізми найчастіше пов'язані з появою деструктивних процесів при хронічному генералізованому пародонтиті [50, 52, 53]. М.А. Curtis (2020) у своїх дослідженнях вказував на неоднорідність мікробіоценозу пародонтальних кишень на різних стадіях захворювання [54]. Так, зокрема, на те, що на початкових стадіях запалення відмічається превалювання факультативно анаеробної мікрофлори з тенденцією до різкого збільшення кількості представників облігатно-анаеробних грамнегативних мікроорганізмів (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*), що співпадає з даними інших досліджень [54, 55, 56, 57]. Проте, в проведеному дослідженні М.А. Curtis вказував ще й на важливе значення змін метаболічної активності мікроорганізмів, що призводить до прогресування захворювання та активації каскаду запальних реакцій на фоні збільшення вірулентності бактерій [54].

На сьогоднішній день, аналізуючи дані літератури немає чіткого уявлення щодо єдиного так званого «патогноманічного» мікроорганізму з яким зв'язане прогресування пародонтиту [58, 59]. Проте, більшість авторів виділяють *P. gingivalis* як один із важливих елементів прогресування пародонтиту та вказують на важливість комбінації різних типів мікроорганізмів [60, 61, 62, 63].

Слід зазначити, що проведені протягом останніх років дослідження свідчать про вагоме значення імунних механізмів у розвитку та прогресуванні захворювань пародонта [64, 65, 66]. Згідно з даними літератури відомо, що резистентність порожнини рота включає в себе низку специфічних та неспецифічних компонентів: гуморальні та клітинні фактори, які взаємодіють



між собою тощо [67, 68, 69]. До факторів гуморального місцевого захисту слід віднести муколітичний фермент лізоцим, лактоферин, компоненти системи комплементу, яка синтезує біологічно активні білки (C3a, C4a, C5a) [70, 71, 72].

Важливе значення відіграють Т-лімфоцити, які на основі клітинної експресії розподіляються на Т хелперів I, II та 0 типу [73, 74]. Th I типу синтезують IL 2, IFN $\gamma$  та приймають участь в формуванні клітинного імунітету, а Th II типу секретують IL4, IL 5, IL 10 та приймають участь у формуванні гуморального імунітету [73, 74, 75, 76]. З даних літератури відомо, що Th-II найчастіше домінують у пацієнтів з пародонтитом, проте ці дані є суперечливими [77, 78, 79, 80].

Одними із найважливіших факторів гуморального захисту порожнини рота є імуноглобуліни (sIgA, IgG, IgA) [81, 82, 83, 84]. Найважливішу роль серед яких виконує IgA, основною функцією якого є перешкодження адгезії мікроорганізмів до епітеліальних клітин [85, 86, 87, 88].

Важливу роль у розпізнаванні бактеріальних компонентів та ініціюванні низки сигнальних шляхів, які призводять до активації захисних механізмів належать функціонуванню Толл-подібних рецепторів (TLR), які розпізнають патоген асоційовані структури, метаболіти бактерій. TLR розпізнає *PAMPs* (Pathogen-associated molecular patterns), зв'язується з ним та ініціює синтез цитокінів, хемокінів та антимікробних пептидів [89, 90, 91, 92].

У порожнині рота важливу роль в підтримці гомеостазу відіграють антимікробні пептиди [93, 94]. Відповідно до даних літератури, існує тісний взаємозв'язок між прогресуванням пародонтиту та дефіцитом синтезу антимікробних пептидів в порожнині рота та ясенній рідині [95,96,97,98]. На сьогоднішній день антимікробні пептиди розглядаються як природні ендогенні антибіотики [99, 100, 101]. Найбільш вивченими на сьогодні є два види антимікробних пептидів - дефензини та кателіцидини [102, 203, 104]. Сімейство дефензинів можна розділити на два підкласти: бета-дефензин (Human  $\beta$ -defensins (hBDs)) та альфа-дефензин (Human  $\alpha$ -defensins (HNPs)) [104, 105, 106].  $\alpha$ -дефензин -1,-2,-3,-4 синтезуються нейтрофілами, а  $\alpha$ -дефензин -5,-6, синтезується так званими клітинами Паннета (клітини крипт тонкого

кишечнику) [107, 108, 109].

Кателіцидини — представник групи антимікробних пептидів, віднесених до сімейства цистатинів, який функціонує як інгібітор катепсину L [110, 111, 112]. Після синтезу кателіцидин зберігається в гранулах, відмінних від тих, які зберігають протеолітичні ферменти, щоб запобігти передчасній активації [113, 114, 115]. Після вивільнення у позаклітинне середовище він починає протеолітично розщеплюватися за допомогою протеїнази-3 на зрілий пептид LL-37 [116, 117, 118, 119]. Завдяки особливостям своєї структури, кателіцидин здатний утворювати пори в мембрані мікроорганізму, з чим і пов'язують одну з його основних функцій [120, 121, 122].

Відомо, що джерелом синтезу кателіцидину є нейтрофіли [122, 123]. Слід зауважити, що експресію LL-37 здійснюють моноцити, В- і Т-лімфоцити, тучні клітини, епітеліальних клітини шлунково-кишкового тракту тощо [124]. У ротовій порожнині LL-37 синтезується букальним епітелієм [124]. Згідно з даними літератури, концентрація LL-37 збільшується при запальних та деструктивно-запальних захворюваннях пародонта та корелюється з глибиною ясенних кишень, що свідчить про те, що рівень LL-37 може використовуватися як один з діагностичних маркерів при запальних захворюваннях пародонту [124, 125, 126]. Слід зазначити, що антимікробні пептиди мають опосередкований вплив на стимуляцію набутого імунітету, сприяють підвищенню продукції IgA, IgG, перешкоджають утворенню мікробної плівки на поверхні зубу та розглядаються як маркери розвитку пародонтиту [127, 128, 129].

Проте, в своїх дослідженнях Karlsson (2007) зазначав, що деякі патогенні бактерії можуть протистояти активності антимікробних пептидів [130, 131, 132]. Наприклад, антимікробні пептиди можуть деактивуватися різними ферментами, що виділяються мікроорганізмами [133, 134, 135]. Так, наприклад, *Porphyromonas gingivalis* синтезує так звані «gingipains» які можуть знижувати синтез антимікробних пептидів [133, 134, 135]. Проте Bachrach et al (2008) в своїх дослідженнях вказував, що ензими, синтезовані *Porphyromonas gingivalis*, не викликають резистентності даного мікроорганізму до дії антимікробних

пептидів, а зниження резистентності є відносним [136, 137, 138].

Відомо, що зв'язування пептидних фрагментів чужорідних білків для презентації з антиген-специфічними Т-клітинами є основною функцією головного комплексу гістосумісності, відомого як комплекс людського лейкоцитарного антигену (HLA- human leukocyte antigen), особливо HLA класу I і II генів, який цікавить дослідників протягом багатьох років [139, 140, 141, 142]. Численні дослідження вказують на кореляцію між антигенами HLA обох класів і різними формами пародонтиту [143, 144, 145]. Система HLA дуже різноманітна [145, 146, 147]. Кожна особина успадковує один HLA-алель від кожного з батьків і зазвичай експресує дві різні молекули кожного локусу, які поділяються на два основні класи: молекули класу I (HLA-A, HLA-B і HLA-C), які експресують практично всі ядерні клітини та молекули класу II (HLA-DP, -DQ та -DR), що експресуються переважно на антиген презентуючих клітинах, а саме на дендритних клітинах, макрофагах, клітинах Лангерганса та В-клітинах [148, 149, 150]. Протягом останніх десятиліть було проведено чимало дослідження для визначення асоціації антигенів HLA класів I і II з розвитком та прогресуванням пародонтиту [151, 152, 153, 154]. Згідно низки досліджень, HLA-A9, -A11, -A29, -B14, -B15 і -DR4 можуть бути асоційовані зі схильністю до розвитку пародонтиту, тоді як HLA-A2 і -B5 потенційно «захищають» від його розвитку [155, 156, 157, 158]. В своєму дослідженні Lu Xing (2021) вказував, на існування кореляційного взаємозв'язку між синтезом РНК-зв'язуючих білків (RBPs), ряду цитокінів та експресії HLA-DOB [159, 160, 161].

Протягом останнього десятиліття зростає інтерес до взаємозв'язку між захворюваннями пародонту та системними захворюваннями [162, 163, 164]. Завдяки низці проведених досліджень, стало відомим, що патогенні мікроорганізми, які асоційовані з розвитком пародонтиту, продукти їх життєдіяльності, а також медіатори запалення, що продукуються, можуть потрапляти в кров'яне русло та викликати системні ефекти [165, 166, 167]. Так, прийнято вважати, що хронічний пародонтит може бути фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (атеросклерозом, бактеріальним ендокардитом тощо), цукровим діабетом, респіраторними захворюваннями,

остеопорозом, ревматоїдним артритом, метаболічним синдромом, захворюваннями шлунково-кишкового тракту тощо [165, 166, 167, 168, 169]. Численні гіпотези коморбідності даних захворювань включають: системне запалення, пряму бактеріальну інфекцію, молекулярну мімікрію між бактеріальними антигенами та аутоантигенами [170, 171]. Найчастіше взаємозв'язок захворювань пародонту та низки системних розладів пояснюють наступними етіологічними механізмами: дисемінація мікроорганізмів, спричинена переміщенням грамнегативних бактерій, які потрапляють в кров'яне русло в результаті порушення цілісності епітеліальної оболонки пародонтальних кишень; травмуючий чинник, пов'язаний з дією циркулюючих екзотоксинів та ендотоксинів; запалення внаслідок імунологічної відповіді на збудники та дію їх токсинів, в результаті чого імунокомплекси можуть викликають різноманітні запальні реакції в місцях їх агрегації [172, 173].

Аналізуючи дані літератури, нерідко можна виявити взаємозв'язок захворювань пародонту та низки захворювань шлунково-кишкового тракту [174, 175, 176]. Перш за все, це пояснюється спільним ембріогенним походженням [177]. Нерідко хронічний гастрит, виразкову хворобу шлунка, хронічний панкреатит асоціюють з гінгівітом, пародонтитом тощо [177, 178, 179]. Так, вираженість клініко патоморфологічних змін в пародонті корелює з тяжкістю та тривалістю захворювання ШКТ [177, 180, 181].

Зв'язок між інфекцією *H. pylori* та захворюванням пародонту привертає все більшу увагу клініцистів [182, 183, 184]. *H. pylori* пов'язують з виникненням хронічного гастриту, виразковою хворобою, раком шлунка, гастроєзофагеальним рефлюксом та функціональною диспепсією [183, 184, 185]. Ряд дослідників вказували, що мікробний аналіз вмісту пародонтальних кишень глибиною щонайменше 5 мм. показав, що у понад 50% було виявлено *H. pylori*. Так, згідно з даними проведеного метааналізу Xiang Wei (2019), хронічний генералізований пародонтит корелює з наявним в ясенних кишнях *H. pylori* [186, 187, 188].

Відмічається стійкий взаємозв'язок між захворюванням пародонту та запальними захворюваннями шлунку (коліти, хвороба Крона тощо) [189, 190, 191].

Так, на основі проведеного Lira-Junior R. (2016) дослідження, можна зробити висновок про складну патогенну взаємодію між захворюванням пародонту та запальними захворюваннями кишківника, при якому одне захворювання може змінити склад мікробіоти та посилити запальну відповідь, пов'язану з іншим [192]. У свою чергу, Hui-Chieh (2018) провів ретроспективне когортне дослідження, яке показало, що пацієнти з запальними захворюваннями кишківника мали вищий відсоток поширеності пародонтиту в порівнянні з групою контролю (пацієнти без запальних захворювань кишківника), особливо в групі пацієнтів з хворобою Крона [193]. У 2021 Jin Imai провів дослідження, в якому розглядав концепцію щодо можливої ролі запальних захворювань пародонту, дисбактеріозу ротової порожнини як можливий, один із етіологічних чинників розвитку запальних захворювань кишківника, включаючи виразковий коліт та хвороба Крона [194]. Проте отримані дані є досить суперечливими. Слід зазначити, що, відповідно до метааналізу проведеного групою дослідників на чолі з Yang-yang She (2020), у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона відмічався більш агресивний перебіг хронічного пародонтиту, що вказує на коморбідність даних патологій [195]. Martin Jajam (2017) вказував, що у пацієнтів з виразковим колітом нерідко можна помітити різноманітні прояви в порожнині рота, більшою мірою на слизовій оболонці ротової порожнини. В даних пацієнтів також відмічається високий ступінь поширеності запальних та запально-деструктивних захворювань пародонту [196].

## **1.2. Глютенасоційовані захворювання: класифікація, сучасні уявлення про етіопатогенез, поширеність та особливості клінічних проявів в порожнині рота.**

На даний момент існує ціла група захворювань, асоційованих із використанням глютену [197]. Глютен є одним із харчових компонентів, які найбільш широко використовуються в харчовій промисловості завдяки своїй

технологічності та органолептичним властивостям [199, 200]. В умовах широкого впливу глютену збільшується відсоток побічних реакцій [201, 202].

Відповідно до сучасних даних, реакції на глютен, в залежності від провідного механізму патогенезу, можна розділити на три основні групи: алергічні (алергія на пшеницю), аутоімунні (целиакія, герпетиформний дерматит, глютеніа) та неалергічні неаутоімунні (непереносимість глютену без целиакії) [203, 204, 205]. На сьогоднішній день, більшою мірою увага клініцистів та дослідників зосереджена на вивченні целиакії та непереносимості глютену без целиакії (НГБЦ) [205].

Целиакія (глютеніа, ентеропатія, глютеніа, кишковий інфантілізм, ідіопатична стеаторея) - це генетично детермінована, аутоімунна ентеропатія, індукована глютеніа, яка призводить до хронічного запалення тонкої кишки, атрофії ворсин, з частим розвитком синдрому мальабсорбції і поступовим залученням в патологічний процес низки органів і систем [206, 207, 208]. У 1888 р. Samuel Gee вперше описав клінічні прояви целиакії, але лише в 1952-1953 рр. Anderson, Dicke виявив один із провокуючих факторів – глютен [209].

Непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) - це захворювання, що характеризується кишковими та позакишковими симптомами, викликаними вживанням їжі, що містить глютен при відсутності в крові антитіл до тканинної трансглютамінази, ендомізіум і саму ентеропатію в осіб з відсутністю генетичної схильності [210, 211, 212]. На сьогоднішній день, даний діагноз встановлюється у пацієнтів, які відмічають несприятливі симптоми після вживання глютену на основі виключення їх алергічного або аутоімунного генезу, тобто даний діагноз можна назвати діагнозом виключення [213, 214, 215].

На сьогоднішній день, дані щодо епідеміологічної поширеності целиакії та НГБЦ досить різняться у різних країнах світу [216, 217, 218].

Поширеність целиакії коливається від 1: 132 у Швейцарії до 1: 1 000-1: 2 000 - в інших європейських країнах [219, 220]. Статистика країн Європи свідчить про те, що кожен 200-й європейець страждає на целиакію.

Епідеміологічні дослідження в Європі і Сполучених Штатах вказують, що поширеність целиакії становить 3-13 / 1000 (1: 300 до 1:80) [221, 222, 223, 224].

Згідно з даними Всесвітньої організації здоров'я (WHO) поширеність НГБЦ серед населення коливається від 1% до 13% і є вищою, ніж поширеність целиакії [225]. Так, найвищий рівень виявлення НГБЦ в США та Великобританії коливається в межах 11.5-13% [226, 227, 238]. Поширеність НГБЦ в Латинській Америці становить 0,49% - 6,28% серед загального дорослого населення, а в Австралії -14,9% [229, 230, 231]. Згідно з даними Carroccio (2017), поширеність НГБЦ серед дорослого населення Італії становить 12,20%, а за даними Arámburo-Gálvez (2020), поширеність в Бразилії становить 1,71% [232, 233].

Якщо розглядати генетичну складову патогенезу целиакії, то на сьогоднішній день основними генетичними детермінантами захворювання прийнято вважати HLA гени, що кодують гетеродимери DQ2 і DQ8, ідентифіковані за DQA1\*0501/DQB1\*0201 або алелі DQA1\*0501/DQB1\*0202 та DQB1\*0302 [234, 235, 236, 237].

На сьогоднішній день, згідно із сучасними парадигмами, відомо, що ініціюючим фактором розвитку целиакії є глютен, амінокислотами якого є глутамін і пролін (або як їх ще називають проламін) [238, 239]. Дані білки є стійкими до дії протеолітичних ферментів кишківника людини. У більшості людей ці пептиди залишаються в просвіті кишечника і в кінцевому підсумку виводяться з організму, але для тих людей, які несуть гени HLA-DQ2/DQ8, вони можуть зв'язуватися з хемокіновим рецептором CXCR3 на епітеліальних клітинах кишечника внаслідок чого відбувається індукція експресії зонуліну [239, 240, 241, 242]. Зонулін здатний руйнувати з'єднання між епітеліальними клітинами через рецептор, активований протеазною системою 2/EGFR [239, 240, 241, 242]. Це дозволяє пептидам глютену проходити вглиб і досягати власної пластинки [242]. Потрапивши у власну пластинку, відбувається їх дезамінування за допомогою тканинної трансглютамінази 2 (tTG2), внаслідок чого відбувається перетворення глутаміну на глутамат, що полегшує їх засвоєння за допомогою антиген презентуючих клітин HLA-DQ2 і -DQ8 [242,

243, 244]. Це запускає утворення CD4<sup>+</sup> Т лімфоцитів [244]. Слід зазначити, що CD4<sup>+</sup> Т-клітини, які здатні розпізнавати дані пептиди, знаходяться в слизовій оболонці кишківника виключно у пацієнтів з целиакією [245, 246]. Під дією глютену ці глютен-специфічні Т-клітини викликають прозапальну відповідь цитокінів Th1, внаслідок чого відбувається синтез інтерферону (IFN)- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-21, відмічається зниження експресії імунорегуляторних цитокінів IL-10 та трансформуючого фактору росту (TGF)- $\beta$  [249, 250, 251, 252]. CD8<sup>+</sup> Т-клітини мігрують в епітеліальний шар та атакують епітеліальні клітини кишківника, що призводить викликаючи атрофію ворсинок, що є однією з ознак целиакії, відповідно призводить до порушення всмоктування і зниження поглинання поживних речовин [252].

Слід зазначити, що глютен-специфічні Т-клітини також сприяють активації В-клітин, які перетворюються у плазматичні клітини, виробляючи аутоантитіла проти tTG2, який на сьогоднішній день використовується як біомаркер підчас серологічної діагностики на целиакію [252, 253, 254, 255].

Однак, на думку ряду авторів, активація специфічних для целиакії, CD4<sup>+</sup> Т-не є достатньою для того, щоб викликати ушкодження слизової оболонки, яке є характерним для целиакії [252, 256, 257]. Так згідно наведеним ними даних, глютеніві пептиди,  $\alpha$ -gliadin p31-43 та p31-49 діють безпосередньо на епітелій, незалежно від CD4<sup>+</sup> Т-клітин і молекули HLA-DQ2/DQ8. Що проявляється збільшенням експресії IL-15, активації циклооксигенази (ЦОГ)-2 та CD25, CD83 в мононуклеарних клітинах власної пластинки кишківника [252, 256, 257]. Так, у пацієнтів з целиакією внутрішньо епітеліальні лімфоцити кишківника втрачають здатність до експресії інгібуючих рецепторів CD94/NKG2A, при цьому відмічається підвищення експресії активуючих рецепторів NKG2D і CD94/NKG2C [258, 259]. У той же час епітеліальні клітини посилюють експресію ліганди MIC та HLA-E [258, 259, 260]. Пошкодження епітелію призводить до підвищеної проникності кишківника, що може дозволити проходження більших, частково перетравлені пептиди гліадину, тим самим запускаючи петлю позитивного зворотного зв'язку що підтримує запальну реакцію та ураження кишечника [260, 261, 262, 263].



Отже, підсумувавши вищесказане можна зробити висновок, що ключовим елементом у патогенезі целиакії є активація CD4+ Т-клітин у слизовій оболонці (а саме у власній пластинці тонкого кишечника) після розпізнавання TG2-дезамідованих пептидів, зв'язаних з молекулами головного комплексу гістосумісності класу II (МНС-II), які називаються HLA-II [252, 260, 261, 262].

Щодо патогенезу НГБЦ, то на сьогоднішній день, він є не до кінця відомим. Так, на думку низки авторів, розвиток НГБЦ пов'язують з активацією Толл-подібними рецепторами (Toll-like receptors – TLR) в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, зокрема підвищеною експресією TLR2 та зниженою експресією TLR1 і TLR4 [263, 264]. Також ряд дослідників, відмічають підвищений рівень експресії LPS зв'язуючого білка (lipopolysaccharide binding protein -LPB) та CD14 (sCD14), зміну синтезу IL-10, трансформуючого фактора фросту (TGF)  $\alpha$ , CXCL-10 та гранулоцид макрофагального колоній стимулюючого фактору (GM-CSF) [265, 266, 267]. А у інших дослідженнях звертає на себе увагу зниження рівня інтерлейкін (IL)-17, IL-6, IL-21, а також FOXP3 та підвищення експресія IFN- $\gamma$  у відповідь на дію глютену у пацієнтів з НГБЦ [267,268,269]. Окрім того, у пацієнтів з НГБЦ відмічається синтез AZU1, кісткового морфогенетичного білка-7 (BMP7), CD70 [270, 271, 272]. Ці дані підтверджують думку про те, що вагому роль в патогенезі НГБЦ відіграє вроджений імунітет, однак існують ряд досліджень, які вказують на роль набутого імунітету в розвитку НГБЦ, про що свідчить виявлення антигліадинових антитіла (AGA) приблизно у 50% пацієнтів з НГБЦ [270, 273, 274]. У деяких дослідженнях описується, що збільшення рівня еозинофілів, внутрішньоепітеліальних CD3+ Т-клітин, CD45+клітини мають місце у тканинах дванадцятипалої кишки та прямої кишки у пацієнтів з НГБЦ [275, 276]. Проте, слід зазначити, що у пацієнтів з НГБЦ майже не відмічаються зміни архітекtonіки ворсинок тонкого кишківника [276, 277]. Проте, в своїх дослідженнях Losurdo G. (2017) повідомляв про підвищення рівня тучних клітин у дванадцятипалій кишці у пацієнтів з НГБЦ [278]. З іншого боку у пацієнтів з НГБЦ відмічається збільшення синтезу фактору некрозу пухлин (TNF)  $\alpha$ , який продукується CD45+ , CD3+,CD4+, CD8+ клітинами та IL-17 за

CD4+ [279, 280, 281]. В інших літературних джерелах можна знайти дані щодо збільшення відсотка експресії цитокінів, які індукують і підтримують реакції Th1 і Th17, такі як IL-12, IL-15 та IL-2, а також клітини, які експресують TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  [282, 283, 284]. Інші науковці зосереджують свою увагу на важливій ролі в патогенезі НГБЦ групи низькомолекулярних білків (ATIs), які мають високу стійкість до протеаз шлунково-кишкового тракту та розглядаються як природні пестициди [285, 286, 287, 288]. ATI-s можуть активувати вроджений імунітет через взаємодію з комплексом TLR4–MD2–CD14, внаслідок чого відбувається активація NF- $\kappa$ B і вивільнення прозапальних цитокінів: IL-8, IL-15, TNF- $\alpha$  і MCP-1 [289, 290, 291].

Аналізуючи та узагальнюючи дані літератури, можна прийти до висновку що можливими ключовими елементами в патогенезі розвитку НГБЦ є глютен, ATIs, FODMAPs (оліго-ди-моносахариди та поліоли) [282, 285, 289].

Глютен може взаємодіяти з епітелієм кишечника через C-X-C Motif Chemokine Receptor 3 (CXCR3), що сприяє вивільненню зонуліну ентероцитами, що забезпечує проходження молекул з епітелію кишечника до власної пластинки [290,291,292]. Після того, як пептиди гліадину потрапили в власну пластинку, вони можуть активувати вроджену імунну систему через рецептори TLR-2 і TLR-4, викликаючи вивільнення прозапальних цитокінів, таких як IP-10/CXCL10 і TNF- $\alpha$  [290, 291, 292, 293]

Нерідко, в літературі можна знайти свідчення, що у пацієнтів з целиакією та НГБЦ відмічаються порушення мікробіоценозу кишківника, і такий дисбаланс мікробіоти є не тільки вторинним наслідком захворювання, але й також може бути сприятливим фактором для розвитку даного захворювання [294,295,296].

Цікавими є дослідження мікробіому порожнини рота у пацієнтів з різними формами целиакії [297, 298]. Так Kawther Elsourі (2021) у своїй роботі описував стан мікробіому порожнини рота у пацієнтів з целиакією та рефрактерною целиакією (форма целиакії, яка не відповідає на традиційні методи лікування) [298]. Зокрема, в своїх дослідженнях він показав істотні відмінності в поширенні *Bacteroidetes*, які превалювали у пацієнтів з целиакією, *Actinobacteria*

(які в свою чергу превалювали у пацієнтів у рефрактерною формою целиакії) та *Fusobacteria* (приматанні більшою мірою пацієнтам з целиакією) [298].

Tian N. (2017) у своїх роботах також вказував на те, що мікробіом ротової порожнини пацієнтів з рефрактерною формою целиакії значно відрізнявся від мікробіому порожнини рота у пацієнтів з целиакією [297]. Так, в ході своїх досліджень він відмітив підвищений вміст лактобактерій, фузобактерій, бактероїдів у пацієнтів з целиакією в стадії ремісії, на противагу пацієнтам з целиакією, в яких превалювали *Actinobacteria* [297]. В свою чергу Iaffaldano L., (2018) вказував на превалювання в мікробіомі порожнини рота *Proteobacteria* та *Neisseria spp.* [298] Panelli, S. (2019) в своїх дослідженнях стану мікробіому порожнини рота також вказував на превалювання *Neisseria spp.* у пацієнтів з целиакією [299].

Цікавими є наведені в дослідженнях Maureen M. Leonard (2021), M. B. Flak (2019), K. Sato (2017) дані, щодо можливої ролі *Porphyromonas gingivalis* в патогенетичній ланці розвитку целиакії за рахунок їх здатності до активації вродженого імунітету та порушення бар'єрної функції кишківника [300, 301, 302].

У своїх дослідженнях O. Vochenska (2016) описувала можливу роль *Porphyromonas gingivalis* в розвитку низки захворювань, в тому числі і целиакії [303]. Так, вона припускала думку, що так звані «gingipains», які секретує *Porphyromonas gingivalis*, може бути пов'язаний з розвитком ряду патологій за рахунок сімейства калікреїн-подібної протеїнази (kallikrein-like proteinase - KLK), активність якої контролюється SPINK6 (Serine protease inhibitor Kazal-type 6), який знаходиться в значній кількості в слині [303]. Так, у проведеному *ex vivo* дослідженні вона довела, що «gingipains» навіть при низьких наномолярних концентраціях були здатні розщеплювати SPINK6. Протеоліз супроводжувався втратою інгібування KLK [303]. Відомо, що калікреїни беруть участь в синтезі антимікробних пептидів [303, 304]. Що більш важливо, «gingipains» призводять до порушень захисних властивостей організму шляхом впливу на ряд сигнальних шляхів шляхом та перешкоджають імунній системі знешкодувати *P. Gingivalis* [303, 304]

На основі аналізу літературних джерел, можна стверджувати що у пацієнтів з целиакією та НГБЦ також відмічаються зміни складу слини, а саме: зниження концентрація альбуміну, зниження концентрації IgA та IgM, змінюється активність амілази та мієлопероксидази, які є важливими антимікробні компонентами слини [305, 306, 307].

Глютенасоцівані захворювання (целиакія та неперемосимість глютену без целиакії) можуть вперше бути виявленими як у дитинстві, так і у дорослому віці [309, 310]. Згідно з даними літератури, більшість випадків целиакії діагностується в ранньому віці, а НГБЦ більшою мірою виявляється в осіб дорослого віку [309, 310]. Клінічні симптоми вищевказаних захворювань є схожими і можуть бути як кишковими, так і позакишковими [311, 312, 313]. Кишковими проявами даних захворювань є: діарея, стеатореєя, анемія, мальабсорбція з порушенням обміну речовин тощо [311, 312, 313]. Але нерідко зустрічаються позакишкові прояви даних захворювань, а саме: остеопороз, остеомаліяція, залізодефіцитна анемія, дефіцит вітаміну К, дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти, герпетиформний дерматит, м'язова гіпотонія тощо [311, 312, 313].

Нерідко у пацієнтів з целиакією та непереносимістю глютену можна помітити прояви і в порожнині рота [313, 314, 315, 316, 317]. Так, в своїх дослідженнях Mohsin Rashid (2011), I.S. Cruz (2018) вказувала, що у пацієнтів з целиакією в порожнині рота можна виявити: дефекти зубної емалі, рецидивуючі афтозні стоматити та розлади слиновиділення [313, 314]. Т. Van Gils (2017) вказував на те, що нерідко у пацієнтів з целиакією можна знайти: хейліти, плоский лишай, атрофічний глосит, глосодинію, десквамативний глосит [315].

У своїх дослідженнях I.S. Cruz (2018) вказувала на високий рівень поширеності дефектів емалі у пацієнтів з целиакією, що пояснювала наслідком мальабсорпції та, як наслідок, аутоімунних механізмів, зокрема, дії лейкоцитарних антигенів людини (HLA-DQ-8 і HLA-DR3) на емалеві органи [314].

Alessandro Nota (2020) в ході проведеного дослідження виявила, що в пацієнтів з целиакією відмічався ряд проявів у порожнині рота [315]. А саме,

відмічалися деякі відмінності в проявах в порожнині рота у пацієнтів чоловічої та жіночої статі, таким чином в результатах дослідження при аналізі даних щодо поширеності карієсу, вказувалося що частота карієсу у жінок майже в 2 рази перевищувала значення поширеності карієсу у чоловіків [315]. Також отримано дані щодо підвищеного рівня кровоточивості ясен у пацієнтів з целиакією, які не дотримували безглютенової дієти [315].

Дані щодо дослідження щодо взаємозв'язку розвитку пародонтиту у пацієнтів з целиакією наведені в роботах В. Thomas Spinell та співавторів (2018) [316]. Отримані результати свідчили про те, що, рівень тяжкості захворювання пародонту (оцінений за допомогою глибини зондування) помірно знижений серед людей з целиакією, хоча явного зв'язку між целиакією та рівнем втрати прикріплення або поширеністю пародонтиту не спостерігалось [317].

Проте, слід зазначити, що не дивлячись на описані прояви целиакиї та НГБЦ в порожнині рота, в літературі майже відсутні дані щодо взаємозв'язку, особливостей клінічних проявів та механізмів розвитку генералізованих захворювань пародонта у пацієнтів з непереносимістю глютену та, відповідно, відсутні дані щодо лікувальної та профілактичної тактики стоматологічного супроводу таких хворих.

## **1.2. Сучасні підходи до лікування захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену**

Дані літератури щодо лікування глютенчутливих уражень органів порожнини рота не численні, здебільшого стосуються уражень слизової оболонки порожнини рота [317, 318, 319] – хронічного афтозного стоматиту, хронічного катарального стоматиту, кандидозного стоматиту, ангулярного хейліту.

Разом з тим, акцент у своїй роботі щодо лікування виявленої стоматологічної патології дослідники роблять саме на місцевому впливі на елементи ураження СОПР, пропонуючи глюкокортикостероїди, антибіотики, імуномодулятори, анестетики, анальгетики, антисептики, вітаміни А, Е, В12, різні протизапальні та пластикостимулюючі засоби [320].

Найбільш дієвими за строками лікувальної дії на запальні та запально-деструктивні ураження СОПР дослідники вважають глюкокортикоїди та антибіотики тетрациклінового ряду [319]. Водночас, усі дослідники зазначають, що у хворих на целиакію тривалість лікування уражень СОПР значно перевищує аналогічні строки у хворих без непереносимості глютену та жоден із запропонованих способів лікування не упереджує рецидив захворювання [314, 316].

У дослідженнях Sergi, C et al. (2021) [290] зазначено, що ефективність лікування уражень СОПР підвищується за умови дотримання безглютеної дієти, а у роботах R. Shakeri та співавторів, 2007 [319] висловлена думка, що безглютенова дієта самостійно може сприяти вилікуванню хворих із хронічними запально-деструктивними ураженнями СОПР, зокрема, ХРАС та хронічним катаральним гінгівітом, що розвиваються на тлі непереносимості глютену, а лікування проявів захворювань СОПР та пародонта залишається симптоматичним

Нарешті, у роботах David Wray (2011) [318] пропонується активне втручання у всі ланки морфо- та імунопатогенезу патогенезу захворювань пародонта та СОПР, асоційованих з непереносимістю глютену із категоричним виключенням глютену з раціону.

Важливим аспектом лікування дослідники вважають дотримання принципу безглютенових засобів гігієни порожнини рота – зубних паст, еліксирів тощо. Однак їх асортимент невелик, а доступність для широких верств населення сумнівна.

### ***Резюме до розділу:***

Непереносимість глютену та генералізовані хвороби пародонта, зокрема, генералізований пародонтит, є захворюваннями із складним, багатофакторним патогенезом, в основі якого – системні імунологічні та метаболічні зміни, які з високою вірогідністю мають спільні перехресні чинники та механізми реалізації. Взаємозв'язок НГ із захворюваннями пародонта достеменно не розкритий.

Висока частота цих захворювань у популяції молодого населення, зокрема, в Україні, зумовлюють актуальність вирішення питання щодо причинно-наслідкових зв'язків, а саме чи є НГ справжнім чинником ризику для генералізованого пародонтиту, насамперед, серед населення молодого віку. Якщо це буде доведено, профілактика захворювань пародонта може бути включена до планових заходів щодо упередження розвитку ГЗП у осіб з непереносимістю глютену. Та, у свою чергу, профілактика та лікування НГ можуть стати допоміжними заходами у низці лікувально-профілактичних заходів щодо генералізованих захворювань пародонта.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Структура та методологія дослідження

У відповідності до поставленої мети та завдань було розроблено дизайн даного дослідження, яке спрямоване на оптимізацію профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями. Клінічне дослідження було виконано протягом 2017-2021 рр. на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ (зав. кафедри д.мед.н., професор М.Ю. Антоненко), на базі Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця (директор – д.мед.н., професор А.В. Копчак), кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ (зав. кафедри – д.мед.н., професор Губська О.Ю.). Лабораторні методи дослідження були виконані на базі Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О.Богомольця (директор, науковий консультант НДІЕКМ – д.мед.н., професор Натрус Л.В.), кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики НМУ імені О.О.Богомольця (зав. кафедри – д.мед.н., професор Курченко А.І.), клінічній лабораторії філії №6 КНП «Консультативно-діагностичний центр Шевченківського району міста Києва» (завідувач – біолог вищої категорії Шешацька О.В.), бактеріологічній лабораторії філії №1 КНП «Консультативно-діагностичний центр Шевченківського району міста Києва» (завідувач – лікар-бактеріолог Суботіна Л.О.), відповідно до угод про науково-практичне співробітництво.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Наукове обґрунтування оптимізації діагностики, лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань і осіб молодого віку» (№ держреєстрації 0115U000907) та «Наукове обґрунтування ранньої діагностики генералізованих захворювань пародонта хронічного та загостреного перебігу» (№ держреєстрації НДР 0118U100471).



Згідно дизайну дослідження було розроблено критерії включення та виключення.

*Критерії включення у дослідження:*

- добровільна згода на обстеження, лікування та участь у дослідженні;
- вік від 19 до 35 років
- пацієнти з клінічно та лабораторно верифікованим діагнозом целиакія та непереносимість глютену без целиакії;
- наявність генералізованих уражень пародонта.

*Критерії виключення:*

- пацієнти віком до 18 років та понад 35 років;
- вагітність та період лактації;
- наявність тяжких супутніх соматичних патологій внутрішніх органів та систем
  - злаякісні утворення;
  - наявність гострих запальних захворювань (ГРЗ, бронхіт, пневмонії тощо), алкогольна або наркотична залежність;
  - пацієнти які на момент проведення дослідження або протягом останніх 4-х тижнів до початку дослідження приймали антибактеріальні та протизапальні засоби;
  - відмова від участі в дослідженні;
  - відсутність лабораторних досліджень, що підтверджують наявність целиакії або НГБЦ,
  - відмова від участі в дослідженні.

Для реалізації поставленої мети та завдань в ході дослідження було виділено 4 основні етапи.

На *першому етапі* роботи на підставі аналізу даних літератури та інтернет-посилань із використанням бібліосемантичного методу, порівняльного та контент-аналізу визначено тенденції щодо сучасної епідеміології непереносимості глютену та генералізованих захворювань пародонта, їх коморбідності та підходи до комплексного лікування. Було створено базу для

формування напрямків дисертаційного дослідження, формування мети та відповідних завдань, визначено методологічне підґрунтя для проведення наступних етапів роботи.

*Другий етап* був присвячений виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу основних стоматологічних захворювань та захворювань пародонта, що розвиваються на тлі целиакії та непереносимості глютену без целиакії, а саме: дослідження їх нозологічної структури та клініко-індикативних показників, визначенні вірогідних чинників патогенезу формування патології пародонта у цієї категорії хворих.

Таким чином, другий етап дослідження передбачав виконання наступних завдань:

- верифікація діагнозу ураження пародонта та супутніх/фонових глютен-залежних захворювань, визначення клініко-імунологічного типу непереносимості глютену без целиакії за рівнем алергії на глютен (визначення вмісту специфічного до глютену IgE у венозній крові);

- виявлення особливостей клінічного перебігу проявів ГЗП у осіб з різними формами непереносимості глютену та контрольних груп;

Для цього використовували такі методи дослідження:

- анамнестичний;
- клінічне обстеження пародонта, СОПР, твердих тканин зубів;
- клінічне та рентгенологічне обстеження та індексна оцінка стану пародонта, рівня гігієни порожнини рота.

Результати цього етапу дослідження дозволили виокремити клінічні групи хворих та оцінити ступінь тяжкості перебігу захворювань пародонту на тлі різних форм непереносимості глютену.

*Третій етап* дослідження присвячено вивченню патогенетичних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену з урахуванням клініко-імунологічного типу захворювання за рівнем IgE, змін показників ліпідного, вуглеводного обмінів, жирнокислотного спектру крові та слини, біологічних маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу,

якісного складу мікробіому ротової порожнини та мікробної сенсibiliзації, експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині.

З цією метою було проведено низку біохімічних, мікробіологічних, імунологічних та інструментальних (рентгенологічних) досліджень та здійснено ситуаційний аналіз виявлених відхилень, а саме:

- ліпідного обміну (вмісту та спектру жирних кислот у сироватці крові та ротовій рідині, оцінка рівня загального холестерину, триглицеридів, ЛПНЩ та ЛПВЩ у сироватці);

- білкового обміну за оцінкою вмісту сульфгидрильних груп (SH-групи) і дисульфідних сполук (SS-сполуки) водорозчинних білків і низькомолекулярних сполук;

- нітрозитивного - оксидативного балансу за маркерами антиоксидантно-прооксидантної системи (малоновий діальдегід, активність каталази, антиоксидантно – прооксидантний індекс (АПІ)).

- рівня маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, VEGFA та фактору Віллебранда);

- клітинної та гуморальної ланки імунітету за визначенням фенотипу лімфоцитів, рівня сироваткових цитокінів (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13),

- імунного гомеостазу ротової порожнини за рівнем сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG, sIg A та лізоциму в ротовій рідині;

- рівня прозапальних сироваткових цитокінів;

- рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену;

- показників ідентифікації пародонтопатогенного мікробіому ротової порожнини з використанням ПЛР в режимі реального часу та *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі зіскрібів із органів ротоглотки з подальшими культуральними дослідженнями на живільному середовищі;

- ступеню ендогенної інтоксикації організму досліджуваних хворих за рівнем вмісту СМП у ротовій рідині.

На четвертому етапі виконання дисертаційної роботи було оцінено

ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів відповідно до обґрунтованої схеми терапії генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену.

## **2.2. Загальна характеристика клінічних спостережень**

Згідно з умовами „Гельсинської Декларації” (2000), до початку дослідження пацієнтів було поінформовано про мету дослідження, методи дослідження, про потенційні користь і ризик, можливий дискомфорт при проведенні діагностики та інших маніпуляцій. До початку проведення обстеження та лікування ГЗП згідно з протоколом дослідження, в усіх пацієнтів отримано добровільну інформовану згоду (у письмовій формі) на участь у дослідженні. Відповідність протоколу дослідження та лікування нормам біоетики було підтверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол засідання від «15» березня 2021 р., № 143).

Обстеження пацієнтів проводилося згідно загальноприйнятої методики відповідно до «Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Стоматологія терапевтична», МОЗ України» (2005). Верифікація діагнозу щодо глютенасоційованого захворювання проводилася на основі клініко-лабораторного обстеження згідно уніфікованого клінічного протоколу відповідними спеціалістами (терапевтом, гастроентерологом) на кафедрі терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ (зав. кафедри – д.мед.н., професор Губська О.Ю.).

В ході дослідження було обстежено 126 пацієнтів, які взяли участь в акції «Стоматологічне здоров'я пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями», що проводилася на базі Стоматологічного медичного центру НМУ (рис.2.1.).

З урахуванням мети дисертаційного дослідження стосовно опрацювання методів удосконалення профілактики та консервативного лікування генералізованих уражень пародонта, асоційованих з непереносимістю глютену до основної групи дослідження, відповідно до критеріїв включення та виключення, було відібрано 75 пацієнтів у віці 19-35 років (середній вік –  $31,2 \pm 2,2$  роки), з них 34 чоловіки (45,3%) та 41 жінка (54,7%), у яких було

діагностовано генералізовані захворювання пародонта, а саме ГП початкового-І ступеню тяжкості.



The screenshot shows a website header for 'celiac' (Українська спілка целиакі) with a navigation menu. The main content area features a title 'ПЕРЕВІРКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ЧЛЕНІВ СПІЛКИ' and a sub-header 'ПЕРЕВІРКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ЧЛЕНІВ СЦ'. The date '28-08-2019' is displayed above an image of a smiling woman and a 3D tooth model with a crosshair. Below the image is a detailed text announcement from the National Medical University of O.O. Bogomolets, inviting patients to a dental health check.

**celiac**  
УКРАЇНЬСКА СПІЛКА ЦЕЛІАКІ

НА ГОЛОВНУ / НОВИНИ  
/ ПЕРЕВІРКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я  
ЧЛЕН...  
ПЕРЕВІРКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я  
ЧЛЕНІВ СПІЛКИ

**ПЕРЕВІРКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я  
ЧЛЕНІВ СЦ**

📅 28-08-2019

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця Інститут післядипломної освіти в особах завідувача кафедри стоматології, д.мед.наук, професора Антоненко Марини Юріївни, завідувача кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології, д.мед.наук, професора Губської Олени Юріївни, лікаря-стоматолога, аспіранта кафедри стоматології ІПО Кустрьо Тетяни Валеріївни запрошує Вас до участі в акції "Стоматологічне здоров'я пацієнтам з целиакією", яка має на меті покращення стану

Рис.2.1. Скрін сторінки сайту Української спілки целиакії щодо запрошення до участі в акції «Стоматологічне здоров'я пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями».

Розподіл осіб, що увійшли у дослідження, за клінічними формами непереносимості глютену, віком, статтю, а також контрольних груп наведено у таблиці 2.1.

За нозологічною формою глютенасоційованого захворювання пацієнтів,

які увійшли у дослідження, було розподілено на 2 основні клінічні групи – хворі з целиакією та хворі з непереносимістю глютену без целиакії.

Таблиця 2.1. – Розподіл контингенту обстежених за клінічними формами непереносимості глютену, віком та статтю (абс., %).

Вік (роки)		19-23		24-28		29-35		Разом		Всього го
Стать		чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін	
Групи досліджуваних	ГП+Ц	2 8,7	4 17,4	3 13,0	5 21,7	5 21,7	4 17,4	10 43,5	13 56,5	23 100
	ГП+ НГБЦ IgE <sup>+</sup>	2 9,1	3 13,6	3 13,6	4 18,2	4 18,2	6 27,2	9 40,9	13 59,1	22 100
	ГП+ НГБЦ IgE <sup>-</sup>	3 10,0	4 13,3	3 10,0	4 13,3	7 23,3	9 30,0	13 43,3	17 56,7	30 100
	ГП	5 16,7	5 16,7	4 13,3	6 20,0	4 13,3	6 20,0	13 43,3	17 56,7	30 100
	К	5 16,7	5 16,7	4 13,3	6 20,0	4 13,3	6 20,0	13 43,3	17 56,7	30 100
	Всього	17 12,6	21 15,5	17 12,6	25 18,5	24 17,8	31 23,0	58 43,0	77 57,0	135 100

До складу першої групи (*група ГП+Ц*) увійшло 23 пацієнти із целиакією, за статтю – 10 чол. (43,5%) та 13 жін. (56,5%).

До другої групи увійшло 52 пацієнти аналогічного віку та статті, що мали генералізований пародонтит на тлі непереносимості глютену без целиакії (*група ГП+НГБЦ*). За рівнем алергічної реакції на глютен, в результаті визначення рівня IgE у венозній крові, із показником  $\geq 3,5$  кОДА/л (середній рівень та вище) 22 пацієнти було віднесено до групи з IgE-залежною формою НГБЦ (*група ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup>*), решта пацієнтів (30 осіб), у яких рівень алергії на глютен за концентрацією IgE була  $\leq 3,49$  кОДА/л, були віднесені до клінічної групи із IgE-незалежною формою НГБЦ (*група ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup>*). З віком та статтю обидві групи були ідентичні.

Групу порівняння (*група ГП*) склали 30 пацієнтів на ГП початкового-І ступеню тяжкості без наявних глютенасоційованих захворювань, віком 19-35 років, із рівномірним розподілом за статтю. Контролем слугували результати досліджень 30 осіб аналогічного віку та статі із клінічно інтактним пародонтом та без непереносимості глбютену (*група К*).

Найчисельнішу групу досліджуваних склали пацієнти з ГП, асоційованим з IgE-незалежною формою НГБЦ – 30 осіб, з них жінки – 17 осіб (56,7%) та чоловіки 13 осіб (43,3%); за віком – переважна більшість 29-25 років (53,3%).

Обстеження дослідних груп проводили на етапах визначення клініко-лабюораторних особливостей перебігу ГП, асоційованого з непереносимістю глютену та у моніторингу ефективності запропонованго в ході роботи лікування.

### **2.3. Методи дослідження**

#### **2.3.1. Клініко-інструментальні методи дослідження**

Усім тематичним хворим було проведено комплексне обстеження пародонта за схемою: збір анамнезу, реєстрація наочних клінічних симптомів захворювання, спеціальні проби та індекси, збір ротової рідини (РР) (для біофізичних та імуно метаболічних досліджень), рентгенографія щелеп.

З метою оптимізації аналізу отриманих даних на кафедрі стоматології ІПО НМУ було розроблено анкету дослідження (додаток 1). Клінічне обстеження хворих починали зі скарг, збору анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінки загального стоматологічного та соматичного статусу. Із анамнезу життя визначали наявність подібних станів у батьків та найближчих родичів; супутніх та перенесених у минулому загальних захворювань, їх можливий зв'язок із захворюваннями пародонту, наявність шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління.

Систематизація захворювань пародонта проводилася за класифікацією М.Ф. Данилевського (1994). Оцінка стану пародонта проводилася з використанням об'єктивних пародонтологічних індексів: ОНІ-S, РМА, РВІ, РІ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2. - Обсяги виконаних досліджень для оцінки стоматологічного статусу на етапах клінічного моніторингу пацієнтів

Клінічні методики (показники)	Кількість вимірів за групами		Усього
	контроль	ГП+Ц ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup> ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup> ГП (на етапах КМ)	
		n=30	
ОHI-S за Green-Vermillion	30x3=90	105x3=315	405
PMA за C. Parma	90	315	405
PBI за D.Saxer &F. Mühlemann	90	315	405
PI за A. L. Russel	90	315	405
Усього досліджень	450	1575	2025

Індексну оцінку пародонтального статусу у хворих проводили згідно стандартної процедури виміру таких індексів. Оцінку всіх індексів проводили до лікування, після проведення Фази I, а також у віддалені терміни: 6, 9, 12 міс.

Оцінку стану гігієни порожнини рота визначали за індексом ОHI-S за J. C. Greene, J. R. Vermillion (1964) [1, 9]. Для оцінки рівня запаленн ясен та його інтенсивності застосовували індекс - PMA за I. Schour, M. Massler (1948) [9] у модифікації C. Parma (1960) [1, 9]. Індекс PBI за D.Saxer &F. Mühlemann [9]. PI за A. L. Russel(1956) [9]. Зондування пародонтальних кишень, визначення рівнів ВЕП та рецесії здійснювали за допомогою градуйованого стандартного пародонтального зонда довжиною у 15 мм (UNC 15, Hu-Friedy, США) [2].

Стан кісткової тканини альвеолярного відростка оцінювали за даними панорамної рентгенографії (ортопантомографія) та внутрішньоротових контактних рентгенограм з використанням стандартизованих позиціонерів (паралельно променева техніка) [12]. Рентгенологічні зміни кісткової тканин визначали по ступеню заповнення кісткових кишень, відновлення структури губчастої речовини кісткової тканини та висоти міжальвеолярної перегородки.



За допомогою програмного забезпечення “Sirona Sidexis” (Німеччина) у середовищі перегляду ортопантограми (Sirona Viewer, режим “Орто”) за допомогою електронної лінійки, визначали такі показники: рентгенологічну глибину кісткового дефекту (РГКД) та внутрішньокісткову складову кісткового дефекту (ВСКД). РГКД вимірювали від цементно-емалевої межі (ЦЕМ) до дна кісткової кишені. ВСКД визначали від альвеолярного гребня до дна кісткової кишені. Визначали загальний середній показник РГКД, ВСКД до та після проведеного лікування через 3 міс. Рентгенологічні дані співставляли з даними клінічного обстеження.

Для визначення щільності кісткової тканини щелеп використовували КоКТ (Plan-mesa). Для дослідження даного показника було визначено ділянку інтересу, так звану ROI (region of interest), яка була побудована в точці перетину трьох томографічних зрізів (рис.2.2). Згідно з даними літературних джерел [9], оптимальним є визначення щільності губчастої кісткової тканини в ділянці других молярів нижньої щелепита в підборідній ділянці. Щільність кісткової тканини визначали в одиницях Хаунсфілда (HU).

Аналіз проводили з використанням методу 3-D візуалізації за допомогою програмного забезпечення D2P (США) у відділенні цифрової стоматології та комп'ютерного моделювання СМЦ НМУ імені О.О.Богомольця. Для створення 3D об'єкту було проведено сегментацію зображення, його аналіз в трьох площинах, а саме: аксіальній, фронтальній та сагітальній. Аксіальний зріз використовувався для визначення ширини пародонтальних кишень, а фронтальний та сагітальний зрізи було використано для оцінки глибини пародонтальних кишень (рис. 2.2.). Сегментація зображення проводилася послідовно, в ручному режимі, при показниках 662-1988 HU. Оцінка об'єму створеного 3D об'єму проводилася автоматично (рис.2.3). Для оцінки вищевказаних показників визначали середнє статистичне значення.

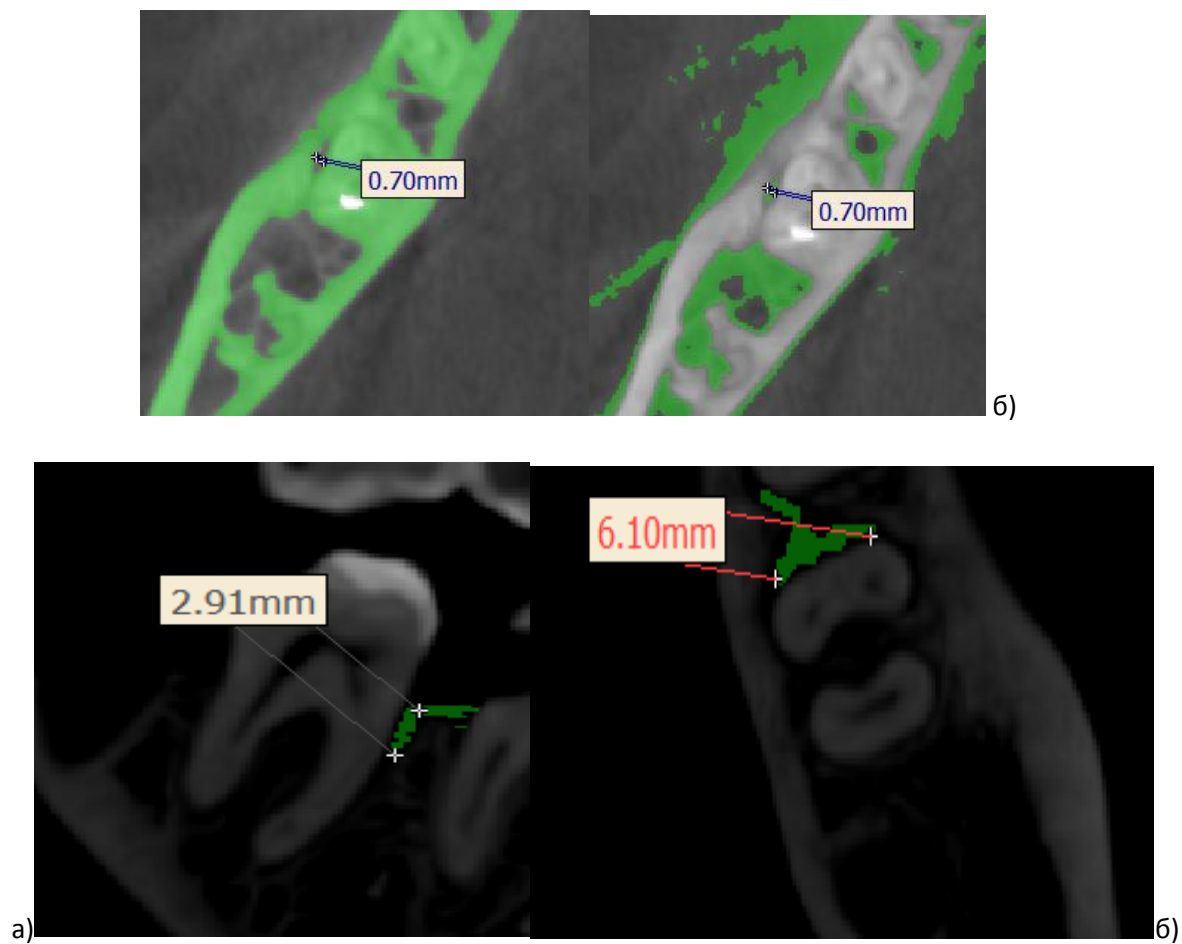


Рис.2.2. Аналіз глибини (а) та ширини (б) пародонтальної кишені за допомогою КоКТ.

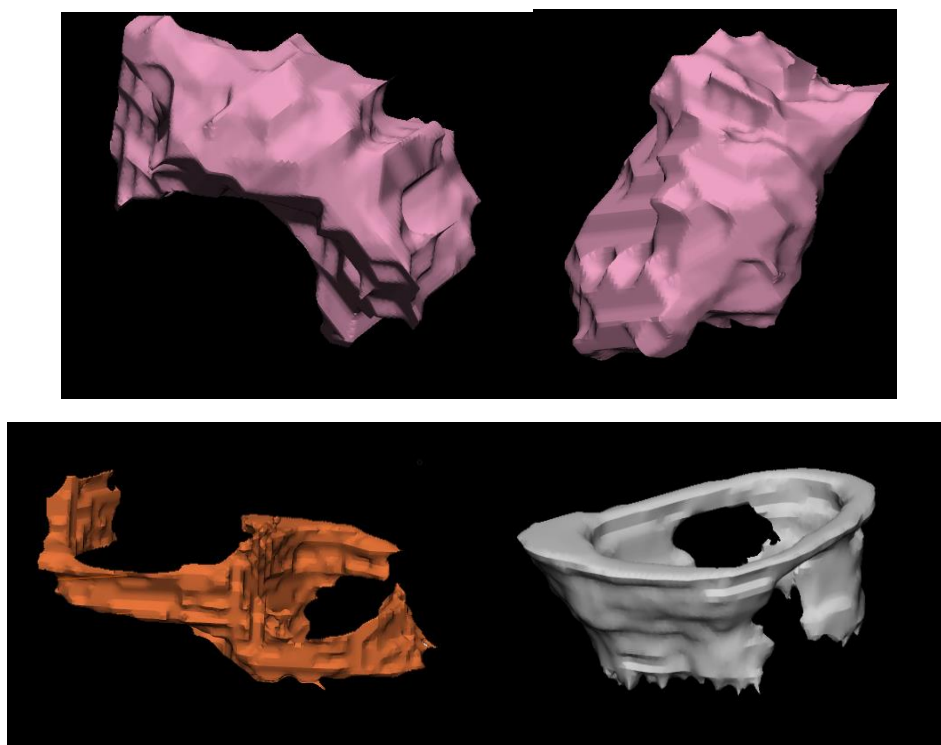


Рис. 1.3. Створена 3D модель для визначення об'єму пародонтальної кишені.

### 2.3.2 Лабораторні методи дослідження

*Біохімічне дослідження ротової рідини.* Ротову рідину збирали у хворих вранці, натщесерце, після ополіскування ротової порожнини дистильованою водою або фізіологічним розчином, без проведення ранкової гігієни. Для забору необхідної кількості рідини хворим достатньо було протягом 3-5 хвилин спльовувати в пробірку через воронку (4 - 9 мл). Після центрифугування (2500 об/хв, 10 хв, +4°C) відбирали прозору надосадочну рідину (осідав муцин, слиз, злушений епітелій та інше) в чисті сухі пеніцилінові флакони та використовували для визначення біохімічних маркерів.

*Дослідження вмісту жирних кислоту крові та ротовій рідині* проводилося методом спектрофотометрії. Ротову рідину отримували зазначеним вище способом.

*Дослідження ліпідного обміну* (оцінка рівня загального холестерину, триглицеридів, ЛПНЩ та ЛПВЩ) здійснювалася шляхом проведення у пацієнтів забору венозної крові і визначення у ній концентраційних показників. Забір крові проводився з вени вранці, натщесерце, в кількості 4-9 мл в спеціальні стандартні вакуумні пробірки типу Vacutainer. Потім пробірка поміщалася в центрифугу, з отриманої сироватки проводилося біохімічне дослідження.

*Дослідження білкового обміну.* Для біохімічного дослідження забір РР проводили натщесерце без стимуляції в один і той же час (9-10 годин). у РР визначали вміст сульфгідрильних груп (SH-групи) і дисульфідних сполук (SS-сполуки) водорозчинних білків і низькомолекулярних сполук.

*Визначення вмісту SH-груп та SS-сполук водорозчинних білків і низькомолекулярних сполук в РР і ЯР* проводили за допомогою реактива Елмана по кількості утворюваних тіонітрофенільного аніону (ТНФА), прямо пропорційно кількості вільних сульфгідрильних груп. Розрахунок кількості сульфгідрильних груп вели по кривій вмісту SH-груп. Кількість дисульфідних зв'язків визначали по різниці між E2 і E1. Результати виражали в мкмоль/мл, розраховували співвідношення SH/SS - груп [320]. Вміст окислених нікотинамідних (НАД) і відновлених нікотинамідних (НАДН) коферментів

визначали в спиртових екстрактах РР спектрофотометрично по утворенню НАД·Н в присутності відповідних ферментів при довжині хвилі 340 нм. Визначення вмісту НАД проводили після відновлення по різниці між екстинкціями. Результати виражали в мкмоль/мл, а також розраховували співвідношення НАД/НАД·Н [320].

Для оцінювання оксидативного стресу використовували такі маркери антиоксидантно-прооксидантної системи, як малоновий діальдегід, лактат, піруват, активність каталази.

Визначення вмісту сульфгідрильних і дисульфідних груп проводили за допомогою реактиву «Елман» за кількістю утворення тіонітрофенильного 68 аніону, прямо пропорційно кількості вільних сульфгідрильних груп. Розрахунок кількості сульфгідрильних груп вели згідно кривій вмісту тіолів. Кількість дисульфідних зв'язків визначали за різницею між величинами молярного коефіцієнта екстинкції E2 і E1 та розраховували співвідношення SH/SS-груп [320]. Результати надавали в мкмоль/мл. Вміст окислених і відновлених нікотинамідних коферментів визначали у спиртових екстрактах РР спектрофотометрично за утворенням НАД·Н у наявності відповідних ферментів при довжині хвилі 340 нм. Визначення вмісту НАД проводили після відновлення за різницею між екстинкціями E2 і E1 [320]. Результати надавали в мкмоль/мл

Вміст малонового діальдегіду (МДА), визначали спектрофотометрично і виражали в ммоль на 1 літр ротової рідини (мкмоль/л).

Активність каталази також визначали спектрофотометрично і виражали в мілікаталах на 1л (мкат/л) ротової рідини. Визначали антиоксидантно – прооксидантний індекс (АПІ). Для досліджень використовували спектрофотометр Biotech (BiotechInstruments Inc. США (\*\*\*)).

Рівень оксидативного стресу (ОС) в ротовій рідині оцінювали за кількістю вторинних продуктів ліпопероксидації, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Серед показників ферментативного ланки АОС визначали активність супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази

(ГПО) та глутатіонредуктази (ГР). Також оцінювали вміст глутатіону як ключового низькомолекулярного субстрату ендогенної АОС.

Визначення продуктів окислювальної модифікації біомолекул проводили на підставі кількісної оцінки забарвленого комплексу з ТБК, у мікромолях ТБК-продуктів (ТБК-РП) на 1 л ротової рідини [296].

*Активність СОД.* Питому активність СОД виражали в ум.од, віднесених до 1 г білка РР.

*Активність ГПО* визначали за рівнем витраченого в результаті реакції окислення відновленого глутатіону, у мкмоль/ (хв • білка) [296].

*Активність ферменту ГР* вимірювали за ступенем окислення (НАФН+Н+) в ході реакції відновлення окисленого глутатіону, активність виражали у мкмоль/ (хв • білка) [296].

Визначення *глутатіону* проводили на основі його взаємодії з 5,5'-дитіо-біс-(2-нітробензойною) кислотою, результати виражали у мкмоль/г загального білку РР[296].

Дослідження *ендотеліальної дисфункції*. Визначали вміст в сироватці крові ендотеліну-1, VEGFA та фактору Віллебранда. Для дослідження рівня ендотеліну-1 використовувався імуноферментний набір Biomedica ENDOTELIN (1-21) діапазон виміру 0,02-10 фмоль/мл. Концентрацію VEGFA в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням відповідних наборів реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (РФ/Білорусь) фотометра «Stat-Fax» («AwarenessTechnologyInc.», США), референтні значення 10-46 пг/мл. Для визначення активності фактору Віллебранда використовувався імуноферментний набір Віллебранда TECHNOZYM® vWF: Ag ELISA, за норму прийняті значення 50-150%.

*Визначення 25(ОН)D<sub>3</sub> у сироватці крові.* Рівень 25 гідроксидиту D, 25-(ОН) D оцінювався за допомогою імуноферментного методу кількісного визначення – Kit 25-OH DIDS OSTEIA (Immunodiagnostik, Bensheim and Biomedica, Відень, Австрія). Аналіз отриманих результатів проводився з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників (P), середніх величин (середньої арифметичної - X)

та оцінки їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення –  $\sigma$ ). Статистичне значення результатів оцінювали при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5 % ( $p < 0,05$ ). За результатами виміру стандартів будується калібрувальна крива, за якою визначається концентрація 25(OH)D<sub>3</sub> у зразках в нмоль/л.

*Оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем середньо молекулярних пептидів ротової рідини.* В якості показника ендогенної інтоксикації оцінювали рівень молекул середньої маси (середньо молекулярних пептидів, СМП). Визначення СМП проводили в ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Н.І. Габриелян та співавт.(1984). Метод ґрунтується на прямій спектрографії депротейнізованої ротової рідини, отриманої після зсідання білків трихлороцтовою кислотою. Ротову рідину збирали після трьохразового полоскання ротової порожнини, у стерильну пробірку, періодично імітуючи акт жування, протягом 5-10 хвилин. Після цього, ротову рідину змішували з 10% розчином трихлороцтової кислоти в співвідношенні 1 до 0,5. Центрифугували 30 хв. при 6000 об/хв.. для відділення високомолекулярних сполук. Після, до 0,5 мл. надосадкової рідини додавали 4,5 мл дистильованої води та визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ 26 при довжині хвилі 254 нм в кюветі 1см. проти води. Рівень СМП визначали в оптичних одиницях (опт. од.).

### **2.3.3. Імунологічні дослідження**

*Методи дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету.*

*Визначення фенотипу лімфоцитів методом проточної цитофлюорометрії.* В основу даного методу [299] покладено вимірювання параметрів кожної окремо взятої клітини у клітинній суспензії зі швидкістю до 3000 клітин на секунду. Субстратом дослідження слугує периферійна кров. Суспензію попередньо забарвлених флуоресцентним барвником (як правило, це моноклональні антитіла, що кон'югували з флуоресцентною міткою) клітин під тиском проганяють через капіляр. Клітини, що підхоплюються потоком рідини, вибудовуються послідовно у «ланцюжок» - принцип гідродинамічного фокусування, завдяки якому створюються умови ламінарного потоку без

змішування суспензії клітин з рідиною, що їх обтікає. Коли такий струмінь перетинає сфокусований лазерний промінь, в точці перетину струменю та променю одночасно знаходиться тільки одна клітина, що дозволяє уникнути артефактів, що пов'язані з різною віддаленістю клітин від точки перетину лазерного струменю з потоком. Високочутливі датчики, що розташовані поблизу проточної комірки, фіксують розсіювання світла під кутом від 2 до 19°, яке називається прямим або мало кутовим світлорозсіюванням (FSC) та від кутом 90° – бічне світлорозсіювання (SSC). Одночасно з цим реєструється випромінення флуорисцентних міток (FL1, FL2 тощо), які мають чітко визначену для кожного барвника (флюорохрому) довжину хвилі.

Таким чином, аналіз клітин здійснюється за наступними основними параметрами: FSC (forward side scatter) – показник прямого світлорозсіювання, який характеризує розміри клітин; SSC (side scatter) – показник бічного світлорозсіювання, який відображує оптичну неоднорідність цитоплазми клітин, характер клітинних включень та грануляпність клітини; FL1 – FL5 – канали детекції специфічного флуоресцентного сигналу барвника на різній довжині хвилі.

У дослідженні використовували різні панелі моноклональних антитіл, мічених флуоресцеїном та фікоеритрином виробництва Becton Dickinson, для визначення CD антигенів, що експресовані на клітинах периферійної крові: CD3 (маркери Т-лімфоцити), CD4 (маркери Т-лімфоцити хелпери/індуктори), CD8 (маркери Т-лімфоцити кілери/супресори), CD16 (маркери НК-клітини (природні кілери) та CD19 (маркери В-лімфоцити).

У планшети вносили по 5 мкл вищезазначених антитіл, додавали по 30 мкл крові, ретельно перемішували за допомогою трусу 3 секунди та інкубували в темноті при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 200 мкл лізуючого розчину та протягом 8 хвилин тримали на холоді при 4°C. Після центрифугування надосадок вилучали, додавали 200 мкл буферного розчину з азидом натрію, перемішували та тричі відмивали буфером за допомогою центрифугування. Фіксували осад параформальдегідом (2% параформ розбавляли буфером 1:1 та додавали 200 мкл у кожен лунку). Планшети

зберігали в холодильнику при 4°C до тестування за допомогою цитофлуориметру FACSscan (Becton Dickinson).

*Визначення сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, IgG* проводили методом радіальної дифузії на агарі за G.Manchini, A.Carbonara (1965). Використовували моноспецифічні діагностичні сироватки проти IgA(H), IgG(H). Кількісний вміст імуноглобулінів визначали у надосадковій рідині (супернатанті), концентрацію вимірювали у г/л.

*Рівень ЦІК* у сироватці крові визначали методом диференційованої преципітації в 3,5% розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон. Виділяли фракцію середньомолекулярних (11S-19S) імунних комплексів [299.].

*Визначення рівню сироваткових цитокінів (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13)* здійснювали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням імуноферментного аналізатору STAT-FAX-303 PLUS (США) за довжини хвилі 492 нм. Для визначення концентрації цитокінів використовували комерційні набори тест-систем фірм «IMMUNOTECH» та «DIACLONE» (Франція).

*Методи визначення місцевої резистентності органів ротової порожнини*

*Визначення sIg A.* Для визначення секреторного sIg A, лізоциму та рН ротову рідину у дітей збирали натще протягом 10 хвилин у пробірку. Після цього пробірку зберігали на холоді. Стан місцевого імунітету визначали реакцією простої радіальної імунодифузії в гелі за G.A.Mancini (1965). Рівень секреторного імуноглобуліну А (sIg A) визначався із застосуванням моноспецифічної сироватки проти секреторного IgA людини.

*Визначення вмісту лізоциму в ротовій рідині* здійснювали за методом Lowry і співавт. (1951 р.).

*Імуноферментний аналіз антибактеріальних пептидів порожнини рота.* Дослідження щодо вмісту двох основних антимікробних пептидів порожнини рота - LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) проводили з використанням методу імуноферментного аналізу ротової рідини на апараті RIDER ANTHOOS 2020 за допомогою набору Human LL-37 ELISA,



Human HNP 1-2 ILISA (Nucult Biotech, Голандія). Використовували ротову рідину, яку збирали вранці натще (перед чищенням зубів) шляхом прямого витікання до пробірки, у кількості 0,2 мл. Використовували пробірки SaliCap, з поліпропілену, що перешкоджає адгезії антимікробних пептидів до стінок пробірки. Зібраний матеріал центрифугували зі швидкістю 1500 об/хв протягом 15 хвилин. Надосадну рідину заморожували при температурі -70С0.

*Визначення гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) до антигенів стафілококу.* Для визначення характеру і ступеня мікробної сенсibiliзації, взаємозв'язку мікробної алергії з перебігом ГЗП у хворих з НГ була застосована реакція гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) з мікробними антигенами стафілококів. Вибір РГМЛ антигенів стафілококів пояснюється їх важливою роллю в виникненні алергії на тлі носійства *St. aureus*, існуванням подібних та перехресних антигенів у цих мікроорганізмів з тканинними антигенами, а також вірогідною участю їх в патогенезі ГЗП на тлі НГ.

Використання з метою виявлення мікробної алергії РГМЛ також обумовлено її високою специфічністю та інформативністю. Вона включена в перелік реакцій, що рекомендовані ВООЗ для імунологічних досліджень. В основі цієї реакції лежить виділення сенсibiliзованими лімфоцитами під впливом специфічного антигену фактора білкової природи (МІФ), що гальмує виділення клітин з скляних капілярів.

РГМЛ проводилася за методом M.George та співвавт. (1962 р.). В реакції застосовували стандартний антиген токсину стафілококу.

#### **2.3.4. Бактеріологічні дослідження**

З метою визначення факторів ризику розвитку уражень пародонта на тлі непереносимості гоютену проводили мікробіологічне (бактеріологічне) культуральне дослідження біоматеріалу – зіскрібу із носу та зеву на *Staphylococcus aureus*, а також дослідження мікрофлори пародонтальних кишень/міжзубних проміжків методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

При використанні мікробіологічного методу дослідження, а саме: забору матеріалу, його транспортування та безпосередньо бактеріологічного

дослідження керувалися чинним наказом МОЗ СРСР від 22 квітня 1985 р. №535 «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, що застосовуються в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних закладів». Дослідження здійснювали у бактеріологічній лабораторії філії №1 КНП «Консультативно-діагностичний центр Шевченківського району міста Києва» (завідувач – лікар-бактеріолог Суботіна Л.О.).

Збір біоматеріалу з дослідних ділянок виконували обертовими рухами від центру до периферії за допомогою сухого стерильного віскозного тупферу Після забору матеріалу тампон розміщували у стерильній пластиковій пробірці «Transwab» з транспортним середовищем Еймса (Medical Wire, England), яке забезпечує зберігання життєздатності аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, які присутні у біоматеріалі, на етапі транспортування зразків до клініко-дагностичної бактеріологічної лабораторії. Посів біоматеріалу проводили на тверді живільні середовища: кров'яний агар (BD, США), Сабуро агар з хлорамфеніколом (bioMerieux, Франція) та хромогенний агар «Uriselect» (Bio-Rad, Франція). Кількісну оцінку результатів проводили у відповідності з чинною нормативною базою. Контроль якості здійснювали із застосуванням контрольних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

*Дослідження пародонтопатогенної мікрофлори ротової рідини* (за наявності – пародонтальних кишень) проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Забір матеріалу проводився в ранковий час, натщесерце, без попереднього проведення гігієнічної обробки порожнини рота за допомогою стерильного паперового зонду, який вводили в ділянку найглибшої пародонтальної кишені. Отриманий за вищевказаною методикою матеріал поміщали в стерильну пробірку типу Eppendorf об'ємом 1.5 мл. Використовували набір micro-IDent® фірми Hain Lifescience GmbH для визначення ДНК п'яти видів пародонтопатогенних бактерій: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* (таблиця 2.3.). Методика дослідження

використана згідно інструкції даного набору. Набір ввозився в України для дослідницьких цілей.

## **2.5. Методи статистичного аналізу**

Для статистичної обробки отриманих даних було використано програмне забезпечення «IBM SPSS Statistics 20. З метою визначення характеру розподілу вибірки було використано критерій Колмогорова-Смірнова. Залежності від характеру розподілу було використано ті чи інші критерії статистичної обробки. Так, за умови нормального розподілу для оцінки розбіжності вибірок було використано Т-критерій Стюдента. Статистично достовірним вважалося значення, де р-рівень  $\leq 0.05$ . Для вибірок які підпорядковуються нормальному закону розподілу для статистичної обробки даних було використано критерій Мана-Уїтні. Q критерію Кохрена.

## РОЗДІЛ 3

# СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ ГЛЮТЕНУ

### 3.1.1. Клініко-індикативна характеристика генералізованого пародонтиту у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями

З метою визначення особливостей перебігу генералізованого пародонтиту у осіб з глютенасоційованими захворюваннями в рамках проекту «Стоматологічне здоров'я пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями», що проводилося на базі Стоматологічного медичного центру НМУ, було обстежено 126 пацієнтів, які зареєструвалися на акцію обстеження та клінічного моніторингу. Вік пацієнтів був від 19 до 43 років, 76 жінок та 50 чоловіків, тобто 60,3% та 39,7% відповідно.

Найчастіше пацієнти скаржилися на: наявну кровоточивість ясен, що зумовлена механічними факторами (95 осіб, 75,4%); болючість ясен, що посилюється при вживанні їжі (46 осіб, 36,5%) Також пацієнти скаржилися на неприємний запах з рота (97, 77,0%), дискомфорт в яснах (69 осіб, 54,8%), періодичний набряк ясен (105 осіб, 83,3%), періодичну рухомість зубів (23 особи, 18,3%).

Аналіз структури генералізованих захворювань пародонта у 126 хворих з глютенасоційованими захворюваннями виявив, що у всіх обстежених діагностовано ГП, у 75 осіб початкового-I ступеню та у решти 51 хворого I-II ступеню тяжкості.

Враховуючи основну мету нашого дослідження, спрямовану на удосконалення профілактичного підходу до упередження виникнення ГП та його прогресування ми відібрали пацієнтів з ГП початкового-I ступеню тяжкості, яких виявлося 75 осіб віком віж 19 до 35 років.

Формування дослідних груп за клінічною формою непереносимості глютену дозволило виокремити групу хворих на ГП з целіацією та виділити

підгрупи хворих на НГБЦ за наявністю алергії на глютен – тобто IgE-залежну та IgE-незалежну форми НГБЦ. Більш докладно про це було зазначено у р.2.2.

Розгляд окремо групи хворих на ГП, асоційований з IgE-незалежною формою НГБЦ передбачає виявлення предикторів розвитку ГП, що створюють умови провокації ураження пародонта за рахунок вірогідної перехресної реакції сенсibiliзації організму до факторів, наприклад, бактеріальної, природи, що стимулює непереносимість глютену із відповідним патогенезом генералізованих імунологічних та метаболічних змін.

Аналіз перебігу генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню у хворих дослідних груп, за стандартними показниками індексної оцінки функціонального стану пародонта (р.2.3.1.), що представлено на рис.3.1., виявив, що хворим на целиакию в абсолютній більшості (100%) притаманний хронічний перебіг дистрофічно-запального процесу в пародонті, а стан гігієни за OHISоцінено як добрий.

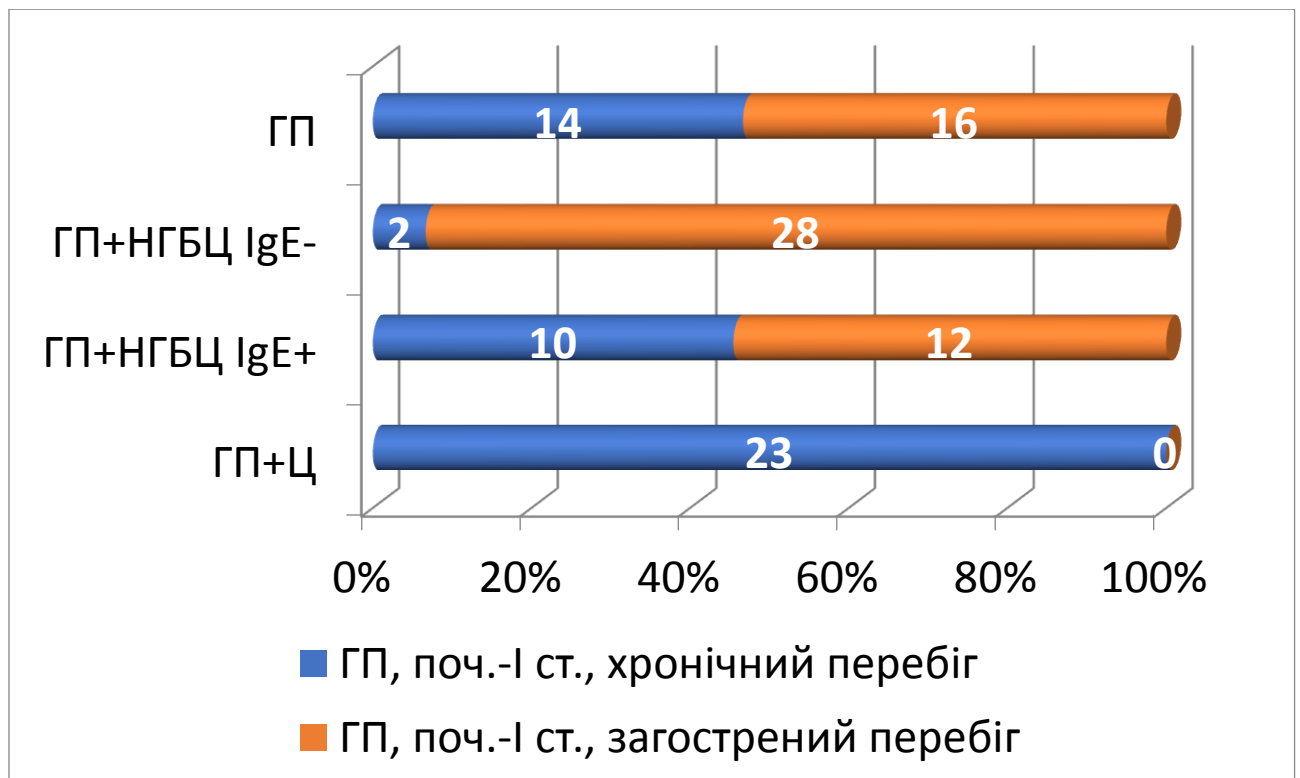


Рис.3.1. Характер перебігу генералізованого пародонтиту у хворих дослідних груп (%).

Інша картина спостерігається у хворих на НГБЦ. Так, було виявлено, що у хворих на IgE-залежну форму загострений перебіг ГП діагностовано у 54,5% хворих, у решти 45,5% - хронічний. При цьому пацієнти відзначають доволі

часті загострення – 3-4 рази на рік, при відвідуванні стоматолога 2 рази на рік для професійного догляду за ротовою порожниною, адже слідує рекомендаціям сімейних лікарів та гастроентеролога, а також мають інформацію на сайті Української асоціації целиакії. Вони також дотримуються безглютенової дієти (після встановлення діагнозу НГБЦ), але не відзначають впливу характеру харчування на перебіг ГП.

Особливу увагу під час дослідження привернула група хворих з ГП, асоційованим з IgE-незалежною формою НГБЦ. Загострений перебіг генералізованого ураження пародонта діагностовано у переважній більшості пацієнтів - 93,3%, при цьому вони вказують, що практично не відмічають вщухання кровоточивості, зуду, неприємного запаху з рота, що свідчить про перманентно загострений перебіг із короткими, до 1-2 тижнів, ремісіями. Ремісії пацієнти відмічають після професійної гігієни порожнини рота. Водночас, тривалість патологічного процесу в пародонті, за суб'єктивними оцінками пацієнтів цієї групи, сягає 4-5 років, без виражених ознак погіршення. На рис.3.1. наведено фото пацієнтки Р., 30 років, із ГП початкового ст., з групи ГП+НГБЦ IgE-залежної форми.



Рис.3.1. Хвора Р., 30 р., ГП поч.. ст., хронічний перебіг, група ГП+НГБЦ IgE-залежної форми.

У групі порівняння (група ГП) на момент першого дослідження розподіл за характером перебігу генералізованого пародонтиту початкового-I ступеня тяжкості був співставним із групою хворих з IgE-залежною формою НГБЦ ( $p \geq 0,05$ ): загострений перебіг виявлено у 53,3%, хронічний – у 46,7%.

Отже, отримані дані клінічного обстеження функціонального стану пародонта у хворих із різними клінічними формами непереносимості глютену диктують необхідність диференційованого підходу до визначення патогенетичних чинників їх розвитку, з урахуванням клініко-імунологічного типу НГБЦ.

### **3.1.2. Оцінка рентгенологічної щільності кісткової тканини та визначення об'єму пародонтальних кишень.**

На етапах рентгенологічного обстеження з метою уточнення діагнозу пацієнтам було проведено ОПТГ. В ході даного рентгенологічного обстеження у пацієнтів було з початковим ступенем ГП незалежно від групи дослідження кортикальна пластинка спостерігалася на всьому протязі, міжальвеолярна перегородка мала форму трикутника в ділянці різців. Ознак деструкції кісткової тканини виявлено не було. Відмічалось незначне розширення періодонтальної щілини. В структурі кісткової тканини найчастіше було візуалізовано дрібнопетлистий малюнок. При вивченні ортопантомограм пацієнтів, що мали ГП I ст. відмічалися ознаки нерівномірної резорбції міжальвеодярних перетинок до  $\frac{1}{2}$  довжини кореня. Візуалізовувалися кісткові кишень. Відмічалось порушення цілісності кортикальної пластинки, деструкція кісткової тканини по змішаному типу (рис. 3.2.).



Рис.3.2 Ортопантомограма хворої Р., 31 р., ГП початкового ст., хр.перебіг (група ГП+НГБЦ IgE-залежної форми).

Нерівномірність контурів порушення цілісності кісткової тканини спостерігалася в області міжальвеолярних гребенів, навколо коренів.

Для проведення кількісної оцінки змін структури кісткової тканини альвеолярних відростків пацієнтам дослідних груп було проведено КоКТ з метою подальшого вивчення.

За даними рентгенологічного обстеження у пацієнтів з ГП I ступеня спостерігався незначний остеопороз кісткової тканини в ділянці альвеолярного паростка, розширення періодонтальної щілини, поява резорбції міжальвеолярних перетинок. Середнє значення глибини кісткових кишень у пацієнтів з целиакією становив  $3,5 \pm 1,0$  мм, у пацієнтів з НГБЦ –  $3,0 \pm 1,64$  мм. Достовірної різниці між даними досліджуваними групами виявлено не було ( $p > 0.05$ ). В групі контролю дане значення сягало  $3,6 \pm 1,0$  мм. При оцінці горизонтальної резорбції в пацієнтів з целиакією становило  $1,5 \pm 1,0$  мм., а в пацієнтів з НГБЦ даний показник сягав  $1,7 \pm 1,4$  мм.. Достовірної різниці при визначенні даного показника виявлено не було ( $p > 0.05$ ).

Оцінка щільності кісткової тканини проводилася в ділянці альвеолярного паростка нижньої щелепи за допомогою інструменту «щільність кісткової тканини в еліпсі». Середнє значення щільності кісткової тканини у пацієнтів з целиакією сягало 1275–1305 NU, у пацієнтів з НГБЦ даний показник сягав значення 1150–1190 NU. Достовірної різниці при визначенні даного показника виявлено не було ( $p > 0.05$ ). У пацієнтів контрольної групи значення показника сягало 1950-2100 NU.

Оцінка об'єму пародонтальних кишень у всіх пацієнтів проводилася в області молярів нижньої щелепи та в ділянці центральних різців. При оцінці щільності пародонтальних кишень у пацієнтів з целиакією середнє значення показника сягало  $750 \pm 33.16$ . При визначенні щільності пародонтальних кишень у пацієнтів з НГБЦ значення даного індексу становило  $820 \pm 33.16$ . Достовірної різниці при дослідженні щільності ПК у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями виявлено не було. При оцінці щільності пародонтальних кишень у пацієнтів контрольної групи, значення показника становило  $850 \pm 47.36$ . Достовірної різниці виявлено не було ( $p > 0.05$ ).



При визначенні об'єму пародонтальних кишень значення даного показника у пацієнтів з целіакією сягало  $388,8 \pm 7.54 \text{ мм}^3$ , а в пацієнтів з НГБЦ -  $400.98 \pm 7.54 \text{ мм}^3$ . При визначенні даного показника у пацієнтів контрольної групи, середнє значення сягало  $380 \pm 7.54$ .

Звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями відмічалось дещо зниження показників щільності кісткової тканини аніж у пацієнтів контрольної групи.

В цілому, можна стверджувати, що при початковому-I ступені ГП у пацієнтів з НГ не вивлено специфічних змін у структурі кісткової тканини альвеолярних паростків. Отже, логічною, на нашу думку, є актуалізація уваги на пошуку механізмів метаболічних та імунологічних чинників патогенезу ураження пародонта, що асоційовані із НГ.

### **3.2. Аналіз медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення генералізованого пародонтиту в осіб молодого віку, хворих на непереносимість глютену**

Даний фрагмент дослідження виконувався в рамках НДР кафедри стоматології «Наукове обґрунтування ранньої діагностики генералізованих захворювань пародонта хронічного та загостреного перебігу» (№ держреєстрації НДР 0118U100471). З метою визначення медико-соціальних чинників, що сприяють розвитку ГП у хворих з різними формами непереносимості глютену, було проаналізовано низку загально-медичних та соціальних факторів. В узагальненому вигляді вищевказані елементи можна визначити як неспеціалізований (медико-соціальний та загально-клінічний) аспект скринінгової програми.

Основою вивчення факторів ризику стало комплексне дослідження, що включало наступні елементи: медичні огляди для виявлення ознак генералізованого пародонтиту з проведенням рентгенологічного дослідження за наявності показань для постановки заключного діагнозу та анкетування для виявлення прогностично значимих чинників ризику формування патології.

Загальний об'єм дослідження, що використано в нашому аналізі на даному етапі склав 135 хворих з генералізованим пародонтитом на тлі непереносимості глютену.

Контрольною групою були особи без генералізованих форм патології пародонта. Дана група сформована за принципом копії-пара, що дозволило сформувати співставимі ( $p > 0,05$ ) за чисельністю та статеві-віковими характеристиками групи. Результати аналізу наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. - Прогностична оцінка медико-соціальних факторів ризику розвитку генералізованих форм пародонтиту

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	$\chi^2$	Оцінка p
Тютюнопаління	70,0 (66,8-73,0)	5,8 (4,3-7,7)	147,6	0,0001
Вживання алкоголю (3 і > раз на тиждень)	63,7 (60,5-66,9)	3,1 (2,3-4,1)	68,7	0,0001
Вік (> 30\до 30)	60,6 (55,3-64,6)	2,4 (1,8-3,1)	40,1	0,0001
Обтяжена спадковість	60,0 (56,7-63,2)	2,3 (1,7-3,0)	35,6	0,0001
Порушення режимів сну та харчування	59,2 (55,9-62,5)	2,1 (1,6-2,7)	30,6	0,0001
Стресові чинники	56,7 (53,4-60,0)	1,7 (1,3-2,2)	16,0	0,0001
Резус-фактор (+\(-)	52,2 (48,9-55,3)	1,2 (0,9-1,3)	1,8	0,18
Виробничі несприятливі чинники (робота з комп'ютером та малорухомий спосіб життя)	51,8 (47,6-54,3)	5,2 (1,7-15,3)	10,9	0,0009
Стать (чоловіки\жінки)	48,3 (44,9-52,6)	0,95 (0,6-1,2)	1,7	0,20
Вища освіта	45,8 (43,2-49,6)	0,9 (0,6-1,1)	1,5	0,11

Незважаючи на молодий вік досліджуваної групи, фактор віку є значимим для розвитку генералізованого ураження пародонта, частота якого зростає в

старших вікових групах  $r=0,404$  (0,29-0,52). Обстежена група старше 30 років виявляє значимий - у 2,4 (1,8-3,1;  $p=0,0001$ ) рази приріст шансів розвитку генералізованого пародонтиту у порівнянні з молодшими віковими групами. Це дозволяє прогнозувати приріст значимості даного чинника зі збільшенням віку у осіб з непереносимістю глютену.

Отримані результати свідчать, що фактор статі не є статистично значимим для прогностичної оцінки генералізованих форм патології пародонта ( $\chi^2 = 1,7$ ,  $p=0,20$ ) на тлі НГ. Чоловіки з непереносимістю глютену мають практично однакові шанси розвитку генералізованого ураження пародонта, як і жінки (0,95 (0,6-1,2)), що обумовлено, вірогідно, практично однаковою на сьогодні частотою шкідливих звичок та інших несприятливих факторів.

На доволі високому прогностичному рівні виявляє свій вплив чинник обтяженої спадковості – при наявності непереносимості глютену у батьків та близьких родичів вірогідність розвитку генералізованих форм пародонтиту в молодому віці зростає у 2,3 рази ( $p=0,0001$ ).

Дещо меншу роль відіграють стресові фактори, підвищуючи ризик в 1,7 рази ( $p=0,0001$ ).

Вплив екологічних факторів в даному випадку оцінити неможливо в силу відсутності індивідуального моніторингу складу та тривалості дії факторів навколишнього середовища. Проте, наявність професійних шкідливих чинників на виробництві, які є більш сталою компонентою і зустрічаються переважно серед обстежених професій (робота з комп'ютером понад 7-8 годин на день та малоруховий спосіб життя) статистично значимо впливають на частоту розвитку генералізованого пародонтиту ( $\chi^2 = 10,9$ ,  $p=0,0009$ ), підвищуючи вірогідність його розвитку у 5,2 рази.

Систематичні порушення режиму харчування, особливо, порушення безглютенової дієти, виводить цей чинник на одне з провідних місць: приріст шансів у 2,1 (1,6-2,7),  $\chi^2 = 30,6$ .

Рівень освіти обстежених, ризус-фактор є статистично не значимими чинниками для прогностичної оцінки ризику виникнення генералізованих захворювань пародонта у осіб з непереносимістю глютену, водночас такі

чинники, як тютюнопаління та вживання алкоголю є потенціуючими факторами ризику. Часте вживання алкоголю (3 і більше рази на тиждень) в 3,1 рази підвищує шанси розвитку патології проти групи з відсутністю чи епізодичним вживанням алкоголю ( $p=0,0001$ ).

Тютюнопаління підвищує шанси генералізованого патологічного процесу в 5,8 рази ( $p=0,0001$ ). Але дана залежність проявляється не для всіх обстежених з даною шкідливою звичкою, а визначається інтенсивністю тютюнопаління – коефіцієнт кореляції  $r=0,41$  (0,34-0,46). Зважаючи на це, нами проведено аналіз для визначення порогового прогностично несприятливого рівня (кількості сигарет на день) для вірогідності розвитку генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену. Зважаючи на наявний ризик розвитку генералізованого пародонтиту при збільшенні інтенсивності паління нами проведено аналіз для визначення критичних рівнів, що є пороговими з точки зору зростання ризику ускладнень. Для даної мети нами використано методику ROC – аналізу з поетапним визначенням чутливості та специфічності для окремих рівнів інтенсивності паління для прогнозування вірогідності генералізованого пародонтиту на тлі непереносимості глютену. Наведено діаграму (рис.3.4), де точка перетину відповідає групі з критичним рівнем (максимальним значенням) прогностичної ефективності (чутливості та специфічності). Встановлено, що максимальні рівні чутливості та специфічності притаманні особам, що випалюють 10-15 сигарет в день (від 78,8% до 84,6%). Оцінка даної моделі є статистично значимою з високим коефіцієнтом  $AUC=0,84$  ( $p=0,001$ ).

Отже, критичним прогностичним рівнем для оцінки ризику генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену є інтенсивність паління 10-15 сигарет на день. Менша інтенсивність паління не має достатнього прогностичного рівня оцінки.

Важливим аспектом в прогнозі розвитку пародонтиту, асоційованого з непереносимістю глютену, є загальна клінічна оцінка здоров'я людини, де першочергове значення має хронічна патологія. Проведений нами аналіз за даним аспектом дослідження наведено в таблиці 3.2.

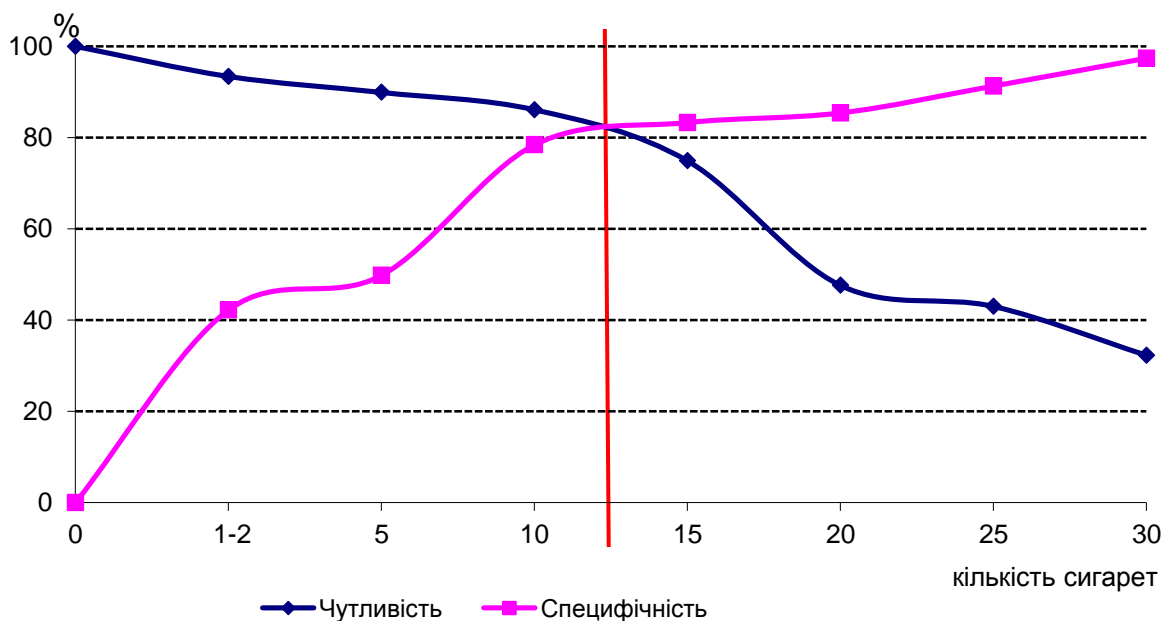


Рис. 3.4. Аналіз прогностичної ефективності за оцінкою чутливості та специфічності для досліджуваних груп осіб з різною інтенсивністю паління для прогнозу ризику розвитку генералізованого пародонтиту на тлі непереносимості глютену.

Таблиця 3.2 - Прогностична оцінка клінічних факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	$\chi^2$	Оцінка p
Захворювання ШКТ	71,1 (68,0-74,1)	6,1 (4,5-8,1)	160,4	0,0001
Захворювання ЛОР органів	65,8 (62,3-68,9)	3,7 (2,8-4,9)	89,7	0,0001
Патологія щитоподібної залози	61,9 (58,6-65,1)	2,6 (2,0-4,3)	51,0	0,0001
Церебро-васкулярна патологія (АГ)	57,2 (53,9-60,2)	1,8 (1,3-2,3)	18,7	0,0002

В молодому віці частота виявлення більшості хронічних захворювань є незначною, тому в результаті аналізу винесено тільки статистично значимі оцінки ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність генералізованих форм пародонтиту на тлі

непереносимості глютену, є хронічні захворювання ШКТ – відношення шансів  $OR=6,1$ ;  $p=0,0001$ , дещо меншу прогностичну значимість виявляють захворювання ЛОР-органів -  $OR=3,7$  (2,8-4,9) та патологія щитоподібної залози -  $OR=2,6$  (2,0-4,3), церебро-васкулярна патологія (АГ) також виявляє значимий прогностичний потенціуючий ефект -  $OR=1,8$  (1,3-2,3);  $p=0,0002$ .

Визначення переліку прогностично значимих медико-соціальних та загально-клінічних факторів ризику виникнення генералізованих захворювань пародонта у осіб з непереносимістю глютену лягло в основу розробки скринінгової моделі, побудованої на основі логістичної регресії. За допомогою методу бінарної логістичної регресії можна досліджувати залежність дихотомічних змінних (так/ні) від незалежних змінних, що представлені у вигляді будь-якої шкали.

У випадку з дихотомічними ознаками мова йде про подію, яка може відбутися або не відбутися і бінарна логістична регресія у такому разі розраховує вірогідність настання події залежно від значень досліджуваних чинників. Ймовірність віднесення до групи, де розвинеться генералізоване ураження пародонта – генералізований пародонтит визначається за формулою:

$$p=e^{-z}/1+e^{-z},$$

де  $z= b_1*x_1 + b_2*x_2+ ...+ b_n*x_n$  – стандартизоване рівняння регресії,

$X_1$  - значення незалежних змінних,

$b_1$  - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії,

$e$  – експонента (2,718282).

Якщо для  $p$  отримаємо значення менше 0,5, то можна припустити, що подія (розвиток генералізованого пародонтиту на тлі непереносимості глютену) не наступить. Інакше передбачається настання події з відповідним рівнем ймовірності ( $p$ ) (перелік факторів наведено за рейтингом рівня значимості) (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3. - Розподіл факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту у хворих з непереносимістю глютену за рейтингом рівня значимості

Фактори, включені в рівняння регресії	Стандартизовані коефіцієнти регресії	Рівень значимості (p)
Захворювання ШКТ	0.253	0.0826
Захворювання ЛОР органів	0.353	0.0464
Порушення режимів сну та харчування	0.252	0.0394
Обтяжена спадковість	0.214	0.0312
Патологія щитоподібної залози	0.184	0.0299
Стресові чинники	0.298	0.0199
Тютюнопаління	0.368	0.0191
Вживання алкоголю (3 і > раз на тиждень)	0.428	0.0099
Церебро-васкулярна патологія	0.235	0.0062
Виробничі несприятливі чинники	0.125	0.0001
Вік	0.094	0.0001

Результат оцінки «z» при проведенні скринінгової оцінки за допомогою логістичної регресії для обстежуваного пацієнта віком 30 років, наявністю обтяженої спадковості, паління 1 пачка на день (20 сигарет) та наявності захворювань ШКТ матиме вигляд:

$$z=0,094*30+0,298*1+0,235*20+0,378*1=0,820.$$

Підставивши значення z у формулу  $p=e^{-z}/1+e^{-z}$  отримаємо ймовірність розвитку патології  $p=0,694$ .

Нами проведена оцінка між фактично виявленими і прогнозованими випадками розвитку генералізованого пародонтиту, що відображає характеристику прогностичної потужності моделі. Встановлено, що у 89% випадків прогнозований ризик розвитку патологічного процесу співпав з фактичною клінічною оцінкою (конкордантна оцінка). Відповідно, дискордантна оцінка (відсутність співпадіння) притаманна тільки 11%

випадків. Ці результати свідчать про високу скринінгову адекватність моделі та її параметрів, а високий рівень коефіцієнта асоціації Сомера ( $D=0,83$ ) свідчить про значимий прямий кореляційний зв'язок параметрів моделі з результатами оцінки ймовірності розвитку генералізованого патологічного процесу в тканинах пародонта, що розвивається за умов непереносимості глютену.

Отже, проведеним дослідженням встановлені медико-соціальні та загальні клінічні фактори ризику розвитку генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену, на підставі яких визначені критерії для формування груп високого ризику для цієї патології.

Отримані дані стали науковою основою для проведення подальших досліджень щодо розробки стратегії профілактики генералізованого пародонтиту, асоційованого з непереносимістю глютену, на популяційному рівні та розробки системи первинного скринінгу даної патології.

### **3.3. Аналіз стану ліпідного обміну у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену.**

#### **3.3.1. Показники жирнокислотного спектру сироватки крові та ротової рідини.**

У жирнокислотному спектрі ліпідів було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: міристинову (C14:0), пентадеканову (C15:0), пальмітинову (C16:0), маргаринову (C17:0), стеаринову (C18:0) — насичені; олеїнову (C18:1), лінолеву (C18:2), ліноленову (C18:3), арахідонову (C20:4) — ненасичені.

Згідно з отриманими даними, вміст усіх фракцій ЖК у сироватці крові в групах хворих з непереносимістю глютену відрізнявся від контрольної групи. Результати дослідження преставлені у таблиці 3.4.

У хворих на ГП без непереносимості глютену виявлено достовірне відхилення всіх показників фракцій ЖК у сироватці крові.

Міжгрупове порівняння показників фракцій ЖК у хворих з різними формами непереносимості глютену показало достовірне зменшення частки фракції пальмітинової ЖК (C16:0) до  $15,06 \pm 2,02\%$  в групі з IgE-незалежною формою НГБЦ порівняно з контролем  $21,42 \pm 0,92\%$ , тобто на  $29,7\%$  ( $p < 0,05$ ) та з



групою ГП на 41,2%. В групах ГП+Ц та ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup> рівень фракції ЖК (С16:0) також зменшився відповідно до 22,71±1,22% та 20,19±1,21%, що не є достовірним (p>0,05) до контролю, але достовірно менше за показник при ГП без НГ на 11,4% при ГП+Ц та на 21,1% при ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup> (p<0,05).

Таблиця 3.4. - Показники жирнокислотного спектру ліпідів сироватки крові у хворих на генералізований пародонтит на фоні непереносимості глютену (% , M±m).

Жирні кислоти	Групи				
	ГП+Ц	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	ГП	К
	n=23	n=22	n=30	n=30	n=30
С16:0 (пальмітинова)	22,71±1,22*	20,19±1,21*	15,06±2,02	25,62±2,34	21,42±0,92
С18:0 (стеаринова)	8,21±0,72	7,87±1,11	6,04±1,01	9,38±0,74	10,81±0,73
С18:1 (олеїнова)	28,54±1,83	32,18±1,81	37,64±2,21	35,44±2,65	22,14±0,72
С18:2 (лінолева)	25,03±2,12*	23,48±2,08	24,11±2,76	22,57±1,94	26,86±1,22
С20:4 (арахідонова)	5,22±0,35	5,03±0,55	7,36±1,38	5,04±0,71	6,81±0,41
К <sub>ЖК</sub> 16.0/18:1	0,80±0,03	0,64±0,05	0,40±0,04	0,72±0,06	0,97±0,04
Σ ННЖК	32,62±2,96	29,53±1,51	23,82±3,03	37,53±2,91	34,31±1,37
Σ ПНЖК	66,58±1,62	70,22±1,53	76,06±1,49	62,52±45,	54,35±1,33

\* p≥0,05

Вміст фракції ЖК С18:0 (стеаринова) у всіх дослідних групах достовірно нижче за контроль, але максимальне відхилення виявлено у хворих групи ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup> - на 44,1% при зменшенні цього показника в групі ГП+Ц на 24% та в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup> - на 28% (p<0,05).

У всіх групах виявлено суттєве зростання вмісту олеїнової ЖК (С18:1), максимально виражене в групі з IgE-незалежною формою НГБЦ – на 70% до контролю та на 29% в групі ГП+Ц і на 46% в групі з IgE-залежною формою НГБЦ

( $p < 0,05$ ). У хворих на ГП цей показник також достовірно вище контрольних значень – на 60,0% ( $p < 0,05$ ) і становить  $35,44 \pm 2,65\%$ .

Зміни вмісту лінолевої ЖК (C18:2) не є достовірними в групі ГП+Ц –  $25,03 \pm 2,12\%$  проти  $26,86 \pm 1,22\%$  в контролі ( $p > 0,05$ ), але при НГБЦ обох клініко-імунологічних форм за IgE відхилення від контролю є достовірно значущими та становлять  $23,48 \pm 2,08\%$  та  $24,11 \pm 2,76\%$  відповідно, що на 13,0% та 11,0% менше за контрольний показник ( $p < 0,05$ ), а при ГП тбез НГ він становить  $22,57 \pm 1,94\%$ , тобто на 16,0% менше контролю ( $p < 0,05$ ).

Зменшення показників утворення зазначених ЖК у сироватці крові може свідчити про гіперхолестеринемію у таких пацієнтів із порушенням стану ендотелію судин. Крім того, зменшенням утворення олеїнової кислоти, максимально виражене у хворих на IgE-незалежну форму НГБЦ, на 70,0% та лінолевої на 11,0% може посянати їх вірогідну активацію з подальшим утворенням арахідонової кислоти, вміст якої значно зростає у хворих на ГП та тлі IgE-незалежної форми НГБЦ – до  $7,36 \pm 1,38\%$  в порівнянні з контролем  $6,81 \pm 0,41\%$  (тобто на 8,0%) та зменшенням її вмісту при ГП без НГ ( $5,04 \pm 0,71\%$ ) – на 26,0% ( $p < 0,05$ ) для подальшого ферментного утворення медіаторів запалення, активації макро- та мікрофагоцитів, Т-клітин. Ці показники достовірно свідчать про активацію пероксидації ліпідів у пацієнтів із захворюваннями пародонту на фоні IgE-незалежної форми НГБЦ.

Аналізуючи співвідношення насичених та ненасичених ЖК, ми звернули увагу на коливання коефіцієнту співвідношення вмісту насиченої ЖК C16:0 (пальмітинової) та ненасиченої ЖК C18:1 (олеїнової) у хворих різних дослідних груп та виявили, що для хворих на ГП, асоційований з IgE-незалежною формою НГБЦ цей показник  $K_{ЖК}$  є найнижчим та дорівнює  $0,40 \pm 0,04$  проти контролю  $0,97 \pm 0,04$ . При розвитку ГП на тлі целиакії він достовірно нижче за контроль –  $0,80 \pm 0,03$ , а при IgE-залежній формі НГБЦ його значення є ближче до аналогічного при IgE-незалежній формі НГБЦ ( $0,64 \pm 0,05$ ) ( $p < 0,05$ ). Враховуючи, що обидві ЖК відображують стан біосинтезу ЖК у гепатоцитах, висловлюємо припущення, що цей показник  $K_{ЖК}$  може бути використаний для оцінки ступеню тяжкості системних метаболічних змін при формуванні

непереносимості глютену та зв'язаних з цим дистрофічно-запальних процесів у пародонті.

Дослідження вмісту аналогічних фракцій ЖК у ротовій рідині у дослідних засвідчили відміни від контрольної групи ( таблиця 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники жирнокислотного спектру ліпідів ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит на фоні непереносимості глютену (% ,  $M \pm m$ ).

Жирні кислоти	Групи				
	ГП+Ц	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	ГП	К
	n=23	n=22	n=30	n=30	n=30
C16:0 (пальмітинова)	29,52±1,51	37,61±1,82	39,43±1,21	24,13±1,48*	23,81±1,45
C18:0 (стеаринова)	6,15±0,57	6,67±0,72	6,98±0,23	5,82±0,65*	5,65±0,22
C18:1 (олеїнова)	7,23±0,51	6,44±0,51	5,67±0,65	8,21±0,89*	8,13±0,61
C18:2 (лінолева)	3,16±0,31	2,47±0,32	2,41±0,22	4,78±0,55*	4,67±0,53
C20:4 (арахідонова)	17,53±2,04*	16,05±3,08	15,18±2,11	17,38±2,32*	18,66±1,31
K <sub>ЖК</sub> 16.0/18:1	4,09±0,53	5,84±0,42	6,96±0,35	2,94±0,13*	2,93±0,11
Σ ННЖК	34,43±1,85	26,32±2,07	24,22±1,17	38,61±2,09*	40,11±2,12
Σ ПНЖК	22,14±1,67	19,91±1,62	18,72±1,83	30,56±1,81*	32,61±1,76

\*  $p \geq 0,05$

Достовірне зменшення ПНЖК (C18:1, C18:2) в ротовій рідині свідчить про найбільшу потребу у есенціальних ЖК, саме при дистрофічно-запальному процесі в тканинах пародонта у осіб з непереносимістю глютену.

За результатами порівняльного дослідження суми ННЖК у таких пацієнтів (як у сироватці крові, так і у ротовій рідині) встановлено однонаправлені зміни жирнокислотного спектру, що може служити критерієм

оцінки патологічного процесу та використовуватись як неінвазивний діагностичний об'єктивний метод діагностики ризику розвитку ГП у осіб молодого віку з непереносимістю глютену.

На відміну від сироватки крові, в ротовій рідині спостерігається зворотня закономірність зміни  $K_{ЖК}$  : при ІgЕ-незалежній формі НГБЦ цей показник є максимальним та дорівнює  $6,96 \pm 0,35$ , що в 2,4 рази більше за контроль та значення при ГП без НГ.

Відомо, що ПНЖК беруть участь у механізмах імунної відповіді, роботі антиоксидантної системи організму і тромбоутворенні.

Зменшення вмісту прооксидантної омега-6 ПНЖК ( $\alpha$ -лінолева С18:2) у ротовій рідині пацієнтів дослідних груп з ГП на тлі НГБЦ у 1,9 разу свідчить про системні негативні зміни властивостей біомембран клітин у сукупності з гіпоксією тканин.

Вірогідно, що достовірне зростання вмісту арахідонової кислоти (С20:4) у сироватці крові пацієнтів дослідних груп з НГ свідчить про системне підвищення вмісту вільних ЖК та посилення процесів перекисного окислення ліпідів у хворих. Разом з тим у ротовій рідині хворих з ГП на тлі целиакії не відмічено достовірної відмінності цього показника, як і при ГП без НГ, а при НГБЦ обох клініко-імунологічних форм достовірно, але незначною мірою зменшена, що, вірогідно, можна пояснити тим, що процеси пероксидації у ротовій порожнині не відіграють вирішальної, безпосередньої ролі у розвитку ГП на тлі НГ різних форм. Отже, увагу щодо корекції виявлених змін слід приділяти заходам системного впливу на корекцію метаболізму.

У хворих на ГП відбувається збільшення суми ПНЖК у сироватці крові при всіх формах НГ, зокрема, при ГП+Ц на 23,0%, при розвитку ГП на тлі ІgЕ – залежної форми НГБЦ – на 30,0% та при ІgЕ – незалежній формі НГБЦ – на 40,0%, на відміну від хворих на ГП без НГ, де різниця у сумі ПНЖК відносно контролю складає всього 15,0%. Ці процеси впливають на активність ліпідної пероксидації, що необхідно враховувати при диференційованій за формами НГ корекції метаболічних змін у хворих на ГП, асоційованому з НГ.

Паралельно показники суми ПНЖК у ротовій рідині свідчать про діаметрально протилежні зміни – максимально виражене падіння при ГП на тлі IgE –незалежній формі НГБЦ на 43,0% та 39,0% при IgE –залежній формі НГБЦ, в той час як при ГП на фоні целиакії рівень падіння складає 33,0% і у порівнянні з ГП без НГ – недостовірною різницею з контролем  $30,56 \pm 1,81\%$  проти  $32,61 \pm 1,76\%$  ( $p > 0,05$ ).

Отже, ці факти слугують основою для ствердження про дисбаланс обміну ЖК, як основи процесів забезпечення стабільності метаболізму з активацією процесів перекисного окислення ліпідів та формування антиоксидантного захисту - на системному рівні їх утворення та трансформації в процесі формування непереносимості глютену, більшою мірою виражене при IgE – незалежній формі НГБЦ, викликаючи зміну фізико-хімічних властивостей клітинних мембран та вірогідну ініціацію продукції прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, сприяє прогресуванню захворювань пародонта у таких пацієнтів.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що і в сироватці крові, і у ротовій рідині хворих на ГП на фоні НГ мають місце достовірні порушення жирнокислотного спектру, а розвиток та перебіг різних клініко-імунологічних форм НГ супроводжуються модифікацією складу вільних і естерифікованих ЖК сироватки крові та ротової рідини, що може відігравати патогенетичну роль у розвитку асоційованого з цими станами ГП.

### **3.3.2. Ліпідний профіль сироватки крові у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену**

Результати дослідження складу ліпідів сироватки крові у пацієнтів дослідних груп наведені у таблиці 3.6.

Отримані дані свідчать, що ліпідний спектр сироватки крові хворих на ГП, асоційований з різними формами непереносимості глютену, достовірно відрізняються від контрольних показників. Рівень загального холестерину максимально підвищений в групі хворих на ГП на тлі IgE –залежної форми НГБЦ – у 2,4 рази порівняно з контролем та у 1,5 рази порівняно з хворими на ГП без НГ. Дещо менше, але цілком достовірно, вищим є цей показник при IgE

–незалежній формі НГБЦ – у 2 рази до контролю та у 1,4 рази до хворих на ГП без НГ.

Таблиця 3.6. - Показники вмісту ліпідів сироватки крові (загальний холестерин, тригліцериди, фосфоліпіди) у хворих на генералізований пародонтит на тлі непереносимості глютену (ммоль/л,  $M \pm m$ ).

Показник	Групи				
	ГП+Ц	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	ГП	К
	n=23	n=22	n=30	n=30	n=30
Загальний холестерин,	5,17± 0,24	7,98 ± 0,05	6,92 ± 0,08	4,83± 0,20	3,38±0,22
Тригліцериди,	1,19 ± 0,06	2,88 ± 0,09	2,32 ± 0,11	0,81 ± 0,08	0,97± 0,07
Фосфоліпіди,	1,92± 0,06	1,67 ± 0,06	1,54 ± 0,09	2,79 ± 0,13	2,82± 0,06
ЛПВЦ, ммоль/л	1,12±0,21	0,99±0,08	0,97±0,06	1,24±0,17	1,11±0,02
ЛПНЦ, ммоль/л	3,19±0,11	4,11±0,09	4,14±0,11	2,67±0,32	1,92±0,24
КА (ум.од.)	3,62±0,17	7,06±0,12	6,13±0,11	2,90±0,13	2,05±0,12

Водночас динаміка вмісту тригліцеридів є аналогічною, максимально їх рівень появляється при IgE –залежній формі НГБЦ – вище за контроль у 3 рази, при IgE –незалежній формі НГБЦ – у 2,4 рази, однак при ГП без НГ цей показник нижче контролю у 1,2 рази. Рівень фосфоліпідів достовірно знижується при непереносимості глютену при целікації - у 1,5 рази, при IgE – залежній формі НГБЦ у 1,7 рази та при IgE –незалежній формі НГБЦ 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни даного фрагменту ліпідного профілю сироватки крові свідчать про вірогідність атеросклеротичних змін судинного русла, а порушення фосфоліпідної фракції ліпідів може бути додатковою ознакою порушень клітинних мембран.

На користь розвитку атерогенних чинників патогенезу ГП на тлі непереносимості глютену свідчать дані щодо вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у пацієнтів дослідних груп.

За даними розрахунку коефіцієнту атерогенності (КА) виявлено, що найвищий його рівень мають хворі з ГП, що розвивається на тлі НГБЦ: при ІgЕ –залежній формі НГБЦ  $7,06 \pm 0,12$  ум.од. при референтному значенні до 3,0 ум.од., при ІgЕ –незалежній формі НГБЦ від дещо нижчий -  $6,13 \pm 0,11$  ум.од., що фактично у 2,4 та 2,1 рази більше припустимих значень. Цікаво, що при ГП на тлі целиакії значення КА лише у 1,2 рази вище референтного значення. У хворих на ГП без НГ цей показник наближався до максимально припустимого ( $2,90 \pm 0,13$  ум.од.), а в контрольній групі – був  $2,05 \pm 0,12$  ум.од, що розцінюється як нормальний показник.

Отже, дослідження ліпідного обміну у хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену, можна стверджувати, що обтяженість перебігу ГП непереносимістю глютену, особливо, без целиакії, сприяє розвитку атеросклеротичних змін у судинному руслі, у тому числі пародонта, руйнуванню клітинних мембран та дисбалансу системи оксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Зазначені зміни необхідно враховувати у плануванні диференційованого підходу до формування лікувально-профілактичної стратегії, особливо при початкових формах ГП, асоційованого з різними клінічними формами НГ.

### **3.4. Кореляційний аналіз показників оксидативного стресу та локальної продукції гуморальних факторів захисту в ротовій порожнині у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену**

У патогензі генералізованого пародонтиту важливу роль відіграють порушення відбнорадикального окислення (ВРО) та перекисного окислення біомолекул (ПОБМ). У фізіологічних умовах регуляція ВРО здійснюється за допомогою ендогенної антиоксидантної системи (АОС), що представлена ферментними та неферментними ланками крові та ротової рідини. Виявлені

порушення ліпідного обміну (р.3.3.2) спонукали до визначення стану факторів процесів ВРО- регуляції гомеостазу ротової порожнини, зокрема, пародонта, та забезпечення функціонування системи локального імунного захисту. Адекватна регуляція процесів ВРО допомагає у підтримці нормального гомеостазу порожнини рота, цункціонуванні факторів місцевого імунітету, забезпечує резистентність до колонізації алохтонними та патогенними мікроорганізмами. У свою чергу, клітини, що мають фагоцитарну активність, виробляють активні форми кисню (АФК), які забезпечують їх мікробицидні властивості, що призводить до підвищення інтенсивності ВРО в ротовій рідині при гострих та хронічних запальних процесах у ротовій порожнині [132].

Подібні ситуації насамперед пов'язані з розвитком окислювального стресу (ОС), за якого в ротовій рідині та крові змінюється активність ферментів антирадикального захисту (ФАРЗ), при цьому надлишкова активація ВРО поступово призводить до порушення тканинного дихання у мітохондріях та процесів гідроксилювання в мікросомах, виходу лізосомальних ферментів, відбувається деполімеризація гіалуронової кислоти та інших компонентів сполучної тканини із низкою патологічних змін запальної реакції та незворотніх процесів альтерації у пародонті [66, 151]..

### **3.4.1. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену**

Оксидативний стрес як ключовий фактор у патогенезі генералізованого пародонтиту [120] є універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, мембран органел і активується за умов патології, виконує функцію регулювання гомеостазу за фізіологічних умов для забезпечення балансу між процесами регенерації та апоптозу клітин [130,132]. Межею між нормою та патологією є інтенсивність вільнорадикального пошкодження. Накопичення активних форм кисню (АФК) та нітрогену, сполук, котрі містять вільні радикали, недоокиснених продуктів процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, окисної модифікації білків призводить до формування синдрому ендогенної інтоксикації, який обтяжує перебіг багатьох запальних захворювань, у тому числі генералізованого пародонтиту [36,63,66,164].



Окисдатовний стрес визначається як дисбаланс між генерацією активних форм кисню (АФК) та детоксикацією антиоксидантною системою з переважанням першої. АФК є частково відновленими, кисневмісних метаболітами (деякі з них є вільними радикалами), які утворюються внаслідок нормального клітинного метаболізму і факторів навколишнього середовища. Вони надзвичайно реактивні і мають потенціал окислювати ліпіди, білки і ДНК. З іншого боку, ферментативні (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) і неферментативні (глутатіон, вітаміни С і Е) антиоксиданти нейтралізують дію високореактивних АФК шляхом перетворення їх на менш реактивні речовини і усунення побічних продуктів окиснення, захищаючи клітини від окислювального пошкодження [131, 134]. Значну роль у реалізації наслідків ОС відіграють ендотеліальні клітини, а саме – процеси ендотеліальної дисфункції внаслідок пошкоджень біомембран, насамперед, про що опосередковано свідчать дані щодо ліпідного та фосфоліпідного дисбалансу (р.3.3.2).

Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль в артеріальній релаксації. Оксид азоту (NO) вивільняється ендотелієм і викликає релаксацію судин. Оксид азоту швидко деградується вільним радикалом супероксидним аніоном, отриманим при одно електронному відновленні кисню ксантинооксидазою, НАДФ-оксидазою фагоцитів, оксидазами амінокислот і моноамінів. Супероксидний аніон діє як судинозвужувальний засіб і є основним детермінантом біосинтезу та біодоступності оксиду азоту. Це може модифікувати функцію ендотелію [116, 134].

Патологічні зміни у пародонті пов'язані зі зниженням біодоступності NO і збільшенням окислювального стресу. Зниження каталази та/або супероксиддисмутази та зниження рівнів поглинання АФК або активних форм азоту, таких як глутатіон, і вітаміни С та Е, також сприяють окислювальному стресу. Пацієнти з ГП мають більш високу продукцію гідропероксиду ліпідів [58, 59].

Основними первинними продуктами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є ліпідні гідроперекиси. Малоновий діальдегід (МДА) є найбільш

поширеним серед реакційних альдегідів, отриманих з ПОЛ і вважається одним з найбільш надійних маркерів визначення окислювального стресу в клінічних ситуаціях. МДА пригнічує простациклін, призводячи до агрегації тромбоцитів і тромбоутворення, а також одночасно підвищує синтез тромбоксанів, сприяючи адгезії тромбоцитів до клітин ендотелію. Іншим компонентом окислативного стресу є дієнові кон'югати (ДК) – токсичні метаболіти з пошкоджуючою дією на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти. У фізіологічних умовах вільні радикали ефективно видаляються антиоксидантною захисною системою. Загальна антиоксидантна активність є складним показником, що відображає гомеостаз окислювально-відновлювального метаболізму, на який впливає активність як антиоксидантів, так і вільних радикалів [60, 166].

Аналіз літературних даних показав, що проблема дослідження активності окислативного стресу при коморбідності генералізованого пародонтиту та непереносимості глютену не розкрита та має перспективи щодо формування патогенетично спрямованого терапевтичного супроводу таких хворих.

Отже метою даного фрагменту дослідження було з'ясувати інтенсивність окислативного та нітрозитивного стресу за коморбідного перебігу генералізованого пародонтиту та різних форм непереносимості глютену.

Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) — нітритів та нітратів за методом L. C. Green та співавт. Кількість десквамованих ендотеліоцитів (КДЕ) у крові визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н. Петрищева та співавт.

Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) вивчали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА), ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ), дієнових кон'югат (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ). Стан системи АОЗ вивчали за вмістом в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ), активністю глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ), каталази, супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (ЦП).

В ході роботи виявлено, що у всіх дослідних групах спостерігається активація процесів ВРОЛ (таблиця 3.7). Зростання вмісту в плазмі крові та еритроцитах не лише проміжних, а і кінцевих продуктів ВРОЛ свідчить про

наявність декомпенсованого ОС у хворих на ГП, що розвивається на тлі непереносимості глютену.

Таблиця 3.7. – Показники функціонування системи антиоксидантного захисту у плазмі крові хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену ( $M \pm m$ ,  $p < 0,05$ ).

Показник	Групи				
	ГП+Ц	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	ГП	К
	n=23	n=22	n=30	n=30	n=30
МА у плазмі, мкмоль/л	3,92±0,07	4,15±0,06	4,38±0,04	2,67±0,06	2,51±0,05
МА в еритроцитах, мкмоль/л	16,03±0,42	18,05±0,58	19,05±0,32	11,24±0,13	9,11±0,13
ПЗ, E220/мл крові	6,23±0,05	7,48±0,12	7,68±0,11	4,22±0,05	2,60±0,05
ДК, E232/мл крові	3,15±0,04	3,57±0,07	3,79±0,11	2,02±0,07	1,42±0,01
КСТ, E220/мл крові	1,57±0,02	1,82±0,03	1,91±0,01	1,13±0,08	0,83±0,01
ГВ, мкмоль/л	0,47±0,01	0,47±0,01	0,39±0,04	0,66±0,04	0,93±0,01
ГТ, нмоль/(хв • 1 гНб)	162,25±4,37	164,23±4,11	171,13±3,01	137,04±2,24	116,83±1,58
ГП, нмоль ГВ/(хв • 1 гНб)	225,61±6,92	231,48±5,24	242,38±4,27	175,28±7,23	155,18±1,73
СОД, од. акт./ (хв • 1 г Нб)	1,89±0,04	1,72±0,03	1,61±0,05	2,51±0,09	3,52±0,03
Каталаза, ммоль / (хв • 1 г Нб)	27,25±0,81	29,47±0,52	30,28±0,12	19,61±0,07	15,50±0,08
ЦП, ммоль/л	19,94±0,57	21,38±0,35	24,18±0,21	15,43±0,17	12,63±0,13

Це є свідченням безпосередньої участі ОС у патогенезі ГП, інтенсивність якого зростає при непереносимості глютену. При цьому простежуються закономірності змін практично усіх показників АОЗ: максимальне відхилення

від контрольних значень спостерігається у хворих із НГБЦ, а серед них – при IgE-незалежній формі НГБЦ. Так, рівень МА у плазмі крові хворих з целиацією збільшився у 1,57 рази, в еритроцитах – відповідно у 1,76 рази порівняно з контролем, в той час, як при ГП без НГ зміни цих показників дорівнюють лише 1,1 та 1,2 рази відповідно. Показник ІПЗ збільшений при НГБЦ у 2,88 та 2,97 рази відповідно, а його відхилення при целиакії становить 2,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Зменшення вмісту в еритроцитах ГВ у всіх групах (у групах ГП+Ц та ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup> — у 1,98 рази, а у групі ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup> — у 2,39 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою та у 1,4 рази в групі хворих на ГП без НГ). Зниження рівня ГВ у крові не лише істотно зменшує потужність системи АОЗ клітини, а і призводить до ослаблення процесів тканинної інтоксикації за рахунок накопичення ендогенних токсинів та ксенобіотиків.

У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів виявлені значні зміни залежно від типу НГ. Підвищення активності ферментів ГТ та ГП порівняно з контролем максимально виражено в групах НГБЦ - у 1,41 та 1,5 рази при НГБЦ IgE<sup>+</sup> та 1,47 і 1,57 рази при НГБЦ IgE<sup>-</sup>. При целиакії різниця є меншою: концентрація ГТ становить  $162,25 \pm 4,37$  нмоль/(хв • 1 гНб) проти контрольного рівня  $116,83 \pm 1,58$  нмоль/(хв • 1 гНб), а вміст ГП -  $225,61 \pm 6,92$  нмоль/(хв • 1 гНб) проти  $155,18 \pm 1,73$  нмоль/(хв • 1 гНб), тобто зростання у 1,39 та 1,46 рази відповідно ( $p < 0,05$ ). Активацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ГВ на нормальному рівні [59].

У хворих на ГП на тлі НГ відзначено статистично значуще пригнічення активності СОД — одного із найпотужніших ферментів системи АОЗ, який здійснює ферментативну дисмутацію супероксидного аніону [59, 208]. У хворих групи ГП НГБЦ IgE<sup>-</sup> активність СОД була максимально пригніченою і нижчою за показник контрольної групи у 2,2 рази, у хворих з НГБЦ IgE<sup>+</sup> - у 2 рази, а при целиакії – 1,9 рази ( $p < 0,05$ ), при ГП без НГ пригнічення активності СОД в порівнянні з контролем становить 1,4 разу, тобто нижче за контроль на 29% ( $p < 0,05$ ).

Важливо відмітити стрімке зростання рівня активності каталази плазми крові у хворих на ГП з НГ, максимально виражене при НГБЦ –  $29,47 \pm 0,52$  та  $30,28 \pm 0,12$  ммоль / (хв • 1 г Нб) у хворих IgE-залежною та IgE-незалежною формами відповідно порівняно з контролем  $15,50 \pm 0,08$  ммоль / (хв • 1 г Нб) та ГП без НГ -  $19,61 \pm 0,07$  ммоль / (хв • 1 г Нб), що складає приріст активності у 1,9 та 2,0 рази при НГБЦ та 1,2 рази при ГП без НГ відповідно.

Для об'єктивної оцінки проєкції системних змін детермінант АОЗ на процеси у середовищі ротової порожнини ми дослідили низку показників у ротовій рідині (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8.- Показники функціонування антиоксидантного захисту у ротовій рідині хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену ( $M \pm m$ ,  $p < 0,05$ ).

Показник	Групи				
	ГП+Ц	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	ГП	К
	n=23	n=22	n=30	n=30	n=30
SH-групи мкмоль/мл	$530,5 \pm 5,65$	$701,3 \pm 3,59$	$855,3 \pm 2,93$	$246,8 \pm 4,95$	$249,2 \pm 4,72$
SS-сполуки мкмоль/мл	$176,7 \pm 2,71$	$172,4 \pm 1,43$	$163,8 \pm 2,97$	$215,8 \pm 1,44$	$312,5 \pm 6,09$
SH/SS	$3,01 \pm 0,41$	$4,07 \pm 0,51$	$5,23 \pm 0,98$	$1,15 \pm 0,06$	$0,80 \pm 0,08$
НАД, мкмоль/мл	$0,28 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,02$
НАДН, мкмоль/мл	$0,26 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,01$
НАД/НАД•Н	$1,08 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,04$	$1,78 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,04$	$1,04 \pm 0,03$
СОД од/г	$15,13 \pm 0,29$	$12,6 \pm 0,25$	$11,72 \pm 0,23$	$18,23 \pm 0,27$	$22,95 \pm 0,93$
Каталаза, (хв • 1 г)	$49,63 \pm 0,77$	$39,31 \pm 0,45$	$37,37 \pm 0,71$	$52,11 \pm 0,31$	$63,10 \pm 1,48$
ГП, мкмоль/ (хв • 1 г)	$46,74 \pm 0,39$	$39,66 \pm 0,66$	$31,94 \pm 0,31$	$47,12 \pm 0,22$	$50,96 \pm 1,90$
ГВ мкмоль/ (сек • 1 г)	$29,81 \pm 0,36$	$24,94 \pm 0,65$	$22,05 \pm 0,18$	$31,24 \pm 0,19$	$32,49 \pm 0,85$

У ротовій рідині спостерігаються однонаправлені зміни щодо дисбалансу системи антиоксидантного захисту, найбільш виражені у хворих на ГП з непереносимістю глютену без целиакії, а серед цієї когорти досліджених при IgE-незалежній формі: активність каталази в ротовій рідині при знизилася у 1,98 разу порівняно з контролем та була нижчою за хворих на ГП без НГ у 1,4 рази. При целиакії – у 1,28 разу та при IgE<sup>+</sup>-залежній формі НГБЦ – у 1,6 рази до контролю та у 1,1 рази та у 1,3 рази порівняно з ГП без НГ відповідно.

Ми визначили ступінь відповідності змін показників елементів АОЗ у крові та ротовій рідині за показниками активності СОД, каталази, ГП та ГВ та виявили прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,96$ ), що дає підстави широко використовувати метод діагностики оксидативного стресу та складових антиоксидантного захисту за індикаторами ротової рідини. Наші дані свідчать про його інформативність щодо діагностики явищ компенсованого метаболічного ацидозу за рахунок підвищення вмісту окислювальних та зменшення активності відновлювальних нікотинамідних коферментів, нівелювання регуляторного значення відношення НАД/НАД•Н у формуванні спрямованості обмінних процесів.

### **3.4.2. Оцінка рівня ендотеліальної дисфункції у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену**

Логічним продовженням дослідження системних метаболічних змін, що впливають на розвиток ГП за умов непереносимості глютену, ми розглядаємо дослідження маркерів епітеліальної дисфункції (ЕД) в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит, асоційований з різними формами непереносимості глютену. Результати наведені у таблиці 3.9.

Дані, представлені в таблиці 3.9., свідчать, що у хворих на ГП встановлено істотне зростання вмісту NO у крові порівняно з показником контрольної групи: у групі ГП+Ц — у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), у групах ГП+НГБЦ — у 2,6 разу до контролю ( $p < 0,05$ ), однак в межах когорти хворих на НГБЦ різниця між показником NO у крові не є достовірною ( $p > 0,05$ ), хоча спостерігається тенденція до акцентуації показників при IgE – незалежній формі НГБЦ. Доведено роль нітрозитивного стресу (НС) у патогенезі ГП, що

підтверджується зростанням концентрації нітрозотіолів, пероксинітриту та інших метаболітів NO у крові [2, 3, 11]. Посилення утворення пероксинітриту внаслідок продукції NO лейкоцитами є важливим аспектом ушкоджувальної дії та запального процесу при ГП [11, 59]. Патологічна гіперпродукція NO ендотелієм та лейкоцитами запальних інфільтратів у тканинах пародонта спричиняла розвиток НС при генералізованому ушкодженні пародонта. Гіпернітратемію також можна вважати компенсаторною реакцією у відповідь на гіперпродукцію ендотеліну-1 (ЕТ-1) у всіх групах. Так, вміст ЕТ-1 перевищував показник контрольної групи у хворих ГП+Ц у 1,8 разу, хворих обох груп ГП+НГБЦ — у 2,6 рази ( $p < 0,05$ ), а у хворих групи ГП цей показник відрізнявся від контролю всього у 1,3 разу ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.9.– Маркери ендотеліальної дисфункції в сироватці крові хворих з ГП, асоційованим з непереносимістю глютену.

Показник	Групи				
	ГП+Ц	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	ГП	К
	n=23	n=22	n=30	n=30	n=30
ФВ, %	118,62±11,47	158,62±11,47*	161,63±10,45*	107,03±8,36	106,12±8,36
VEGF-A, пг/мл	232,00 (201,00- 267,00)	219,00 (198,00- 279,00)*	216,00 (189,00- 264,00)*	259,00 (211,00- 310,00)	254,00 (228,00- 387,00)
VEGF-B, пг/мл	333,25 (218,00- 467,00)	352,00 (204,00- 492,00)*	348,00 (201,00- 489,00)*	300,14 (268,00- 395,00)	300,23 (270,00- 400,00)
VEGF-C, пг/мл	364,00 (286,00- 399,00)	387,00 (299,00- 398,00)*	382,00 (293,00- 392,00)*	268,00 (248,00- 519,00)	267,00 (246,00- 521,00)
NO в крові, мкмоль/л	30,49±1,32	40,51±1,12*	41,01±1,18*	21,12±1,23	15,32±1,25
ЕТ-1, пмоль/л	11,25±0,45	18,83±0,55*	18,98±0,52*	8,07±0,78	6,17±0,85
КДЕ, 10 <sup>4</sup> /л	3,87±0,12	5,80±0,12	6,13±0,17	3,24±0,03	3,03±0,20

\* розбіжність між групами  $p > 0,05$

Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та непереносимість глютену було статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зростання КДЕ у всіх хворих з ГП та непереносимістю глютену – у 1,9 разу при целиакії та IgE-залежній формі НГБЦ, а при IgE-незалежній формі – у 2,0 рази. Генерація нейтрофілами під час розвитку ГП на тлі системних метаболічних змін, притаманним непереносимості глютену, особливо без целиакії, значної кількості АФК та нітрогену і гіперпродукція NO ендотелієм та лімфоцитами разом з прогресуючим ушкодженням ендотелію (зростання КДЕ) призводить до значної ЕД, що супроводжується мозаїчними ангіоспазмами артерій унаслідок гіперпродукції ET-1 та паретичною вазодилатацією елементів венозного русла внаслідок гіперпродукції NO. Таким чином, ЕД відіграє роль у розвитку порушень мікроциркуляторного кровообігу в пародонті, впливаючи на венозну і артеріальну ланки.

Дані таблиці демонструють, що непереносимість глютену усіх трьох досліджуваних форм, а особливо без целиакії, які, як правило, діагностовано у дорослому віці, некомпенсовані дієтою та фармакологічною корекцією, значною мірою впливає на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП, значне підвищення активності ФВ – на 11,8% в групі з целиакією та 49,5-50,0% з НГБЦ, при цьому наявність ГП без НГ на активність ФВ не вплинула – її рівень практично не відрізняється від контрольного показника. Падіння рівня VEGF-A у всіх дослідних групах з НГ, більшою мірою виражене в групах ГП+НГБЦ, можна пояснити саме наявністю відповідних метаболічних змін, притаманних цьому патологічному стану, а підвищення VEGF-B та VEGF-C може свідчити про розвиток метаболічноо ацидозу, максимально виражені в обох групах НГБЦ, що було продемонстровано вище. Рівень ендотеліну-1 практично в межах норми в усіх дослідних групах, що може свідчити про незначущість цього фактору у патогенезі ГП, асоційованого з НГ.

Отже, виявлені достовірні зміни у спектрі маркерів ендотеліальної дисфункції, які корелюють з виявленими порушеннями білкового та ліпідного гомеостазу у хворих молодого віку з генералізованим пародонтитом,



асоційованим з НГ, слугують патогенетичним підґрунтям для вибору тактики лікування.

Таким чином, розвитку ПГ на тлі НГ сприяє депонування у тканинах переважно окиснено модифікованих ліпідів [292]. Крім того, інтенсивний ОС, тобто агресія АФК щодо циркулюючих ліпопротеїнів низької щільності, збільшує їх ліпотоксичні властивості у сотні разів, що призводить до істотного збільшення їх атерогенності на тлі відносної та абсолютної недостатності антиатерогенних фракцій (ліпопротеїнів високої щільності) [292, 302 ], що також було показано у р. 3.3.2. Саме через ОС у хворих на тлі непереносимості глютену виникають вторинні метаболічні зміни за коморбідності непереносимістю глютену [286]. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи антирадикального захисту у хворих на ГП, котрий розвинувся на тлі непереносимості глютену, насамперед, без целиакії, є зниження вмісту в крові ГВ і активності СОД. Це свідчить про зменшення резерву компенсаторних можливостей АОЗ та збільшення вираженості цитолізу [290]. Зростання активності ферментів ГП та ГТ, а також вмісту ЦП у хворих на ГП (група ГП), які мають вищий компенсаторний резерв порівняно з хворими із коморбідною непереносимістю глютену, свідчить про відповідне напруження функціональних можливостей системи АОЗ при посиленні ОС [291].

### **3.5. Оцінка забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub> хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену**

Дані щодо ступеню забезпеченості організму 25 гідроксивітом D, 25-(ОН) D у хворих ГП, I-II ступеню, хронічного перебігу афілійованого з НА, наведені в табл. 3.10.

Встановлено, що у пацієнтів досліджуваних груп – з ГП на тлі НГ та ГП без НГ має місце зниження ступеню забезпеченості організму 25 гідроксивіту D, 25-(ОН) D на відміну від контрольної групи.

Таблиця 3.10. – Рівень забезпеченості організму вітаміном D<sub>3</sub> пацієнтів дослідних груп сироватці крові.

Групи	Кількість обстежених	Концентрація 25 гідроксивіту D, 25-(ОН)D, нг/моль
ГП+Ц	23	29,23±1,13
ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	22	18,45±0,24
ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	30	11,02±0,51
ГП	30	32,56±0,78
Контроль	30	47,09±1,41

При аналізі отриманих результатів було встановлено, що найбільш суттєве зниження ступеню забезпеченості організму 25 гідроксивіту D, 25-(ОН) D спостерігалось в групах ГП+НГБЦ обох клініко-імунологічних форм, а також у порівняльній групі із ГП без НГБЦ. З урахуванням того, що нормальним рівнем забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub> за вмістом 25 гідроксивіту D, 25-(ОН)D вважається 30-100 нг/мл, було оцінено стан забезпеченості хворих дослідних груп наступним чином. В групах К та ГП нормальний рівень забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub>, адже в обох випадках становить понад 30 нг/мл.

У хворих групи ГП+Ц вміст 25 гідроксивіту D, 25-(ОН)D дорівнює 29,23±1,13 нг/мл, що свідчить про недостатній рівень забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub>, а у хворих на ГП на тлі НГБЦ – значення на межі недостатності та дефіциту, особливо в осіб із НГБЦ іgE-незалежної форми – 11,02±0,51 нг/мл.

### **3.6. Визначення вірогідних бактеріальних предикторів розвитку генералізованого пародонтиту на тлі непереносимості глютену**

#### **3.6.1. Дослідження спектру пародонтопатогенів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, асоційованими з непереносимістю глютену**

На сьогоднішній день в порожнині рота виявлено понад 700 видів мікроорганізмів, які сприяють розвитку захворювань пародонта, проте, згідно

численних наукових досліджень достовірно вагоме значення мають наступні пародонтопатогенні мікроорганізми: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola* та інші [323].

Згідно з класифікацією, запропонованою Socransky&Haffajee (2005), пародонтопатогени умовно прийнято розділяти на 5 кластерних груп, які різняться своєю токсичністю, ступенем інвазії, специфічністю дії на пародонт, що безпосередньо впливає на тяжкість перебігу захворювання [17, 23, 25] (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11. – Види пародонтопатогенних бактерій (Patini R, Staderini E, Lajolo C, Lopetuso L, Mohammed H, Rimondini L, et al., 2018) [82].

Види бактерій	Кластерна група
<i>Actinomyces veillonella</i>	Фіолетовий
<i>Streptococcus: gordonii, intermedius, mitis, sanguis</i>	Жовтий
<i>Capnocytophaga</i> <i>E. corrodens</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i>	Зелений
<i>Campilobacter rectus</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>P. micros</i> <i>Prevotella intermedia</i>	Оранжевий
<i>T. forsythia</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Treponema denticola</i>	Червоний

При порушенні мікробіоценозу порожнини рота пародонтопатогенні бактерії біоплівки відіграють роль тригерів в системі запуску каскаду локальних імунопатологічних реакцій, в тому числі тканинах пародонту [25].

Результати генетично-молекулярного дослідження у ротової рідини у 75 хворих дослідних груп з непереносимістю глютену показали високу частоту

виявлення пародонтопатогенів «червоного комплексу», при цьому розподіл частоти виявлення різниться в групах з целиакією та НГБЦ (рис.3.5).

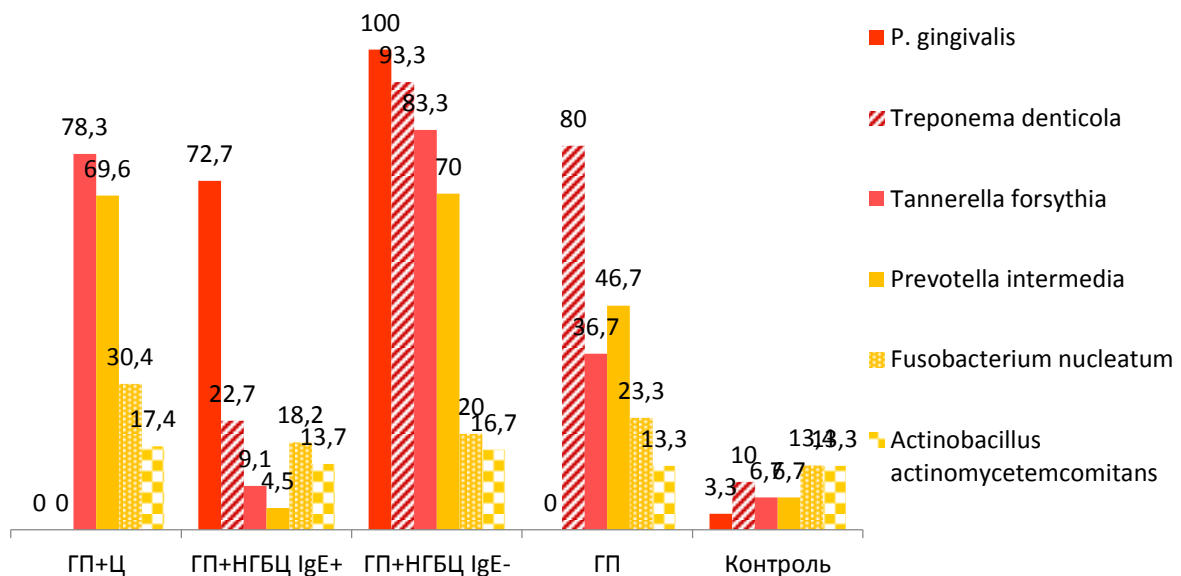


Рис. 3.5. Спектр пародонтопатогенів ротові рідини хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену, %.

Зокрема, у 46 з 52 хворих групи НГБЦ (88,5%) було виявлено *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* - у 33 (63,5%), а *Tannerella forsythia* - у 22 осіб (42,3%).

Важливо, що у всіх 30 (100%) хворих групи ГП з IgE – незалежною формою НГБЦ присутній *Porphyromonas gingivalis*, у 28 (93,3%) *Treponema denticola*, у 25 (83,3%) - *Tannerella forsythia*, а *Prevotella intermedia*, який належить до «оранжевого комплексу», у 21 хворого (70,0%).

У групі з ГП на тлі IgE-залежної форми НГБЦ *Porphyromonas gingivalis* присутній також у 72,7% (16 осіб), а *Treponema denticola* – у 5 осіб (22,7%), *Tannerella forsythia* – у 9,1% (2 особи) та *Prevotella intermedia* – у 1 випадку (4,5%).

У хворих на ГП, асоційований з целиакією, *Porphyromonas gingivalis* та *Treponema denticola* – не виявлено, *Tannerella forsythia* – у 18 з 23 хворих (78,3%), *Prevotella intermedia* – у 16 осіб (69,6%), *Fusobacterium nucleatum* – 30,4% (7 осіб), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 17,4% (4 особи).

У хворих на ГП без НГ *Treponema denticola* – у 80,0% (24 особи), *Tannerella forsythia* – у 36,7% (11 осіб), з «оранжевого комплексу» - *Prevotella intermedia* (46,7%, 14 осіб), *Fusobacterium nucleatum* – 23,3% (7 осіб), *Actinobacillus actinomycetem comitans* – у 13,3% (4 особи).

У контрольній групі спостерігали поодинокі випадки виявлення пародонтопатогенних мікроорганізмів.

### 3.6.2. Ідентифікація *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену

На підставі проведеного бактеріологічного дослідження мазків, отриманих з ротоглотки 75 хворих на ГП з НГ різних форм було виявлено 10 видів мікроорганізмів, що належать до п'яти бактеріальних родів: *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermalis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*), *Sytreptosoccus* (*St. viridis*, *S. cristatus*), *Enterobacter* (*Enterobacter cloacae*), *Acinetobacter* (*Acinetobacter Iwofii*), *Pseudomonas* (*Pseudomonas slutzeri*). Видовий спектр мікроорганізмів представлено на рис. 3.6. Домінуюче місце в групі з НГБЦ IgE-незалежної форми посідають *S. aureus*, які 100% виявлені у біоматеріалі рото глотки у всіх 30 осіб даної групи.

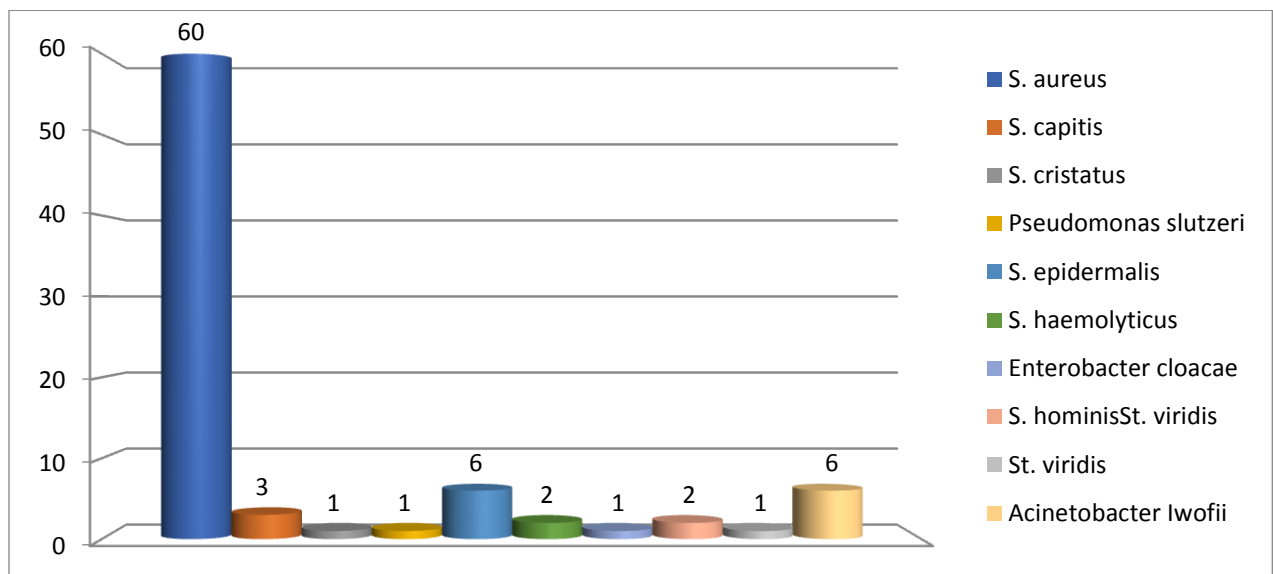


Рис. 3.6. Видова приналежність мікроорганізмів, які виявлені на слизовій оболонці рото глотки хворих на генералізований пародонтит, асоційований з НГБЦ IgE-незалежної форми (абс.).

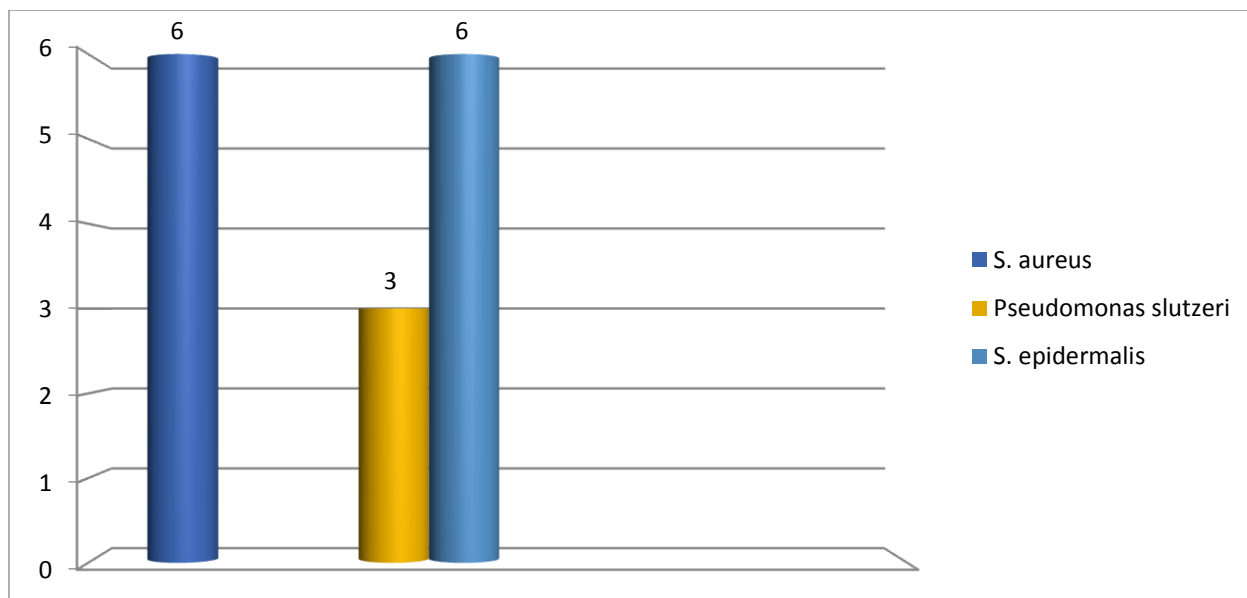


Рис. 3.7. Видова приналежність мікроорганізмів, які виявлені на слизовій оболонці рото глотки хворих на генералізований пародонтит, асоційований з НГБЦ IgE-залежної форми (абс.).

Виявлені поодинокі випадки колонізації слизової оболонки ротоглотки іншими мікроорганізмами, які найбільшою мірою представлені *S. epidermalis* у 6 осіб з 30 (20,0%), а також *Acinetobacter Iwofii*, 2 випадки (6,7%). В групі ГП з IgE-залежною формою НГБЦ (рис. 3.7.) *S. aureus* на слизовій ЛОР-органів виявлено у 9 з 22 осіб (40,9%), а *S. epidermalis* – у 7 випадках (31,8%). У хворих на ГП на тлі целиакії виявлені поодинокі випадки з 10 видів зазначених мікроорганізмів.

Отже, можна припустити, що суттєву роль у патогенезі ГП на тлі НГБЦ мають місце чинники бактеріальної сенсibilізації організму на тлі порушень гомеостазу ротової порожнини та сутніх захворювань ЛОР-органів (р.3.2).

### **3.6.3. Мікробна сенсibilізація у хворих на генералізовані захворювання пародонта, асоційовані з непереносимістю глютену**

Ідентифікація *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки усіх обстежених нами хворих на генералізований пародонтит, асоційований з НГБЦ IgE-незалежної форми та у 40,9% хворих з НГБЦ IgE-залежної форми спонукала до визначення рівня гіперчутливості сповільненого типу до

стандартного мікробного антигену стафілококу (за реакцією ГМЛ), як вірогідного чинника мікробної сенсibiliзації.

Для виявлення частоти та характеру мікробної алергії були проведені імунологічні дослідження у всіх 52 пацієнтів з ГП на тлі НГБЦ, осіб контрольної групи та групи порівняння (ГП).

Результати дослідження наведені у таблиці 3.12. Високий ступінь сенсibiliзації до мікробного антигену стафілококу, за РГМЛ, у хворих на ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми виявлена у 12 з 22 хворих цієї групи, тобто у 54,4%, хоча мікробіологічна ідентифікація *S. aureus* була у 9 (40,9%).

В групі з ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної форми алергія до стафілококу виявлена у всіх пацієнтів цієї групи, як і ідентифікація *S. aureus*.

Виражена мікробна сенсibiliзація жл мікробного антигену стафілококу у групі хворих на ГП без НГБЦ була всього у 8 з 30 осіб, що становить 26,7%. В контрольній групі мікробної алергії не виявлено.

Таблиця 3.12. - Частота сенсibiliзації до стандартного стафілококового антигену у хворих з генералізованим пародонтитом на тлі НГБЦ

Групи	Кількість обстежених	Високий ступінь сенсibiliзації (0,1 – 0,5) за РГМЛ до стафілококу (абс., %)
ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup>	22	12 54,5±1,9
ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup>	30	30 100,0
ГП	30	8 26,7±2,3
Контроль	30	0

Отже, отримані дані можуть свідчити, що наявність *S. aureus* у хворих на ГП, асоційований з НГБЦ IgE-незалежної форми, може слугувати додатковим чинником алергізації, імітуючи реакцію на глютен за умови негативного IgE специфічного тесту.

### 3.6.4. Аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену

З урахуванням вивлених змін мікробіому ротової порожнини, ідентифікації *St.aureus*, підтвердженої високим рівнем сенсibilізації на ангенг стафілококу - 100% у хворих на ГП, асоційований з НГБЦ IgE –незалежної форми та 54,5% при НГБЦ IgE-залежної форми, на нами було проведено аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з НГ та груп порівняння і контролю.

Було досліджено активність двох основних антимікробних пептидів порожнини рта – LL–37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів).

Враховуючи дані досліджень наших колег та інших дослідників щодо вікових особливостей експресії АМП [323], якими було доведено відсутність достовірних вікових розбіжностей, зокрема, у дітей та підлітків (12-18 років та осіб 19-35 років), ми не визначали вікові відмінності у дослідних групах.

Результати визначення рівня експресії антимікробних пептидів кателіцидинів (LL-37) та  $\alpha$ -дефензинів (HNP 1-3) в ротовій рідині дослідних шруп наведено у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13. - Рівень експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині хворих з ГП, асоційованим з НГ

Показник	Групи			
	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup> n=22	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup> n=30	ГП n=30	К n=30
LL-37, нг/мл	0,72±0,09	0,47±0,13	0,81±0,08	0,98±0,03
HNP 1-3, нг/мл	4,32±0,23	3,95±0,17	6,14±1,01	7,31±0,18

В цілому, при ГП на тлі НГ середньогрупове значення рівня LL–37 (кателіцидинів) становить 0,60±0,16 нг/мл у порівнянні з контролем



0,98±0,03нг/мл ( $p \leq 0,05$ ), а HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) – відповідно 4,14±0,82 нг/мл, порівняно з контролем 7,31±0,18нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

Порівняння показників експресії АМП у ротовій рідині хворих на ГП на тлі НГБЦ обох імунологічних форм свідчить про статистично достовірну різницю між цими показниками. Так, при ІgЕ-незалежній формі рівень експресії LL-37 дорівнює 0,47±0,13 нг/мл, що у 2,1 рази нижче за контроль та у 1,7 разу менше за групу ГП без НГ, а при ІgЕ-залежній – 0,72±0,09 нг/мл проти 0,98±0,03 нг/мл в контролі та 0,81±0,08 нг/мл у групі порівняння, тобто у 1,4 та 1,2 рази нижче ( $p < 0,05$ ).

Рівень експресії HNP 1-3 також більш значуще падає у хворих на НГБЦ ІgЕ-незалежної форми: 3,95±0,17 нг/мл, тобто у 1,9 рази нижче контролю та у 1,6 разу нижче групи порівняння ( $p < 0,05$ ). У хворих на ГП, асоційований з НГБЦ ІgЕ-залежної форми рівень експресії даного АМП також нижче за контроль у 1,7 разу та групи порівняння – у 1,4 разу ( $p < 0,05$ ).

Розбіжність між групою контролю та групою порівняння є статистично достовірною та відповідно становить зменшення у 1,2 разу: щодо експресії LL-37 – 18%, а щодо експресії HNP 1-3 – 16% ( $p < 0,05$ ).

### **3.6.5. Оцінка рівня ендогенної інтоксикації організму хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену**

Рівень компенсації процесів ВРОЛ у хворих на ГП, який розвинувся на тлі НГ, відображує ступінь активності системного патологічного процесу в організмі, зокрема, у пародонтальному комплексі.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації організму було використано найбільш простий та поширений спосіб, який базується на визначення рівня молекул пептидів середньої маси або середньо молекулярних пептидів (СМП).

Як свідчать численні дослідження щодо ендоінтоксикації організму та її діагностики, найбільший токсичний ефект пов'язаний саме з фракцією «середньомолекулярних пептидів» - речовин білкової природи з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон (Д) [198]. Вони утворюються при запальних процесах в тканинах та біологічних рідинах та, шляхом впливу на клітинному

та молекулярному рівні, обумовлюють гемоліз еритроцитів, порушують синтез та розпад молекул АТФ, синтез білку, активують процеси вільно радикального окислення ліпідів та гальмують систему антиоксидантного захисту, руйнують клітинну мембрану. Істотна особливість СМП полягає в їх значній біологічній активності. Накопичення середньомолекулярних пептидів є не тільки маркером ендоінтоксикації, в подальшому вони погіршують перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність всіх систем та органів. В результаті досліджень СМП було встановлено підвищення їх рівня в біологічних рідинах (кров, слина, сеча) при патологічних станах різного ступеня тяжкості [323].

Отже, з метою діагностики ендогенної інтоксикації при ГП, асоційованому з НГ, нами використаний метод визначення рівня показника СМП в ротовій рідині хворих. Метод ґрунтується на прямій спектрографії депротейнізованої ротової рідини, отриманої після зсідання білків трихлороцтовою кислотою (розділ 2).

Оскільки наша робота є фрагментом НДР кафедри стоматології, в рамках якої були проведені дані дослідження разом з колегами і було визначено розподіл рівня СМП у 100 практично здорових осіб віком від 19 до 35 років [323, 325], ми наводимо базові показники відповідності рівня СМП у ротовій рідині ступню ендогенної інтоксикації (таблиця 3.14).

Таблиця 3.14. – Базові показники рівня СМП в ротовій рідині за ступенем ендогенної інтоксикації [325].

Показники	Рівень СМП в ротовій рідині, опт. од.			
	174-294	295-320	321-332	333 $\geq$
Ступінь ендогенної інтоксикації	Дуже низький	Низький	Середній	Високий
Ризик ускладнень	Мінімальний	Низький	Високий	Дуже високий

Слід зазначити, що співставлення показників ендогенної інтоксикації за рівнем СМП в ротовій рідині демонструє достовірну розбіжність в групах дослідження в залежності від типу НГ. Результати наведені в таблиці 3.15.

Дані таблиці свідчать, що у хворих на целиакію «дуже низький» рівень ендogenousної інтоксикації - 287,5 опт. од. при медіані 294,8 опт. од., із мінімальним ризиком ускладнень.

При на тлі НГБЦ IgE-залежної форми рівень ендogenousної інтоксикації дорівнює показнику «середній» - 331,5 опт.од. при медіані 33,0 опт од., що на 29,7% перевищує контрольний показник та на 10,1% - при ГП без НГ.

Інша картина спостерігається при розвитку ГП на тлі IgE-незалежної форми: рівень ендogenousної інтоксикації дорівнює 365,7 опт. од. при медіані 367,0 опт.од., що відповідає оцінці «високий» із «дуже високим» ризиком розвитку ускладнень, та перевищує контрольний показник на 43,1% та показник групи порівняння – на 21,5% ( $p < 0,05$ ).

В групі ГП без НГ відповідні показники відповідають «низькому рівню» із низьким рівнем ускладнень та лише на 17,8% відрізняються від контролю.

Таблиця 3.15 – Показники рівня ендogenousної інтоксикації за СМП у хворих на ГП в залежності типу НГ

Група	Показники			
	середнє значення рівня СМП	стандартне відхилення	стандартне відхилення середньої	Медіана М
	опт.од.	$\pm\sigma$	$\pm m$	опт.од.
ГП+Ц (n=23)	287,5	$\pm 23,55$	$\pm 5,17$	294,8
ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup> (n=22)	331,5	$\pm 64,51$	$\pm 5,61$	333,0
ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup> (n=30)	365,7	$\pm 29,41$	$\pm 3,24$	367,0
ГП (n=30)	301,1	$\pm 39,42$	$\pm 5,31$	300,0
К (n=30)	255,6	$\pm 39,23$	$\pm 5,50$	269,0

Важливо зазначити, що отримані показники рівня ендogenousної інтоксикації хворих на ГП, асоційований з НГ, корелюють із виявленими суттєвими

проявами нітрозитивного та оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, які більшою мірою значущі у хворих із IgE-незалежною формою НГБЦ. Підвищення рівня ендогенної інтоксикації може бути обумовлено безпосередньо цими чинниками, а також бактеріальним навантаженням із відповідним бактеріальним навантаженням, про що було зазначено у р.3.5.1-3.5.3.

Ці факти свідчать про наявність синергізму чинників та наслідків ендогенної інтоксикації у хворих на ГП із комор бідною НГБЦ, насамперед, IgE-незалежної форми, що потребує спеціальних методів патогенетичного впливу з включенням детоксикаційної терапії.

Таким чином, можна стверджувати, що хворі на ГП, що розвивається на тлі НГБЦ, на відміну від ГП на тлі целиакії, страждають вираженим ступенем ендогенної інтоксикації, який прямо корелює з імунною формою НГБЦ. Коефіцієнт кореляції становить  $r=0,96$ .

Отримані результати дають підставу для включення в схеми комплексного лікування хворих на ГП із НГБЦ методів детоксикаційної терапії - як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

### **3.7. Оцінка показників імунної системи у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену**

Як було показано у попередніх розділах роботи, проблемну групу складають хворі на ГП, що розвивається на НГБЦ IgE-незалежної форми: обтяженість стану перманентно загостреним перебігом ГП на тлі зниження рівня експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині; присутністю з надвисокою частотою в порожнині рота безумовно пародонтопатогенних мікроорганізмів, насамперед *Porphyromonas gingivalis*; мікробною сенсibiliзацією до стафілококового антигену на тлі 100% присутності *S. aureus* у середовищі ротоглотки, значним рівнем ендогенної інтоксикації за показниками СМП.

Отже, підходи до вирішення проблеми патогенезу та адекватної діагностики, ефективного обґрунтованого лікування хворих з ГП, що

розвивається на тлі НГ, а саме - НГБЦ, лежать в площині розуміння імунологічних процесів, обумовлених реактивністю організму, особливостями його взаємодії з асоційованим бактеріальним контекстом та низкою інших детермінант. Водночас, відсутність системного підходу до контентного аналізу стану місцевого імунітету порожнини рота та показників імунної системи в цілому пояснює відсутність методів ефективного лікування та ранньої діагностики, визначення ризиків виникнення та відповідної профілактики таких уражень у осіб з непереносимістю глютену.

### 3.7.1. Стан гуморального імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі НГ

Для визначення найбільш характерних патологічних змін імунного статусу пацієнтів обраного контингенту було проведено порівняльний аналіз показників сироваткових імуноглобулінів в залежності від клініко-імунологічної форми НГБЦ. У таблиці 3.16. наведено результати досліджень.

Таблиця 3.16. – Показники гуморального імунітету у хворих на ГП, асоційований з НГ.

Група	Показники			
	IgA г/л	IgM г/л	IgG г/л	ЦІК од. опт. щільності
ГП+Ц (n=23)	2,13±0,12*#	0,97±0,12*#	8,19±0,71***#	0,057±0,009***#
ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup> (n=22)	1,26±0,09*	0,84±0,07*	8,41±0,01*	0,071±0,007*
ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup> (n=30)	1,14±0,05*	0,78±0,02*	9,97±0,01*	0,082±0,005*
ГП (n=30)	2,29±0,19*	0,98±0,16*	8,22±0,67*	0,056±0,007**
К (n=30)	2,67±0,11	1,15±0,08	8,08±0,12	0,051±0,001

*Примітка:* порівняно з контролем \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p > 0,05$ ,  
порівняно – групою ГП # -  $p > 0,05$ .

Аналіз показників гуморального імунітету показав, що у всіх категоріях досліджених є достовірне ( $p < 0,5$ ) відхилення від контрольних значень за обраними критеріями. Разом з тим, мінімальні відхилення від контрольних показників спостерігалися у хворих групи ГП+Ц. Так, вміст IgA становив  $2,13 \pm 0,12$  г/л, що на 20,2% нижче контролю  $2,67 \pm 0,11$  г/л, та статистично не відрізняється від значення  $2,29 \pm 0,19$  г/л в групі ГП ( $p > 0,05$ ). Вміст IgM був нижчим за контроль на 15,7% та статично не відрізнявся від показника в групі ГП  $-0,97 \pm 0,12$  г/л проти  $0,98 \pm 0,16$  г/л ( $p > 0,05$ ). Статистично достовірної різниці у вмісті IgG в цій групі не виявлено – ні відносно контролю К, ні групи порівняння ГП. Рівень ЦІК також був в межах статично недостовірної різниці.

Однак, у хворих на НГБЦ усі досліджувані показники гуморальної ланки імунітету різнилися стосовно контрольних та групи порівняння та статистично достовірно відрізнялися в групах хворих з IgE-залежною та IgE-незалежною формами НГБЦ. Рівень IgA був мінімальним серед обстежуваних осіб при IgE-незалежній формі -  $1,14 \pm 0,05$  г/л, тобто на 57,3% нижче за контроль та на 50,2% - за групу порівняння ГП ( $p < 0,05$ ). При IgE-залежній НГБЦ – на 52,8% нижче контролю та на 45,% - групи ГП ( $p < 0,05$ ). Вміст IgM відповідно на 32,2% нижче групи К та на 14,3% - групи ГП ( $p < 0,05$ ). Рівень IgG був значно підвищений в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup> - на 23,4% щодо контролю та на 21,3% - щодо групи порівняння ГП ( $p < 0,05$ ).

Динаміка рівню ЦІК щодо зростання в групах НГБЦ була аналогічною та становила відповідно в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup> - 39,2% до контролю та 26,8% ( $p < 0,05$ ), а в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup> - 60,8% до контролю та 46,4% до групи ГП ( $p < 0,05$ ). Наочно зміни вмісту показників гуморальної ланки імунітету хворих на ГП, асоційованай з НГ, представлено на рис. 3.8.

Отже, результати проведених досліджень засвідчили, що у хворих на ГП із НГ, у тому числі, різними формами за IgE, виявлені зміни у гуморальній ланці імунітету, більшою мірою при IgE-незалежній формі НГБЦ.

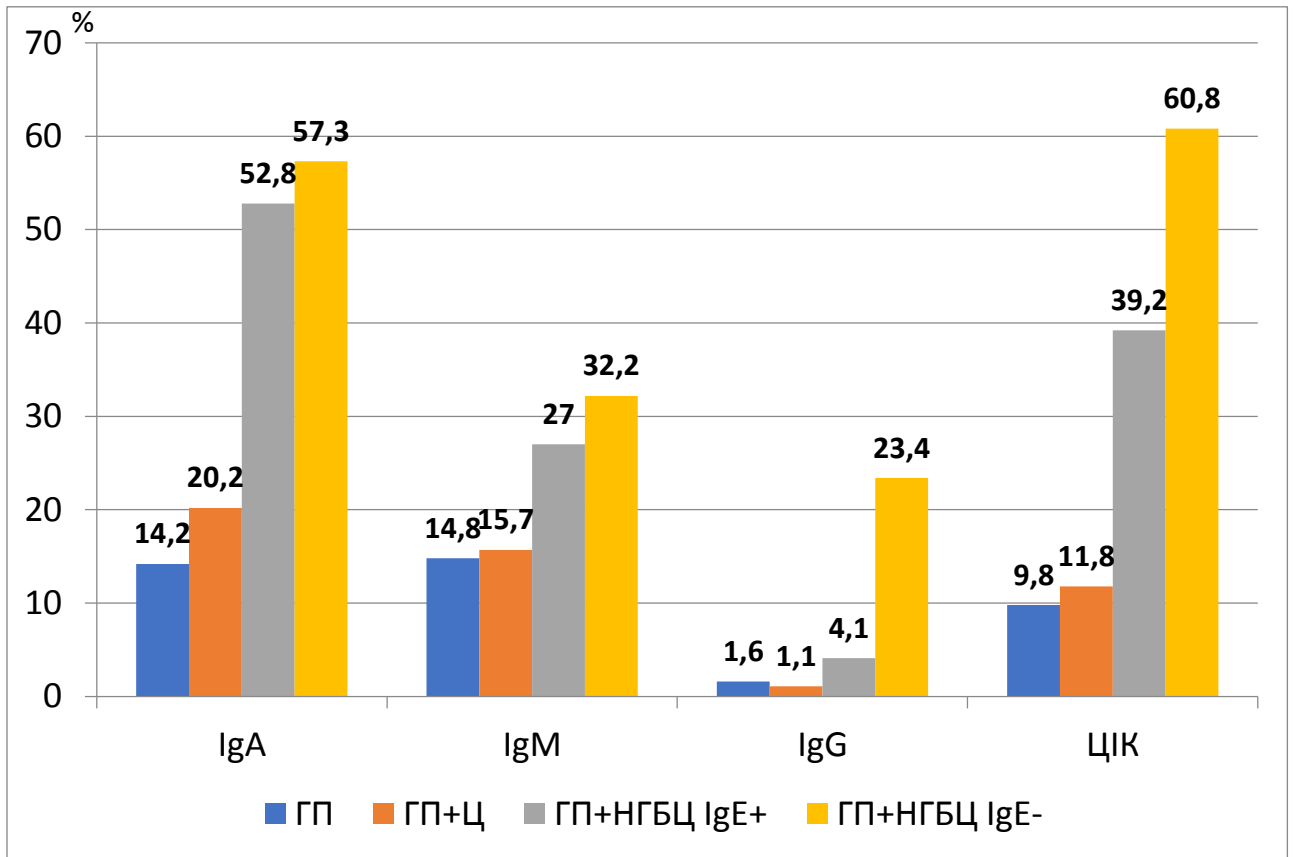


Рис. 3. 8. Зміни вмісту IgA, IgM, IgG та ЦІК у сироватці крові хворих дослідних груп (%).

Порівняння показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові хворих на ГП, асоційованим з НГБЦ IgE-незалежної форми дозволяє стверджувати про розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG у сироватці крові, а також зростання рівня ЦІК. Ці зміни статистично достовірні відносно контрольних показників, а також групи хворих на ГП без НГ, хворих на целиакию та алергією на глютен (ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup>).

### 3.72. Оцінка змін клітинного імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі НГ

Для оцінки стану клітинної ланки імунітету у хворих на ГП, асоційований з НГ використовували дослідження периферійної крові методом лазерної проточної цитофлуорометрії. Порівняльний аналіз показників популяцій лімфоцитів виявив низку характерних патологічних змін клітинного

імунітету. Найбільш значними виявилися зміни досліджуваних показників в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup>. Дані представлені у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17. - Показники клітинного імунітету у хворих дослідних груп (%)

Група	Показники					
	CD3+	CD4+	CD8+	CD19+	CD16+	CD4+/CD8+
ГП+Ц (n=23)	63,14±0,41	20,44±2,66	29,05±2,23	31,75±1,91	5,03±0,41	0,69±0,01
ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup> (n=22)	66,74±1,13	19,82±2,13	30,42±1,71	34,47±1,73	4,94±0,17	0,65±0,04
ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup> (n=30)	78,14±1,32	16,32±1,97	42,36±2,34	43,51±1,68	3,36±0,62	0,38±0,01
ГП (n=30)	61,33±0,21	28,52±2,65	28,14±1,97	32,15±1,46	6,93±0,58	0,69±0,11
К (n=30)	57,02±1,53	39,15±1,63	19,66±1,92	17,43±2,11	9,81±1,28	1,99±0,02

У хворих на ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної форми середні значення загальної кількості Т-лімфоцитів, які визначаються як CD3+клітини, значною мірою відрізнялися від контрольних та аналогічних показників в групі НГБЦ IgE-залежної форми.

Частка CD3+клітин при ГП на тлі НГБЦ IgE<sup>-</sup> складала 78,14±1,32%, що перевищувало контрольні показники відповідно на 37,0%, або у 1,4 разу; в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup> - 66,74±1,13%, а у хворих на ГП на тлі целиакії - 63,14±0,41%, що становило приріст відповідно на 17,0% та 10,7% або у 1,2 та 1,1 разу до контролю відповідно (p<0,5).

Відносно частки CD4+, що описані як Т-лімфоцити з індукторними властивостями, динаміка зменшення максимально виражена також при ГП на тлі НГБЦ IgE<sup>-</sup> - 58,3%, меншою мірою – при ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup> - 49,4% та при ГП+Ц – 47,8%.

Зміни частки CD8+ клітин характеризувалися суттєвим її зростанням у хворих з IgE<sup>-</sup> - незалежною формою НГБЦ – у 2,2 рази, тоді як при НГБЦ IgE<sup>+</sup> - 54,7%, або у 1,5 рази, а при Ц – на 47,8%, або у 1,4 рази (p<0,5).



Щодо профілю клітин CD19+ та CD16+, популяції натуральних кілерів (NK-клітини), аналогічна тенденція: різке збільшення, у 2,5 рази, при IgE-незалежній формі НГБЦ та зменшення у 2,9 рази при IgE-залежній формі НГБЦ.

Середнє значення імунорегуляторного індексу, Т-хелперно/супресорного співвідношення (CD4+/CD8+), у пацієнтів з ГП на тлі IgE-незалежної форми НГБЦ було менше контрольного у 5,2 разів, меншою мірою – у хворих інших дослідних груп.

Усі досліджувані показники клітинної ланки імунітету пацієнтів групи порівняння, тобто з ГП без НГ, були також змінені відносно контрольних значень (таблиця 3.16), однак ці відхилення не були настільки значущими, як в групах пацієнтів із НГБЦ.

Таким чином, у хворих з ГП, асоційованим з IgE-залежною та IgE-незалежною формами НГБЦ, виявлені значні зміни клітинної ланки імунітету, більшою мірою виражені при ГП на тлі IgE-незалежної форми НГБЦ, що підтверджується достовірним збільшенням у крові, порівняно з контролем, частки CD3+ у 1,4 разу, CD8+ і CD19+ лімфоцитів у 2,2 та у 2,5 рази відповідно; зменшенням CD16+кілерних клітин у 2,9 рази та CD4+Тхелперів у 2,4 рази.

### **3.7.3. Цитокиновий профіль периферійної крові хворих на ГП на тлі НГ**

З точки зору імунних порушень НГБЦ можна розглядати як розглядається як двофазну клітинно-опосередковану патологію [318]. Існує припущення, що в дебюті захворювання домінує цитокиновий профіль, характерний для клітин Th2 типу, тоді як при переході захворювання в хронічну стадію спостерігається переключення синтезу цитокинів з Th2 на Th1 тип імунної відповіді. На думку багатьох авторів, розвиток та перебіг НГБЦ із спектром супутніх симптомів та комор бідних станів частіше пов'язане з підсиленням синтезом IL-4, 5 та IL-13, а хронічний процес навпаки частіше характеризується збільшенням продукції IFN- $\gamma$  [299]. У низці робіт зазначено розбіжності при простому порівнянні показників Th1 и Th2 цитокинового профілю в периферійній крові у хворих на НГБЦ, однак при цьому не приділена увага наявності маркеру IgE-залежності від глютену.

З точки зору відомої ролі імунних порушень у патогенезі ГП [325], із урахуванням виявлених змін гуморальної та клітинної ланок імунітету у хворих на ГП, асоційований з НГ, було визначено низку показників цитокінового профілю периферійної крові пацієнтів дослідних груп. Висловлені попередніми дослідниками припущення щодо перехресно-реагуючих реакцій Th1/Th2 синтезу у хворих на НГ не достатньо підтверджені фактами стосовно розбіжностей імуногенезу НГБЦ із різним типом IgE-залежності. Залишається відкритим питання, як фонові концентрації зазначених цитокінів впливають на формування асоційованих з Ц та НГБЦ уражень пародонта. В зв'язку з цим дослідження цитокінового профілю крові хворих на ГП на тлі НГ може бути корисним для прогнозу вірогідних варіантів розвитку перебігу асоційованих з НГ запально-дистрофічних деструктивних процесів у пародонті.

При порівняльному аналізі показників IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10 в сироватці периферійної крові хворих досліджуваних груп виявлені статистично значущі зміни рівнів про- і протизапальних цитокінів. Результати наведені у таблиці 3.18.

Таблиця 3.18. – Показники рівнів цитокінів периферійної крові хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену

Показник	Групи				
	ГП+Ц n=23	ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup> n=22	ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup> n=30	ГП n=30	К n=30
IL-1 $\alpha$ , пг/мл	29,23 $\pm$ 3,12	32,41 $\pm$ 4,15	33,41 $\pm$ 1,28	15,41 $\pm$ 2,15	10,14 $\pm$ 1,86
TNF- $\alpha$ , пг/мл	21,11 $\pm$ 2,14*	23,21 $\pm$ 2,63	34,32 $\pm$ 3,24	19,35 $\pm$ 3,65	сліди
IL-6, пг/мл	10,15 $\pm$ 1,87*	14,67 $\pm$ 2,25	15,62 $\pm$ 2,25	9,62 $\pm$ 2,25	4,33 $\pm$ 1,17
IL-10, пг/мл	12,22 $\pm$ 1,52	10,14 $\pm$ 1,23	8,39 $\pm$ 2,86	13,27 $\pm$ 3,12	53,31 $\pm$ 1,56

\*Достовірність розбіжностей з ГП -  $p \geq 0,05$ .

Вміст IL-1a в сироватці крові здорових осіб становив  $10,14 \pm 3,86$  пг/мл, розвиток ГП супроводжується зростанням рівня цитокіну до  $15,41 \pm 4,15$  пг/мл, тобто у 1,5 рази, однак перебіг ГП на тлі НГБЦ обох типів в цілому характеризується значним підвищенням рівня IL-1a у сироватці крові до  $32,4 \pm 4,15$  пг/мл при НГБЦ IgE-залежної форми та  $33,41 \pm 1,28$  пг/мл при НГБЦ IgE-незалежної форми, тобто у 3,2 та 3,3 рази, різниця між цими групами не є достовірною ( $p \geq 0,05$ ). У хворих на ГП на тлі целиакії цей показник становить  $29,23 \pm 3,12$  пг/мл, що у 2,9 рази більше контролю та у 1,9 рази перевищує показник в групі хворих на ГП без НГ ( $p < 0,05$ ).

Щодо TNF- $\alpha$ : у сироватці крові групи контролю визначалися надмала його присутність, в той час як у хворих основних дослідних груп цей показник сягав в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup>  $23,21 \pm 2,63$  пг/мл, що у 1,2 рази перевищує рівень TNF- $\alpha$  при ГП без НГ, а в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup>  $34,32 \pm 3,24$  пг/мл відповідно, що у 1,8 рази вище за групу порівнянні з ГП без НГ. В групі хворих на ГП на тлі целиакії рівень TNF- $\alpha$  становить  $21,11 \pm 2,14$  пг/мл, і це недостовірно відрізняється від показника групи порівняння.

Отримані дані дають підстави висловити думку, що, розвиток генералізованого пародонтиту, навіть у початкових стадіях процесу (а у дослідження були включені саме пацієнти із початковим-I ступенем ГП), впливає на рівень цитокіну профілю Th1 - TNF- $\alpha$ , але саме розвиток НГБЦ спричиняє значущі зміни гуморального імунітету, більш виражені при НГБЦ IgE –незалежної форми, із каскадом руйнівних процесів у пародонті.

Значною мірою, вірогідно, відіграють роль і порушення рівня цитокінів IL-6 та IL-10 профілю Th2. Вміст IL-6 в сироватці крові осіб, що мають клінічно інтактний пародонт, становив  $4,33 \pm 1,17$  пг/мл, у хворих з НГБЦ він є підвищеним відповідно у 3,4 та 3,6 рази. В групі хворих на ГП із целиакією він дещо нижче -  $10,15 \pm 1,87$  пг/мл, що у 2,3 рази вище контролю. У групі порівняння, з ГП без НГ, також змінений рівень цитокіну IL-6 -  $9,62 \pm 2,25$  пг/мл, що достовірно перевищує контроль у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, слід зазначити, що при целиакії цей показник не відрізняється достовірно від групи порівняння.

Зазначені зміни цитокінового профілю відбуваються на тлі вираженого падіння вмісту цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові хворих на ГП, що розвивається при усіх формах НГ, найбільшою мірою при ІgE –незалежній формі – з  $53,31 \pm 1,56$  пг/мл в контролі до  $8,39 \pm 2,86$  пг/мл, тобто у 6,4 рази. В групі ГП+НГБЦ ІgE<sup>+</sup> нижче контролю у 5,3 рази, а при целиакії та в групі порівняння, між якими не виявлено статистично достовірних розбіжностей ( $p > 0,05$ ) за цим показником, у 4,4 та 4,0 рази відповідно.

При підведенні підсумків щодо отриманих даних можна бачити суттєве підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1а, TNF-а, ІЛ-6), зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ -10 в периферійній крові при ГП, асоційованим з НГ, та більшою мірою при НГБЦ ІgE –незалежної форми, в порівнянні з хворими на ГП без НГа та контролю. Отримані результати вказують на безпосередню участь цитокінів в патогенезі запального процесу в пародонті, який розвивається на тлі целиакії та НГБЦ. Високий рівень ІЛ-1а, відомого як ініціатора цитокінового каскаду реакцій, ІЛ-6, TNFа та низький рівень ІЛ-10 у сироватці крові вказує на їх вплив не тільки на локальні процеси в тканинах пародонту, а й на весь організм в цілому. Викид прозапальних цитокінів веде до пошкодження тканин пародонта і резорбції альвеолярної кістки, в той же час статистично значуще зниження рівня протизапального ІЛ-10 не дозволяє включити компенсаторні реакції макроорганізму і пародонта, зокрема.

#### **3.7.4. Показники місцевого імунітету порожнини рота у хворих на ГП, асоційований з НГ**

У комплексній оцінці місцевого імунітету у патогенезі розвитку ГП на тлі НГ було досліджено показники sIgA та лізоциму ротової рідини пацієнтів дослідних груп та групи контролю. Отримані дані представлені у таблиці 3.19.

Результати, що наведені у таблиці 3.19, демонструють значні порушення місцевого імунного статусу, які характеризуються дефіцитом sIgA та лізоциму при ГП на тлі НГ. Максимальної вираженості вони набувають в групі ГП+НГБЦ ІgE-незалежної форми: зменшення концентрації sIgA до  $0,028 \pm 0,001$  г/л, що, порівняно з контролем, становить у 5,4 рази. Водночас при ГП без

НГБЦ – лише у 2,0 рази, при целиакії – у 2,9 рази та при НГБЦ IgE-залежної форми – у 3,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.19. – Показники місцевого імунітету ротової порожнини у хворих дослідних груп

Група	Показники	
	sIgA, г/л	Лізоцим, мг/г білка
ГП+Ц (n=23)	0,052±0,014*	13,54±0,53*
ГП+НГБЦ IgE <sup>+</sup> (n=22)	0,044±0,005*	13,03±0,17*
ГП+НГБЦ IgE <sup>-</sup> (n=30)	0,028±0,001*	12,05±0,31*
ГП (n=30)	0,076±0,011*	16,79±0,29#
К (n=30)	0,150±0,011	17,05±0,32

Примітка: \* – вірогідність розходжень  $p < 0,05$  з контрольною групою, # - вірогідність розходжень з контрольною групою  $p > 0,05$ .

Динаміка змін показників місцевого імунітету у дослідними групами представлена на рис. 3.9.

Зазначені зміни прямо корелюють із дефіцитом лізоциму у ротовій рідині, що максимально проявляється також в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup> - 12,05±0,31 мг/г білка проти контролю 17,05±0,32 мг/г, тобто у 1,4 рази. Щодо групи порівняння: 16,79±0,29 мг/г статистично не є достовірною розбіжністю із контрольною групою.

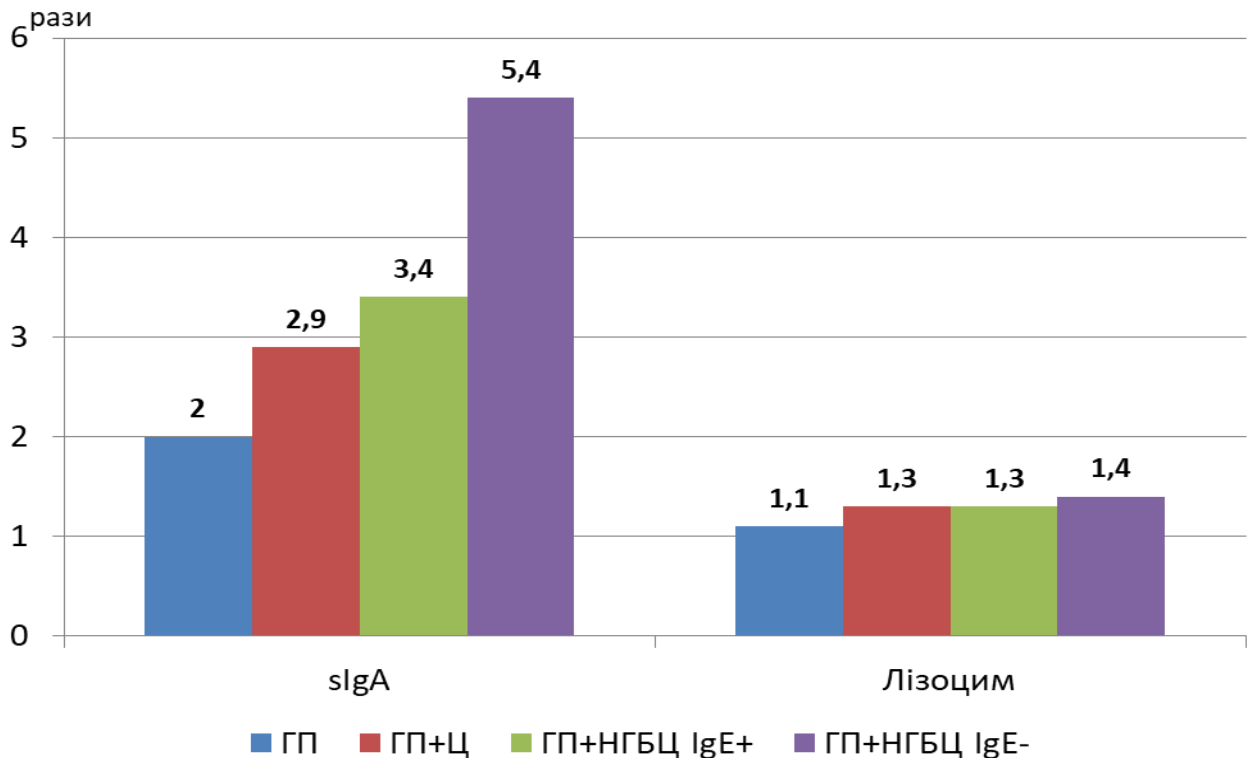


Рис.3.9. Динаміка показників місцевого імунітету у хворих на ГП в залежності від типу НГ.

### *Резюме до розділу:*

З урахуванням мети дисертаційного дослідження стосовно опрацювання методів удосконалення профілактики та консервативного лікування генералізованих уражень пародонта, асоційованих з непереносимістю глютену з 75 пацієнтів у віці 19-35 років (середній вік –  $31,2 \pm 2,2$  роки), з них 34 чоловіки (45,3%) та 41 жінка (54,7%) сформовано три дослідні групи із коморбідною до ГП поч.-І ст. непереносимістю глютену – целиакією, НГБЦ IgE–залежної та IgE–незалежної форми.

За клінічним перебігом стан перманентного загострення ГП превалює при НГБЦ IgE–незалежної форми (93,3%), тривалість ремісій не перевищує 1-2 тижні, при коморбідній целиакії та НГБЦ IgE–залежної форми переважає хронічний перебіг ГП.

При початковому-І ступені ГП у пацієнтів з НГ різних клініко-імунологічних форм, які увійшли у дослідження, за даними кількісної цифрової оцінки даних КоКТ, не виявлено специфічних розбіжностей у структурі

кісткової тканини альвеолярних паростків.

Встановлені медико-соціальні та загальні клінічні фактори ризику розвитку генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену, на підставі яких визначені критерії для формування груп високого ризику для цієї патології. Отримані дані можуть слугувати основою для розробки стратегії профілактики генералізованого пародонтиту, асоційованого з непереносимістю глютену, на популяційному рівні та розробки системи первинного скринінгу даної патології.

Аналіз результатів низки метаболічних змін у хворих на ГП, асоційований з НГ, свідчить про дисбаланс обміну ЖК, як основи процесів забезпечення стабільності метаболізму з активацією процесів перекисного окислення ліпідів та формування антиоксидантного захисту - на системному рівні їх утворення та трансформації в процесі формування непереносимості глютену, більшою мірою виражене при IgE –незалежній формі НГБЦ, викликаючи зміну фізико-хімічних властивостей клітинних мембран та вірогідну ініціацію продукції прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, сприяє прогресуванню захворювань пародонта у таких пацієнтів.

Важливими складовими таких змін є достовірні порушення жирнокислотного спектру ліпідів, зокрема, модифікація складу вільних і естерифікованих ЖК сироватки крові та ротової рідини, за розвитку та перебігу різних клініко-імунологічних форм НГ, що може відігравати патогенетичну роль у розвитку асоційованого з цими станами ГП. Виявлені прояви дисліпідемії, зокрема, підвищення рівня загального холестерину, максимально виражені при НГБЦ IgE–незалежної форми, дисбаланс вмісту тригліцеридів та рівня фосфоліпідів, ліпопротеїдів високої та низької щільності, диференційовані за формами НГ, свідчать про тенденцію до атеросклеротичних змін судинного русла та порушення клітинних мембран.

Кореляційний аналіз показників оксидативного стресу за показниками активності СОД, каталази, ГП та ГВ у ротовій рідині свідчить про явища компенсованого метаболічного ацидозу за рахунок підвищення вмісту окислювальних та зменшення активності відновлювальних нікотинамідних

коферментів, нівелювання регуляторного значення відношення НАД/НАД•Н у формуванні спрямованості обмінних процесів.

Виявлені достовірні зміни у спектрі маркерів ендотеліальної дисфункції, які корелюють з виявленими порушеннями білкового та ліпідного гомеостазу на початкових стадіях розвитку ГП, асоційованого з НГ, більш значущі за НГБЦ IgE–незалежної форми. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи антирадикального захисту у хворих на ГП, котрий розвинувся на тлі непереносимості глютену, насамперед, без целиакії, є зниження вмісту в крові ГВ і активності СОД. Це свідчить про зменшення резерву компенсаторних можливостей АОЗ та збільшення вираженості цитолізу, що підтверджено зростанням вмісту ДК ендотелію. Зростання активності ферментів ГП та ГТ, а також вмісту ЦП у хворих на ГП без НГ, які мають вищий компенсаторний резерв порівняно з хворими із коморбідною НГ, свідчить про відповідне напруження функціональних можливостей системи АОЗ при посиленні ОС та відповідній ендотеліальній дисфункції, у т.ч. пародонта.

Дослідження чинників бактеріальної сенсibilізації організму на тлі порушень гомеостазу ротової порожнини та сутніх захворювань ЛОР-органів показало високий ступінь сенсibilізації до мікробного антигену стафілококу за його наявності у 100% хворих на ГП із НГБЦ IgE –незалежної форми на тлі високого рівня присутності пародонтопатогенного мікробіому, на відміну від меншого бактеріального напруження у хворих на ГП із целиакією та НГБЦ IgE –залежної форми. Висловлюємо припущення, що виявлені фактори можна розцінювати як додатковий чинник алергізації, який імітує реакцію на глютен за умови негативного IgE специфічного тесту.

Значне бактеріальне навантаження спотворює фон експресії АМП (у ротовій рідині) – значне падіння рівня кателіцидинів та  $\alpha$ -дефензинів у хворих на ГП на тлі НГБЦ IgE –незалежної форми порівняно із особами інших дослідних груп з НГ.

Виявлені зміни корелюють із зростанням ступеню ендогенної інтоксикації, за рівнем СМП ротової рідини, у хворих різних клініко-імунологічних форм НГ (коефіцієнт кореляції становить  $r=0,96$ ), що дає



підстави до включення в схеми комплексного лікування хворих на ГП із НГ методів детоксикаційної терапії, як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта, на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

Результати проведених досліджень засвідчили, що у хворих на ГП із НГ, у тому числі, різними формами за IgE, виявлені зміни у гуморальній та клітинній ланках імунітету, більшою мірою при IgE-незалежній формі НГБЦ відносно контрольних показників, а також групи хворих на ГП без НГ, хворих на целиакію та алергією на глютен (ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup>). Зокрема, дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG у сироватці крові, а також зростання рівня ЦК; достовірного збільшення у крові частки CD3<sup>+</sup> у 1,4 разу, CD8<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup> лімфоцитів у 2,2 та у 2,5 рази відповідно; зменшенням CD16<sup>+</sup>кілерних клітин у 2,9 рази та CD4<sup>+</sup>Тхелперів у 2,4 рази.

Отримані дані дають підстави висловити думку, що, розвиток генералізованого пародонтиту, навіть у початкових стадіях процесу (а у дослідження були включені саме пацієнти із початковим-I ступенем ГП), впливає на рівень цитокіну профілю Th1 - TNF- $\alpha$ , але саме розвиток НГБЦ спричиняє значущі зміни гуморального імунітету, більш виражені при НГБЦ IgE –незалежної форми, із каскадом руйнівних процесів у пародонті.

Значною мірою, вірогідно, відіграють роль і порушення рівня цитокінів IL-6 та IL-10 профілю Th2. Викид прозапальних цитокінів веде до пошкодження тканин пародонта і резорбції альвеолярної кістки, в той же час статистично значуще зниження рівня протизапального IL-10 не дозволяє включити компенсаторні реакції макроорганізму і пародонта, зокрема.

Нарешті, виявлені значні порушення місцевого імунного статусу, які характеризуються дефіцитом sIgA та лізоциму при ГП на тлі НГ, Максимальної вираженості вони набувають в групі ГП+НГБЦ IgE-незалежної форми: зменшення концентрації sIgA у 5,4 рази та лізоциму у 1,4 рази.

*Результати досліджень опубліковані:*

1. *Kustro T.* Clinicoradiologic aspects of periodontal diseases in patients with gluten-related disorders/ M. Antonenko, O. Gubska // *Balneo Research Journal*. 2020. 11(2):141-144. DOI <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329>
2. *Кустрьо Т.В.* Структура та клініко-рентгенологічні особливості уражень пародонта в пацієнтів із глютен-асоційованими захворюваннями / М.Ю. Антоненко, О.Ю. Губська, О.А.Значкова, М.Л. Шемелько // *Сучасна стоматологія* 2/2020:58-61 DOI: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-2-40>
3. *Кустрьо Т.В.* Мікробіота пародонтальних кишень та визначення рівня секреторного Ig-A у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / О.Ю. Губська, М.Ю. Антоненко.// *Sciences of Europe*. 2020. 2(60):25-29. <https://doi.org/10.24412/3162-2364-2020-60-2-25-29>.
4. *Kustro T.*, Analysis of medico-social and general clinical predictors of generalized periodontitis in young people with gluten intolerance // *Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. – 2021.22:30-34.<https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-30-34>
5. *Kustro T.*, Evaluation of antimicrobial-peptide expression in patients with generalised periodontitis associated with gluten intolerance // *Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft* 2021. №22 – 34-37.<https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-34-37>
6. *Кустрьо Т.*, Оцінка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / Т. Кустрьо, О. Палазюк // *Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини» травень 2020*, с.83
7. *Кустрьо Т.* Клінічна оцінка стану пародонта у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями // XIII конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» травень 2020, с. 20
8. *Кустрьо Т.* Генералізовані ураження пародонту у пацієнтів з целиакією// XI International Conference Of European Academy Of Sciences & Research (Bonn, Germany December, 2019) с.74-75
9. *Kustro T.* Relationship of periodontal status and gluten related disorders // VI

International Conference of European Academy of Sciences & Reserch (Bonn, Germany, March, 2019) с.31

10. *Кустрьо Т.* Глютенчутливі ураження пародонту. //Fourth International Conference of European Academy of Science, (Bonn, Germany,January, 2019) с. 28

11. *Кустрьо Т.* Оцінка стану мікробіоценозу пародонтальних кишень у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями. // 7-th International Scientific and Practical Conference «Challenges in science of nowadays» 26-28.11.2020. № 3(36) с.1128-1130

## РОЗДІЛ 4

### ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З НЕПЕРЕНОСИМІСТЮ ГЛЮТЕНУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

Актуальна парадигма ефективного лікування хронічних захворювань, до яких, у першу чергу, відноситься генералізований пародонтит, передбачає скорочення термінів лікування та профілактику рецидивів захворювання.

Постановка питання про лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з непереносимістю глютену, передбачає систему заходів щодо компенсації метаболічних та імунологічних розладів, що обумовлені, насамперед, коморбідністю ГП та НГ, профілактики їх прогресування шляхом використання комплексу патогенетично спрямованих медикаментозних засобів на основі виявлених системних змін ліпідного та білкового обміну, окислювально-відновного гомеостазу та напруження функціональних можливостей системи антиоксидантного захисту при посиленні нітрозитивного та оксидативного стресу, активації прозапальних цитокінів, комплексних змін гуморальної та клітинної ланок імунітету на тлі недостатності забезпечення вітаміном D<sub>3</sub> та підвищеного рівня ендогенної інтоксикації, з урахуванням медико-соціальних, загально-клінічних предикторів розвитку генералізованого ураження пародонта на тлі непереносимості глютену.

#### **4.1. Обґрунтування диференційованого підходу до комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит, асоційований з непереносимістю глютену**

З урахуванням патогенезу НГ та виявлені в ході роботи клінічні, біохімічні та імунологічні особливості перебігу ГП на тлі НГ дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів терапевтичних схем комплексного впливу з використанням препаратів із антиоксидантними, ендотеліопротекторними, імунокорегуючими та детоксикаційними

властивостями, вітчизняного виробництва та максимальною доступністю для пацієнтів. Серед лікарських засобів із зазначеною дією нами було обрано низку препаратів для комплексного, диференційованого лікування хворих із генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену різних форм, а саме – трилумін, препарат вітаміну D<sub>3</sub> та кораргін.

Вибір імуноотропних препаратів для лікування хворих на ГП, асоційований з НГБЦ, з урахуванням виявлених системних порушень імунітету, припав на препарат Трилумін ([Елемент Здоров'я Тов Україна Київ](#)), який дозволений для медичного використання та широко представлений в аптечній мережі. Він виявив високу ефективність при лікуванні тяжких уражень СОПР, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей [323].

За структурою основу Трилуміну складають біологічно активні речовини з *Bacillus subtilis*, він містить амінокислоти, олігопептиди, нуклеотиди та забезпечує активацію імунологічних та фізіологічних змін в організмі людини. Це обумовлює його імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну та протизапальну дію, також знижує інтоксикаційне навантаження. Трилумін виявив його високу активність, добру переносимість, відсутність токсичності та небажаних побічних ефектів [323].

Клініко-імунологічними дослідженнями доведено, що активні компоненти Трилуміну стимулюють синтез ендогенного інтерферону. Описано його вплив на поліферативну активність лімфоцитів, мітоз та активацію макрофагів та Т-лімфоцитів, регулює функціональну активність CD4 рецептору, нормалізує імунорегуляторний індекс CD4 / CD8, а також субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), підвищує цитотоксичну активність натуральних кілерних клітин [299].

Природні ферменти Трилуміну здатні розщеплювати чужеродні та денатуровані білки, сприяють підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів. Останні якості дозволяють застосовувати Трилумін не тільки внутрішньо, а й місцево для аплікацій на слизовій оболонці порожнини рота та місцевого впливу на пародонт.

Відповідно до інструкції, Трилумін рекомендовано приймати перорально за 30 хвилин до прийому їжі по 1 капсулі двічі на добу. Тривалість курсу – від 5 до 20 днів в залежності від типу та глибини імунних порушень.

У процесі виконання даного дослідження ми визначили два рівні дозування Трилуміну в залежності від ступеню імунних змін, які були диференційовані за типом IgE-залежності перебігу НГБЦ. Так, хворим на ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми, де зміни гуморальної та клітинної ланок імунітету були мінімальними та майже не відрізнялися від таких при ГП без НГ, Трилумін призначали по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів, хворим із IgE-незалежною формою НГБЦ - по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів. Усім хворим на ГП на тлі НГБЦ призначали аплікації розчину Трилуміну на ясна (експозиція 15 хв 3 рази на день впродовж курсу лікування) та інсталяції у пародонтальні кишені (за їх наявності).

Для впливу на процеси нормалізації антиоксидантного захисту та ендотеліопротекції обрали препарат Кораргін.

Кораргін (CORARGIN) <https://compendium.com.ua/info/169737/korargin> / - препарат виробництва ПрАТ «Технолог» (Україна, м. Умань), 1 таблетка містить рибоксину 100 мг та L-аргініну моногідрохлориду в дозі, еквівалентній 100 мг L-аргініну; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон 25, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), титану діоксид (E 171), тальк, полісорбат 80, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), індигокармін (E 132), хіноліновий жовтий (E 104).

Діючими речовинами лікарського засобу є амінокислота L-аргінін та рибоксин. L-аргінін - джерело утворення оксиду азоту (NO), який активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, що в результаті призводить до розслаблення гладеньких м'язів судинної стінки. Рибоксин - пуриновий нуклеозид, попередник синтезу аденілових мононуклеотидів, проявляє позитивний вплив на обмін речовин клітинах, зокрема підвищує активність ряду ферментів циклу Кребса, сприяє активності метаболізму в умовах гіпоксії.

Препарат за рахунок синергічної дії L-аргініну та рибоксину має виражені вазодилатуючі властивості. Препарат виявляє позитивний вплив на системну гемодинаміку. Прийом препарату супроводжується підвищенням вмісту оксиду азоту (NO) в крові. Має антигіпоксичні та антиоксидантні властивості, нормалізує структуру та метаболізм тканин.

Хворим на ГП із НГБЦ IgE-залежної форми препарат призначали по 1 табл. 2 рази на добу до їди протягом 3 тижнів, при ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної форми, де виявлені більш глибокі зміни у системі ОС-АОЗ та прояви ендотеліальної дисфункції, призначали по 2 табл. 3 рази на добу протягом 3 тижнів.

Аквдетрим® вітамін D<sub>3</sub> (AQUADETRIM VITAMINUM D<sub>3</sub>)  
<https://compendium.com.ua/info/11886/akvadetrim-sup-sup-vitamin-d3/> призначали по 2000 - 4000 МО/день, два курси по 2 місяці кожний з інтервалом не менше ніж 3 місяці, за виключенням літнього періоду. Клінічну ефективність та схему застосування при захворюваннях пародонта підтверджено численними дослідженнями, що проводились на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця та на кафедрі ендокринології (зав. кафедри - д.м.н., професор, Ю.І. Комісаренко) упродовж 2016-2021 років [10].

Виявлені в ході роботи бактеріальна сенсибілізація, комплексні імунні та метаболічні зміни на тлі недостатності або дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у хворих на ГП із НГБЦ обумовлюють включення в загальну схему лікування препаратів вітаміну D<sub>3</sub>, що забезпечує диференціацію клітин альвеолярного відростка, потенціювання ліпідного, бікового обміну, впливає на процеси відновлення антиоксидантного захисту. Вітамін D<sub>3</sub> спроможний до участі в регуляції запальних реакцій та імунної відповіді організму, що також може впливати на ризик виникнення ГП.

Всі пацієнти, включені в наше дослідження, отримали комплексну традиційну терапію ГП, що включала професійну гігієну ротової порожнини та місцеве протизапальне лікування.

Професійна гігієна порожнини рота передбачала видалення всіх зубних відкладень, очищення і полірування всіх поверхонь і коренів зубів, а також антибактеріальну обробку пародонтальних кишень.

Видалення над- і підясневих зубних відкладень і полірування коренів зубів проводилися під місцевим знеболенням за допомогою ультразвукового апарату Woodpecker (Китай) спеціальними насадками. Видалення зубного нальоту і полірування поверхонь зубів проводилися щіточками з використанням пасти «Детартрін Z» (Франція, Septodont). Антибактеріальна обробка кишень та запалених ділянок ясен проводилася теплим розчином 0,05% хлоргексидину біглюконату. Застосовували також аплікації мефенамінової пасти, метрогіл-дента гелю за показами, особливо у хворих на ГП із НГБЦ IgE-незалежної форми, де спостерігали із високою частотою загострений перебіг захворювання.

Також всім пацієнтам проводився індивідуальний підбір засобів і предметів гігієни порожнини рота.

Для оцінки ефективності лікування хворих на ГП із НГБЦ за обраною нами схемою у відповідності до виявлених порушень імунітету, метаболізму, дефіциту або недостатності вітаміну D3 пацієнтів розділили на групи за диференційованими схемами лікування (таблиця 5.1.).

Медикаментозній комплекс, який призначали пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-залежної форми, містив: кораргін – по 1 табл. 2 рази на добу до прийому їжі протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 2000 МО на добу протягом 2 місяців.

Медикаментозній комплекс, який призначали пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-незалежної форми, містив: кораргін – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 4000 МО на добу протягом 2 місяців.

Пацієнти групи порівняння із ГП без проявів НГ отримували стандартне лікування ГП відповідно до чинного протоколу із індивідуальним підбором засобів гігієни порожнини рота. Половині пацієнтів цієї групи (15 осіб) було



призначено препарат вітаміну D3 (аквадетрим) з розрахунку 500 МО на добу протягом 2 місяців, оскільки було визначено рівень забезпеченості як «недостатній».

Порівняльну оцінку запропонованого лікування із клініко-лабораторним моніторингом індикативних показників стану пародонта та основних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та показників стану імунної системи у пацієнтів у терміни 1 міс., 3 міс., 6 міс та 2 роки після лікування ми провели у обмежених групах з числа осіб, які взяли участь у дослідженні; загалом було проаналізовано результати лікування всього у 150 осіб із ГП. Розподіл по групах з виду лікування та оцінки його ефективності представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1. – Розподіл хворих на ГП із НГБЦ за схемами лікування

Група	Схема лікування			
	Стандартне місцеве лікування ГП	Трилумін	Кораргін	Препарат вітаміну D3 (аквадетрим)
ГП+НГБЦ IgE+ (O) n=11	+	+	+	+
ГП+НГБЦ IgE+ (K) n=11	+	-	-	-
ГП+НГБЦ IgE- (O) n=15	+	+	+	+
ГП+НГБЦ IgE- (K) n=15	+	-	-	-
ГП (O) n=15	+	-	-	+
ГП (K) n=15	+	-	-	-

Як видно з таблиці 5.1., усім пацієнтам було проведено місцеве лікування ГП за зазначеним алгоритмом. Додакове медикаментозне лікування патогенетично спрямованої дії було призначено в кожній з груп із НГБЦ лише половині. В контрольній групі ГП половині пацієнтів було призначено тільки

препарат вітаміну D3 (аквадетрим), інші 15 осіб отримали традиційне місцеве лікування ГП.

В цілому ж лікування ГП за диференційованими схемами пройшли усі пацієнти, які увійшли у дослідження.

## **4.2. Оцінка ефективності медикаментозної корекції порушень метаболізму у хворих на генералізований пародонтит на тлі непереносимостю глютену**

### **4.2.1. Клінічна оцінка стану пародонта у хворих з НГБЦ після проведеного лікування**

Клінічний стан пародонта оцінювали на основі клінічного стоматологічного дослідження - огляду, а також визначення гігієнічних і пародонтальних індексів.

У хворих на ГП з НГБЦ та контрольної групи в результаті об'єктивної огляду порожнини рота виявлено, що до лікування у більшості з них була гіперемія папілярної частини ясен, при чому, у частини пацієнтів з ціанотичним відтінком, кровоточивістю і больовими відчуттями. У низки пацієнтів спостерігалось нещільне прилягання ясенного краю до шийки зубів, що свідчить про яскраво виражений запальний процес в ділянці ясен, наявності над- і під'ясневих зубних відкладень, більшою мірою ці прояви були у пацієнтів із НГБЦ ІgE-незалежної форми, які мали перманентно загострений перебіг ГП.

Аналіз клінічного спостереження свідчить, що після проведеного курсу лікування ГП у всіх пацієнтів спостерігалась тенденція до поліпшення - зменшилися набряк, кровоточивість, ціанотичність ясен, а також больові відчуття. Глибина клінічних зубо-ясневих кишень також зменшилася, ясенний край став більш ущільненим.

Після проведення професійної гігієни порожнини рота були відсутні як м'які, так і тверді зубні відкладення.

Таблиця 4.2. – Результати моніторингу клініко-індикативних показників перебігу генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню у хворих з різними клінічними формами непереносимості глютену до та після лікування

Групи	Термін моніторингу	ГП+НГБЦ IgE+ (O) n=11	ГП+НГБЦ IgE+(K) n=11	ГП+НГБЦ IgE- (O) n=15	ГП+НГБЦ IgE- (K) n=15	ГП (O) n=15	ГП (K) n=15
ОНІ-S, бали	до лікув.	2,42±0,05		2,69±0,08		1,93±0,22	
	1 міс.	1,93±0,11	1,99±0,23	1,99±0,11	2,46±0,12	1,68±0,14	1,89±0,27
	3 міс.	1,94±0,22	2,35±0,22	1,96±0,09	2,49±0,08	1,79±0,16	1,89±0,18
	6 міс.	2,23±0,05	2,38±0,08	2,43±0,05	2,51±0,07	1,85±0,11	1,91±0,11
	1 рік	2,38±0,07	2,42±0,07	2,51±0,06	2,67±0,06	1,93±0,06	1,94±0,13
API, %	до лікув.	92,42±0,6		94,31±0,6		83,44±0,62	
	1 міс.	45,17±2,28	66,37±2,16	48,23±2,08	75,27±2,18	44,13±2,27	47,23±1,38
	3 міс.	54,19±2,28	76,29±2,23	59,21±1,38	76,32±2,19	48,22±1,47	58,13±1,35
	6 міс.	65,21±1,43	88,57±2,11	66,28±3,21	83,44±0,62	56,73±2,29	67,51±2,48
	1 рік	85,39±2,46	91,17±2,27	88,39±2,46	93,29±2,31	69,73±2,02	77,26±2,51
РМА, %	до лікув.	33,41±0,72		43,73±0,91		26,82±0,71	
	1 міс.	16,21±2,13	23,99±1,74	28,05±1,07	36,41±0,31	12,21±1,19	15,15±1,29
	3 міс.	26,32±2,22	29,91±2,16 <sup>a</sup>	34,11±1,52	38,42±1,37	17,26±2,09	22,11±1,12
	6 міс.	28,52±3,12	31,91±2,13	37,11±2,12	39,92±1,16	21,36±2,16	25,14±0,19
	1 рік	26,32±2,22,2	32,43±2,24 <sup>a</sup>	41,63±1,99	42,42±1,32	26,26±1,09	25,11±2,32
індекс Фукса, бали	до лікув.	0,92±0,02		0,91±0,04		0,93±0,03	
	1 міс.	0,92±0,02	0,92±0,02	0,91±0,04	0,91±0,04	0,93±0,02	0,93±0,02
	3 міс.	0,92±0,02	0,92±0,06	0,90±0,09	0,87±0,03	0,92±0,78	0,93±0,11
	6 міс.	0,90±0,04	0,86±0,02	0,88±0,10	0,82±0,07	0,92±0,21	0,92±0,22
	1 рік	0,89±0,02	0,82±0,02	0,86±0,09	0,81±0,06	0,91±0,08	0,90±0,06

Результати індексної оцінки пародонта в процесі моніторингу через 1, 3, 6 місяців та 1 рік наведені у таблиці 4.2.

Узагальнення результатів лікування хворих на ГП із НГБЦ обох клініко-імунологічних форм із застосуванням запропонованого медикаментозного комплексу в цілому засвідчує більш високу ефективність у досягненні результату, ніж традиційне місцеве лікування ГП початкового-I ступеню. Звертає увагу виражена динаміка показників запалення, гігієни, кровоточивості впродовж термінів спостереження. Так, максимально виражені позитивні зміни відмічені через 1 місяць після завершення лікування. В групі ГП+НГБЦ IgE+(O) рівень гігієни за ОНІ-S поліпшився на 20%, але вже через 6 міс ця різниця склала лише 7,9%, а через рік – 1,7% ( $p \leq 0,05$ ). В групі ГП+НГБЦ IgE+(K), де використовували лише місцеве лікування ГП, рівень гігієни вже через 3 місяці і тим більше через 6 міс відновився до вихідного -  $2,38 \pm 0,08$  та  $2,42 \pm 0,07$  балів проти  $2,42 \pm 0,05$  ( $p \geq 0,05$ ).

Така ж тенденція зберігається в цій групі щодо інших оціночних показників пародонта. Достовірно покращені відносно вихідного рівня індикативні показники утримуються впродовж року, але вже на 6 місяців спостереження помітно погіршення як процесів запалення, так і гігієнічного стану, хоча через 1 рік їх значення ще достовірно розбіжні із вихідним рівнем.

Рівень інтердентальної гігієни за індексом API, який значною мірою залежить не тільки від дотримання пацієнтами гігієнічних навичок, а, у першу чергу, від інтенсивності запальних процесів у пародонті, кровоточивості ясен, продемонстрував, що стійке достовірне зниження значень – максимально через 1 місяць, тобто практично по завершенні медикаментозного лікування – 51,1% та через 3 місяці – 41,4% відносно вихідного рівня ( $p \leq 0,05$ ).

Щодо показника РМА, від стабільно достовірно знизився впродовж усього терміну спостереження - від 51,8% через 1 місяць до 21,22% через 1 рік, на такий рівень РМА вийшов вже на 3 місяць спостереження, що означає відносну стабілізацію патологічного процесу в пародонті.

З одного боку, цей факт є позитивним, адже мета лікування ГП, як визначає сучасна терапевтична парадигма при ГП – стабілізація перебігу,

насамперед. Однак, з іншого боку, ми вважаємо цей факт підставою для призначення повторних курсів медикаментозного комплексу лікування (кораргін+трилумін+вітамін D3) через 3 місяці, що дозволить надійно стабілізувати патогенетичний механізм розвитку ГП в асоціації з НГБЦ, з урахуванням стійкості станів НГ до терапевтичної корекції.

Аналогічна тенденція відмічена в групі хворих на ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної форми. При застосуванні медикаментозного комплексу в групі ГП+НГБЦ IgE- (O) рівень гігієни через 6 місяців та 1 рік достовірно різняться від вихідного – на 9,7% та 6,7% ( $p \leq 0,05$ ) в сторону покращення гігієнічної ситуації, а результат лише місцевої терапії ще через 6 місяців засвідчує статично достовірну різницю показників. Отже, максимально наближеними до ефекту, отриманого через 1 місяць після комплексного лікування демонструють дані моніторингу, проведеного через 3 місяці, коли усі індикативні показники утримуються на стабільному відносно благополучному рівні.

В групі хворих на ГП без НГ призначення лише одного вітаміну D3 на фоні місцевої терапії призвело до суттєвого поліпшення результатів впродовж перших 3-х місяців по всіх показниках, за рахунок, на нашу думку, окрім стандартного лікування, ще й його відомих полівалентних властивостей: покращення рівня гігієни порожнини рота за ОНІ-S, в порівнянні з вихідними даними, на 13% через 1 місяць та на 7,3% ( $p \leq 0,05$ ), API – на 47% та 42,2% ( $p \leq 0,05$ ), РМА – на 54,5% та 35,6% ( $p \leq 0,05$ ). Однак, більшість показників через 6 місяців та 1 рік статистично не відрізнялися від вихідних даних (див. таблицю 4.2.).

Лише традиційна місцева терапія ГП у хворих без НГ показала статистично достовірну ефективність через 1 місяць контролю по всіх оціночних показниках, однак вже через 3 місяці і далі статистично достовірної розбіжності із вихідними, до лікування, даними не зареєстровано.

З урахуванням того, що дослідження проведені в групах хворих на ГП початкового-I ступеню динаміка показників ступеню резорбції альвеолярного відростка за індексом Фукса не були демонстративними для оцінки ефективності лікування. Розбіжності значення ІФ в групах упродовж періоду

спостереження не є статично значущими. Однак, ми вважаємо за важливий показник той факт, що впродовж 6 місяців – 1 року не було відмічено прогресування патологічного дистрофічно-запального процесу в пародонті із поглибленням деструктивних процесів в кістковій складовій пародонтального комплексу.

Враховуючи це, ми, для верифікації ефективності лікування стосовно стабілізації деструктивних процесів у альвеолярній кістці хворих на ГП поч..-I ступеню тяжкості, додатково провели клініко-лабораторні та рентгенологічні обстеження щодо цифрової ідентифікації ступеню деструктивних змін та їх кількісної оцінки в динаміці. В якості рентгенологічної оцінки проведеного лікування виконано аналіз КоКТ до лікування та через 3 місяці після проведеного лікування. Аналіз висоти, ширини та об'єму пародонтальних кишень був можливий лише у пацієнтів із превалюванням I ступеня ГП.

Аналіз проводили з використанням методу 3-D візуалізації за допомогою програмного забезпечення D2P (США). Для створення 3D об'єкту було проведено сегментацію зображення, його аналіз в трьох площинах, а саме: аксіальній, фронтальній та сагітальній. Аксіальний зріз використовувався для визначення ширини пародонтальних кишень, а фронтальний та сагітальний зрізи було використано для оцінки висоти пародонтальних кишень (рис.1). Сегментація зображення проводилася послідовно, в ручному режимі, при показниках 662-1988 HU. Оцінка об'єму створеного 3D об'єму проводилася автоматично. Для оцінки вищевказаних показників визначали середнє статистичне значення (р.2).

Так, середнє значення глибини пародонтальних кишень у пацієнтів в групі ГП+НГБЦIgE+ до проведеного лікування становив  $1,789 \pm 0,184$  мм, у пацієнтів групи ГП+НГБЦIgE-  $1,801 \pm 0,179$  мм ( $p > 0,05$ ), а в групі контролю ГП без НГБЦ -  $1,486 \pm 0,270$  мм ( $p < 0,05$ ), тобто достовірно менше за групи з НГБЦ.

На фоні проведено лікування через 3 місяці відмічалася зменшення глибини пародонтальних кишень у пацієнтів обох груп з НГБЦ, які отримували комплексне лікування за визначеною нами схемою. Результати наведено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3. – Динаміка змін параметрів пародонтальних кишень хворих на ГП, асоційованого з НГБЦ, у моніторингу ефективності лікування за результатами аналізу цифрової ідентифікації методом 3-D візуалізації.

Групи	Термін моніторингу	ГП+НГБЦ IgE+ (О) n=11	ГП+НГБЦ IgE+(К) n=11	ГП+НГБЦ IgE- (О) n=15	ГП+НГБЦ IgE- (К) n=15	ГП (О) n=15	ГП (К) n=15
Середня глибина пародонтальної кишені (мм)	до лікув.	1,789±0,184		1,801±0,179		1,486±0,270	
	3 міс.	1,661±0,276*	1,782±0,241**	1,652±0,127*	1,796±0,171**	1,478±0,132**	1,482±0,129**
Середня ширина пародонтальної кишені (мм)	до лікув.	0,854±0,141		0,788±0,128		0,822±0,196	
	3 міс.	0,702±0,132*	0,802±0,101*	0,602±0,102*	0,774±0,111**	0,792±0,178**	0,796±0,158**
Середній об'єм пародонтальної кишені (мм <sup>3</sup> )	до лікув.	6,063±0,104		6,904±0,167		5,886 ± 0,149	
	3 міс.	4,394±0,198*	5,670 ±0,145**	4,094±0,186*	5,953 ± 0,108**	5,565 ±0,171**	5,598 ±0,158**

Примітка: рівень достовірності відносно значення показника до лікування: \* -p<0,05; \*\* - p>0,05.

Аналіз даних таблиці свідчить, що статистично достовірні результати лікування, за даними методу 3D-візуалізації, через 3 місяці спостереження виявлено у хворих, які отримували лікування за запропонованою нами схемою із використанням препаратів патогенетично спрямованої дії.

У кількісному вимірі динаміка середніх параметрів пародонтальних кишень виглядає наступним чином. В групі ГП+НГБЦ IgE+ (О) середня глибина ПК після лікування зменшилася на 7,2%, а в контрольній до неї групі – на 0,4%, тобто результат не є достовірним. Аналогічна картина і в групі ГП+НГБЦ IgE-: після лікування за комплексною схемою середня глибина ПК зменшилася на 8,3%, в контрольній до неї групі – на 0,3% ( $p>0,05$ ). В групі ГП без НГ включення вітаміну D<sub>3</sub> до лікування ГП за стандартною схемою не призвело до достовірних результатів ефективності за параметром середньої глибини ПК, рівно як і без вітаміну D<sub>3</sub>.

Зміни середньої глибини ПК внаслідок проведеного лікування в групі ГП+НГБЦ IgE+ було статистично достовірним: в підгрупі (О) – зменшення на 17,8%, а в підгрупі (К) – на 6,1%. В групі ГП+НГБЦ IgE- у підгрупі (О) зменшення ширини ПК через 3 місяці після лікування на 23,6%, у підгрупі (К) – на 1,8%. У хворих контрольної групи ГП без НГ – відповідно на 3,6% та 3,2% ( $p>0,05$ ).

Динаміка середнього об'єму ПК достовірно свідчила про зменшення тільки у хворих на ГП із НГБЦ, які проходили лікування за комплексною схемою – відповідно на 36,4% та 32,5% ( $p<0,05$ ).

Отже, за даними моніторингу ефективності лікування за клініко-індикативними показниками було виявлено, що достовірно позитивні результати утримуються упродовж трьох місяців, що дає підстави для визначення раціонального терміну диспансерного спостереження хворих на ГП, що асоційовані з НГ, а саме 1 раз на три місяці.



#### **4.2.2. Оцінка ефективності медикаментозної корекції імунологічних та метаболічних порушень у хворих на ГП із непереносимістю глютену**

У ході дослідження, на його попередніх етапах, було виявлено достовірні порушення жирнокислотного спектру сироватки крові та ротової рідини із підвищенням рівня ЛПНЩ на фоні падіння вмісту ЛПВЩ, дисбаланс системи антиоксидантного захисту та ендотеліальна дисфункція, які супроводжуються суттєвим зростанням рівня прозапальних цитокінів (IL-1a, TNF-a, IL-6) та зниженням рівня протизапального цитокіну IL -10 в периферійній крові при ГП, асоційованим з НГ. Такі зміни гомеостазу призводять до активації запального процесу в пародонті, який розвивається на тлі НГ. Депонування в тканинах переважно окиснено модифікованих ліпідів зумовлює до інтенсифікації оксидативного стресу. Інтенсивний ОС, тобто агресія активних форм кисню (АФК) щодо циркулюючих ліпопротеїнів низької щільності, збільшує їх ліпотоксичні властивості, що призводить до істотного збільшення їх атерогенності на тлі відносної та абсолютної недостатності антиатерогенних фракцій (ліпопротеїнів високої щільності). Отже ключовими факторами розвитку ГП у хворих із різними формами НГ можна вважати дезінтеграцію системи антирадикального захисту. Таким чином, ефективність медикаментозної корекції таких розладів у комплексному лікуванні ГП, асоційованого з НГ шляхом включення препаратів патогенетично спрямованої дії (кораргін+вітамін D3+трилумін) можна оцінювати за динамікою змін саме параметрів інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу, а також ендотеліальної дисфункції. Окрім того, логічним є співставлення біохімічних показників із результатами клінічної оцінки ефективності лікування та динамікою експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 13 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині, адже імуномодуючі властивості трилуміну та вітаміну D3 сприяють підвищенню неспецифічної резистентності організму і місцевих факторів імунного захисту ротової порожнини, зокрема.

Інтегральні показники динаміки біохімічних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу і ендотеліальної дисфункції наведені у таблиці 4.4.

Аналіз результатів біохімічного моніторингу в цілому засвідчив, що застосування запропонованої схеми медикаментозної корекції виявлених в ході дослідження метаболічних порушень у хворих на ГП із НГБЦ показало достатньо високу ефективність. Через місяць спостерігаються достовірні зміни усіх показників в сторону нормалізації. Однак, вже на 3 - 6 місяцях спостереження компенсаторні можливості організму в цілому та тканин пародонта нівелюються. Так, дослідження прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу дозволило виявити деякі особливості перебігу процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту. Через місяць після проведеного лікування відзначали достовірне, порівняно зі значеннями до лікування, зменшення концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів: МДА до  $2,24 \pm 0,05$  мкмоль/л в групі ГП+О<sub>1</sub>О та  $3,37 \pm 0,04$  мкмоль/л в порівнянні з показниками до лікування -  $3,92 \pm 0,07$  мкмоль/л та  $4,35 \pm 0,06$  мкмоль/л в групі ГП+НГБЦ IgE-незалежної форми при контрольному значенні  $2,51 \pm 0,05$  мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ). Слід відмітити, що призначене лікування призвело до тривалої стабілізації ліпідного спектру крові (3 місяці), на відміну від показників груп порівняння, де через вже місяць після початку лікування показники ліпідного спектру крові практично не відрізнялися від вихідних параметрів ( $p \geq 0,05$ ).

Під впливом лікування із застосуванням медикаментозного комплексу спостерігалось вірогідне зниження підвищеної активності глутатіон-зв'язаних ферментів – ГТ та ГП у хворих із груп з медикаментозною корекцією.

Максимальний вплив на активність ГТ спостерігався в групі ГП+НГБЦ IgE- (O)6 через 1 та 3 місяці після лікування: зниження на 18,4% та 10,0% відповідно ( $p \leq 0,05$ ).

В групі ГП+НГБЦ IgE- (O) спостерігалася така ж тенденція, при цьому показники ГТ знизилися через 1 місяць на 25,1%, а через 3 місяці 3,0% відсотків, що можна вважати недостовірним ( $p \geq 0,05$ ).

Таблиця 4.4. Інтегральні показники динаміки біохімічних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, експресії антимікробних пептидів? ендогенної інтоксикації та вибіркового імунних маркерів у моніторингу результатів лікування ГП, асоційованого з НГБЦ

Групи	Термін моніторингу	ГП+НГБЦ IgE+ (O) n=11	ГП+НГБЦ IgE+(K) n=11	ГП+НГБЦ IgE- (O) n=15	ГП+НГБЦ IgE- (K) n=15	ГП (O) n=15	ГП (K) n=15
МДА у плазмі, мкмоль/л	до лікув.	3,92±0,07		4,35±0,06		2,67±0,06	
	1 міс	2,24±0,05	3,86±0,06*	3,37±0,04	4,36±0,01*	2,52±0,07	2,57±0,02
	3 міс.	3,31±0,01	3,57±0,10	4,46±0,02	4,41±0,12*	2,66±0,03*	2,66±0,01*
	6 міс.	3,89±0,04*	4,12±0,06	4,66±0,08	4,72±0,08	2,67±0,11*	2,67±0,03*
	1 рік	3,98±0,11*	4,02±0,04	4,69±0,03	5,21±0,06	2,68±0,04*	2,69±0,02*
ІПЗ, Е220/мл крові 2,60±0,05	до лікув.	6,23±0,05		7,58±0,12		4,22±0,05	
	1 міс	3,13 ± 0,07	6,22 ± 0,03*	3,57 ± 0,19	7,18 ± 0,11	2,52±0,07	4,12±0,07*
	3 міс.	4,27± 0,01	6,24 ± 0,01*	4,18 ± 0,21	7,32 ± 0,21	3,32±0,02	4,14±0,03*
	6 міс.	5,22 ± 0,04	6,26 ± 0,05*	6,24 ± 0,17	7,31 ± 0,24*	4,03±0,08	4,19±0,04
	1 рік	6,12 ± 0,05	6,31 ± 0,02	7,46 ± 0,12*	7,67 ± 0,19*	4,24±0,05*	4,28±0,05*
ГТ, нмоль/ (хв · 1 гНв 116,83±1,58	до лікув.	162,25±4,37		164,23±4,11		137,04±2,24	
	1 міс	132,25±4,18	161,25±4,17*	139,13±4,23	161,03±4,22*	128,04±1,74	137,12±2,31*
	3 міс.	146,25±3,27	162,31±3,97*	159,23±4,26*	164,62±3,89*	131,02±2,14	138,04±2,32*
	6 міс.	159,25±4,25*	167,22±4,32*	162,24±4,04*	166,28±4,52*	138,01±2,43*	138,14±1,97*
	1 рік	166,35±4,51*	167,31±4,17*	167,21±4,31*	167,25±4,33*	138,11±2,36*	138,95±2,20*
СОД, од. акт./ (хв · 1 г Нв) 3,52±0,03	до лікув.	1,89 ±0,04		1,72 ±0,03		2,51±0,09	
	1 міс	3,19 ±0,06	1,78 ±0,08	2,93 ±0,06	1,68 ±0,04*	3,11±0,07	2,54±0,04
	3 міс.	2,59 ±0,07	1,82 ±0,06*	2,02 ±0,03	1,72 ±0,09*	2,91±0,05	2,49±0,08*
	6 міс.	1,99 ±0,03*	1,82 ±0,09*	1,79 ±0,06*	1,73 ±0,01*	2,63±0,05	2,48±0,09*
	1 рік	1,61 ±0,08	1,79 ±0,08*	1,69 ±0,05*	1,68 ±0,03*	2,59±0,04	2,48±0,08*

Продовження таблиці 4.4.

Групи	Термін моніторингу	ГП+НГБЦ IgE+ (O) n=11	ГП+НГБЦ IgE+(K) n=11	ГП+НГБЦ IgE- (O) n=15	ГП+НГБЦ IgE- (K) n=15	ГП (O) n=15	ГП (K) n=15
NO, мкмоль/л 15,32±1,25	до лікув.	30,49±1,31		40,51±1,17		21,12±1,23	
	1 міс	20,31±1,34	27,11±1,42	23,21±1,66	32,53±2,11	16,11±2,21	16,02±1,24
	3 міс.	24,29±1,44	28,14±1,48*	36,24±2,13	39,29±2,43*	17,12±2,23	18,21±1,29
	6 міс.	27,54±2,21	29,43±1,87*	37,52±2,19*	39,22±1,14*	19,32±2,12*	19,12±1,36*
	1 рік	29,28±2,45*	30,14±1,97*	38,22±1,45*	39,65±2,87*	21,14±0,98*	20,22±3,21*
ЕТ-1, пмоль/л	до лікув.	11,25±0,46		18,83±0,56		8,07±0,78	
	1 міс	9,25±0,54	10,25±0,65	13,71±0,16	13,43±0,28	5,42±0,32	7,07±0,11
	3 міс.	9,67±0,48	10,34±0,42	14,13±0,29	16,81±0,79	6,08±0,62	7,00±0,27
	6 міс.	10,34±0,38*	11,25±0,46*	17,23±0,16*	18,84±0,21*	7,45±0,53*	7,29±0,86
	1 рік	11,04±0,49*	11,65±0,71*	18,43±0,28*	19,13±0,43*	8,22±0,12*	8,38±0,92*
КДЕ, 10 <sup>4</sup> /л	до лікув.	3,87 ±0,12		5,80 ± 0,12		3,24±0,03	
	1 міс	2,07±0,20	2,35±0,24	4,11 ± 0,51	4,47 ±0,82	2,87±0,37	2,04±0,26
	3 міс.	3,17 ±0,32	3,48 ±0,24	4,29 ± 0,42	5,32 ± 0,19	3,02±0,11	2,24±0,33
	6 міс.	3,56 ±0,21*	3,76 ±0,28*	5,76 ± 0,26*	5,88 ± 0,53*	3,29±0,47*	3,57±0,73*
	1 рік	3,92 ±0,34*	3,98 ±0,26*	5,83± 0,22*	5,93 ± 0,25*	3,56±0,13	4,21±0,25
LL-37, нг/мл	до лікув.	0,66±0,19		0,55±0,18		0,81±0,08	
	1 міс	0,84±0,01	0,74±0,25	0,79±0,28	0,58±0,16	0,86±0,13	0,83±0,11
	3 міс.	0,77±0,22	0,69±0,21*	0,67±0,33	0,57±0,20*	0,83±0,08	0,82±0,21
	6 міс.	0,70±0,33	0,67±0,13*	0,58±0,43	0,56±0,28*	0,82±0,08	0,80±0,09*
	1 рік	0,63±0,14*	0,66±0,72*	0,54±0,11*	0,54±0,17*	0,80±0,11*	0,79±0,03*

Продовження таблиці 4.4.

Групи	Термін моніторингу	ГП+НГБЦ IgE+ (O) n=11	ГП+НГБЦ IgE+(K) n=11	ГП+НГБЦ IgE- (O) n=15	ГП+НГБЦ IgE- (K) n=15	ГП (O) n=15	ГП (K) n=15
HNP 1-3, нг/мл 7,31±0,18	до лікув.	5,87±0,91		4,68±0,28		6,14±1,01	
	1 міс	6,97±0,22	6,17±0,64	6,78±0,24	4,98±0,69*	6,98±1,11	6,15±1,22*
	3 міс.	6,37±0,39	5,00±0,28	5,99±0,83	4,45±0,83*	6,74±1,22	6,01±1,13
	6 міс.	5,86±0,62*	5,49±0,98	4,39±0,49*	4,32±0,53*	6,32±0,95	5,99±1,22
	1 рік	5,86±0,94*	5,37±0,92	4,48±0,28*	4,23±0,82	6,12±1,47	5,12±1,14
СМП, опт.од	до лікув.	333,61±45,85		356,48±67,52		356,48±67,52	
	1 міс	298,31±43,25	322,62±42,31*	298,28±53,12	321,49±21,34	316,18±29,32	354,37±66,23*
	3 міс.	326,69±45,93*	324,41±43,22*	339,18±21,12*	326,48±67,52	348,48±11,91*	356,18±35,42*
	6 міс.	333,79±44,28*	335,29±38,86*	331,35±23,29*	342,48±39,12*	356,48±61,33*	362,39±62,08*
	1 рік	334,62±48,15*	340,32±42,89*	338,48±29,52*	360,24±67,52*	369,28±59,42*	368,19±67,52*
IL-10 пг/ мл	до лікув.	10,14±1,23		8,39±2,86		13,27±3,12	
	1 міс	19,23±1,24	12,54±1,21	36,26±2,32	12,11±2,21	19,29±1,12	13,22±1,32
	3 міс.	17,22±1,11	11,24±1,14	24,11±1,29	12,18±2,11	21,22±1,33	12,12±1,16
	6 міс.	14,21±1,67	11,64±1,09	11,24±2,01	10,76±1,54	15,91±3,18	11,23±1,13
	1 рік	11,24±1,02	10,21±1,13	9,12±1,37	8,21±1,36	13,65±1,02	12,69±1,71
sIgA, г/л	до лікув.	10,14±1,23		8,39±2,86		13,27±3,12	
	1 міс	15,17±1,22	11,29±1,28	16,23±1,16	10,19±1,56	17,32±1,22	13,44±1,12
	3 міс.	15,03±1,11	11,46±1,31	16,12±1,93	11,43±1,51	16,23±2,11	13,13±2,11
	6 міс.	13,92±0,22	10,19±1,53	14,21±1,54	11,24±1,11	14,21±1,18	14,01±1,38
	1 рік	11,07±1,29	10,24±1,98	10,11±1,25	9,42±1,71	13,29±1,14	13,26±1,19

Промітка: \* -  $p \geq 0,05$  порівняно з показником до лікування в групі.

Після проведеного лікування активність СОД у хворих обох груп призначення медикаментозного комплексу спостереження вірогідно зросла, що найкраще спостерігалось через 1 місяць після лікування, проте результати в групі ГП+НГБЦ IgE+ (O) були вірогідно вищими –  $3,19 \pm 0,06$  од.акт., що на 68,7% вище за вихідний рівень у цій групі. Через 3 місяці – вже 37,0% ( $p \geq 0,05$ ). В групі ГП+НГБЦ IgE- (O) через 1 місяць рівень СОД становив  $2,93 \pm 0,06$  од.акт., тобто вище за вихідний на 70,3% ( $p \geq 0,05$ ). Та через 3 місяці ця різниця вже становила 17,4% ( $p \geq 0,05$ ).

Виявлено, що застосування медикаментозного комплексу у хворих на ГП із НГБЦ зменшує напруження нітрозитивного стресу (НС), що підтверджується падінням вмісту NO через 1 місяць на 33,4% у хворих групи ГП+O<sub>I</sub>O та на 42,7% в групі ГП+O<sub>II</sub>O ( $p \leq 0,05$ ). Через 3 місяці динаміка показника стає менш виразною – 20,33% в групі ГП+O<sub>I</sub>O та 10,5% в групі ГП+O<sub>II</sub>O ( $p \leq 0,05$ ). Через 6 місяців показники повертаються на рівень до лікування (див. таблицю 4.4.).

Нами було показано, що гіперпродукція NO ендотелієм та лімфоцитами разом з прогресуючим ушкодженням ендотелію (зростання КДЕ), гіперпродукцією ET-1 призводило до значної ендотеліальної дисфункції, отже важливо відмітити позитивний вплив обраного нами медикаментозного комплексу для патогенетично спрямованого впливу на ці процеси. Через місяць після лікування рівень ET-1 в крові хворих на ГП із НГБЦ IgE-залежної форми знизився на 17,8%, при при НГБЦ IgE-незалежної форми – на 27,2%. Однак через 3 місяці – на 14,0% та 24,9% по відношенню до вихідного, до лікування рівня. Через 6 місяців та через 1 рік рівень показника ET-1 практично не відрізнявся від вихідного ( $p \geq 0,05$ ). Аналогічна динаміка під впливом медикаментозного комплексу і іншого показника епітеліальної дисфункції – КЕД.

Цілком очікуваним, на наш погляд є те, що окрім властивостей безпосереднього впливу на процеси ПОЛ та антиоксидантного захисту, нейтралізації продукції NO та безпосереднього чи опосередкованого впливу на стан ендотелію, комплексне застосування запропонованої схеми лікування має призвести до нівелювання процесів ендогенної інтоксикації організму хворих з

непереносимістю глютену. Це ефект ми засвідчили при контролі ефективності лікування за рівнем СМП у ротовій рідині. Зокрема, через 1 місяць після лікування зазначеним комплексом у хворих групи ГП+НГБЦ IgE+(O) визначено падіння рівня ендогенної інтоксикації на 10,6%, але через 3 місяці цей рівень практично відновився до вихідного – з  $333,61 \pm 45,85$  опт.од. до  $326,69 \pm 45,93$  опт.од. ( $p \geq 0,05$ ). У хворих групи ГП+НГБЦ IgE-(O) зниження ендогенної інтоксикації за СМП було більш виразним через 1 місяць на 16,3%, а через 3 місяці – лише на 4,9%, практично не відрізняється від вихідного рівня до лікування. Хоча зміни у рівні ендогенної інтоксикації відбулися за місяць від завершення лікування, але в цілому ці пацієнти залишаються в групі ризику щодо розвитку ускладнень та потребують подальшого комплексного патогенетично спрямованого лікування.

Цікавим, на наш погляд, критерієм ефективності лікування у досліджуваних хворих виявився показник рівня експресії антимікробних пептидів в ротовій рідині. В групі ГП+НГБЦ IgE+(O) рівень LL-37 (кателіцидинів) через 1 місяць зріс із  $0,66 \pm 0,19$  нг/мл до лікування до  $0,84 \pm 0,01$  нг/мл, тобто на 27,3% , але через 3 місяці – спустився до  $0,77 \pm 0,22$  нг/мл, що на 16,7% менше за вихідний показник. Через 6 місяців рівень експресії LL-37 становив  $0,70 \pm 0,33$  нг/мл, тобто на 6% менше за вихідний рівень, отже практично не достовірно. Експресія HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) групі ГП+НГБЦ IgE+(O) під впливом комплексного лікування підвищився на 18,7%, але через 3 місяці відновився до вихідного. В групі ГП+НГБЦ IgE-(O) динаміка показника експресії HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) була більш значущою: через 1 місяць її рівень зріс на 44,9%, через 3 місяці – знизився але на 28% був вищим за вихідний показник, а через 6 місяців впав до рівня, нижче вихідного -  $4,39 \pm 0,49$  нг/мл та  $4,48 \pm 0,28$  нг/мл проти  $4,68 \pm 0,28$  нг/мл ( $p \geq 0,05$ ).

Важливо відмітити, що використання одного препарату вітаміну D3 в групі хворих із ГП початкового – I ступеню хронічного перебігу без НГБЦ в якості додаткового пародонтопротекторного впливу під час лікування впродовж місяця показало позитивну динаміку за більшістю обраних нами критеріях для моніторингу ефективності лікування, позитивні зсуви щодо

нормалізації показників утримувалися переважно впродовж 1 місяця, але згодом, вже з 3 місяця і далі поверталися до вихідного рівня, до лікування.

### *Резюме до розділу*

Підсумовуючи аналіз ефективності лікування хворих на ГП із НГБЦ IgE-залежної та IgE-незалежної форм можна стверджувати, що включення запропонованого комплексу препаратів кораргін+трилумін+вітамін D3 за визначеною нами схемою упродовж 1 місяця призводить до статистично значущого покращення показників антиоксидантного захисту та сприяє нормалізації процесів ПОЛ, окиснювальної модифікації білків, зменшує напруження нітрозитивного стресу, гальмує продукцію NO та його метаболітів, нівелює механізми ендотеліальної дисфункції та її впливу – явища ендогенної інтоксикації із накопиченням СМП, призводить до відновлення експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині.

Аналіз клінічних показників стану пародонта у моніторингу після проведеного комплексного лікування засвідчив стабілізацію патологічного процесу у пародонті в групах, де використовували комплекс препаратів кораргін+трилумін+вітамін D3 - впродовж одного року спостереження, при цьому не було зареєстровано загострення патологічного процесу у пародонті та не було відмічено прогресування патологічного дистрофічно-запального процесу в пародонті із поглибленням деструктивних процесів в кістковій складовій пародонтального комплексу.

Статистично значуще відновлення до вихідного рівня до початку лікування практично усіх біохімічних показників моніторингу ефективності лікування з 3-го місяця спостереження дає підстави для формування алгоритму диспансерного спостереження хворих віком 19-35 років на ГП початкового-I ступеню, асоційованого з непереносимістю глютену без ціліакії із призначенням підтримуючого курсу лікування, поряд із стандартним протоколом стоматологічного забезпечення хворого на ГП, у вигляді застосування диференційованих за імунологічною формою НГБЦ схем медикаментозної корекції, а саме:



- пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-залежної форми: кораргін – по 1 табл. 2 рази на добу до прийому їжі протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 2000 МО на добу протягом 2 місяців.

- пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-незалежної форми: кораргін – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 4000 МО на добу протягом 2 місяців.

- диспансерне спостереження хворих на ГП, асоційований з НГБЦ із частотою спостереження кожні 3 місяці.

***Матеріали розділу опубліковані:***

1. *Kustro T.* Clinicoradiologic aspects of periodontal diseases in patients with gluten-related disorders/ Antonenko M., Gubska O.// Balneo Research Journal. 2020. 11(2):141-144. [DOI http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329](http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329)

2. *Kustro T.*, Evaluation of antimicrobial-peptide expression in patients with generalised periodontitis associated with gluten intolerance // Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft 2021. №22 – 34-37.

[DOI https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-34-37](https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-34-37)

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Захворювання пародонта є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань світу. Згідно даних GBD (Global burden of disease) в період з 1990 по 2010 рік поширеність даного захворювання зросла з 11.2 % до 57.3%. Відомо, що захворювання пародонта є мультифакторним, в етіології та патогенезі якого відіграють роль імунологічні, біохімічні, структурні та інші патологічні зміни. Ряд авторів пов'язують ураження пародонта з різноманітними хронічними захворюваннями, серед яких особлива увага приділяється хворобам шлунково-кишкового тракту, опорно-рухової, ендокринної, серцево-судинної системи тощо. Проблема взаємозв'язку патологічних процесів, що розвиваються в різних системах організму, є однією з актуальних у сьогоденні.

З кожним роком відмічається збільшення поширеності розладів, пов'язаних з непереносимістю глютену. Згідно із сучасною номенклатурою, розглядають наступні форми захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену: аутоімунні захворювання (целиакія, глютеніксія, герпетиформний дерматит), алергічні (харчова або респіраторна алергія) та неаутоімунна неалергічна непереносимість глютену.

Целиакія (глютеніксія) – це аутоімунне захворювання, що вражає тонкий кишечник генетично схильних осіб внаслідок споживання протеїну злакових – глютену. За даними аналізу результатів мультицентрових статистичних досліджень, проведених на території Європи, целиакію діагностовано в 1% населення, з деякою відмінністю в різних країнах, що свідчить про глобалізацію захворювання та велике соціальне значення даної патології. З кожним роком відмічається стрімкий ріст поширеності даного захворювання. Целиакія є мультифакторним захворюванням, в розвитку якого значну роль відіграють як генетичні, так і екзогенні чинники. В деяких випадках діагностика целиакії є складною, оскільки найбільшою мірою пов'язана з атипичним перебігом захворювання або переважанням екстраінтестинальної симптоматики.

Нерідко в пацієнтів з даним захворюванням можна виявити патологічні зміни і в порожнині рота. Найчастіше увага дослідників щодо проявів целиакії в порожнині рота зосереджена на ураженнях твердих тканин зубів та слизової оболонки. Проте сучасні джерела наукової літератури майже не висвітлюють взаємозв'язок уражень пародонта та захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену (НГ).

Таким чином, дослідження уражень пародонта на тлі глютенкової непереносимості є важливим питанням, що має соціальне значення, адже співіснування даних патологій зумовлюють взаємне обтяження та потребують детального вивчення особливостей клінічний проявів, удосконалення методів лікування та розробки персоналізованих методів профілактики, що робить тему дисертаційної роботи актуальною.

Робота присвячена підвищенню ефективності комплексного диференційованого персоналізованого лікування хворих із генералізованими захворюваннями пародонта, зокрема, генералізованим пародонтитом (ГП), асоційованим з непереносимістю глютену. Гострота проблеми коморбідної патології визначається широким спектром клінічних проявів та важкістю наслідків соматичних та стоматологічних захворювань, несвоєчасна діагностика та корекція яких призводять до того, що наслідками первинних функціональних зрушень у системі забезпечення метаболічного та імунного гомеостазу стають стійкі органічні зміни у пародонті з подальшою втратою або погіршенням функціональних та структурних елементів пародонтального комплексу, насамперед в осіб молодого віку.

Відкритими для дослідження залишаються питання щодо визначення предикторів розвитку ГЗП при непереносимості глютену, конкретизація ступеню кореляції між ланцюгом патологічних змін у пародонті, тяжкістю їх проявів у залежності від типу захворювання.

Мета роботи - підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих з непереносимістю глютену шляхом патогенетичного обґрунтування методів персоніфікованої фармакологічної

корекції виявлених змін білкового, ліпідного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та імунної реактивності.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-нозологічну структуру, поширеність та особливості перебігу захворювань пародонта у хворих на непереносимість глютену з урахуванням їх клінічних форм.
2. Дослідити загально-клінічні та медико-соціальні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену.
3. Провести ситуаційний аналіз порушень ліпідного, вуглеводного обміну, інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу, маркерів ендотеліальної дисфункції, рівня забезпеченості організму вітаміном D3 та змін системного і місцевого імунітету у хворих на ГП із непереносимістю глютену з урахуванням особливостей ураження пародонта та клінічних форм непереносимості глютену.
4. Дослідити спектр пародонтопатогенної мікрофлори ротової порожнини, ступінь ідентифікації *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки, рівень експресії антимікробних пептидів, прозапальних цитокінів у ротовій рідині хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену.
5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо лікування та профілактики ГП, асоційованого з непереносимістю глютену з урахуванням виявлених системних метаболічних та імунологічних змін.
6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально–профілактичних заходів із використанням препаратів патогенетично спрямованої дії, розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

Враховуючи мету та обсяг запланованих завдань, було використано наступні методи дослідження: клінічні, інструментальні (рентгенологічні), лабораторні (біохімічні, мікробіологічні, імунологічні) та статистичні.

Критерії включення у дослідження:

- добровільна згода на обстеження, лікування та участь у дослідженні;
- вік від 19 до 35 років

- пацієнти з клінічно та лабораторно верифікованим діагнозом целиакія та непереносимість глютену без целиакії;
- наявність генералізованих уражень пародонта.

Критерії виключення:

- пацієнти віком до 18 років та понад 35 років;
- вагітність та період лактації;
- наявність тяжких супутніх соматичних патологій внутрішніх органів та систем
- злоякісні утворення;
- наявність гострих запальних захворювань (ГРЗ, бронхіт, пневмонії тощо), алкогольна або наркотична залежність;
- пацієнти які на момент проведення дослідження або протягом останніх 4-х тижнів до початку дослідження приймали антибактеріальні та протизапальні засоби;
- відмова від участі в дослідженні.

У відповідності до мети та поставлених завдань було створено програму дисертаційного дослідження, яка передбачала виконання послідовних етапів.

На першому етапі роботи на підставі аналізу даних літератури та інтернет-посилань із використанням бібліосемантичного методу, порівняльного та контент-аналізу визначено тенденції щодо сучасної епідеміології непереносимості глютену та генералізованих захворювань пародонта, їх коморбідності та підходи до комплексного лікування; були визначені напрямки дисертаційного дослідження та обґрунтована необхідність його другого етапу, який полягав у виявленні особливостей перебігу основних стоматологічних захворювань та захворювань пародонта, що розвиваються на тлі целиакії та непереносимості глютену без целиакії.

Результати другого етапу дослідження дозволили виокремити клінічні групи хворих та оцінити ступінь тяжкості перебігу захворювань пародонту на тлі різних форм непереносимості глютену.

Третій етап дослідження присвячено вивченню патогенетичних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену з урахуванням клініко-імунологічного типу захворювання за рівнем IgE, змін показників ліпідного, вуглеводного обмінів,

жирнокислотного спектру крові та слини, біологічних маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, якісного складу мікробіому ротової порожнини та мікробної сенсибілізації, експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині. Встановлено закономірності поширеності хвороб пародонта серед осіб молодого віку (19-35 років) з непереносимістю глютену; науково обґрунтовано та розроблено критерії діагностики динамічного контролю та оцінки ефективності надання диференційованої стоматологічної допомоги при захворюваннях пародонта у пацієнтів з різними клініко-імунологічними формами непереносимості глютену; обґрунтовано та розроблено диференційовані алгоритми лікування та профілактики захворювань пародонта, асоційованих з непереносимістю глютену.

На четвертому етапі виконання дисертаційної роботи було оцінено ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів відповідно до обґрунтованої схеми терапії генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену.

З метою визначення особливостей перебігу генералізованого пародонтиту у осіб з глютенасоційованими захворюваннями в рамках проекту «Стоматологічне здоров'я пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями», що проводилося на базі Стоматологічного медичного центру НМУ, було обстежено 126 пацієнтів, які зареєструвалися на акцію обстеження та клінічного моніторингу. Вік пацієнтів був від 19 до 43 років, 76 жінок та 50 чоловіків, тобто 60,3% та 39,7% відповідно.

Аналіз структури генералізованих захворювань пародонта у 126 хворих з глютенасоційованими захворюваннями виявив, що у всіх обстежених діагностовано ГП, у 75 осіб початкового-I ступеню та у решти 51 хворого I-II ступеню тяжкості. Враховуючи основну мету нашого дослідження, спрямовану на удосконалення профілактичного підходу до упередження виникнення ГП та його прогресування ми відібрали пацієнтів з ГП початкового-I ступеню тяжкості, яких виявлося 75 осіб віком віж 19 до 35 років.

До складу першої групи (*група ГП+Ц*) увійшло 23 пацієнти із целиакією,

за статтю – 10 чол. (43,5%) та 13 жін. (56,5%).

До другої групи увійшло 52 пацієнти аналогічного віку та статті, що мали генералізований пародонтит на тлі непереносимості глютену без целиакії (*група ГП+НГБЦ*). За рівнем алергічної реакції на глютен, в результаті визначення рівня IgE у венозній крові, із показником  $\geq 3,5$  кОдА/л (середній рівень та вище) 22 пацієнти було віднесено до групи з IgE-залежною формою НГБЦ (*група ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup>*), решта пацієнтів (30 осіб), у яких рівень алергії на глютен за концентрацією IgE була  $\leq 3,49$  кОдА/л, були віднесені до клінічної групи із IgE-незалежною формою НГБЦ (*група ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup>*). З віком та статтю обидві групи були ідентичні.

Групу порівняння (*група ГП*) склали 30 пацієнтів на ГП початкового-I ступеню тяжкості без наявних глютенасоційованих захворювань, віком 19-35 років, із рівномірним розподілом за статтю.

Контролем слугували результати досліджень 30 осіб аналогічного віку та статі із клінічно інтактним пародонтом та без непереносимості глютену (*група К*).

Обстеження дослідних груп проводили на етапах визначення клініко-лабораторних особливостей перебігу ГП, асоційованого з непереносимістю глютену та у моніторингу ефективності запропонованого в ході роботи лікування.

Формування дослідних груп за клінічною формою непереносимості глютену дозволило виокремити групу хворих на ГП з целиацією та виділити підгрупи хворих на НГБЦ за наявністю алергії на глютен – тобто IgE-залежну та IgE-незалежну форми НГБЦ. Розгляд окремо групи хворих на ГП, асоційований з IgE-незалежною формою НГБЦ передбачає виявлення предикторів розвитку ГП, що створюють умови провокації ураження пародонта за рахунок вірогідної перехресної реакції сенсibiлізації організму до факторів, наприклад, бактеріальної, природи, що стимулює непереносимість глютену із відповідним патогенезом генералізованих імунологічних та метаболічних змін.

Аналіз перебігу генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню у хворих дослідних груп, за стандартними показниками індексної оцінки

функціонального стану пародонта виявив, що хворим на целиацію в абсолютній більшості (100%) притаманний хронічний перебіг дистрофічно-запального процесу в пародонті, а стан гігієни за ОНІСоцінено як добрий.

Інша картина спостерігається у хворих на НГБЦ. Так, було виявлено, що у хворих на ІgЕ-залежну форму загострений перебіг ГП діагностовано у 54,5% хворих, у решти 45,5% - хронічний. При цьому пацієнти відзначають доволі часті загострення – 3-4 рази на рік, при відвідуванні стоматолога 2 рази на рік для професійного догляду за ротовою порожниною, адже слідують рекомендаціям сімейних лікарів та гастроентеролога, а також мають інформацію на сайті Української асоціації целиакії. Вони також дотримуються безглютенової дієти (після встановлення діагнозу НГБЦ), але не відзначаються впливу характеру харчування на перебіг ГП. Особливу увагу під час дослідження привернула група хворих з ГП, асоційованим з ІgЕ-незалежною формою НГБЦ. Загострений перебіг генералізованого ураження пародонта діагностовано у переважної більшості пацієнтів - 93,3%.

Додаткове рентгенологічне дослідження щодо визначення щільності альвеолярної кістки, а також застосування інструментів 3D-моделювання для виміру об'єму пародонтальних кишень при початковому-I ступені ГП у пацієнтів з НГ не виявило специфічних змін у структурі кісткової тканини альвеолярних паростків. Отже, логічною, на нашу думку, була актуалізація уваги на пошуку механізмів метаболічних та імунологічних чинників патогенезу ураження пародонта, що асоційовані із НГ, а також вірогідних медико-соціальних та загально-клінічних пре дикторів виникнення ГП у хворих на НГ.

Основою вивчення факторів ризику стало комплексне дослідження, що включало наступні елементи: медичні огляди для виявлення ознак генералізованого пародонтиту з проведенням рентгенологічного дослідження за наявності показань для постановки заключного діагнозу та анкетування для виявлення прогностично значимих чинників ризику формування патології.

Загальний об'єм дослідження, що використано в нашому аналізі на даному етапі склав 135 хворих з генералізованим пародонтитом на тлі



непереносимості глютену. Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність генералізованих форм пародонтиту на тлі непереносимості глютену, є хронічні захворювання ШКТ – відношення шансів  $OR=6,1$ ;  $p=0,0001$ , дещо меншу прогностичну значимість виявляють захворювання ЛОР-органів -  $OR=3,7$  (2,8-4,9) та патологія щитоподібної залози -  $OR=2,6$  (2,0-4,3), церебро-васкулярна патологія (АГ) також виявляє значимий прогностичний потенціуючий ефект -  $OR=1,8$  (1,3-2,3);  $p=0,0002$ . Визначення переліку прогностично значимих медико-соціальних та загально-клінічних факторів ризику виникнення генералізованих захворювань пародонта у осіб з непереносимістю глютену лягло в основу розробки скринінгової моделі щодо ранньої діагностики ГП у осіб з НГ із визначенням груп ризику за додатковими ознаками.

На етапах визначення критичних ланок метаболічних порушень у хворих на ГП, асоційований з НГ, було досліджено параметри ліпідного обміну. Зокрема, виявлено ознаки дисбалансу обміну ЖК, як основи процесів забезпечення стабільності метаболізму з активацією процесів перекисного окислення ліпідів та формування антиоксидантного захисту - на системному рівні їх утворення та трансформації в процесі формування непереносимості глютену, більшою мірою виражене при  $IgE$  – незалежній формі НГБЦ, викликаючи зміну фізико-хімічних властивостей клітинних мембран та вірогідну ініціацію продукції прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, сприяє прогресуванню захворювань пародонта у таких пацієнтів. Адже метаболічні порушення, зокрема, активація ВРО як неспецифічна захисна реакція організму, призводить до зростання активності ПОЛ на рівні мембран клітин та на тлі некомпенсованих змін функціонування АОС. При цьому утворюються проміжні вільні радикали, які беруть участь в багатьох біохімічних процесах, і в першу чергу – біологічного окиснення, де провідна роль належить продуктам арахідонової кислоти, системі метаболітів оксиду азоту [59]. Активація ПОЛ порушує морфо-функціональний стан мітохондріального апарату в клітинах м'яких тканин пародонта, що негативно впливає на енергетичне забезпечення останніх [22, 153]. Поряд із енергетичною функцією цих важливих органел

відбувається синтез ферментів АОС, основними з яких є СОД та КАТ. Ці мембранозв'язуючі ферменти працюють у «парі», оскільки СОД відновлює супероксиданіон до перекису, що своєю чергою розщеплюється КАТ. При порушенні їхнього синтезу та взаємодії виникають множинні пошкодження клітинних утворень, що призводять до дистрофічних змін тканин пародонта.

Діючи на тіольні, гістидинові та інші амінокислотні залишки білків, гідроксил сприяє денатурації останніх та разом із активними формами кисню викликає модифікацію ферментів, змінюючи їх активність та руйнуючи біоантиокиснювачі, впливає на стан фосфоліпідного складу мембран. Фізіологічно в організмі синтезується коензим глутатіон, який завдяки своїм антиоксидантним властивостям відновлює дисульфідні зв'язки між цистеїнами цитозольних та мембранних білків. У такому випадку, глутатіон перешкоджає ініціюванню ланцюга реакцій ПОЛ та захищає всі складові клітини від дії вільних радикалів [118, 121]. Отже, на цілісність мембран клітин та функціональність органел впливає злагоджена робота антиоксидантів і в разі порушення їх синтезу та взаємодії відбувається потужна активація ПОЛ з подальшим формуванням каскаду патологічних реакцій у тканинах пародонта.

Розвиток тканинної гіпоксії супроводжується зниженням рівня аеробного метаболізму з утворенням макроергічних фосфатів та комплексною активацією анаеробного гліколізу. Такі процеси призводять до накопичення недоокиснених продуктів, значної активації процесів ПОЛ і накопичення токсичних продуктів (проміжних та кінцевих) – ДК і МДА. Причина цього полягає у порушенні балансу між продукцією супероксидних радикалів та станом АОС [59, 124]. Поєднана дія пошкоджуючих факторів призводить до лавиноподібного збільшення у тканинах пародонта активних продуктів ПОЛ. Вільні радикали порушують структуру та функціональну організацію мембран клітин, їх проникність, пошкоджують основні компоненти сполучної тканини. Дані перетворення викликають порушення основних функціональних властивостей дезоксиуклеїнової кислоти та біосинтезу білкових молекул з пошкодженням судин та всього комплексу тканин пародонта [59].

Отже, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що і в сироватці крові, і у ротовій рідині хворих на ГП на фоні НГ мають місце достовірні порушення жирнокислотного спектру, а розвиток та перебіг різних клініко-імунологічних форм НГ супроводжуються модифікацією складу вільних і естерифікованих ЖК сироватки крові та ротової рідини, що може відігравати патогенетичну роль у розвитку асоційованого з цими станами ГП. Виявлено зміни фрагменту ліпідного профілю сироватки крові, які свідчать про вірогідність атеросклеротичних змін судинного русла, а порушення фосфоліпідної фракції ліпідів може бути додатковою ознакою порушень клітинних мембран. На користь розвитку атерогенних чинників патогенезу ГП на тлі непереносимості глютену свідчать дані щодо вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у пацієнтів дослідних груп.

Таким чином, в результаті дослідження ліпідного обміну у хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену, можна стверджувати, що обтяженість перебігу ГП непереносимістю глютену, особливо, без целиакії, сприяє розвитку атеросклеротичних змін у судинному руслі, у тому числі пародонта, руйнуванню клітинних мембран та дисбалансу системи оксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Зазначені зміни необхідно враховувати у плануванні диференційованого підходу до формування лікувально-профілактичної стратегії, особливо при початкових формах ГП, асоційованого з різними клінічними формами НГ.

У патогенезі генералізованого пародонтиту важливу роль відіграють порушення вільнорадикального окислення (ВРО) та перекисного окислення біомолекул (ПОБМ). У фізіологічних умовах регуляція ВРО здійснюється за допомогою ендогенної антиоксидантної системи (АОС), що представлена ферментними та неферментними ланками крові та ротової рідини. Виявлені порушення ліпідного обміну (р.3.3.2) спонукали до визначення стану факторів процесів ВРО- регуляції гомеостазу ротової порожнини, зокрема, пародонта, та забезпечення функціонування системи локального імунного захисту. Адекватна регуляція процесів ВРО допомагає у підтримці нормального гомеостазу

порожнини рота, цункціонуванні факторів місцевого імунітету, забезпечує резистентність до колонізації алохтонними та патогенними мікроорганізмами. У свою чергу, клітини, що мають фагоцитарну активність, виробляють активні форми кисню (АФК), які забезпечують їх мікробицидні властивості, що призводить до підвищення інтенсивності ВРО в ротовій рідині при гострих та хронічних запальних процесах у ротовій порожнині. Подібні ситуації насамперед пов'язані з розвитком окислювального стресу (ОС), за якого в ротовій рідині та крові змінюється активність ферментів антирадикального захисту (ФАРЗ), при цьому надлишкова активація ВРО поступово призводить до порушення тканинного дихання у мітохондріях та процесів гідроксилування в мікросомах, виходу лізосомальних ферментів, відбувається деполімеризація гіалуронової кислоти та інших компонентів сполучної тканини із низкою патологічних змін запальної реакції та незворотніх процесів альтерації у пародонті. В ході роботи виявлено, що у всіх дослідних групах спостерігається активація процесів ВРОЛ. Зростання вмісту в плазмі крові та еритроцитах не лише проміжних, а і кінцевих продуктів ВРОЛ свідчить про наявність декомпенсованого ОС у хворих на ГП, що розвивається на тлі непереносимості глютену. Це є свідченням безпосередньої участі ОС у патогенезі ГП, інтенсивність якого зростає при непереносимості глютену. При цьому простежуються закономірності змін практично усіх показників АОЗ: максимальне відхилення від контрольних значень спостерігається у хворих із НГБЦ, а серед них – при ІgЕ-незалежній формі НГБЦ. Так, рівень МА у плазмі крові хворих з целіакією збільшився у 1,57 рази, в еритроцитах – відповідно у 1,76 рази порівняно з контролем, в той час, як при ГП без НГ зміни цих показників дорівнюють лише 1,1 та 1,2 рази відповідно. Показник ПЗ збільшений при НГБЦ у 2,88 та 2,97 рази відповідно, а його відхилення при целіакії становить 2,4 рази ( $p < 0,05$ ). Зниження рівня ГВ у крові не лише істотно зменшує потужність системи АОЗ клітини, а і призводить до ослаблення процесів тканинної інтоксикації за рахунок накопичення ендогенних токсинів та ксенобіотиків.

У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів виявлені значні зміни залежно від типу НГ. Активацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ГВ на нормальному рівні

У хворих на ГП на тлі НГ відзначено статистично значуще пригнічення активності СОД — одного із найпотужніших ферментів системи АОЗ, який здійснює ферментативну дисмутацію супероксидного аніону, стрімке зростання рівня активності каталази плазми крові у хворих на ГП з НГ, максимально виражене при НГБЦ IgE-незалежної форми. У ротовій рідині також спостерігаються однонаправлені зміни щодо дисбалансу системи антиоксидантного захисту, найбільш виражені у хворих на ГП з непереносимістю глютену без целіакії, а серед цієї когорти досліджених при IgE-незалежній формі.

Було визначено ступінь відповідності змін показників елементів АОЗ у крові та ротовій рідині за показниками активності СОД, каталази, ГП та ГВ та виявили прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=96$ ), що дає підстави широко використовувати метод діагностики оксидативного стресу та складових антиоксидантного захисту за індикаторами ротової рідини. Наші дані свідчать про його інформативність щодо діагностики явищ компенсованого метаболічного ацидозу за рахунок підвищення вмісту окислювальних та зменшення активності відновлювальних нікотинамідних коферментів, нівелювання регуляторного значення відношення НАД/НАД•Н у формуванні спрямованості обмінних процесів.

Логічним продовженням дослідження системних метаболічних змін, що впливають на розвиток ГП за умов непереносимості глютену, на наш погляд є дослідження маркерів епітеліальної дисфункції (ЕД) в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит, асоційований з різними формами непереносимості глютену. Патологічна гіперпродукція NO ендотелієм та лейкоцитами запальних інфільтратів у тканинах пародонта спричиняла розвиток НС при генералізованому ушкодженні пародонта. Гіпернітратемію також можна вважати компенсаторною реакцією у відповідь на

гіперпродукцію ендотеліну-1 (ЕТ-1) у всіх групах. Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та непереносимість глютену було статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зростання КДЕ у всіх хворих з ГП та непереносимістю глютену – у 1,9 разу при целиакії та ІgЕ-залежній формі НГБЦ, а при ІgЕ-незалежній формі – у 2,0 рази. Генерація нейтрофілами під час розвитку ГП на тлі системних метаболічних змін, притаманним непереносимості глютену, особливо без целиакії, значної кількості АФК та нітрогену і гіперпродукція NO ендотелієм та лімфоцитами разом з прогресуючим ушкодженням ендотелію (зростання КДЕ) призводить до значної ЕД, що супроводжується мозаїчними ангіоспазмами артерій унаслідок гіперпродукції ЕТ-1 та паретичною вазодилатацією елементів венозного русла внаслідок гіперпродукції NO. Таким чином, ЕД відіграє роль у розвитку порушень мікроциркуляторного кровообігу в пародонті, впливаючи на венозну і артеріальну ланки.

Отже, виявлені достовірні зміни у спектрі маркерів ендотеліальної дисфункції, які корелюють з виявленими порушеннями білкового та ліпідного гомеостазу у хворих молодого віку з генералізованим пародонтитом, асоційованим з НГ, слугують патогенетичним підґрунтям для вибору тактики лікування.

Зростаюча зацікавленість науковців у розробці нових шляхів впливу на обмін речовин, зокрема у дослідженні ефектів і можливостей використання вітаміну D<sub>3</sub>, адже відомо, що регулюючи різні види обміну, він справляє і протизапальну, імуномодулюючу дію та впливає на диференціацію та проліферацію клітин [325]. З огляду на це було проведено оцінку рівня забезпеченості пацієнтів дослідних груп вітаміном D<sub>3</sub> за вмістом 25 гідроксивіту D, 25-(ОН)D у сироватці крові. Виявлено його недостатність у хворих на ГП на тлі целиакії та НГБЦ ІgЕ-залежної форми та дефіцит – у хворих з НГБЦ ІgЕ-незалежної форми.

Одним з чинників сприяння розвитку ГП на тлі НГ, насамперед набутих станів НГБЦ, можна розглядати порушення мікробіоценозу ротової порожнини за рахунок превалювання облігатних пародонтопатогенів у хворих на НГБЦ

IgE-незалежної форми із 100% присутністю *St. aureus* у середовищі ротоглотки. При цьому виявлено високий ступінь мікробної сенсibilізації до антигену стафілококу саме в цій групі. Отже, отримані дані можуть свідчити, що наявність *S. aureus* у хворих на ГП, асоційований з НГБЦ IgE-незалежної форми, може слугувати додатковим чинником алергізації, імітуючи реакцію на глютен за умови негативного IgE специфічного тесту.

Зазначені зміни відбуваються за умови значного зниження експресії антимікробних пептидів кателіцидинів (LL-37) та  $\alpha$ -дефензинів (HNP 1-3) в ротовій рідині.

Важливо, на наш погляд, що отримані показники рівня ендогенної інтоксикації хворих на ГП, асоційований з НГ, корелюють із виявленими суттєвими проявами нітрозитивного та оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, які більшою мірою значущі у хворих із IgE-незалежною формою НГБЦ. Підвищення рівня ендогенної інтоксикації може бути обумовлено безпосередньо цими чинниками, а також бактеріальним навантаженням. Ці факти свідчать про наявність синергізму чинників та наслідків ендогенної інтоксикації у хворих на ГП із коморбідною НГБЦ, насамперед, IgE-незалежної форми, що потребує спеціальних методів патогенетичного впливу з включенням детоксикаційної терапії.

Можна стверджувати, що хворі на ГП, що розвивається на тлі НГБЦ, на відміну від ГП на тлі целиакії, страждають вираженим ступенем ендогенної інтоксикації, який прямо корелює з імунною формою НГБЦ. Коефіцієнт кореляції становить  $r=0,96$ .

Отримані результати дають підставу для включення в схеми комплексного лікування хворих на ГП із НГБЦ методів детоксикаційної терапії - як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

Проблемну групу складають хворі на ГП, що розвивається на НГБЦ IgE-незалежної форми: обтяженість стану перманентно загостреним перебігом ГП на тлі зниження рівня експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині; присутністю з надвисокою

частотою в порожнини рота безумовно пародонтопатогенних мікроорганізмів, насамперед *Porphyromonas gingivalis*; мікробною сенсibiliзацією до стафілококового антигену на тлі 100% присутності *S. aureus* у середовищі ротоглотки, значним рівнем ендогенної інтоксикації за показниками СМП.

Отже, підходи до вирішення питань патогенезу та адекватної діагностики, ефективного обґрунтованого лікування хворих з ГП, що розвивається на тлі НГ, а саме - НГБЦ, лежать в площині розуміння імунологічних процесів, обумовлених реактивністю організму, особливостями його взаємодії з асоційованим бактеріальним контекстом та низкою інших детермінант. Водночас, відсутність системного підходу до контентного аналізу стану місцевого імунітету порожнини рота та показників імунної системи в цілому пояснює відсутність методів ефективного лікування та ранньої діагностики, визначення ризиків виникнення та відповідної профілактики таких уражень у осіб з непереносимістю глютену.

Результати проведених досліджень засвідчили, що у хворих на ГП із НГ, у тому числі, різними формами за IgE, виявлені зміни у гуморальній та клітинній ланках імунітету, більшою мірою при IgE-незалежній формі НГБЦ відносно контрольних показників, а також групи хворих на ГП без НГ, хворих на целиацію та алергією на глютен (ГП+НГБЦ IgE<sup>+</sup>). Зокрема, дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG у сироватці крові, а також зростання рівня ЦК; достовірного збільшення у крові частки CD3<sup>+</sup> у 1,4 разу, CD8<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup> лімфоцитів у 2,2 та у 2,5 рази відповідно; зменшенням CD16<sup>+</sup>кілерних клітин у 2,9 рази та CD4<sup>+</sup>Тхелперів у 2,4 рази.

Отримані дані дають підстави висловити думку, що, розвиток генералізованого пародонтиту, навіть у початкових стадіях процесу (а у дослідження були включені саме пацієнти із початковим-I ступенем ГП), впливає на рівень цитокіну профілю Th1 - TNF- $\alpha$ , але саме розвиток НГБЦ спричиняє значущі зміни гуморального імунітету, більш виражені при НГБЦ IgE –незалежної форми, із каскадом руйнівних процесів у пародонті. Значною мірою, вірогідно, відіграють роль і порушення рівня цитокінів IL-6 та IL-10



профілю Th2. Викид прозапальних цитокінів веде до пошкодження тканин пародонта і резорбції альвеолярної кістки, в той же час статистично значуще зниження рівня протизапального IL-10 не дозволяє включити компенсаторні реакції макроорганізму і пародонта, зокрема.

Нарешті, виявлені значні порушення місцевого імунного статусу, які характеризуються дефіцитом sIgA та лізоциму при ГП на тлі НГ, Максимальної вираженості вони набувають в групі ГП+НГБЦ IgE-незалежної форми: зменшення концентрації sIgA у 5,4 рази та лізоциму у 1,4 рази.

З урахуванням патогенезу НГ та виявлені в ході роботи клінічні, біохімічні та імунологічні особливості перебігу ГП на тлі НГ дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів терапевтичних схем комплексного впливу з використанням препаратів із антиоксидантними, ендотеліопротекторними, імунокорегуючими та детоксикаційними властивостями, вітчизняного виробництва та максимальною доступністю для пацієнтів. Серед лікарських засобів із зазначеною дією нами було обрано низку препаратів для комплексного, диференційованого лікування хворих із генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену різних форм, а саме – трилумін, препарат вітаміну D<sub>3</sub> та кораргін.

Вибір імуотропних препаратів для лікування хворих на ГП, асоційованих з НГБЦ, з урахуванням виявлених системних порушень імунітету, припав на препарат Трилумін, структурну основу якого складають біологічно активні речовини з *Bacillus subtilis*, він містить амінокислоти, олігопептиди, нуклеотиди та забезпечує активацію імунологічних та фізіологічних змін в організмі людини. Це обумовлює його імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну та протизапальну дію, також знижує інтоксикаційне навантаження. Трилумін виявив його високу активність, добру переносимість, відсутність токсичності та небажаних побічних ефектів. Природні ферменти Трилуміну здатні розщеплювати чужеродні та денатуровані білки, сприяють підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів. Останні якості дозволяють застосовувати Трилумін не тільки внутрішньо.

У процесі виконання роботи ми визначили два рівні дозування Трилуміну в залежності від ступеню імунних змін, які були диференційовані за типом IgE-залежності перебігу НГБЦ. Так, хворим на ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми, де зміни гуморальної та клітинної ланок імунітету були мінімальними та майже не відрізнялися від таких при ГП без НГ, Трилумін призначали по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів, хворим із IgE-незалежною формою НГБЦ - по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів.

Для впливу на процеси нормалізації антиоксидантного захисту та ендотеліопротекції обрали препарат Кораргін. Діючими речовинами лікарського засобу є амінокислота L-аргінін та рибоксин. L-аргінін - джерело утворення оксиду азоту (NO), який активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, що в результаті призводить до розслаблення гладеньких м'язів судинної стінки. Рибоксин - пуриновий нуклеозид, попередник синтезу аденілових мононуклеотидів, проявляє позитивний вплив на обмін речовин клітинах, зокрема підвищує активність ряду ферментів циклу Кребса, сприяє активності метаболізму в умовах гіпоксії. Препарат за рахунок синергічної дії L-аргініну та рибоксину має виражені вазодилатуючі властивості. Препарат виявляє позитивний вплив на системну гемодинаміку. Прийом препарату супроводжується підвищенням вмісту оксиду азоту (NO) в крові. Має антигіпоксичні та антиоксидантні властивості, нормалізує структуру та метаболізм тканин.

Хворим на ГП із НГБЦ IgE-залежної форми препарат призначали по 1 табл. 2 рази на добу до їди протягом 3 тижнів, при ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної форми, де виявлені більш глибокі зміни у системі ОС-АОЗ та прояви ендотеліальної дисфункції, призначали по 2 табл. 3 рази на добу протягом 3 тижнів.

Аквадетрим® вітамін D<sub>3</sub> призначали по 2000 - 4000 МО/день, два курси по 2 місяці кожний з інтервалом не менше ніж 3 місяці, за виключенням літнього періоду. Виявлені в ході роботи бактеріальна сенсibiliзація, комплексні імунні та метаболічні зміни на тлі недостатності або дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у хворих на ГП із НГБЦ обумовлюють включення в загальну схему

лікування препаратів вітаміну D<sub>3</sub>, що забезпечує диференціацію клітин альвеолярного відростка, потенціювання ліпідного, бікового обміну, впливає на процеси відновлення антиоксидантного захисту. Вітамін D<sub>3</sub> спроможний до участі в регуляції запальних реакцій та імунної відповіді організму, що також може впливати на ризик виникнення ГП.

Усі пацієнти отримали комплексну традиційну терапію ГП, що включала професійну гігієну ротової порожнини та місцеве протизапальне лікування. Професійна гігієна порожнини рота передбачала видалення всіх зубних відкладень, очищення і полірування всіх поверхонь і коренів зубів, а також антибактеріальну обробку пародонтальних кишень. Також усім пацієнтам проводився індивідуальний підбір засобів і предметів гігієни порожнини рота.

Отже, медикаментозній комплекс, який призначали пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-залежної форми, містив: кораргін – по 1 табл. 2 рази на добу до прийому їжі протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів; препарат вітаміну D<sub>3</sub> (аквадетрим) – з розрахунку 2000 МО на добу протягом 2 місяців.

Медикаментозній комплекс, який призначали пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-незалежної форми, містив: кораргін – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; препарат вітаміну D<sub>3</sub> (аквадетрим) – з розрахунку 4000 МО на добу протягом 2 місяців.

Порівняльну оцінку запропонованого лікування із клініко-лабораторним моніторингом індикативних показників стану пародонта та основних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та показників стану імунної системи у пацієнтів у терміни 1 міс., 3 міс., 6 міс та 2 роки після лікування ми провели у обмежених групах з числа осіб, які взяли участь у дослідженні; загалом було проаналізовано результати лікування всього у 150 осіб із ГП.

Аналіз клінічного спостереження свідчить, що після проведеного курсу лікування ГП у всіх пацієнтів спостерігалася тенденція до поліпшення - зменшилися набряк, кровоточивість, ціанотичність ясен, а також больові відчуття. Глибина клінічних зубо-ясеневих кишень також зменшилася, ясенний

край став більш ущільненим. Узагальнення результатів лікування хворих на ГП із НГБЦ обох клініко-імунологічних форм із застосуванням запропонованого медикаментозного комплексу в цілому засвідчує більш високу ефективність у досягненні результату, ніж традиційне місцеве лікування ГП початкового-I ступеню. Звертає увагу виражена динаміка показників запалення, гігієни, кровоточивості впродовж термінів спостереження. Так, максимально виражені позитивні зміни відмічені через 1 місяць після завершення лікування. В групі ГП+НГБЦ IgE+(O) рівень гігієни за ОНІ-S поліпшився на 20%, але вже через 6 міс ця різниця склала лише 7,9%, а через рік – 1,7% ( $p \leq 0,05$ ). В групі ГП+НГБЦ IgE+(K), де використовували лише місцеве лікування ГП, рівень гігієни вже через 3 місяці і тим більше через 6 міс відновився до вихідного -  $2,38 \pm 0,08$  та  $2,42 \pm 0,07$  балів проти  $2,42 \pm 0,05$  ( $p \geq 0,05$ ).

Достовірно покращені відносно вихідного рівня індикативні показники утримуються впродовж року, але вже на 6 місяців спостереження помітно погіршення як процесів запалення, так і гігієнічного стану, хоча через 1 рік їх значення ще достовірно розбіжні із вихідним рівнем.

Рівень інтердентальної гігієни за індексом API, який значною мірою залежить не тільки від дотримання пацієнтами гігієнічних навичок, а, у першу чергу, від інтенсивності запальних процесів у пародонті, кровоточивості ясен, продемонстрував, що стійке достовірне зниження значень – максимально через 1 місяць, тобто практично по завершенні медикаментозного лікування – 51,1% та через 3 місяці – 41,4% відносно вихідного рівня ( $p \leq 0,05$ ).

Щодо показника РМА, від стабільно достовірно знизився впродовж усього терміну спостереження - від 51,8% через 1 місяць до 21,22% через 1 рік, на такий рівень РМА вийшов вже на 3 місяць спостереження, що означає відносну стабілізацію патологічного процесу в пародонті.

З одного боку, цей факт є позитивним, адже мета лікування ГП, як визначає сучасна терапевтична парадигма при ГП – стабілізація перебігу, насамперед. Однак, з іншого боку, ми вважаємо цей факт підставою для призначення повторних курсів медикаментозного комплексу лікування (кораргін+трилумін+вітамін D3) через 3 місяці, що дозволить надійно

стабілізувати патогенетичний механізм розвитку ГП в асоціації з НГБЦ, з урахуванням стійкості станів НГ до терапевтичної корекції. Аналогічна тенденція відмічена в групі хворих на ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної форми. При застосуванні медикаментозного комплексу в групі ГП+НГБЦ IgE- (O) рівень гігієни через 6 місяців та 1 рік достовірно різняться від вихідного – на 9,7% та 6,7% ( $p \leq 0,05$ ) в сторону покращення гігієнічної ситуації, а результат лише місцевої терапії ще через 6 місяців засвідчує статично достовірну різницю показників. Отже, максимально наближеними до ефекту, отриманого через 1 місяць після комплексного лікування демонструють дані моніторингу, проведеного через 3 місяці, коли усі індикативні показники утримуються на стабільному відносно благополучному рівні. В групі хворих на ГП без НГ призначення лише одного вітаміну D3 на фоні місцевої терапії призвело до суттєвого поліпшення результатів впродовж перших 3-х місяців по всіх показниках, за рахунок, на нашу думку, окрім стандартного лікування, ще й його відомих полівалентних властивостей для верифікації ефективності лікування стосовно стабілізації деструктивних процесів у альвеолярній кістці хворих на ГП поч.-I ступеню тяжкості, додатково провели клініко-лабораторні та рентгенологічні обстеження щодо цифрової ідентифікації ступеню деструктивних змін та їх кількісної оцінки в динаміці. В якості рентгенологічної оцінки проведеного лікування виконано аналіз КоКТ до лікування та через 3 місяці після проведеного лікування. Аналіз висоти, ширини та об'єму пародонтальних кишень був можливий лише у пацієнтів із превалюванням I ступеня ГП. Аналіз даних таблиці свідчить, що статистично достовірні результати лікування, за даними методу 3D-візуалізації, через 3 місяці спостереження виявлено у хворих, які отримували лікування за запропонованою нами схемою із використанням препаратів патогенетично спрямованої дії.

Отже, за даними моніторингу ефективності лікування за клініко-індикативними показниками було виявлено, що достовірно позитивні результати утримуються упродовж трьох місяців, що дає підстави для

визначення раціонального терміну диспансерного спостереження хворих на ГП, що асоційовані з НГ, а саме 1 раз на три місяці.

Аналіз результатів біохімічного моніторингу в цілому засвідчив, що застосування запропонованої схеми медикаментозної корекції виявлених в ході дослідження метаболічних порушень у хворих на ГП із НГБЦ показало достатньо високу ефективність. Через місяць спостерігаються достовірні зміни усіх показників в сторону нормалізації. Однак, вже на 3 - 6 місяцях спостереження компенсаторні можливості організму в цілому та тканин пародонта нівелюються. Так, дослідження прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу дозволило виявити деякі особливості перебігу процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту. Через місяць після проведеного лікування відзначали достовірне, порівняно зі значеннями до лікування, зменшення концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів: МДА до  $2,24 \pm 0,05$  мкмоль/л в групі ГП+O<sub>I</sub>O та  $3,37 \pm 0,04$  мкмоль/л в порівнянні з показниками до лікування -  $3,92 \pm 0,07$  мкмоль/л та  $4,35 \pm 0,06$  мкмоль/л в групі ГП+НГБЦ IgE-незалежної форми при контрольному значенні  $2,51 \pm 0,05$  мкмоль/л ( $p \leq 0,05$ ). Слід відмітити, що призначене лікування призвело до тривалої стабілізації ліпідного спектру крові (3 місяці), на відміну від показників груп порівняння, де через вже місяць після початку лікування показники ліпідного спектру крові практично не відрізнялися від вихідних параметрів ( $p \geq 0,05$ ).

Під впливом лікування із застосуванням медикаментозного комплексу спостерігалось вірогідне зниження підвищеної активності глутатіон-зв'язаних ферментів – ГТ та ГП у хворих із груп з медикаментозною корекцією.

Виявлено, що застосування медикаментозного комплексу у хворих на ГП із НГБЦ зменшує напруження нітрозитивного стресу (НС), що підтверджується падінням вмісту NO через 1 місяць на 33,4% у хворих групи ГП+O<sub>I</sub>O та на 42,7% в групі ГП+O<sub>II</sub>O ( $p \leq 0,05$ ). Через 3 місяці динаміка показника стає менш виразною – 20,33% в групі ГП+O<sub>I</sub>O та 10,5% в групі ГП+O<sub>II</sub>O ( $p \leq 0,05$ ). Через 6 місяців показники повертаються на рівень до лікування.

Виявлено, що окрім властивостей безпосереднього впливу на процеси ПОЛ та антиоксидантного захисту, нейтралізації продукції NO та безпосереднього чи опосередкованого впливу на стан ендотелію, комплексне застосування запропонованої схеми лікування призводить до нівелювання процесів ендогенної інтоксикації організму хворих із непереносимістю глютену. Це ефект засвідчено при контролі ефективності лікування за рівнем СМП у ротовій рідині.

Таким чином, аналіз ефективності лікування хворих на ГП із НГБЦ IgE-залежної та IgE-незалежної форм продемонстрував, що включення запропонованого комплексу препаратів кораргін+трилумін+вітамін D3 за визначеною нами схемою упродовж 1 місяця призводить до статистично значущого покращення клініко-рентгенологічних та низки біохімічних та імунологічних показників, зокрема, показників антиоксидантного захисту та сприяє нормалізації процесів ПОЛ, окиснювальної модифікації білків, зменшує напруження нітрозитивного стресу, гальмує продукцію NO та його метаболітів, нівелює механізми ендотеліальної дисфункції та її впливу – явища ендогенної інтоксикації із накопиченням СМП, призводить до відновлення експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині. Отримані результати дозволяють ствержувати про ефективність запропонованої схеми та рекомендувати її до широкого використання у стоматологічній практиці, а саме:

- пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-залежної форми: кораргін – по 1 табл. 2 рази на добу до прийому їжі протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 2000 МО на добу протягом 2 місяців.

- пацієнтам з ГП та НГБЦ IgE-незалежної форми: кораргін – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 4000 МО на добу протягом 2 місяців.

- диспансерне спостереження хворих на ГП, асоційований з НГБЦ із частотою спостереження кожні 3 місяці.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку із непереносимістю глютену шляхом розробки методів патогенетично спрямованої медикаментозної корекції виявлених змін метаболізму та імунного гомеостазу на основі визначення клінічних, медико-соціальних та загально-клінічних предикторів розвитку, аналізу порушень ліпідного, білкового обміну, інтенсивності нітрозитивного і оксидативного стресу, маркерів ендотеліальної дисфункції, змін гуморального та клітинного імунітету, профілю прозапальних цитокінів, експресії антимікробних пептидів ротової рідини та рівня ендогенної інтоксикації.

1. Встановлено, що перебіг генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню у осіб молодого віку (19-35 років), асоційованого з непереносимістю глютену, залежить від її клініко-імунологічної форми: при целиакії у 100% виявлено хронічний перебіг; при непереносимості глютену без целиакії IgE-залежної форми хронічний перебіг – у 45,5%, загострений – у 54,5%; у хворих на ГП, асоційований з непереносимістю глютену без целиакії IgE-незалежної форми загострений перебіг у 93,3%, із короткими ремісіями до 2 тижнів. Середнє значення щільності кісткової тканини у пацієнтів з целиакією сягало 1275–1305 HU, у пацієнтів з НГБЦ IgE-залежної форми - 1273–1300 HU ( $p>0,05$ ), при IgE-незалежній формі 1050– 1090 HU порівняно з контролем 1950-2100 HU ( $p<0,05$ ). Середній об'єм пародонтальних кишень становив при ГП на тлі целиакії  $6,093\pm 0,104$  мм<sup>3</sup>, при НГБЦ IgE-залежної форми -  $6,063\pm 0,111$  мм<sup>3</sup> ( $p>0,05$ ), при НГБЦ IgE-незалежної форми -  $6,904\pm 0,167$  мм<sup>3</sup> порівняно з хворими на ГП без НГ -  $5,886 \pm 0,149$  мм<sup>3</sup> ( $p<0,05$ ).

2. Визначено популяційні та індивідуальні предиктори та проведено ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку ГП у осіб молодого віку з непереносимістю глютену. Статистично значущим для прогностичної оцінки ризику ГП на тлі непереносимості глютену визначено тютюнопаління, вживання алкоголю, які є потенціуючими факторами ризику: тютюнопаління



(інтенсивність паління 10-15 сигарет на день) підвищує шанси розвитку ГП на тлі непереносимості глютену у 5,8 разів ( $\chi^2 = 147,6$ ;  $p=0,0001$ ), часте вживання алкоголю (3 і більше рази на тиждень) в 3,1 рази підвищує шанси розвитку патології проти групи з відсутністю чи епізодичним вживанням алкоголю ( $\chi^2 = 68,7$ ;  $p=0,0001$ ), фактор віку (>30 р.) – у 2,4 рази ( $\chi^2 = 40,1$ ;  $p=0,0001$ ), обтяжена спадковість – у 2,3 рази ( $\chi^2 = 40,1$ ;  $p=0,0001$ ). Серед загально медичних чинників прогностично значущими щодо розвитку ГП на тлі непереносимості глютену визначено захворювання органів системи травлення - 71,1%,  $\chi^2=160,4$  ( $p=0,0001$ ) та захворювання ЛОР органів – 65,8%,  $\chi^2=89,7$  ( $p=0,0001$ ), патологію щитовидної залози – 61,9%  $\chi^2=51,0$  ( $p=0,0001$ ). Отримані дані використані для створення програми первинного скринінгу та формування груп високого ризику щодо розвитку ГП, асоційованого з непереносимістю глютену та враховані у комплексі профілактичних заходів.

3. Проведені дослідження виявили системні порушення метаболізму у хворих на ГП поч. - I ст., які прямо залежні від клініко-імунологічної форми асоційованого з непереносимістю глютену: дисбаланс обміну ліпідів за рахунок модифікації складу насичених та ненасичених ЖК у сироватці та ротовій рідині що підтверджується достовірним коливанням коефіцієнту співвідношення вмісту насиченої ЖК C16:0 (пальмітинової) та ненасиченої ЖК C18:1 (олеїнової)) у хворих зі різними формами НГ: при розвитку ГП на тлі целиакії та НГБЦ IgE-залежної форми він достовірно нижче за контроль -  $0,80 \pm 0,03$ , при IgE-незалежній формі НГБЦ -  $0,64 \pm 0,05$  проти контролю  $0,97 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ).

Напруження оксидативного стресу за рахунок зниження активності факторів антиоксидантного захисту підтверджено зростанням вмісту загального холестерину у 1,4 - 1,5 рази при ГП на тлі целиакії та ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми та у 2,4 рази при ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної форми., вмісту тригліцеридів у 1,2 рази та 2,9 рази відповідно, зменшенням рівня фосфоліпідів у 1,5 та 1,9 рази відповідно, збільшенням вмісту МДА у плазмі та еритроцитах – при ГП на тлі целиакії у 1,6 рази, НГБЦ IgE-залежної форми у 1,8 рази та НГБЦ IgE-незалежної форми у 2,4 рази; підвищенням активності ферментів ГТ та ГП, максимально вираженим в групі ГП на тлі НГБЦ IgE-

незалежної форми – у 1,4 та 1,5 рази відповідно, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), значним пригніченням активності СОД у цій групі – у 2,9 рази до контролю, при целиакії – у 1,9 рази та у 1,4 рази при ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми. Роль нітрозитивного стресу у патогенезі ГП, асоційованого непереносимістю глютену різних клініко-імунологічних форм підтверджується зростанням метаболітів NO, формуванням вираженої, прямо залежної від типу НГБЦ, ендотеліальної дисфункції на тлі гіперпродукції ендотеліну-1 – при ГП на тлі целиакії – у 1,8 разу, при НГБЦ та при ГП НГБЦ IgE-залежної форми – 1,9 разу, при ГП НГБЦ IgE-незалежної форми. – у 2,6 рази, що вдвічі перевищує аналогічний показник у хворих на ГП без НГ, зростання КДЕ у 1,9 разу при целиакії та IgE-залежній формі НГБЦ, а при IgE-незалежній формі – у 2,0 рази., підвищення активності ФВ у 1,5 рази.

У хворих на ГП, асоційований з целиакією, вміст 25 гідроксивіту D, 25-(ОН)D дорівнює  $29,23 \pm 1,13$  нг/мл, що свідчить про недостатній рівень забезпеченості вітаміном D<sub>3</sub>, у хворих на ГП на тлі НГБЦ – значення на межі недостатності та дефіциту, особливо в осіб із НГБЦ IgE-незалежної форми –  $11,02 \pm 0,51$  нг/мл.

У хворих на ГП з целиакією та НГБЦ виявлені зміни у гуморальній та клітинній ланках імунітету, більшою мірою при IgE-незалежній формі НГБЦ: дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG у сироватці крові, а також зростання рівня ЦІК; достовірного збільшення у крові частки CD3+ у 1,4 разу, CD8+ і CD19+ лімфоцитів у 2,2 та у 2,5 рази відповідно; зменшення CD16+кілерних клітин у 2,9 рази та CD4+Тхелперів у 2,4 рази. Виявлені значні порушення місцевого імунного статусу, які характеризуються дефіцитом sIgA та лізоциму при ГП на тлі НГ: максимальної вираженості вони набувають в групі ГП+НГБЦ IgE-незалежної форми: зменшення концентрації sIgA у 5,4 рази та лізоциму у 1,4 рази. Визначено глибокі суттєві зміни у цитокиновому профілі хворих на ГП з НГ, зокрема, профілю Th1 - зростання рівня TNF- $\alpha$  при ГП на тлі целиакії до  $23,2 \pm 4,65$  пг/мл, при ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми - до  $4,34 \pm 5,45$  пг/мл, ГП на тлі НГБЦ IgE-незалежної - форми порівняно з ГП без НГ –  $19,35 \pm 5,65$  пг/

мл при слідах в контролі, та IL-1 $\alpha$  – у 2, 8 при целиакії, та у 3,2 рази та 3,3 рази НГБЦ відповідно ( $p < 0,05$ ); профілю Th2 – підвищення вмісту IL-6 в сироватці крові відповідно у 2,3, 3,4 та 3,6 рази порівняно з контролем, та падінням рівня IL-10 від 4,3 рази у хворих ГП з целиакією до 5,3 при НГБЦ IgE-залежної та 6,4 рази IgE-незалежної форми ( $p < 0,05$ ). Порушення місцевого імунного статусу характеризуються дефіцитом sIgA та лізоциму при ГП на тлі НГ. Максимальної вираженості вони набувають в групі ГП+НГБЦ IgE-незалежної форми: зменшення концентрації sIgA у 5,4 рази, при целиакії – у 2,9 рази та при НГБЦ IgE-залежної форми – у 3,4 рази ( $p < 0,05$ ), дефіцит лізоциму у ротовій рідині в групі ГП+НГБЦ IgE<sup>-</sup> - у 1,4 рази.

4. Результати генетично-молекулярного дослідження у ротовій рідині хворих на ГП, асоційованій з НГ виявили високу частоту виявлення пародонтопатогенів «червоного комплексу», при цьому розподіл частоти різниться в групах з целиакією та НГБЦ: у всіх (100%) хворих групи ГП з НГБЦ IgE – незалежною формою присутній *Porphyromonas gingivalis*, у 93,3% *Treponema denticola*, у 83,3% - *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, у 70,0%, у хворих з ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми *Porphyromonas gingivalis* - у 72,7%, а *Treponema denticola* – у 22,7%, *Tannerella forsythia* – у 9,1% та *Prevotella intermedia* – у 4,5%.; при ГП на тлі целиакії *Porphyromonas gingivalis* та *Treponema denticola* – не виявлено, *Tannerella forsythia* – у 78,3%, *Prevotella intermedia* – у 69,6%, *Fusobacterium nucleatum* – 30,4%, *Actinobacillus actinomycetem comitans* – у 17,4%. У хворих на ГП, асоційованому з НГБЦ IgE – незалежної форми ідентифіковано *S. aureus* у 100%, при НГБЦ IgE – залежної форми – у 40,9%, що супроводжується високим ступенем мікробної сенсibilізації до стафілококу у 100% та 54,5% відповідно.

Виявлені зміни мікробіому ротової порожнини супроводжуються зниженням рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині: LL-37 (кателіцидинів) при ГП на тлі НГБЦ IgE-залежної форми у 1,4 рази та IgE-незалежної форми у 2,1 рази; HNP 1-3 ( $\alpha$ -дефензинів) відповідно у 1,7 та 1,9 рази відповідно порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

5. Розроблено патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на зменшення інтенсивності клінічних та системних біохімічних, імунологічних проявів ГП поч. – I ст., асоційованого з непереносимістю глютену, та їх тривалу стабілізацію. Він передбачав систему профілактичних заходів: мотивацію хворого до індивідуальної підтримки та контролю соматичного та стоматологічного здоров'я, раціональної гігієни порожнини рота та додаткове застосування лікувального комплексу препаратів антиоксидантої, мембраностабілізуючої, імуномодулюючої, детоксикаційної дії кораргін + трилумін+препарат вітаміну D<sub>3</sub> аквадетрим за визначеною схемою з урахуванням ступеню виявлених змін.

6. Аналіз клінічних показників стану пародонта у моніторингу після проведеного комплексного лікування засвідчив стабілізацію патологічного процесу в групах, де використовували комплекс препаратів кораргін+ трилумін+вітамін D<sub>3</sub>(аквадетрим), впродовж одного року спостереження, при цьому не було зареєстровано загострення та прогресування патологічного дистрофічно-запального процесу в пародонті із поглибленням деструктивних змін кісткової складової пародонтального комплексу. Ефективність лікування оцінена за клініко-рентгенологічними, біохімічними, імунологічними критеріями моніторингу впродовж 1 року кожні 3 місяці. Статистично значуще відновлення до вихідного рівня, до початку лікування, показників моніторингу ефективності лікування з 3-го місяця спостереження дає підстави для формування алгоритму диспансерного спостереження хворих віком 19-35 років на ГП поч.-I ст., асоційованого з непереносимістю глютену, із призначенням підтримуючого курсу лікування, додатково до стандартного протоколу стоматологічного забезпечення хворого на ГП, у вигляді застосування впродовж 1 місяця комплексу препаратів: кораргін+ трилумін+вітамін D<sub>3</sub>(аквадетрим) кожні три місяці диспансерного спостереження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До схеми комплексного лікування генералізованого пародонтиту поч. – І ст. у осіб молодого віку (19-35 років) з непереносимістю глютену без целиакії, додатково до стандартних заходів з професійної гігієни ротової порожнини та місцевого протизапального лікування, рекомендовано призначати медикаментозний комплекс,

- пацієнтам з генералізованим пародонтитом та непереносимістю глютену без целиакії IgE-залежної форми: кораргін – по 1 табл. 2 рази на добу до прийому їжі протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 2000 МО на добу протягом 2 місяців.

- пацієнтам з генералізованим пародонтитом та непереносимістю глютену без целиакії IgE-незалежної форми: кораргін – по 2 табл. 3 рази на добу протягом 3 тижнів; трилумін – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; препарат вітаміну D3 (аквадетрим) – з розрахунку 4000 МО на добу протягом 2 місяців.

Усім пацієнтам проводити підбір засобів для індивідуальної гігієни порожнини рота з урахуванням глютен-чутливості.

2. Лікарю-стоматологу – терапевту, пародонтологу: при аналізі даних анамнезу хворих на генералізований пародонтит необхідно визначити вірогідну непереносимість глютену, в разі її наявності віднести хворого до групи ризику, створити групу диспансерного спостереження та проводити моніторинг стану пародонта за клініко-індикативними показниками 1 раз на 3 місяці.

3. Лікарю загальної практики (сімейної медицини), лікарю-терапевту, гастроентерологу: з метою профілактики ускладнень стану соматичного здоров'я пацієнтів молодого віку з непереносимістю глютену рекомендувати обстеження у лікаря-стоматолога з метою ранньої діагностики генералізованого пародонтиту та своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борисенко А.В. Актуальні проблеми етіології, патогенезу та класифікації захворювань пародонта. Науковий вісник Національного медичного університету імені ОО. Богомольця. 2004;1–2:55–61.
2. Волінська Т. Б. Можливості та обмеження нехірургічного пародонтологічного лікування. Ч. 2 / Т. Б. Волінська // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. - 2017. - № 2. - С. 67-72.
3. Поширеність та інтенсивність захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку на тлі первинного гіпотиреозу / О. М. Репецька, М. М. Рожко, Н. В. Скрипник, О. М. Ільницька // Сучасна стоматологія. –2020. – № 1. – С. 42–48.
4. Xiao, L., Karapen, K., Dong, S., Yang, H., Zhang, X. (2021). Epidemiology of periodontal disease in adolescents in mainland China, 1983-2020: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 10(1), 45–60. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1919>
5. Romandini, M., Baima, G., Antonoglou, G., Bueno, J., Figuero, E., Sanz, M. (2021). Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-analyses. *Journal of dental research*, 100(1), 37–49. <https://doi.org/10.1177/0022034520952401>
6. Bouziane, A., Hamdoun, R., Abouqal, R., Ennibi, O. (2020). Global prevalence of aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47(4), 406–428. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13266>
7. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *ScientificWorldJournal*. 2020;2020:2146160. Published 2020 May 28. doi:10.1155/2020/2146160
8. Eke, P. I., Thornton-Evans, G. O., Wei, L., Borgnakke, W. S., Dye, B. A., Genco, R. J. (2018). Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Journal of the American Dental Association* (1939), 149(7), 576–588.e6. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.04.023>
9. Куцевляк В. Ф. ,Індексна оцінка пародонтального статусу: навч. посіб. / В. Ф. Куцевляк, Ю. В. Лахтін, 2-ге вид., перероб. і доп. – Суми: ВВП «Мрія», 2015. – 104 с.
10. Малий Д. Ю., Антоненко М.Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2013. № 4. С. 41-43.
11. AlJehani, Y. A. (2014). Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the

- Literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, 1–9. doi:10.1155/2014/182513
12. Kaur, G., Grover, V., Bhaskar, N., Kaur, R. K., Jain, A. (2018). Periodontal Infectogenomics. Inflammation and regeneration, 38, 8. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0065-x>
  13. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., ... Tonetti, M. S. (2018). Tonetti, M. S., Greenwell, H., Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
  14. Sousa, V., Nibali, L., Spratt, D., Dopico, J., Mardas, N., Petrie, A., Donos, N. (2017). Peri-implant and periodontal microbiome diversity in aggressive periodontitis patients: a pilot study. *Clinical oral implants research*, 28(5), 558–570. <https://doi.org/10.1111/clr.12834>
  15. Uribe-García, A., Paniagua-Contreras, G. L., Monroy-Pérez, E., Bustos-Martínez, J., Hamdan-Partida, A., Garzón, J., Alanís, J., Quezada, R., Vaca-Paniagua, F., Vaca, S. (2021). Frequency and expression of genes involved in adhesion and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* strains isolated from periodontal lesions. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 54(2), 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.05.010>
  16. Lyubchenko, O. V., Velihoria, I. E., Polyakova, S. V., Ivanov, O. E., Tzyhanova, N. B., Pushkar, L. Y., Sirota, O. M., Tzyhanova, I. V. (2021). Microbiological aspects of conservative treatment of periodontal disease using gel-based preparations. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 49(290), 125–128.
  17. Chervinets, V. M., Chervinets, Y. V., Leont'eva, A. V., Kozlova, E. A., Stulov, N. M., Belyaev, V. S., Grigoryants, E. O., Mironov, A. Y. (2021). The microbiome of oral cavity patients with periodontitis, adhesive and biofilm forming properties. *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika*, 66(1), 45–51. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51>
  18. Canut-Delgado, N., Giovannoni, M., Chimenos-Küstner, E. Are probiotics a possible treatment of periodontitis? Probiotics against periodontal disease: a systematic review. *Br Dent J* (2021). 1-10 <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3624-5>
  19. Schlagenhaut U, Jockel-Schneider Y.(2021) Probiotics in the Management of Gingivitis and Periodontitis. A Review. *Front Dent Med.*,2,2-12

20. Hu, D., Zhong, T., Dai, Q. (2021). Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the management of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. *The journal of evidence-based dental practice*, 21(2), 101547. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101547>
21. Shimabukuro, N., Cataruci, A., Ishikawa, K. H., de Oliveira, B. E., Kawamoto, D., Ando-Sugimoto, E. S., Albuquerque-Souza, E., Nicoli, J. R., Ferreira, C. M., de Lima, J., Bueno, M. R., da Silva, L., Silva, P., Messoria, M. R., Camara, N., Simionato, M., Mayer, M. (2021). Bifidobacterium Strains Present Distinct Effects on the Control of Alveolar Bone Loss in a Periodontitis Experimental Model. *Frontiers in pharmacology*, 12, 713595. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.713595>
22. Komatsu, K., Shiba, T., Takeuchi, Y., Watanabe, T., Koyanagi, T., Nemoto, T., Shimogishi, M., Shibasaki, M., Katagiri, S., Kasugai, S., Iwata, T. (2020). Discriminating Microbial Community Structure Between Peri-Implantitis and Periodontitis With Integrated Metagenomic, Metatranscriptomic, and Network Analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 596490. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.596490>
23. Shi, M., Wei, Y., Nie, Y., Wang, C., Sun, F., Jiang, W., Hu, W., Wu, X. (2020). Alterations and Correlations in Microbial Community and Metabolome Characteristics in Generalized Aggressive Periodontitis. *Frontiers in microbiology*, 11, 573196. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.573196>
24. Jiang, Y., Song, B., Brandt, B. W., Cheng, L., Zhou, X., Exterkate, R., Crielaard, W., Deng, D. M. (2021). Comparison of Red-Complex Bacteria Between Saliva and Subgingival Plaque of Periodontitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 727732. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.727732>
25. Johnston, W., Rosier, B. T., Artacho, A., Paterson, M., Piela, K., Delaney, C., Brown, J. L., Ramage, G., Mira, A., Culshaw, S. (2021). Mechanical biofilm disruption causes microbial and immunological shifts in periodontitis patients. *Scientific reports*, 11(1), 9796. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89002-z>
26. Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S17–S27. doi:10.1002/jper.17-0095
27. Jakubovics, N. S., Goodman, S. D., Mashburn- Warren, L., Stafford, G. P., Cieplik, F. (2021). The dental plaque biofilm matrix. *Periodontology 2000*, 86(1),



32–56. doi:10.1111/prd.12361

28. Borisy, G. G., Valm, A. M. (2021). Spatial scale in analysis of the dental plaque microbiome. *Periodontology* 2000, 86(1), 97–112.

<https://doi.org/10.1111/prd.12364>

29. Shrivastava, D., Natoli, V., Srivastava, K. C., Alzoubi, I. A., Nagy, A. I., Hamza, M. O., Al-Johani, K., Alam, M. K., Khurshid, Z. (2021). Novel Approach to Dental Biofilm Management through Guided Biofilm Therapy (GBT): A Review. *Microorganisms*, 9(9), 1966.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9091966>

30. Chenicheri, S., R, U., Ramachandran, R., Thomas, V., Wood, A. (2017). Insight into Oral Biofilm: Primary, Secondary and Residual Caries and Phyto-Challenged Solutions. *The Open Dentistry Journal*, 11(1), 312–333. doi:10.2174/1874210601711010312

31. Davison, E., Johnston, W., Piela, K., Rosier, B. T., Paterson, M., Mira, A., Culshaw, S. (2021). The Subgingival Plaque Microbiome, Systemic Antibodies Against Bacteria and Citrullinated Proteins Following Periodontal Therapy. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 10(2), 193.

<https://doi.org/10.3390/pathogens10020193>

32. Martínez, A., Kuraji, R., Kapila, Y. L. (2021). The human oral virome: Shedding light on the dark matter. *Periodontology* 2000, 87(1), 282–298.

<https://doi.org/10.1111/prd.12396>

33. Monteiro, M. F., Altabbaei, K., Kumar, P. S., Casati, M. Z., Ruiz, K., Sallum, E. A., Nociti-Junior, F. H., Casarin, R. (2021). Parents with periodontitis impact the subgingival colonization of their offspring. *Scientific reports*, 11(1), 1357.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-80372-4>

34. Dahlén, G. (1993). Role of Suspected Periodontopathogens in Microbiological Monitoring of Periodontitis. *Advances in Dental Research*, 7(2), 163–174. doi:10.1177/08959374930070020701

35. Costa, E. M., de Araujo Figueiredo, C. S., Martins, R., Ribeiro, C., Alves, C., Sesso, M., Nogueira, R. D., da Conceição Saraiva, M., Barbieri, M. A., Bettiol, H., da Silva, A., Thomaz, E. (2019). Periodontopathogenic microbiota, infectious mechanisms and preterm birth: analysis with structural equations (cohort-BRISA). *Archives of gynecology and obstetrics*, 300(6), 1521–1530. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05355-x>

36. Aldakheel, F. M., Alduraywish, S. A., Jhugroo, P., Jhugroo, C., Divakar, D. D. (2020). Quantification of pathogenic bacteria in the subgingival oral biofilm

samples collected from cigarette-smokers, individuals using electronic nicotine delivery systems and non-smokers with and without periodontitis. *Archives of oral biology*, 117, 104793. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104793>

37. Janjalashvili, T., Iverieli, M. (2021). Frequency of presence of periodontopathogenic bacteria in the periodontal pockets. *Georgian medical news*, (315), 56–60.

38. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., Kent, R. L., Jr (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>

39. Mohanty, R., Asopa, S. J., Joseph, M. D., Singh, B., Rajguru, J. P., Saidath, K., Sharma, U. (2019). Red complex: Polymicrobial conglomerate in oral flora: A review. *Journal of family medicine and primary care*, 8(11), 3480–3486. [https://doi.org/10.4103/jfmipc.jfmipc\\_759\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmipc.jfmipc_759_19)

40. Boutin, S., Hagenfeld, D., Zimmermann, H., El Sayed, N., Höpker, T., Greiser, H. K., Dalpke, A. H. (2017). Clustering of Subgingival Microbiota Reveals Microbial Disease Ecotypes Associated with Clinical Stages of Periodontitis in a Cross-Sectional Study. *Frontiers in Microbiology*, 08. doi:10.3389/fmicb.2017.00340

41. Zhang, Y., Shi, W., Song, Y., Wang, J. (2019). Metatranscriptomic analysis of an in vitro biofilm model reveals strain-specific interactions among multiple bacterial species. *Journal of oral microbiology*, 11(1), 1599670. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1599670>

42. Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Reynolds, E. C. (2020). The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Frontiers in Immunology*, 11.1-20. doi:10.3389/fimmu.2020.00511

43. Johnston, W., Rosier, B. T., Artacho, A., Paterson, M., Piela, K., Delaney, C. Culshaw, S. (2021). Mechanical biofilm disruption causes microbial and immunological shifts in periodontitis patients. *Scientific Reports*, 11(1).1-14. doi:10.1038/s41598-021-89002-z

44. Izawa, K., Okamoto-Shibayama, K., Kita, D., Tomita, S., Saito, A., Ishida, T., Ishihara, K. (2021). Taxonomic and Gene Category Analyses of Subgingival Plaques from a Group of Japanese Individuals with and without Periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5298.1-14. doi:10.3390/ijms22105298

45. Jiang, Y., Song, B., Brandt, B. W., Cheng, L., Zhou, X., Exterkate, R., Crielaard, W., Deng, D. M. (2021). Comparison of Red-Complex Bacteria Between Saliva and Subgingival Plaque of Periodontitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 727732.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.727732>

46. Alblowi, J.A., Gamal-Abdel Naser, A. (2019). Metagenomic Assessment of Different Interventions for Treatment of Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Open Dentistry Journal*, 13, 557-566.
47. Rafiei, M., Kiani, F., Sayehmiri, K., Sayehmiri, F., Tavirani, M., Dousti, M., Sheikhi, A. (2018). Prevalence of Anaerobic Bacteria (*P.gingivalis*) as Major Microbial Agent in the Incidence Periodontal Diseases by Meta-analysis. *Journal of dentistry (Shiraz, Iran)*, 19(3), 232–242.
48. Xiao, L., Zhang, Q., Peng, Y., Wang, D., Liu, Y. (2020). The effect of periodontal bacteria infection on incidence and prognosis of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(15), e19698. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019698>
49. Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Patel, M. R., Song, X. (2008). Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiology and Immunology*, 23(3), 196–205. [doi:10.1111/j.1399-302x.2007.00411](https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.2007.00411).
50. Choi, H., Kim, E., Kang, J., Kim, H.-J., Lee, J.-Y., Choi, J., Joo, J.-Y. (2018). Real-time PCR quantification of 9 periodontal pathogens in saliva samples from periodontally healthy Korean young adults. *Journal of Periodontal Implant Science*, 48(4), 261. [doi:10.5051/jpis.2018.48.4.261](https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.4.261)
51. Elgreu, T., Lee, S., Wen, S., Elghadafi, R., Tangkham, T., Ma, Y., Liu, B., Dibart, S., Tang, X. (2021). The pathogenic mechanism of oral bacteria and treatment with inhibitors. *Clinical and experimental dental research*, 10.1002/cre2.499. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cre2.499>
52. Shigeishi, H., Nakamura, M., Oka, I., Su, C.-Y., Yano, K., Ishikawa, M., ... Ohta, K. (2021). The Associations of Periodontopathic Bacteria and Oral Candida with Periodontal Inflamed Surface Area in Older Adults Receiving Supportive Periodontal Therapy. *Diagnostics*, 11(8), 1397. [doi:10.3390/diagnostics11081397](https://doi.org/10.3390/diagnostics11081397)
53. Curtis, M. A., Diaz, P. I., Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 14–25. [doi:10.1111/prd.12296](https://doi.org/10.1111/prd.12296)
54. Velsko, I. M., Fellows Yates, J. A., Aron, F., Hagan, R. W., Frantz, L. A. F., Loe, L., ... Warinner, C. (2019). Microbial differences between dental plaque and historic dental calculus are related to oral biofilm maturation stage. *Microbiome*, 7(1). [doi:10.1186/s40168-019-0717-3](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0717-3)
55. Marchesan, J. T., Moss, K., Morelli, T., Teles, F. R., Divaris, K., Styner, M., ... Beck, J. (2021). Distinct Microbial Signatures between Periodontal Profile Classes. *Journal of Dental Research*,

002203452110097. [doi:10.1177/00220345211009767](https://doi.org/10.1177/00220345211009767)

56. Choi, J. U., Lee, J. B., Kim, K. H., Kim, S., Seol, Y. J., Lee, Y. M., Rhyu, I. C. (2020). Comparison of Periodontopathic Bacterial Profiles of Different Periodontal Disease Severity Using Multiplex Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 10(11), 965.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics10110965>

57. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ.(2017). High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis/ *Postgraduate Medical Journal*.**93**:215-220.

58. Stenberg, W. V. (2019). Periodontal Problems in Children and Adolescents. *Pediatric Dentistry*, 371–378.e1. [doi:10.1016/b978-0-323-60826-8.00025-0](https://doi.org/10.1016/b978-0-323-60826-8.00025-0)

59. Li, Y. Y., Cai, Q., Li, B. S., Qiao, S. W., Jiang, J. Y., Wang, D., Du, X. C., Meng, W. Y. (2021). The Effect of Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide on the Pyroptosis of Gingival Fibroblasts. *Inflammation*, 44(3), 846–858.

<https://doi.org/10.1007/s10753-020-01379-7>

60. Howard, K. C., Gonzalez, O. A., Garneau-Tsodikova, S. (2021). Porphyromonas gingivalis: where do we stand in our battle against this oral pathogen?. *RSC medicinal chemistry*, 12(5), 666–704.

<https://doi.org/10.1039/d0md00424c>

61. Lv, X., Fan, C., Jiang, Z., Wang, W., Qiu, X., Ji, Q. (2021). Isoliquiritigenin alleviates P. gingivalis-LPS/ATP-induced pyroptosis by inhibiting NF-κB/NLRP3/GSDMD signals in human gingival fibroblasts. *International immunopharmacology*, 108338. Advance online publication.

<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108338>

62. Huang, S., He, T., Yue, F., Xu, X., Wang, L., Zhu, P., Teng, F., Sun, Z., Liu, X., Jing, G., Su, X., Jin, L., Liu, J., Xu, J. (2021). Longitudinal Multi-omics and Microbiome Meta-analysis Identify an Asymptomatic Gingival State That Links Gingivitis, Periodontitis, and Aging. *mBio*, 12(2), e03281-20.

<https://doi.org/10.1128/mBio.03281-20>

63. Fine, N., Chadwick, J. W., Sun, C., Parbhakar, K. K., Khoury, N., Barbour, A., Goldberg, M., Tenenbaum, H. C., Glogauer, M. (2021). Periodontal Inflammation Primes the Systemic Innate Immune Response. *Journal of dental research*, 100(3), 318–325.

<https://doi.org/10.1177/0022034520963710>

64. Martínez-García, M., Hernández-Lemus, E. (2021). Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Frontiers in physiology*, 12, 709438.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>

65. MacDonald, K. W., Chanyi, R. M., Macklaim, J. M., Cadieux, P. A., Reid, G., Burton, J. P. (2021). Streptococcus salivarius inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. *BMC oral health*, 21(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01606-z>
66. Pan, W., Wang, Q., Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International Journal of Oral Science*, 11(3). <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
67. Yamamoto, M., Aizawa, R. (2021). Maintaining a protective state for human periodontal tissue. *Periodontology* 2000, 86(1), 142–156. <https://doi.org/10.1111/prd.12367>
68. Nilsson B. O. (2021). Mechanisms involved in regulation of periodontal ligament cell production of pro-inflammatory cytokines: Implications in periodontitis. *Journal of periodontal research*, 56(2), 249–255. <https://doi.org/10.1111/jre.12823>
69. Rosa, L., Lepanto, M. S., Cutone, A., Ianiro, G., Pernarella, S., Sangermano, R., Musci, G., Ottolenghi, L., Valenti, P. (2021). Lactoferrin and oral pathologies: a therapeutic treatment. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 99(1), 81–90. <https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0052>
70. Rosa, L., Lepanto, M. S., Cutone, A., Ianiro, G., Pernarella, S., Sangermano, R., Musci, G., Ottolenghi, L., Valenti, P. (2021). Lactoferrin and oral pathologies: a therapeutic treatment. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 99(1), 81–90. <https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0052>
71. Wertz, P. W., de Szalay, S. (2020). Innate Antimicrobial Defense of Skin and Oral Mucosa. *Antibiotics*, 9(4), 159. [doi:10.3390/antibiotics9040159](https://doi.org/10.3390/antibiotics9040159)
72. Seidel, A., Seidel, C. L., Weider, M., Junker, R., Gözl, L., Schmetzer, H. (2020). Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9766. <https://doi.org/10.3390/ijms21249766>
73. Melgar-Rodríguez, S., Cafferata, E. A., Díaz, N. I., Peña, M. A., González-Osuna, L., Rojas, C., Sierra-Cristancho, A., Cárdenas, A. M., Díaz-Zúñiga, J., Vernal, R. (2021). Natural Killer T (NKT) Cells and Periodontitis: Potential Regulatory Role of NKT10 Cells. *Mediators of inflammation*, 2021, 5573937. <https://doi.org/10.1155/2021/5573937>
74. Balaji, S., Cholan, P. K., Victor, D. J. (2021). An emphasis of T-cell subsets as regulators of periodontal health and disease. *Journal of clinical and translational research*, 7(5), 648–656.



75. Samira Rajaei. Cell-Mediated Immunity. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier. 2020. ISBN 9780128012383
76. Dumitrescu, A. L. (Ed.). (2010). Etiology and Pathogenesis of Periodontal Disease. [doi:10.1007/978-3-642-03010-9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-03010-9)
77. Silva, N., Abusleme, L., Bravo D., Dutzan, N., Garcia-sesnich, J., Vernal, R., Gamonal J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*, 23(3), 329–355. [doi:10.1590/1678-775720140259](https://doi.org/10.1590/1678-775720140259)
78. Behfarnia, P., Birang, R., Pishva, S. S., Hakemi, M. G., Khorasani, M. M. (2013). Expression levels of th-2 and th-17 characteristic genes in healthy tissue versus periodontitis. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 10(1), 23–31.
79. Zheng, Y., Chai, L., Fan, Y., Song, Y. Q., Zee, K. Y., Tu, W. W., Jin, L., Leung, W. K. (2020). Th2 cell regulatory and effector molecules single nucleotide polymorphisms and periodontitis. *Journal of leukocyte biology*, 108(5), 1641–1654. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MA0720-698RR>
80. Lally, E. T., Baehni, P. C., McArthur, W. P. (1980). Local immunoglobulin synthesis in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 15(2), 159–164. [doi:10.1111/j.1600-0765.1980.tb00270.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1980.tb00270.x)
81. Moutsopoulos, N. M., Konkel, J. E. (2018). Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in Immunology*, 39(4), 276–287. [doi:10.1016/j.it.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.005)
82. Isola, G., Polizzi, A., Patini, R., Ferlito, S., Alibrandi, A., Palazzo, G. (2020). Association among serum and salivary *A. actinomycetemcomitans* specific immunoglobulin antibodies and periodontitis. *BMC Oral Health*, 20(1). [doi:10.1186/s12903-020-01258-5](https://doi.org/10.1186/s12903-020-01258-5)
83. Hand, T. W., Reboldi, A. (2021). Production and Function of Immunoglobulin A. *Annual review of immunology*, 39, 695–718. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-074236>
84. Marcotte, H., Lavoie, M. C. (1998). Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR, 62(1), 71–109. <https://doi.org/10.1128/MMBR.62.1.71-109.1998>
85. Breedveld, A., van Egmond, M. (2019). IgA and Fc $\alpha$ RI: Pathological Roles and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Immunology*, 10. [doi:10.3389/fimmu.2019.00553](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00553)
86. Boyaka, P. N., Fujihashi, K. (2019). Host Defenses at Mucosal Surfaces. *Clinical Immunology*, 285–298. e1. [doi:10.1016/b978-0-7020-6896-6.00020-x](https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-6896-6.00020-x)
87. de la Cruz Peña, M. J., Gonzalez-Granado, L. I., Garcia-Heredia, I., Carballa,

- L. M., Martinez-Garcia, M. (2021). Minimal-moderate variation of human oral virome and microbiome in IgA deficiency. *Scientific reports*, 11(1), 14913. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94507-8>
88. Song, B., Zhang, Y. L., Chen, L. J., Zhou, T., Huang, W. K., Zhou, X., Shao, L. Q. (2017). The role of Toll-like receptors in periodontitis. *Oral diseases*, 23(2), 168–180. <https://doi.org/10.1111/odi.12468>
89. Wallet, S. M., Puri, V., Gibson, F. C. (2018). Linkage of Infection to Adverse Systemic Complications: Periodontal Disease, Toll-Like Receptors, and Other Pattern Recognition Systems. *Vaccines*, 6(2), 21. <https://doi.org/10.3390/vaccines6020021>
90. Wallet, S., Puri, V., Gibson, F. (2018). Linkage of Infection to Adverse Systemic Complications: Periodontal Disease, Toll-Like Receptors, and Other Pattern Recognition Systems. *Vaccines*, 6(2), 21. [doi:10.3390/vaccines6020021](https://doi.org/10.3390/vaccines6020021)
91. Gu, Y., Han, X. (2020). Toll-Like Receptor Signaling and Immune Regulatory Lymphocytes in Periodontal Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3329. <https://doi.org/10.3390/ijms21093329>
92. Grant, M., Kilsgård, O., Åkerman, S., Klinge, B., Demmer, R. T., Malmström, J., Jönsson, D. (2018). The Human Salivary Antimicrobial Peptide Profile according to the Oral Microbiota in Health, Periodontitis and Smoking. *Journal of Innate Immunity*, 1–12. [doi:10.1159/000494146](https://doi.org/10.1159/000494146)
93. Niu, J. Y., Yin, I. X., Mei, M. L., Wu, W., Li, Q. L., Chu, C. H. (2021). The multifaceted roles of antimicrobial peptides in oral diseases. *Molecular oral microbiology*, 36(3), 159–171. <https://doi.org/10.1111/omi.12333>
94. Li, S., Schmalz, G., Schmidt, J., Krause, F., Haak, R., Ziebolz, D. (2017). Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 53(2), 145–155. [doi:10.1111/jre.12482](https://doi.org/10.1111/jre.12482)
95. Enigk, K., Jentsch, H., Rodloff, A. C., Eschrich, K., Stingu, C.-S. (2020). Activity of five antimicrobial peptides against periodontal as well as non-periodontal pathogenic strains. *Journal of Oral Microbiology*, 12(1), 1829405. [doi:10.1080/20002297.2020.1829405](https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1829405)
96. Öztürk, A., Kurt-Bayrakdar, S., Avci, B. (2021). Comparison of gingival crevicular fluid and serum human beta-defensin-2 levels between periodontal health and disease. *Oral diseases*, 27(4), 993–1000. <https://doi.org/10.1111/odi.13597>
97. Guruprasad C. (2021). Fathoming the Role of Host Defence Peptides in Periodontal Health and Disease. *MRD*. 6(1)1-3
98. Rima M, Rima M, Fajloun Z, Sabatier J-M, Bechinger B, Naas T. (2021).

- Antimicrobial Peptides: A Potent Alternative to Antibiotics. *Antibiotics*. 10(9):1095. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091095>
99. Browne, K., Chakraborty, S., Chen, R., Willcox, M. D., Black, D. S., Walsh, W. R., Kumar, N. (2020). A New Era of Antibiotics: The Clinical Potential of Antimicrobial Peptides. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7047. <https://doi.org/10.3390/ijms21197047>
100. Wuerschling, S. N., Huth, K. C., Hickel, R., Kollmuss, M. (2021). Targeting antibiotic tolerance in anaerobic biofilms associated with oral diseases: Human antimicrobial peptides LL-37 and lactoferricin enhance the antibiotic efficacy of amoxicillin, clindamycin and metronidazole. *Anaerobe*, 71, 102439. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102439>
101. Bin Hafeez, A., Jiang, X., Bergen, P. J., Zhu, Y. (2021). Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11691. <https://doi.org/10.3390/ijms222111691>
102. Erdem Büyükkiraz, M., Kesmen, Z. (2021). Antimicrobial peptides (AMPs): A promising class of antimicrobial compounds. *Journal of applied microbiology*, 10.1111/jam.15314. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jam.15314>
103. Zhang, QY., Yan, ZB., Meng, YM. et al. (2021). Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Med Res* **8**, 48. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00343-2>
104. Zhang, Y., Liu, Y., Tang, Y., Zhang, D., He, H., Wu, J., Zheng, J. (2021). Antimicrobial  $\alpha$ -defensins as multi-target inhibitors against amyloid formation and microbial infection. *Chemical science*, 12(26), 9124–9139. <https://doi.org/10.1039/d1sc01133b>
105. Li, L., Jiang, H., Chen, R. et al. (2020). Human  $\beta$ -defensin 3 gene modification promotes the osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells and bone repair in periodontitis. *Int J Oral Sci* **12**, 13. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0078-6>
106. Pazgier, M., Li, X., Lu, W., Lubkowski, J. (2007). Human Defensins: Synthesis and Structural Properties. *Current Pharmaceutical Design*, 13(30), 3096–3118. [doi:10.2174/138161207782110381](https://doi.org/10.2174/138161207782110381)
107. Nakamura, K., Yokoi, Y., Fukaya, R., Ohira, S., Shinozaki, R., Nishida, T., Ayabe T. (2020). Expression and Localization of Paneth Cells and Their  $\alpha$ -Defensins in the Small Intestine of Adult Mouse. *Frontiers in Immunology*, 11. [doi:10.3389/fimmu.2020.570296](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570296)
108. Furci, L., Secchi, M. (2018). AMPs and Mechanisms of Antimicrobial Action.



Antimicrobial Peptides in Gastrointestinal Diseases, 97–131. [doi:10.1016/b978-0-12-814319-3.00006-4](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814319-3.00006-4)

109. U.S. Harini Venkata Subbiah , P.R.Babu (Usha Subbiah Harini Venkata Subbiah , Polani Ramesh Babu 2020). Single Nucleotide Polymorphisms of Salivary Antimicrobial Peptides in Periodontitis. *European Journal of Molecular Clinical Medicine*, 7(5), 1354-1363.

110. Wang, Y., Ouyang, J., Luo, X., Zhang, M., Jiang, Y., Zhang, F., Zhou, J., Wang, Y. (2021). Identification and characterization of novel bi-functional cathelicidins from the black-spotted frog (*Pelophylax nigromaculata*) with both anti-infective and antioxidant activities. *Developmental and comparative immunology*, 116, 103928. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2020.103928>

111. Agier, J., Brzezińska-Błaszczak, E. (2016). Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, 70(0), 618–636. <https://doi.org/10.5604/17322693.1205357>

112. Agier, J., Efenberger, M., Brzezińska-Błaszczak, E. (2015). Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Central-European journal of immunology*, 40(2), 225–235. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.51359>

113. Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., Yi, H. (2020). Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*, 11. [doi:10.3389/fmicb.2020.582779](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582779)

114. Zhang, Q. Y., Yan, Z. B., Meng, Y. M., Hong, X. Y., Shao, G., Ma, J. J., Cheng, X. R., Liu, J., Kang, J., Fu, C. Y. (2021). Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Medical Research*, 8(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00343-2>

115. Lishko V, Moreno B, Podolnikova N, Ugarova T. Identification of human cathelicidin peptide LL-37 as a ligand for macrophage integrin  $\alpha M\beta 2$  (Mac-1, CD11b/CD18) that promotes phagocytosis by opsonizing bacteria. *Research and Reports in Biochemistry*. 2016;6:39-55 <https://doi.org/10.2147/RRBC.S107070>

116. Yang, B., Good, D., Mosaiab, T., Liu, W., Ni, G., Kaur, J., Liu, X., Jessop, C., Yang, L., Fadhil, R., Yi, Z., Wei, M. Q. (2020). Significance of LL-37 on Immunomodulation and Disease Outcome. *BioMed research international*, 2020, 8349712. <https://doi.org/10.1155/2020/8349712>

117. Engelberg, Y., Landau, M. The Human (2020). LL-37(17-29) antimicrobial peptide reveals a functional supramolecular structure. *Nat Commun* **11**, 3894. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17736-x>

118. Wuerschling, S. N., Huth, K. C., Hickel, R., Kollmuss, M. (2021). Inhibitory effect of LL-37 and human lactoferricin on growth and biofilm formation of anaerobes associated with oral diseases. *Anaerobe*, 67, 102301. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102301>
119. Kościuczuk, E.M., Lisowski, P., Jarczak, J. et al. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. *Mol Biol Rep* **39**, 10957–10970 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1997-x>
120. Sue, P. K., Meir, M., de la Morena, M. (2018). Immunologic Development and Susceptibility to Infection. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 85–93.e3. [doi:10.1016/b978-0-323-40181-4.00009-8](https://doi.org/10.1016/b978-0-323-40181-4.00009-8)
121. van Harten, R. M., van Woudenberg, E., van Dijk, A., Haagsman, H. P. (2018). Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines*, 6(3), 63. <https://doi.org/10.3390/vaccines6030063>
122. Minns, D., Smith, K.J., Alessandrini, V. et al. (2021). The neutrophil antimicrobial peptide cathelicidin promotes Th17 differentiation. *Nat Commun* **12**, 1285. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21533-5>
123. Kim, O., Kim, S., Kim, J., Choi, H. (2015). Effects of Antimicrobial Peptide Cathelicidin (LL-37) by 625 nm Led Irradiation in Porphyromonas Gingivalis Infected Immortalized Gingival Fibroblasts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(3), e168. [doi:10.1016/j.oooo.2014.07.291](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.07.291)
124. Philip K. (2019). Reliability of Periodontal Pathogens and Human Cathelicidine LL-37 in the Prediction of the Different Stages of Periodontal Disease. *MRD*;4(3):390-398
125. Li, L., Peng, Y., Yuan, Q., Sun, J., Zhuang, A., Bi, X. (2021). Cathelicidin LL37 Promotes Osteogenic Differentiation in vitro and Bone Regeneration in vivo. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 638494. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.638494>
126. Ogawa, T., Kusumoto, Y., Hamada, S., McGhee, J. R., Kiyono, H. (1990). Bacteroides gingivalis-specific serum IgG and IgA subclass antibodies in periodontal diseases. *Clinical and experimental immunology*, 82(2), 318–325. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb05446.x>
127. Manandhar S., Prasanth T., Satisha TS, Kumar P. (2021). Salivary diagnostic biomarker for periodontal disease - A review. *Journal of Dental Specialities*. 9(1):7–12
128. Mahanonda, R., Champaiboon, C., Subbalekha, K., Sa-Ard-Iam, N., Rattanathammatada, W., Thawanaphong, S., Pichyangkul, S. (2016). Human

Memory B Cells in Healthy Gingiva, Gingivitis, and Periodontitis. *The Journal of Immunology*, 197(3), 715–725. [doi:10.4049/jimmunol.1600540](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600540)

129. Karlsson, C., Andersson, M.L., Collin, M., Schmidtchen, A., Björck, L. Frick, I.M. (2007). SufA a novel subtilisin-like serine proteinase of *Fingoldia magna*. *Microbiology* 153(Pt12):4208-4218.

130. Bechinger, B., Gorr, S.-U. (2016). Antimicrobial Peptides: Mechanisms of Action and Resistance. *Journal of Dental Research*, 96(3), 254–260. [doi:10.1177/0022034516679973](https://doi.org/10.1177/0022034516679973)

131. Bogiel, T., Prażyńska, M., Kwiecińska-Piróg, J., Mikucka, A., Gospodarek-Komkowska, E. (2020). Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains-Distribution of the Essential Enzymatic Virulence Factors Genes. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 10(1), 8. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010008>

132. Imamura T. (2003). The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of periodontology*, 74(1), 111–118. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.1.111>

133. Starr, C. G., Wimley, W. C. (2017). Antimicrobial peptides are degraded by the cytosolic proteases of human erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1859(12), 2319–2326. [doi:10.1016/j.bbamem.2017.09.008](https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.09.008)

134. Lu, J., Xu, H., Xia, J., Ma, J., Xu, J., Li, Y., Feng, J. (2020). D- and Unnatural Amino Acid Substituted Antimicrobial Peptides With Improved Proteolytic Resistance and Their Proteolytic Degradation Characteristics. *Frontiers in Microbiology*, 11. [doi:10.3389/fmicb.2020.563030](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.563030)

135. Bachrach, G., Altman, H., Kolenbrander, P. E., Chalmers, N. I., Gabai-Gutner, M., Mor, A., Friedman, M., Steinberg, D. (2008). Resistance of *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 to direct killing by antimicrobial peptides is protease independent. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(2), 638–642. <https://doi.org/10.1128/AAC.01271-07>

136. Horie, T., Inomata, M., Into, T. (2018). OmpA-Like Proteins of *Porphyromonas gingivalis* Mediate Resistance to the Antimicrobial Peptide LL-37. *Journal of pathogens*, 2018, 2068435. <https://doi.org/10.1155/2018/2068435>

137. Mei, F., Xie, M., Huang, X., Long, Y., Lu, X., Wang, X., Chen, L. (2020). *Porphyromonas gingivalis* and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens*, 9(11), 944. [doi:10.3390/pathogens9110944](https://doi.org/10.3390/pathogens9110944)

138. Tumer, G., Simpson, B., Roberts, T. K. (2021). Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

139. Tumer, G., Simpson, B., Roberts, T. K. (2021). Genetics, Human Major

Histocompatibility Complex (MHC). In StatPearls. StatPearls Publishing. StatPearls [Internet].

140. Hurley C. K. (2021). Naming HLA diversity: A review of HLA nomenclature. *Human immunology*, 82(7), 457–465.

<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.03.005>

141. Liu, B., Shao, Y., Fu, R. (2021). Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immunity, inflammation and disease*, 9(2), 340–350.

<https://doi.org/10.1002/iid3.416>

142. Al-Ghurabi Batool H, Saliem Saif S, Al-Ani Raad S., Abbas Ahmed A. (2017). Analysis of HLA-DQB1 Alleles Frequency in Patients with Chronic Periodontitis, *Int J Med Res Health Sci*, 6(8): 12-16

143. Nada Jaafar Al-Shekh radhi (2018) Genotyping of HLA of Class I and II Alleles by PCR-SSO in Gingivitis . *J. Pharm. Sci. Res.* Vol. 10(12). 3296-3298

144. van Drongelen, V., Scavuzzi, B.M., Nogueira, S.V. et al. (2021). HLA-DRB1 allelic epitopes that associate with autoimmune disease risk or protection activate reciprocal macrophage polarization. *Sci Rep* **11**, 2599.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-82195-3>

145. Miotti, V., Battarra, M., Sindici, C., Londero, D., Andreani, M. (2021). A new HLA-B allele, HLA-B\*35:481. *HLA*, 98(2), 159–160.

<https://doi.org/10.1111/tan.14087>

146. Miotti, V., Battarra, M., Sindici, C., Londero, D., Andreani, M. (2021). A new HLA-B allele, HLA-B\*35:481. *HLA*, 98(2), 159–160.

<https://doi.org/10.1111/tan.14087>

147. Zheng, J. W., Xie, J. H., Sun, Y., Xiang, D. (2021). A novel HLA class I allele: HLA-A\*24:241. *HLA*, 98(5), 471–472. <https://doi.org/10.1111/tan.14190>

148. Loginova, M., Smirnova, D., Kashin, K., Paramonov, I. (2021). Description of two new HLA alleles: HLA-A\*24:517N and HLA-B\*46:86. *HLA*, 97(5), 451–452. <https://doi.org/10.1111/tan.14191>

149. Redd, L., Schmelz, M., Burack, W. R., Cook, J. R., Day, A. W., Rimsza, L. (2016). Langerhans cell histiocytosis shows distinct cytoplasmic expression of major histocompatibility class II antigens. *Journal of Hematopathology*, 9(3), 107–112.

[doi:10.1007/s12308-016-0272-9](https://doi.org/10.1007/s12308-016-0272-9)

150. Reinholdt, J., Bay, I., Svejgaard, A. (1977). Association Between HLA-Antigens and Periodontal Disease. *Journal of Dental Research*, 56(10), 1261–1263. [doi:10.1177/00220345770560102901](https://doi.org/10.1177/00220345770560102901)

151. Soud P., Yadav N., Kumar P. (2018). *Fundamentals of Immunology and*

Periodontal Disease – Revisited International Journal of Applied Dental Sciences. 4(4): 30-35

152. Durge K, Baliga V, Dhadse P, Agrawal D, Sethiya K, Nibudey A.(2021) Human leukocyte antigen and periodontal diseases. J Datta Meghe Inst Med Sci Univ 2021;16:401-3

153. Ramachandran, L., Karthikeyan, J., Mani, A. (2021). Genetics and Periodontal Disease: An Explicit Insight.

154. Mattuella, L. G., Bernardi, L., Zambra, F. M. B., Campagnaro, M. B., Oppermann, R. V., Xavier, L. L. Miranda, L. A. (2020). Human leukocyte antigen-G polymorphisms in periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 78(2), 141-145.

155. Mattuella, L. G., Bernardi, L., Zambra, F. M. B., Campagnaro, M. B., Oppermann, R. V., Xavier, L. L., Miranda, L. A. (2020). Human leukocyte antigen-G polymorphisms in periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 78(2), 141-145.

156. Prashanthi, S., Reshma, M., Arun Kumar Prasad, P., Esther Nalini, H., Renuka Devi, R. (2021). Genetic polymorphisms in periodontal disease.

157. Mauramo, M., Mauramo, E., Sorsa, T., Tervahartiala, T., Räisänen, I. T., Waltimo, T. (2021). Human leukocyte antigens are associated with salivary level of active MMP- 8. *Clinical and experimental dental research*.

158. Lu Xing, Guanqun Meng, Tian Chen, Xiaoqi Zhang, Ding Bai, Hui Xu, "Crosstalk between RNA-Binding Proteins and Immune Microenvironment Revealed Two RBP Regulatory Patterns with Distinct Immunophenotypes in Periodontitis", *Journal of Immunology Research*, vol. 2021, Article ID 5588429, 17 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5588429>

159. Ouhara, K., Munenaga, S., Kajiya, M., Takeda, K., Matsuda, S., Sato, Y., Hamamoto, Y., Iwata, T., Yamasaki, S., Akutagawa, K., Mizuno, N., Fujita, T., Sugiyama, E., Kurihara, H. (2018). The induced RNA-binding protein, HuR, targets 3'-UTR region of IL-6 mRNA and enhances its stabilization in periodontitis. *Clinical and experimental immunology*, 192(3), 325–336. <https://doi.org/10.1111/cei.13110>

160. Zhang, X., Jin, Y., Wang, Q., Jian, F., Li, M., Long, H., Lai, W. (2020). Autophagy-mediated regulation patterns contribute to the alterations of the immune microenvironment in periodontitis. *Aging*, 13(1), 555–577. <https://doi.org/10.18632/aging.202165>

161. Fi, C., Wo, W. (2021). Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 35(1 Suppl. 1), 1–9.

162. Suárez, L. J., Garzón, H., Arboleda, S., Rodríguez, A. (2020). Oral Dysbiosis



and Autoimmunity: From Local Periodontal Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review. *Frontiers in immunology*, 11, 591255.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591255>

163. Nemesh, O. M., Honta, Z. M., Slaba, O. M., Shylyivskiy, I. V. (2021). Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(5), 1262–1267.

164. Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical journal*, 42(1), 27–35.

<https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>

165. *Копчак О.В.*, Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань пародонту у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією при кардіоваскулярній патології [Текст]:автореф. дис. ... д.мед.н.: 14.01.22 / Копчак Оксана Вікторівна ; НМАПО імені П.Л.Шупика. - К., 2018.- 43 с.

166. Zhang, Z., Liu, D., Liu, S., Zhang, S., Pan, Y. (2021). The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 585917. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.585917>

167. Larvin, H., Kang, J., Aggarwal, V. R., Pavitt, S., Wu, J. (2021). Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental dental research*, 7(1), 109–122. <https://doi.org/10.1002/cre2.336>

168. Nik-Azis, N. M., Mohd, N., Baharin, B., Said, M., Fadzilah, F. M., Haflah, N. (2021). Periodontal disease in seropositive rheumatoid arthritis: scoping review of the epidemiological evidence. *Germes*, 11(2), 266–286. <https://doi.org/10.18683/germs.2021.1263>

169. Hajishengallis, G., Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature reviews. Immunology*, 21(7), 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>

170. Shaddox, L. M., Morford, L. A., Nibali, L. (2021). Periodontal health and disease: The contribution of genetics. *Periodontology 2000*, 85(1), 161–181. <https://doi.org/10.1111/prd.12357>

171. Celik, D., Kantarci, A. (2021). Vascular Changes and Hypoxia in Periodontal Disease as a Link to Systemic Complications. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(10), 1280. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101280>

172. Sedghi, L., DiMassa, V., Harrington, A., Lynch, S. V., Kapila, Y. L. (2021). The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology 2000*, 87(1), 107–131. <https://doi.org/10.1111/prd.12393>
173. Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Hein, R., Schmidt, T. M., Kamada, N. (2020). The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *Journal of dental research*, 99(9), 1021–1029. <https://doi.org/10.1177/0022034520924633>
174. Madsen C. (2021). The role of oral health in gastrointestinal malignancies. *Journal of gastrointestinal oncology*, 12(Suppl 2), S311–S315. <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.02.03>
175. Chawla, B. K., Cohen, R. E., Yerke, L. M. (2021). Association between proton pump inhibitors and periodontal disease severity. *Clinical and experimental dental research*, 10.1002/cre2.495. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cre2.495>
176. Christopher A. Squier, Mary J. (2001). Kremer, *Biology of Oral Mucosa and Esophagus*, JNCI Monographs, Volume, Issue 29, October 2001, Pages 7–15,
177. Byun, S. H., Min, C., Hong, S. J., Choi, H. G., Koh, D. H. (2020). Analysis of the Relation between Periodontitis and Chronic Gastritis/Peptic Ulcer: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. *International journal of environmental research and public health*, 17(12), 4387. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124387>
178. Miskiewicz, A., Szparecki, G., Durlik, M., Rydzewska, G., Ziobrowski, I., Górska, R. (2018). The correlation between pancreatic dysfunction markers and selected indices of periodontitis. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 27(3), 313–319. <https://doi.org/10.17219/acem/64937>
179. Hajishengallis, G., Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426–440. [doi:10.1038/s41577-020-00488-6](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6)
180. S. D Carlo , F. De angelis, E. Talocci, M. Jedliński V. Talocci, A. Ciol, F. E. Brauner. (2021). The possible correlation between the chronic esophageal achalasia and periodontal disease – a pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021; 25: 3411-3415
181. Chen, Z., Cai, J., Chen, Y. M., Wei, J., Li, H. B., Lu, Y., Zhou, Z., Chen, X. L. (2019). A meta-analysis of the association between the presence of *Helicobacter pylori* and periodontal diseases. *Medicine*, 98(22), e15922. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015922>

182. Adachi, K., Notsu, T., Mishiro, T., Yoshikawa, H., Kinoshita, Y. (2019). Influence of *Helicobacter pylori* infection on periodontitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 34(1), 120–123. <https://doi.org/10.1111/jgh.14358>
183. Liu, Y., Li, R., Xue, X., Xu, T., Luo, Y., Dong, Q., Liu, J., Liu, J., Pan, Y., Zhang, D. (2020). Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection in oral cavity: a meta-analysis of 2727 participants mainly based on Asian studies. *Clinical oral investigations*, 24(7), 2175–2188. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03330-4>
184. Adachi, K., Notsu, T., Mishiro, T., Yoshikawa, H., Kinoshita, Y. (2019). Influence of *Helicobacter pylori* infection on periodontitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 34(1), 120–123. <https://doi.org/10.1111/jgh.14358>
185. Wei, X., Zhao, H. Q., Ma, C., Zhang, A. B., Feng, H., Zhang, D., Liu, C. (2019). The association between chronic periodontitis and oral *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *PloS one*, 14(12), e0225247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225247>
186. Li, X., Chaouhan, H. S., Li, C. H., Yu, T. M., Wang, I. K., Lin, C. L., Li, C. Y., Sun, K. T. (2021). Higher Risk of Gastric *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Periodontitis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study in Taiwan. *International journal of environmental research and public health*, 18(21), 11678. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111678>
187. Tsimpiris, A., Grigoriadis, A., Tsolianos, I., Moschos, I., Goulis, D. G., Kouklakis, G. (2021). Periodontitis and *Helicobacter pylori* Infection: Eradication and Periodontal Therapy Combination. *European journal of dentistry*, 10.1055/s-0041-1731928. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731928>
188. She, Y. Y., Kong, X. B., Ge, Y. P., Liu, Z. Y., Chen, J. Y., Jiang, J. W., Jiang, H. B., Fang, S. L. (2020). Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC oral health*, 20(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1053-5>
189. Lorenzo-Pouso, A. I., Castelo-Baz, P., Rodriguez-Zorrilla, S., Pérez-Sayáns, M., Vega, P. (2021). Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta odontologica Scandinavica*, 79(5), 344–353. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1859132>
190. Lin, C. Y., Tseng, K. S., Liu, J. M., Chuang, H. C., Lien, C. H., Chen, Y. C., Lai, C. Y., Yu, C. P., Hsu, R. J. (2018). Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *International journal of environmental research and public health*, 15(11), 2602. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112602>
191. Lira-Junior, R., Figueredo, C. M. (2016). Periodontal and inflammatory bowel



- diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions?. *World journal of gastroenterology*, 22(35), 7963–7972. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7963>
192. Yu, H. C., Chen, T. P., Chang, Y. C. (2018). Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese National Health Insurance Research database. *Journal of dental sciences*, 13(3), 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2018.03.004>
193. Imai, J., Ichikawa, H., Kitamoto, S., Golob, J. L., Kaneko, M., Nagata, J., Takahashi, M., Gilliland, M. G., Tanaka, R., Nagao-Kitamoto, H., Hayashi, A., Sugihara, K., Bishu, S., Tsuda, S., Ito, H., Kojima, S., Karakida, K., Matsushima, M., Suzuki, T., Hozumi, K., ... Kamada, N. (2021). A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease. *JCI insight*, e148543. Advance online publication. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148543>
194. She, Yy., Kong, Xb., Ge, Yp. et al. (2020). Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health* **20**, 67. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1053-5>
195. Jajam, M., Bozzolo, P., Niklander, S. (2017). Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(10), e1242–e1248. <https://doi.org/10.4317/jced.54008>
196. Vinagre-Aragón, A., Zis, P., Grunewald, R. A., Hadjivassiliou, M. (2018). Movement Disorders Related to Gluten Sensitivity: A Systematic Review. *Nutrients*, 10(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/nu10081034>
197. El Khoury, D., Balfour-Ducharme, S., Joye, I. J. (2018). A Review on the Gluten-Free Diet: Technological and Nutritional Challenges. *Nutrients*, 10(10), 1410. <https://doi.org/10.3390/nu10101410>
198. Biesiekierski J. R. (2017). What is gluten?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32 Suppl 1, 78–81. <https://doi.org/10.1111/jgh.13703>
199. Muthukumar, J., Selvasekaran, P., Lokanadham, M., Chidambaram, R. (2020). Food and food products associated with food allergy and food intolerance - An overview. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 138(Pt B), 109780. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109780>
200. Akhondi, H., Ross, A. B. (2021). *Gluten And Associated Medical Problems*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
201. Tou, A. M., Al-Nimr, A. O. (2021). Gluten Sensitivity. *Pediatrics in review*, 42(6), 342–344. <https://doi.org/10.1542/pir.2020-000919>
202. Е. Ю. Губская. (2014). Новое понимание спектра глютензависимых заболеваний. *Сучасна гастроентерологія № 1 (75)*. 161-165

203. Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N. et al. (2020). An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol* **20**, 258 <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01390-0>
204. Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, 10(1). [doi:10.1186/1741-7015-10-13](https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13)
205. Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., Lundin, K. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
206. Glissen Brown, J. R., Singh, P. (2019). Coeliac disease. *Paediatrics and international child health*, 39(1), 23–31. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1504431>
207. Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K., Makharia, G. K., Mearin, M. L., Murray, J. A., Verdu, E. F., Kaukinen, K. (2019). Coeliac disease. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
208. Bureš J. (2018). History of celiac disease. *Historie celiakie. Vnitřní lékařství*, 64(6), 600–601.
209. Roszkowska, A., Pawlicka, M., Mroczek, A., Bałabuszek, K., Nieradko-Iwanicka, B. (2019). Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(6), 222. <https://doi.org/10.3390/medicina55060222>
210. Emilia Majsiak, Halina Cichoż-Lach, Olena Gubska, Bożena Cukrowska, (2018) Celiac disease - disease of children and adults: symptoms, disease complications, risk groups and comorbidities: *Pol Merkur Lekarski* . 2018 Jan 23;44(259):31-35. PMID: [29374421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374421/)
211. Pinto-Sanchez, M. I., Verdu, E. F. (2018). Non-celiac gluten or wheat sensitivity: It's complicated!. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 30(8), e13392. <https://doi.org/10.1111/nmo.13392>
212. Tanveer, M., Ahmed, A. (2019). Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 29(1), 51–57. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.01.51>
213. Barbaro, M. R., Cremon, C., Morselli-Labate, A. M., Di Sabatino, A., Giuffrida, P., Corazza, G. R., Di Stefano, M., Caio, G., Latella, G., Ciacci, C., Fuschi, D., Mastroberoberto, M., Bellacosa, L., Stanghellini, V., Volta, U., Barbara, G. (2020).

Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. *Gut*, 69(11), 1966–1974. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319281>

214. Reese, I., Schäfer, C., Kleine-Tebbe, J., Ahrens, B., Bachmann, O., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Bischoff, S. C., Blümchen, K., Dölle, S., Enck, P., Enninger, A., Huttegger, I., Lämmel, S., Lange, L., Lepp, U., Mahler, V., Mönnikes, H., Ockenga, J., Otto, B., Worm, M. (2018). Non-coeliac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo journal international*, 27(5), 147–151. <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0070-2>

215. Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., Lundin, K. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>

216. Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, M., Rezaei-Tavirani, M., Razzaghi, M. R., Zali, M. R. (2020). An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC gastroenterology*, 20(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01390-0>

217. Lebowohl, B., Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 160(1), 63–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>

218. Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(6), 823–836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>

219. Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N. et al. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol* **20**, 258 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01390-0>

220. Rubio-Tapia, A., Ludvigsson, J. F., Brantner, T. L., Murray, J. A., Everhart, J. E. (2012). The prevalence of celiac disease in the United States. *The American journal of gastroenterology*, 107(10), 1538–1545. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.219>

221. Al-Bawardy, B., Codipilly, D. C., Rubio-Tapia, A., Bruining, D. H., Hansel, S. L., Murray, J. A. (2017). Celiac disease: a clinical review. *Abdominal radiology (New York)*, 42(2), 351–360. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-1034-y>
222. Ludvigsson, J. F., Murray, J. A. (2019). Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 48(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.004>
223. King, J. A., Jeong, J., Underwood, F. E., Quan, J., Panaccione, N., Windsor, J. W., Coward, S., deBruyn, J., Ronksley, P. E., Shaheen, A. A., Quan, H., Godley, J., Veldhuyzen van Zanten, S., Lebwohl, B., Ng, S. C., Ludvigsson, J. F., Kaplan, G. G. (2020). Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 115(4), 507–525. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000523>
224. Lebwohl, B., Ludvigsson, J. F., Green, P. H. (2015). Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ (Clinical research ed.)*, 351, h4347. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4347>
225. Aziz, I., Lewis, N. R., Hadjivassiliou, M., Winfield, S. N., Rugg, N., Kelsall, A., Sanders, D. S. (2014). A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *European Journal of Gastroenterology Hepatology*, 26(1), 33–39. [doi:10.1097/01.meg.0000435546.872](https://doi.org/10.1097/01.meg.0000435546.872)
226. Peña AS, Rodrigo Epidemiology of Celiac Disease and Non-celiac Gluten-Related Disorders. Edition: 1st edition. 2015 OmniaScience (Omnia Publisher SL).2015.27-73
227. Nasr I., Nasr I., Shekeili L., Wahshi H., Nasr MH. (2016). Celiac disease, wheat allergy and non-celiac glutensensitivity. *Integr Food Nutr Metab* 3: [Doi: 10.15761/IFNM.1000155](https://doi.org/10.15761/IFNM.1000155).
228. Arámburo-Gálvez, J. G., Beltrán-Cárdenas, C. E., Geralda André, T., Carvalho Gomes, I., Macêdo-Callou, M. A., Braga-Rocha, É. M., Mye-Takamatu-Watanabe, E. A., Rahmeier-Fietz, V., Figueroa-Salcido, O. G., Vergara-Jiménez, M. J., Flores-Mendoza, L. K., Ontiveros, N., Cabrera-Chávez, F. (2020). Prevalence of Adverse Reactions to Gluten and People Going on a Gluten-Free Diet: A Survey Study Conducted in Brazil. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(4), 163. <https://doi.org/10.3390/medicina56040163>
229. Ontiveros, N., Real-Delor, R. E., Mora-Melgem, J. A., Beltrán-Cárdenas, C. E., Figueroa-Salcido, O. G., Vergara-Jiménez, M. J., Cárdenas-Torres, F. I., Flores-Mendoza, L. K., Arámburo-Gálvez, J. G., Cabrera-Chávez, F. (2021). Prevalence of

- Wheat/Gluten-Related Disorders and Gluten-Free Diet in Paraguay: An Online Survey-Based Study. *Nutrients*, 13(2), 396. <https://doi.org/10.3390/nu13020396>
230. Barbaro, M. R., Cremon, C., Wrona, D., Fuschi, D., Marasco, G., Stanghellini, V., Barbara, G. (2020). Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, 12(12), 3735. [doi:10.3390/nu12123735](https://doi.org/10.3390/nu12123735)
231. Carroccio, A., D'Alcamo, A., Iacono, G., Soresi, M., Iacobucci, R., Arini, A., Geraci, G., Fayer, F., Cavataio, F., La Blasca, F., Florena, A. M., Mansueto, P. (2017). Persistence of Nonceliac Wheat Sensitivity, Based on Long-term Follow-up. *Gastroenterology*, 153(1), 56–58.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.034>
232. Arámburo-Gálvez, J. G., Carvalho Gomes, I., André, T. G., Beltrán-Cárdenas, C. E., Macêdo-Callou, M. A., Braga Rocha, É. M., Mye-Takamatu-Watanabe, E. A., Rahmeier-Fietz, V., Figueroa-Salcido, O. G., Cárdenas-Torres, F. I., Ontiveros, N., Cabrera-Chávez, F. (2019). Translation, Cultural Adaptation, and Evaluation of a Brazilian Portuguese Questionnaire to Estimate the Self-Reported Prevalence of Gluten-Related Disorders and Adherence to Gluten-Free Diet. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 593. <https://doi.org/10.3390/medicina55090593>
233. Reinholdt J., Bay, I., Svejgaard, A. (1977). Association Between HLA-Antigens and Periodontal Disease. *Journal of Dental Research*, 56(10), 1261–1263. [doi:10.1177/00220345770560102901](https://doi.org/10.1177/00220345770560102901)
234. El-Akawi, Z. J., Al-Hattab, D. M., Migdady, M. A. (2010). Frequency of HLA-DQA1\*0501 and DQB1\*0201 alleles in patients with coeliac disease, their first-degree relatives and controls in Jordan. *Annals of tropical paediatrics*, 30(4), 305–309.
235. Mousavi Jazi, M., Solgi, G., Asl Roosta, H., Noshad, S., Moslemi, N., Sadrimanesh, R., Amirzargar, A. (2013). HLA-DRB and HLA-DQA/HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 48(4), 533–539. [doi:10.1111/jre.12043](https://doi.org/10.1111/jre.12043)
236. [Khushboo D.](#), [Vidya B.](#), [Prasad D.](#), [Diksha A.](#), [Kiran S.](#), [Akanksha N.](#) Human leukocyte antigen and periodontal diseases. *J.Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. Vol.16 (2). P. 401-403
237. Japelj, N., Suligoj, T., Zhang, W., Côte-Real, B., Messing, J., Ciclitira, P. J. (2020). Natural variants of  $\alpha$ -gliadin peptides within wheat proteins with reduced toxicity in coeliac disease. *The British journal of nutrition*, 123(12), 1382–1389. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000768>
238. Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M., Grazia Clemente, M., Sapone, A. T. A., Thakar, M., Fasano, A. (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on



- celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(4), 408–419. doi:10.1080/00365520500235334
239. Sturgeon, C., Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 4(4), e1251384. doi:10.1080/21688370.2016.1251384
240. Shewry, P. (2019). What Is Gluten—Why Is It Special? *Frontiers in Nutrition*, 6. doi:10.3389/fnut.2019.00101
241. Vorobjova, T., Raikkerus, H., Kadaja, L., Talja, I., Uibo, O., Heilman, K., Uibo, R. (2017). Circulating Zonulin Correlates with Density of Enteroviruses and Tolerogenic Dendritic Cells in the Small Bowel Mucosa of Celiac Disease Patients. *Digestive diseases and sciences*, 62(2), 358–371. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4403-z>
242. Sturgeon, C., Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, 4(4), e1251384. [doi:10.1080/21688370.2016.1251384](https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384)
243. Escudero-Hernández, C. (2020). Epithelial cell dysfunction in coeliac disease. *International Review of Cell and Molecular Biology*. doi:10.1016/bs.ircmb.2020.09.007
244. Jabri, B., Sollid, L. M. (2017). T Cells in Celiac Disease. *Journal of immunology*. Baltimore, Md.: 1950. 198(8), 3005–3014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601693>
245. Sollid, L. M., Tye-Din, J. A., Qiao, S. W., Anderson, R. P., Gianfrani, C., Koning, F. (2020). Update 2020: nomenclature and listing of celiac disease-relevant gluten epitopes recognized by CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunogenetics*, 72(1-2), 85–88. <https://doi.org/10.1007/s00251-019-01141-w>
246. Ting, Y. T., Dahal-Koirala, S., Kim, H., Qiao, S. W., Neumann, R. S., Lundin, K., Petersen, J., Reid, H. H., Sollid, L. M., Rossjohn, J. (2020). A molecular basis for the T cell response in HLA-DQ2.2 mediated celiac disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(6), 3063–3073. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914308117>
247. Losurdo, G., Piscitelli, D., Pezzuto, F., Fortarezza, F., Covelli, C., Marra, A., Iannone, A., Amoroso, A., Principi, M., Ierardi, E., Di Leo, A. (2017). T Helper Lymphocyte and Mast Cell Immunohistochemical Pattern in Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology research and practice*, 2017, 5023680. <https://doi.org/10.1155/2017/5023680>

248. Escudero-Hernández, C. (2020). Epithelial cell dysfunction in coeliac disease. *International Review of Cell and Molecular Etiology*. [doi:10.1016/bs.ircmb.2020.09.007](https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.09.007)
249. Goel, G., Daveson, A., Hooi, C. E., Tye-Din, J. A., Wang, S., Szymczak, E., Williams, L. J., Dzuris, J. L., Neff, K. M., Truitt, K. E., Anderson, R. P. (2020). Serum cytokines elevated during gluten-mediated cytokine release in coeliac disease. *Clinical and experimental immunology*, 199(1), 68–78. <https://doi.org/10.1111/cei.13369>
250. L. Ferreira, V., H.L. Borba, H., de F. Bonetti, A., P. Leonart, L., Pontarolo, R. (2019). Cytokines and Interferons: Types and Functions. *Autoantibodies and Cytokines*. doi:10.5772/intechopen.74550
251. Gujral, N. (2012). Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 18(42), 6036. [doi:10.3748/wjg.v18.i42.6036](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036)
252. Cardoso-Silva, D., Delbue, D., Itzlinger, A., Moerkens, R., Withoff, S., Branchi, F., Schumann, M. (2019). Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients*, 11(10),2325. [doi:10.3390/nu11102325](https://doi.org/10.3390/nu11102325)
253. Ferreira, S., Chamorro, M. E., Ortíz, J., Carpinelli, M. M., Giménez, V., Langjahr, P. (2018). Anti-transglutaminase antibody in adults with celiac disease and their relation to the presence and duration of gluten-free diet]. *Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru*, 38(3), 228–233.
254. Mahapatro, M., Erkert, L., Becker, C. (2021). Cytokine-Mediated Crosstalk between Immune Cells and Epithelial Cells in the Gut. *Cells*, 10(1), 111. [doi:10.3390/cells10010111](https://doi.org/10.3390/cells10010111)
255. Wyrożemski, Ł., Sollid, L. M., Qiao, S. W. (2021). C-type lectin-like CD161 is not a co-signalling receptor in gluten-reactive CD4 + T cells. *Scandinavian journal of immunology*, 93(6), e13016. <https://doi.org/10.1111/sji.13016>
256. Cardoso-Silva, D., Delbue, D., Itzlinger, A., Moerkens, R., Withoff, S., Branchi, F., Schumann, M. (2019). Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients*, 11(10),2325. [doi:10.3390/nu11102325](https://doi.org/10.3390/nu11102325)
257. Maiuri, L., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Raia, V., Auricchio, S., Londei, M. (2003). Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *The Lancet*, 362(9377), 30–37. [doi:10.1016/s0140-6736\(03\)13803-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13803-2)

258. Bruhn, R., Moreno, E., Sabino, E. C., Ferreira, N. A. F., Carneiro-Proietti, A. B. F., Lopes, M. E. D. (2016). Self-reported historic human immunodeficiency virus (HIV) testing in a Brazilian blood donor HIV case-control study. *Transfusion*, 56(11), 2857–2867. [doi:10.1111/trf.13792](https://doi.org/10.1111/trf.13792)
259. Lionetti, E., Catassi, C. (2011). New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *International Reviews of Immunology*, 30(4), 219–231. [doi:10.3109/08830185.2011.602443](https://doi.org/10.3109/08830185.2011.602443)
260. Escudero-Hernández, C. (2020). Epithelial cell dysfunction in coeliac disease. *International Review of Cell and Molecular Biology*. [doi:10.1016/bs.ircmb.2020.09.007](https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.09.007)
261. Reinshagen M. (2020). Ein Mausmodell bildet die komplexe Interaktion zwischen Immunologie, Genetik und Gluten bei der Sprue exakt ab! [IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 58(8), 786. <https://doi.org/10.1055/a-1186-3792>
262. Sergi, C., Villanacci, V., Carroccio, A. (2021). Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterol* 21, 5 <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01568-6>
263. Rotondi Aufiero, V., Fasano, A., Mazzarella, G. (2018). Non-Celiac Gluten Sensitivity: How Its Gut Immune Activation and Potential Dietary Management Differ from Celiac Disease. *Molecular Nutrition Food Research*, 62(9), 1700854. [doi:10.1002/mnfr.201700854](https://doi.org/10.1002/mnfr.201700854)
264. Escudero-Hernández, C., Peña, A.S., Bernardo, D. (2016). Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep* 18, 36 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0512-2>
265. Cárdenas-Torres, F. I., Cabrera-Chávez, F., Figueroa-Salcido, O. G., Ontiveros, N. (2021). Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(6), 526. <https://doi.org/10.3390/medicina57060526>
266. Sharma, N., Bhatia, S., Chunduri, V., Kaur, S., Sharma, S., Kapoor, P., Garg, M. (2020). Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Frontiers in Nutrition*, 7. [doi:10.3389/fnut.2020.00006](https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00006)
267. Rotondi Aufiero, V., Fasano, A., Mazzarella, G. (2018). Non-Celiac Gluten Sensitivity: How Its Gut Immune Activation and Potential Dietary Management Differ from Celiac Disease. *Molecular nutrition food research*, 62(9), e1700854. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700854>



268. Caio, G., Riegler, G., Patturelli, M., Facchiano, A., DE Magistris, L., Sapone, A. (2017). Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now?. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 63(1), 16–21. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.16.02346-1>
269. Barbaro, M. R., Cremon, C., Stanghellini, V., Barbara, G. (2018). Recent advances in understanding non-celiac gluten sensitivity. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1631. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15849.1>
270. Caio, G., Volta, U., Sapone, A. et al.(2019) Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* **17**, 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
271. Efthymakis K., Clemente E., Marchioni M., Di Nicola M., Neri M., Salles M. (2020). An Exploratory Gene Expression Study of the Intestinal Mucosa of Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity. *IJMS*.21(6):1969.
272. Infantino, M., Meacci, F., Grossi, V., Macchia, D., Manfredi, M. (2017). Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 63(1), 1–4. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.16.02351-5>
273. Infantino, M., Manfredi, M., Meacci, F., Grossi, V., Severino, M., Benucci, M., Macchia, D. (2015). Diagnostic accuracy of anti-gliadin antibodies in Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) patients. *Clinica Chimica Acta*, 451, 135–141. [doi:10.1016/j.cca.2015.09.017](https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.09.017)
274. Carroccio, A., Giannone, G., Mansueto, P., Soresi, M., La Blasca, F., Fayer, F., Iacobucci, R., Porcasi, R., Catalano, T., Geraci, G., Arini, A., D'Alcamo, A., Villanacci, V., Florena, A. M. (2019). Duodenal and Rectal Mucosa Inflammation in Patients With Non-celiac Wheat Sensitivity. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(4), 682–690.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.043>
275. Popp, A., Taavela, J., Graziano, P., Parente, P., Covelli, C., Lamacchia, C., Andriulli, A., Mäki, M., Isola, J. (2021). A New Intraepithelial  $\gamma\delta$  T-Lymphocyte Marker for Celiac Disease Classification in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) Duodenal Biopsies. *Digestive diseases and sciences*, 66(10), 3352–3358. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06680-x>
276. Sergi, C., Villanacci, V., Carroccio, A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterol* **21**, 5 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01568-6>
277. Losurdo, G., Piscitelli, D., Pezzuto, F., Fortarezza, F., Covelli, C., Marra, A., Di Leo, A. (2017). T Helper Lymphocyte and Mast Cell Immunohistochemical

- Pattern in Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 1–9. [doi:10.1155/2017/5023680](https://doi.org/10.1155/2017/5023680)
278. Brottveit, M., Beitnes, A. C., Tollefsen, S., Bratlie, J. E., Jahnsen, F. L., Johansen, F. E., Sollid, L. M., Lundin, K. E. (2013). Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *The American journal of gastroenterology*, 108(5), 842–850. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.91>
279. Leccioli, V., Oliveri, M., Romeo, M., Berretta, M., Rossi, P. (2017). A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients*, 9(11), 1203. <https://doi.org/10.3390/nu9111203>
280. Mansueto, P., Di Liberto, D., Fayer, F., Soresi, M., Geraci, G., Giannone, A. G., Seidita, A., D'Alcamo, A., La Blasca, F., Lo Pizzo, M., Florena, A. M., Dieli, F., Carroccio, A. (2020). TNF- $\alpha$ , IL-17, and IL-22 production in the rectal mucosa of nonceliac wheat sensitivity patients: role of adaptive immunity. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 319(3), G281–G288. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00104.2020>
281. Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., Fasano, A. (2017). Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*, 318(7), 647–656. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>
282. Castillo-Rodal, A. I., Furuzawa-Carballeda, J., Peláez-Luna, M., Castro-Gómez, J., López-Vidal, Y., Uscanga, L. (2020). More fuel to the fire: some patients with non-celiac self-reported wheat sensitivity exhibit adaptive immunological responses in duodenal mucosa. *BMC gastroenterology*, 20(1), 414. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01564-w>
283. Di Sabatino, A., Giuffrida, P., Fornasa, G., Salvatore, C., Vanoli, A., Naviglio, S., Corazza, G. R. (2016). Innate and adaptive immunity in self-reported nonceliac gluten sensitivity versus celiac disease. *Digestive and Liver Disease*, 48(7), 745–752. [doi:10.1016/j.dld.2016.03.024](https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.024)
284. Junker, Y., Zeissig, S., Kim, S. J., Barisani, D., Wieser, H., Leffler, D. A., Zevallos, V., Libermann, T. A., Dillon, S., Freitag, T. L., Kelly, C. P., Schuppan, D. (2012). Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *The Journal of experimental medicine*, 209(13), 2395–2408. <https://doi.org/10.1084/jem.20102660>
285. Schuppan, D., Pickert, G., Ashfaq-Khan, M., Zevallos, V. (2015). Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best practice*

<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.002>

286. Reig-Otero, Y., Mañes, J., Manyes, L. (2018). Amylase-Trypsin Inhibitors in Wheat and Other Cereals as Potential Activators of the Effects of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Journal of medicinal food*, 21(3), 207–214.

<https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0018>

287. Geisslitz, S., Shewry, P., Brouns, F., America, A., Caio, G., Daly, M., D'Amico, S., De Giorgio, R., Gilissen, L., Grausgruber, H., Huang, X., Jonkers, D., Keszthelyi, D., Larré, C., Masci, S., Mills, C., Møller, M. S., Sorrells, M. E., Svensson, B., Zevallos, V. F., Weegels, P. L. (2021). Wheat ATIs: Characteristics and Role in Human Disease. *Frontiers in nutrition*, 8, 667370.

<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.667370>

288. Schuppan, D., Zevallos, V. (2015). Wheat amylase trypsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 33(2), 260–263. <https://doi.org/10.1159/000371476>

289. Schuppan, D., Pickert, G., Ashfaq-Khan, M., Zevallos, V. (2015). Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology*, 29(3), 469–476. doi:10.1016/j.bpg.2015.04.002

290. Sergi, C., Villanacci, V., Carroccio, A. (2021). Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC gastroenterology*, 21(1), 5.

<https://doi.org/10.1186/s12876-020-01568-6>

291. Lammers, K. M., Lu, R., Brownley, J., Lu, B., Gerard, C., Thomas, K., Rallabhandi, P., Shea-Donohue, T., Tamiz, A., Alkan, S., Netzel-Arnett, S., Antalis, T., Vogel, S. N., Fasano, A. (2008). Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*, 135(1), 194–204.e3.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.023>

292. Sazzini, M., De Fanti, S., Cherubini, A., Quagliariello, A., Profiti, G., Martelli, P. L., Casadio, R., Ricci, C., Campieri, M., Lanzini, A., Volta, U., Caio, G., Franceschi, C., Spisni, E., Luiselli, D. (2016). Ancient pathogen-driven adaptation triggers increased susceptibility to non-celiac wheat sensitivity in present-day European populations. *Genes nutrition*, 11, 15. <https://doi.org/10.1186/s12263-016-0532-4>

293. Nylund, L., Kaukinen, K., Lindfors, K. (2016). The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clinical Nutrition Experimental*, 6, 17–24. [doi:10.1016/j.yclnex.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2016.01.002)
294. Wu, X., Qian, L., Liu, K., Wu, J., Shan, Z. (2021). Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of medicine*, 53(1), 1797–1805. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1990392>
295. Verdu, E. F., Schuppan, D. (2021). Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology*, 161(5), 1395–1411.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.016>
296. Tian, N., Faller, L., Leffler, D. A., Kelly, C. P., Hansen, J., Bosch, J. A., Wei, G., Paster, B. J., Schuppan, D., Helmerhorst, E. J. (2017). Salivary Gluten Degradation and Oral Microbial Profiles in Healthy Individuals and Celiac Disease Patients. *Applied and environmental microbiology*, 83(6), e03330-16. <https://doi.org/10.1128/AEM.03330-16>
297. Elsouri K, Arboleda V, Heiser S, Kesselman MM, Demory Beckler M. (2021). Microbiome in Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease: A Friend or Foe. *Cureus*.13(6):e15543. Published 2021 Jun 9. [doi:10.7759/cureus.15543](https://doi.org/10.7759/cureus.15543)
298. Panelli, S., Capelli, E., Lupo, G. F. D., Schiepati, A., Betti, E., Sauta, E., et al. (2020). Comparative Study of Salivary, Duodenal, and Fecal Microbiota Composition Across Adult Celiac Disease. *J. Clin. Med.* 9, 1109. [doi: 10.3390/jcm9041109](https://doi.org/10.3390/jcm9041109)
299. Курченко А.И., Иммунофенотипическая картина и цитокиновый профиль периферической крови больных острой и хронической стадии развития atopического дерматита / А.И.Курченко, Г.Н.Дранник // Дерматология. – 2006. – №2. – С. 9-12.
300. Leonard, M. M., Valitutti, F., Karathia, H., Pujolassos, M., Kenyon, V., Fanelli, B., Troisi, J., Subramanian, P., Camhi, S., Colucci, A., Serena, G., Cucchiara, S., Trovato, C. M., Malamisura, B., Francavilla, R., Elli, L., Hasan, N. A., Zomorodi, A. R., Colwell, R., Fasano, A., ... CD-GEMM Team (2021). Microbiome signatures of progression toward celiac disease onset in at-risk children in a longitudinal prospective cohort study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(29), e2020322118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2020322118>
301. Flak, M. B., Colas, R. A., Muñoz-Atienza, E., Curtis, M. A., Dalli, J., Pitzalis, C. (2019). Inflammatory arthritis disrupts gut resolution mechanisms, promoting

- barrier breakdown by *Porphyromonas gingivalis*. JCI insight, 4(13), e125191. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125191>
302. Sato, K., Takahashi, N., Kato, T., Matsuda, Y., Yokoji, M., Yamada, M., Nakajima, T., Kondo, N., Endo, N., Yamamoto, R., Noiri, Y., Ohno, H., Yamazaki, K. (2017). Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. Scientific reports, 7(1), 6955. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07196-7>
303. Bochenska O., Plaza K., Kalinska M., Meyer-Hoffer, U., Wu. Z., Fischer J., Kantyka T. (2016). Gingipains of *Porphyromonas gingivalis* Affect the Stability and Function of Serine Protease Inhibitor of Kazal-type 6 (SPINK6), a Tissue Inhibitor of Human Kallikreins. Journal of Biological Chemistry, 291(36), 18753–18764. [doi:10.1074/jbc.m116.722942](https://doi.org/10.1074/jbc.m116.722942)
304. Ramani, K., Garg, A. V., Jawale, C. V., Conti, H. R., Whibley, N., Jackson, E. K., Biswas, P. S. (2016). The Kallikrein-Kinin System: A Novel Mediator of IL-17-Driven Anti-Candida Immunity in the Kidney. PLOS Pathogens, 12(11), e1005952. [doi:10.1371/journal.ppat.1005952](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005952)
305. al-Bayaty, H. F., Aldred, M. J., Walker, D. M., Newcombe, R. G., Swift, G., Smith, P. M., Ciclitira, P. J. (1989). Salivary and serum antibodies to gliadin in the diagnosis of celiac disease. Journal of oral pathology medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 18(10), 578–581. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1989.tb01556.x>
306. Hakeem, V., Fifield, R., al-Bayaty, H. F., Aldred, M. J., Walker, D. M., Williams, J., Jenkins, H. R. (1992). Salivary IgA antigliadin antibody as a marker for coeliac disease. Archives of disease in childhood, 67(6), 724–727. <https://doi.org/10.1136/adc.67.6.724>
307. H. F., Aldred, M. J., Walker, D. M., Williams, J., Jenkins, H. R. (1992). Salivary IgA antigliadin antibody as a marker for coeliac disease. Archives of disease in childhood, 67(6), 724–727. <https://doi.org/10.1136/adc.67.6.724>
308. Lenander-Lumikari, M., Ihalin, R., Lähteenoja, H. (2000). Changes in whole saliva in patients with coeliac disease. Archives of oral biology, 45(5), 347–354. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(00\)00008-x](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(00)00008-x)
309. Sahin Y. (2021). Celiac disease in children: A review of the literature. World journal of clinical pediatrics, 10(4), 53–71. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53>
310. Koskimaa, S., Kivelä, L., Arvola, T., Hiltunen, P., Huhtala, H., Kaukinen, K., Kurppa, K. (2020). Clinical characteristics and long-term health in celiac disease



patients diagnosed in early childhood: Large cohort study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 52(11), 1315–1322.

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.08.010>

311. Frühauf, P., Nabil El-Lababidi, N., Sztányi, P. (2018). Celiac disease in children and adolescents. *Celiakie dětí a dospívajících. Casopis lekáru českých*, 157(3), 117–121.

312. Cichewicz, A. B., Mearns, E. S., Taylor, A., Boulanger, T., Gerber, M., Leffler, D. A., Drahos, J., Sanders, D. S., Thomas Craig, K. J., Lebwohl, B. (2019). Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Digestive diseases and sciences*, 64(8), 2095–2106. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3>

313. Rashid, M., Zarkadas, M., Anca, A., Limeback, H. (2011). Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *Journal (Canadian Dental Association)*, 77, b39.

314. Cruz, I. T., Fraiz, F. C., Celli, A., Amenabar, J. M., Assunção, L. R. (2018). Dental and oral manifestations of celiac disease. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 23(6), e639–e645. <https://doi.org/10.4317/medoral.22506>

315. van Gils, T., Brand, H. S., de Boer, N. K., Mulder, C. J., Bouma, G. (2017). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 3: Coeliac disease. *British dental journal*, 222(2), 126–129. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.80>

316. Nota, A., Abati, S., Bosco, F., Rota, I., Polizzi, E., Tecco, S. (2020). General Health, Systemic Diseases and Oral Status in Adult Patients with Coeliac Disease. *Nutrients*, 12(12), 3836. <https://doi.org/10.3390/nu12123836>

317. Spinell, T., DeMayo, F., Cato, M., Thai, A., Helmerhorst, E. J., Green, P., Lebwohl, B., Demmer, R. T. (2018). The association between coeliac disease and periodontitis: Results from NHANES 2009-2012. *Journal of clinical periodontology*, 45(3), 303–310. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12856>

318. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis / S. Aydemir, N. S. Tekin, E. Aktunç [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 192–195.

319. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Digestive Diseases and Sciences* // Formerly *Am. J. Digest. Dis.* – 2011. – Vol. 1. – P. 934–955.

320. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis / R. Shakeri, F. Zamani, R. Sotoudehmanesh [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 17, № 9. – P. 44.

321. *Звягинцева Т.Д., Глущенко С.В.* L-карнитин и оксидативный стресс — стресс при неалкогольном стеатогепатите // 41-я Научная сессия ЦНИИГ «Расширяя границы». — Москва, 2015. — С. 19—20.

322. *Славінська В.В.* Клініко–лабораторне обґрунтування удосконалення діагностики, лікування та профілактики уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей з atopічним дерматитом. / В.В.Славінська// Дис.... PhD : Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, К., 2021. – 227.с.

323. *Майбородіна Д.Д.* Комплексне лікування генералізованих захворювань пародонта у хворих з ожирінням із урахуванням показників медіаторів запалення, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та клінічних особливостей коморбідної патології.-Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2021. – 204 с.

324. *Антоненко М.Ю.,* Обґрунтування включення вітаміну D3 в комплексне лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом 1 та 2 типу./ М.Ю.Антоненко, Ю.І. Комісаренко, Н.А. Зелінська, Л.М. Саяпіна, О.А. Значкова, Д.Ю. Малий // Сучасна стоматологія., 2018.№1.С. 45-49.

## ДОДАТКИ

## Додаток 1

**Карта обстеження пародонтологічного статусу хворого  
з непереносимістю глютену**

Дата: _____	ПІБ: _____
Вік (повних років): ..... Стать: _____	
Професія: _____	Супутня патологія: _____
Діагноз НГ _____	
форма _____ вперше діагностовано _____	
Стаж дебюту проявів ураження пародонта:	
кровоточивість (спонтанна/при чищенні зубів) _____/_____	
зубний наліт _____ галітоз _____	
рухомість зубів _____	
підвищена чутливість до температурних подразників _____	
Частота рецидивів на рік _____ Тривалість рецидивів _____	
Діагноз пародонтологічний: _____	
Прояви на слизовій оболонці порожнини рота: _____	
<b>Причинний фактор виникнення захворювання чи рецидиву:</b>	
Стрес _____ Переохолодження _____ Перегрівання _____	
Інше _____	
Соматичні захворювання _____	
Загострення пародонтиту/гінгівіту _____	
Прийом ліків (вказати) _____	
Захворювання (ГРЗ, грип, тонзиліт тощо) _____	
Захворювання ШКТ _____	
Інші _____	
_____ - _____	





*Додаток 2***ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
Інституту післядипломної освіти  
Національного медичного  
університету імені О.О.Богомольця  
д. мед. н. Вежновець Т.А.

«26» серпня 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену.
- 2. Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, Кустрьо Т.В., 2020 р.
- 3. Джерело інформації:** «Структура та клініко-рентгенологічні особливості уражень пародонта в пацієнтів із глютен-асоційованими захворюваннями» (автори - Кустрьо Т.В. Антоненко М.Ю., Губська О.Ю., Значкова О.А., Шемелько М.Л.), опубл. «Сучасна стоматологія» 2/2020. - с. 58-61.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця.
- 5. Термін впровадження:** 2020 р.
- 6. Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес з лікарями-інтернами зі спеціальності стоматологія, лікарями-слухачами курсів тематичного удосконалення та спеціалізації з терапевтичної стоматології.
- 7. Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при проведенні практичних занять, лекцій з лікарями-інтернами та слухачами курсів ТУ та спеціалізації, присвячених питанням діагностики, диференційної діагностики захворювань пародонта, асоційованих з непереносимістю глютену.
- 8. Зауваження та пропозиції:** немає.

**Відповідальна за впровадження особа:**

к.мед.н., доцент

Значкова О.А.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
 Інституту післядипломної освіти  
 Національного медичного  
 університету імені О.О.Богомольця  
 д. мед. н. Вежновець Т.А.

«26» серпня 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Визначення ризиків розвитку генералізованого пародонтиту на тлі непереносимості глютену.
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, Кустрьо Т.В., 2021 р.
3. **Джерело інформації:** «Аналіз медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення генералізованого пародонтиту в осіб молодого віку, хворих на непереносимість глютену» (автор - Кустрьо Т.В.), опубл. «Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft» XX/2021. - с. 51-55.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця.
5. **Термін впровадження:** 2021 р.
6. **Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес з лікарями-інтернами зі спеціальності стоматологія, лікарями-слухачами курсів тематичного удосконалення та спеціалізації з терапевтичної стоматології.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при проведенні практичних занять, лекцій з лікарями-інтернами та слухачами курсів ТУ та спеціалізації, присвячених питанням діагностики, диференційної діагностики захворювань пародонта, асоційованих з непереносимістю глютену.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

**Відповідальна за впровадження особа:**

к.мед.н., доцент

Значкова О.А.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації

12. *Kustro T.* Clinicoradiologic aspects of periodontal diseases in patients with gluten-related disorders/ Antonenko M., Gubska O.// *Balneo Research Journal*. 2020. 11(2):141-144. [DOI http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329](http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329) (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).
13. *Кустрьо Т.В.* Структура та клініко-рентгенологічні особливості уражень пародонта в пацієнтів із глютен-асоційованими захворюваннями/ Антоненко М.Ю., Губська О.Ю., Значкова О.А., Шемелько М.Л.// *Сучасна стоматологія* 2/2020:58-61 DOI: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-2-40> (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).
14. *Кустрьо Т.В.* Мікробіота пародонтальних кишень та визначення рівня секреторного Ig-A у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / Губська О.Ю., Антоненко М.Ю.// *Sciences of Europe*. 2020. 2(60):25-29. <https://doi.org/10.24412/3162-2364-2020-60-2-25-29>. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).
15. *Kustro T.*, Analysis of medico-social and general clinical predictors of generalized periodontitis in young people with gluten intolerance // *Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. – 2021.22:30-34.<https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-30-34>
16. *Kustro T.*, Evaluation of antimicrobial-peptide expression in patients with generalised periodontitis associated with gluten intolerance // *Deutsche internationale*

37. <https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-34-37>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

17. *Кустрьо Т.*, Оцінка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / Т. Кустрьо, О. Палазюк // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини» травень 2020, с.83
18. *Кустрьо Т.* Клінічна оцінка стану пародонта у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями// XIII конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» травень 2020, с. 20
19. *Кустрьо Т.* Генералізовані ураження пародонту у пацієнтів з целиакією// XI International Conference Of European Academy Of Sciences & Research (Bonn, Germany December, 2019) с.74-75
20. *Kustro T.* Relationship of periodontal status and gluten related disorders VI International Conference of European Academy of Sciences & Reserch (Bonn, Germany, March, 2019) с.31
21. *Кустрьо Т.* Глютенчутливі ураження пародонту.Fourth International Conference of European Academy of Science, (Bonn, Germany,January, 2019) с. 28
11. *Кустрьо Т.* Оцінка стану мікробіоценозу пародонтальних кишень у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями.7-th International Scientific and Practical Conference «Challenges in science of nowadays» 26-28.11.2020. № 3(36) с.1128-1130.