

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАЙБОРОДІНА ДІАНА ДМИТРІВНА

УДК 616.311.2+616.314+616.716+616.056.257

ДИСЕРТАЦІЯ

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ПАРОДОНТА У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ ІЗ УРАХУВАННЯМ
ПОКАЗНИКІВ МЕДІАТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ПРООКСИДАНТНО-
АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА КЛІНІЧНИХ
ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

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 _____ Д.Д. Майбородіна

Науковий керівник: Антоненко Марина Юріївна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

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. – 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.

Робота присвячена підвищенню ефективності комплексного диференційованого персоналізованого лікування хворих із генералізованими захворюваннями пародонта, зокрема, генералізованим пародонтитом (ГП), асоційованим з ожирінням. 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 нейроендокринної регуляції 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 ожирінні, конкретизація ступеню кореляції між ланцюгом патологічних змін у пародонті, тяжкістю їх проявів у залежності від ІМТ/ступеню ожиріння та коморбідних захворювань.

Дослідження виконувалося як фрагмент НДР кафедри стоматології НМУ імені О.О.Богомольця, відповідно до плану МОЗ України: «Наукове обґрунтування оптимізації діагностики, лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань в осіб молодого віку» (№ держреєстрації 0115U000907) та «Наукове обґрунтування ранньої діагностики генералізованих

захворювань пародонта хронічного та загостреного перебігу» (№ держреєстрації 0118U100471). Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

Мета роботи - підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих з ожирінням шляхом патогенетичного обґрунтування методів медикаментозної корекції з урахуванням виявлених змін показників медіаторів запалення, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів та особливостей коморбідної патології.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-нозологічну структуру, поширеність та особливості перебігу захворювань пародонта у хворих на ожиріння з урахуванням коморбідної патології.
2. Дослідити медико-соціальні та загально-клінічні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на ожиріння.
3. Провести ситуаційний аналіз порушень ліпідного, вуглеводного обміну, інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу та маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП із коморбідним ожирінням з урахуванням клінічних особливостей ураження пародонта та ступеню ожиріння.
4. Визначити зміни профілю адипокінів та прозапальних цитокінів, експресії антимікробних пептидів ротової рідини та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на ГП із коморбідним ожирінням.
5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо алгоритму діагностики, лікування та профілактики ГП, асоційованого з ожирінням з урахуванням виявлених системних метаболічних 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), біохімічні, лабораторні та статистичні.

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 ожиріння 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 тканин пародонта, що розвиваються при ожирінні.

Результати другого етапу дослідження дозволили виокремити клінічні групи хворих та оцінити ступінь тяжкості перебігу захворювань тканин пародонту на тлі ожиріння.

Третій етап дослідження присвячено вивченню патогенетичних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту у хворих на ожиріння з урахуванням змін показників ліпідного, вуглеводного обмінів, жирнокислотного спектру крові та слини, адипокінів (лептину, адипонектину), біологічних маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині та рівня ендогенної інтоксикації. Встановлені закономірності поширеності хвороб пародонта серед осіб молодого віку (19-35 років) з ожирінням; науково обґрунтовано та розроблено критерії діагностики динамічного контролю та оцінки ефективності надання диференційованої стоматологічної допомоги при захворюваннях пародонта у пацієнтів з ожирінням та коморбідною патологією; обґрунтовано та розроблено диференційовані алгоритми лікування та профілактики захворювань тканин пародонта у хворих із ожирінням.

На четвертому етапі виконання дисертаційної роботи було проведено порівняння патогенетично обґрунтованої схеми терапії генералізованого

пародонтиту у осіб з ожирінням та класичної схеми лікування ГП. Оцінено ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Хронічний гінгівіт, генералізований пародонтит початкового та I ступеня, відсутність його повноцінного стоматологічного лікування.
2. Наявність ожиріння I-II ступеня з відсутністю його повноцінного комплексного лікування до моменту включення в дослідження.
3. Вік пацієнтів від 19 до 35 років.
4. Інформована добровільна згода пацієнтів на обстеження та лікування.

Критерії виключення хворих з дослідження:

1. Наявність генералізованого пародонтиту II та III ступеня тяжкості.
2. Наявність ожиріння III ступеня тяжкості.
3. Важкі загальносоматичні захворювання: цукровий діабет 1 типу, анемія важкого ступеня, хронічна ниркова і дихальна недостатність, онкологічні захворювання, невідкладні стани, а також невідповідність критеріям включення та відмова хворого від участі у дослідженні.

Попередньо було обстежено 677 осіб у віці 19-35 років, з різним ступенем ожиріння (I – IV ст.) на предмет визначення частоти та структури генералізованих захворювань пародонта. З числа обстежених осіб було виділено 256 осіб (37,8% від загальної кількості обстежених), які страждали на ожиріння I та II ступенів та мали прояви поч.-I ст. генералізованого пародонтиту. Зокрема, ожиріння I ступеню діагностовано у 162 осіб, II ступеню – у 185 осіб. Враховуючи молодий вік (19-35 років) та ступінь ураження пародонта, який передбачає консервативне лікування ГП, саме з цього контингенту обстежених було сформовано дослідні групи для вирішення поставлених у роботі завдань. За ступенем ожиріння хворих на ГП початкового – I ступеню було розподілено на дві групи, співставні за віком та статтю: група $ГП+O_I$ чисельністю 131 особа, з яких 64 особи - чоловіки (48,9%) та 67 осіб - жінки (51,1%); група $ГП + O_{II}$ чисельністю 125 осіб: 53 чоловіка (42,4%) та 72 жінки (57,6%).

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

Аналіз розповсюдженості основних стоматологічних захворювань за індексом КПВ у пацієнтів з ожирінням свідчить, що 35,6% складають зуби з каріозними ураженнями, 27,8% зубів видалені чи підлягають видаленню, 36,6% - запломбовані. Отримані дані можуть свідчити, що ожиріння 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 пародонту з використанням пародонтальних індексів показало, що вони були вищими у хворих з ожирінням, що свідчило про більш тяжкий перебіг ГП у таких пацієнтів порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ. Так, індекс РМА був підвищений на 19,9% у порівнянні з пацієнтами з ГП на тлі нормального ІМТ. Індекс РВІ був збільшений на 29,9%, а індекс СРІ на 88,9% порівняно з хворими з ГП на фоні нормального ІМТ.

При дослідженні коморбідної патології у пацієнтів з ожирінням молодого віку було виявлено, що в цілому переважала наявність гіперліпідемії – 97,5% обстежуваних, значно рідше зустрічалась артеріальна гіпертензія у 13,4% обстежуваних та цукровий діабет 2 типу – у 11,6% хворих.

У хворих на ГП на фоні ожиріння відбувається зменшення суми ПНЖК на 34% в сироватці крові та на 20% в ротовій рідині, що впливає на активність перекисного окислення ліпідів, як на місцевому, так і на системному рівнях.

Дані наших досліджень також доводять, що у пацієнтів з ГП на фоні ожиріння відзначалося підвищення показників загального холестерину, триглицеридів, ЛПНЩ, а також зниження вмісту ЛПВЩ у порівнянні з пацієнтами, на фоні нормального ІМТ.

При аналізі показників вуглеводного обміну натще та при тесті толерантності до глюкози, вміст глюкози у крові у хворих на ГП на фоні ожиріння, був підвищений на 31% у порівнянні на фоні нормального ІМТ.

Дослідження довели, що у пацієнтів з ГП на фоні ожиріння розвивалася компенсаторна гіперлептинемія та зменшувалася концентрація адипонектину у крові. Показники лептину перевищували показники осіб з нормальною масою тіла в 2,6 рази. Показники адипонектину в крові були зменшені у порівнянні з особами з нормальним ІМТ у 6 разів. Такий дисбаланс може стимулювати продукцію прозапальних цитокінів та сприяти прогресуванню ГП у пацієнтів з ожирінням.

Виявлено суттєве підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1а, TNF-а, ІЛ-6), зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 в периферійній крові при ГП, асоційованим з ожирінням, в порівнянні з хворим на ГП на фоні нормальної маси тіла та контролю.

При дослідженні показників оксидативного стресу було встановлено підвищення інтенсивності вільнорадикального окислення та перекисного окислення ліпідів, про що свідчило збільшення рівня малонового діальдегіду на 18%, зниження активності каталази на 7,7% у хворих з ГП на фоні ожиріння у порівнянні з показниками з нормальним ІМТ.

Результати дослідження біомаркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, VEGFA, фактор Віллебранда) довели її наявність у пацієнтів з ожирінням. Більш високий рівень біомаркерів ЕД був виявлений у пацієнтів з ГП та ожирінням II ступеню. Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та ожиріння було також статистично значуще ($p \leq 0,05$) зростання КДЕ у хворих з ГП та ожирінням II ступеню – у 1,9 разу.

Доведена ефективність лікування хворих на ГП із коморбідним ожирінням I та II ступенів із використанням комплексу препаратів квертин+кораргін+ресверазин за визначеною схемою: упродовж 1 місяця призводить до статистично значущого покращення показників

антиоксидантного захисту та сприяє нормалізації процесів ПОЛ, окислювальної модифікації білків, зменшує напруження нитрозитивного 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 (α – 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 квертин+кораргін+ресверазин - 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 дало підстави для формування алгоритму диспансерного спостереження хворих віком 19-35 років на ГП початкового-I ступеню, асоційованого з ожирінням I та II ступенів із призначенням підтримуючого курсу лікування, поряд із стандартним протоколом стоматологічного забезпечення хворого на ГП, у вигляді застосування впродовж 1 місяця комплексу препаратів: квертин по 1 жувальній таблетці 3 рази на добу, кораргін по 1 капсулі 2 рази на добу, ресверазин по 1 капсулі 2 рази на добу – кожні три місяці спостереження.

Ключові слова: генералізований пародонтит, ожиріння, ПОЛ, ліпідний обмін, адипокіни, ендотеліальна дисфункція, антимікробні пептиди.

ANNOTATION

MaiborodinaDD Complex treatment of generalized periodontal diseases in obese patients including the indicators of inflammatory mediators, prooxidant-antioxidant homeostasis and clinical features of comorbid pathology. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the PhD degree in the field of knowledge 22 "Health Care", speciality 221 "Dentistry" – Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a theoretical foundation and practical solution to the current problem of dentistry - improving the treatment and prevention of generalized periodontitis in young people with comorbid obesity by developing methods of pathogenetically directed drug correction of metabolic changes.

The work is devoted to increasing the effectiveness of complex differentiated personalized treatment of patients with generalized periodontal diseases, in particular, generalized periodontitis (GP), associated with obesity. The severity of comorbid pathology is determined by a wide range of clinical manifestations and severity of somatic and dental diseases, untimely diagnosis and correction of which lead to the consequences of primary functional changes in the neuroendocrine regulation system are persistent organic changes in the periodontium with subsequent loss or deterioration of functional and structural elements of the periodontal complex, especially in young people.

Questions that are open for research are determination of predictors of development of GPD in obese, specification of degree of correlation between the chain of pathological changes in the periodontium, the severity of their manifestations depending on BMI/degree of obesity and comorbid diseases.

The study was performed as a fragment of the SRW of the Department of Dentistry of Bogomolets NMU, according to the plan of the Ministry of Health of Ukraine: "Scientific foundation of optimization of early diagnosis, treatment and prevention of major dental diseases in young people" (№ state registration

0115U000907) and "Scientific foundation of early diagnosis of generalized periodontal diseases of chronic and acute course"(№ state registration 0118U100471). The respondent is a co-performer of the aforementioned researches.

The aim of the work is to increase the effectiveness of prevention and treatment of generalized periodontitis in obese patients by pathogenetic foundation of drug correction methods including the identified changes of inflammatory mediators, prooxidant-antioxidant homeostasis of patients and features of comorbid pathology.

Study objectives:

1. To establish the clinical and nosological structure, prevalence and features of periodontal disease in obese patients, including comorbid pathology.
2. Investigate medical, social and general clinical predictors of generalized periodontitis in obese patients.
3. To analyze the disorders of lipid, carbohydrate metabolism, intensity of nitrosative and oxidative stress and markers of endothelial dysfunction in patients with GP with comorbid obesity, including the clinical features of periodontal disease and the degree of obesity.
4. To determine changes in the adipokines profile and proinflammatory cytokines, expression of antimicrobial peptides of oral fluid and the level of endogenous intoxication in patients with GP with comorbid obesity.
5. To substantiate and develop a system of pathogenetically directed measures for the algorithm of diagnosis, treatment and prevention of GP, associated with obesity, including the identified systemic metabolic changes.
6. To determine the clinical effectiveness of the developed treatment-and-prophylactic measures with using drugs of pathogenetically directed action, to develop practical recommendations with their introduction into clinical practice.

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

Including the aim and the content of the planned objectives, the following research methods were used: clinical, instrumental (radiological), biochemical, laboratory and statistical.

At the first stage of the study based on the analysis of literature data and Internet links using bibliosemantic method, comparative and content analysis we have identified trends in the modern epidemiology of obesity and generalized periodontal disease, their comorbidity and approaches to complex treatment, identified areas of dissertation research and justified its second stage, which was to identify the features of the main dental diseases and periodontal tissue diseases that develop in obese.

The results of the second stage of the study had allowed us to distinguish clinical groups of patients and assess the severity of periodontal disease with obesity background.

The third stage of the study is devoted to the study of pathogenetic mechanisms of generalized periodontitis in obese patients, taking into account changes in lipid, carbohydrate metabolism, fatty acids spectrum of blood and oral fluid, adipokines (leptin, adiponectin), biological markers of inflammation and endothelial dysfunction, state of prooxidant-antioxidant homeostasis, expression of antimicrobial peptides in oral fluid and the level of endogenous intoxication. Regularities of the prevalence of periodontal disease are established among young people (19-35 years) with obesity; we've scientifically substantiated and developed criteria for the diagnosis of dynamic control and evaluation of the effectiveness of differentiated dental care in periodontal disease in patients with obesity and comorbid pathology; we have substantiated and developed differentiated algorithms for the treatment and prevention of periodontal diseases in obese patients.

At the fourth stage of the study, we compared the pathogenetically sound scheme of treatment of generalized periodontitis in obese people and the classical scheme of treatment of GP. The effectiveness of the proposed treatment and prevention measures are evaluated.

Criteria for patients inclusion into the study:

1. Chronic gingivitis, generalized periodontitis of primary and first degree, lack of full dental treatment.
2. The presence of obesity of I-II degree with the absence of its full complex treatment until inclusion into the study.
3. Age of patients from 19 to 35 years.
4. Informed voluntary consent of patients for examination and treatment.

Criteria for patients exclusion from the study:

1. The presence of generalized periodontitis of II and III degree of severity.
2. The presence of obesity of III degree of severity.
3. Severe somatic diseases: type 1 diabetes mellitus, severe anemia, chronic renal and respiratory failure, cancer, emergencies, as well as non-compliance with the inclusion criteria and the patient's refusal to participate in the study.

Previously, 677 people aged 19-35 years, with varying degrees of obesity (I - IV degrees) were examined to determine the frequency and structure of generalized periodontal disease. Among the surveyed persons, 256 persons were identified (37,8% of the total number of surveyed persons) who suffered from obesity of I and II degrees and had manifestations of the primary - I degree of generalized periodontitis. In particular, obesity I degree was diagnosed in 162 people, grade II - in 185 people. Including the young age (19-35 years) and the degree of periodontal damage, which involves conservative treatment of GP, it is from this contingent of our surveyed, we formed research groups to solve the objectives. According to the degree of obesity of patients with primary - 1st degree GP was divided into two groups, comparable in age and sex: group $GP+O_I$ numbering 131 people, of which 64 people - men (48,9%) and 67 people - women (51,1%); $GP+O_{II}$ group of 125 people: 53 men (42,4%) and 72 women (57,6%).

The comparison group consisted of 30 people aged 19-35 years with a uniform distribution by sex (mean age – $27,8 \pm 1,5$ years), without signs of obesity and somatic pathology: with GP primary – 1st degree (K_{GP} group). The study included data from a survey of 30 people, control group, comparable in age and sex, with clinically intact periodontium and no signs of obesity.

Analysis of the prevalence of major dental diseases according to the CSR-index in obese patients shows that 35,6% are teeth with carious lesions, 27,8% of teeth are removed or are subject to removal, 36,6% - sealed. The data obtained may indicate that obesity is an additional burden in patients with generalized periodontitis of primary and first degree and contributes to a higher prevalence of major dental diseases in such patients.

A clinical study of periodontal tissues using periodontal indices showed that they were higher in obese patients, indicating a more severe course of GP in such patients compared with patients with normal BMI. Thus, the PMA index was increased by 19,9% compared with patients with GP on the background of normal BMI. The PBI index was increased by 29,9% and the CPI index by 88,9% compared with patients with GP on the background of normal BMI.

In the study of comorbid pathology in young obese patients, it was found that in general the presence of hyperlipidemia prevailed – 97,5% of subjects, hypertension was much less common in 13,4% of subjects and type 2 diabetes mellitus - in 11,6% of patients.

In patients with GP on the background of obesity there is a decrease in the amount of PUFA by 34% in serum and 20% in oral fluid, which affects the activity of lipid peroxidation, both locally and systemically.

The data of our studies also show that in patients with GP with obesity background there was an increase in total cholesterol, triglycerides, LDL, as well as a decrease in HDL compared with patients on the background of normal BMI.

In the analysis of fasting carbohydrate metabolism and in the glucose tolerance test, the blood glucose content in patients with GP on the background of obesity was increased by 31% compared with the background of normal BMI.

Studies have shown that obese patients develop compensatory hyperleptinemia and decreased adiponectin levels in the blood. Leptin levels were 2,6 times higher than those with normal body weight. Blood adiponectin levels were reduced in 6 times compared with individuals with normal BMI. Such an imbalance may stimulate

the production of pro-inflammatory cytokines and promote the progression of GP in obese patients.

There was a significant increase the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1a, TNF-a, IL-6), a decrease of the level of anti-inflammatory cytokine IL-10 in the peripheral blood in GP associated with obesity, compared with patients with GP on a normal body weight and control.

In the study of oxidative stress, we have found an increase of the intensity of free radical oxidation and lipid peroxidation, as evidenced by an increase in the level of malondialdehyde by 18%, a decrease in catalase activity by 7,7% in patients with GP with obesity background compared with normal BMI.

The results of the study of biomarkers of endothelial dysfunction (endothelin-1, VEGFA, Willebrand factor) proved its presence in obese patients. Higher levels of ED biomarkers were found in patients with GP and grade II obesity. Confirmation of the presence of severe endothelial dysfunction (ED) in patients with GP and obesity was also a statistically significant ($p \leq 0,05$) increase in CDE in patients with GP and grade II obesity –1,9 times.

Proven effectiveness of treatment of patients with GP with comorbid obesity I and II degrees using a complex of drugs quertin + corargin + resverazine according to our scheme for 1 month leads to a statistically significant improvement in antioxidant protection and helps to normalize the processes of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, reduces the stress of nitrosative stress, inhibits the production of NO and its metabolites, eliminates the mechanisms of endothelial dysfunction and its effects - the phenomenon of endogenous intoxication with the accumulation of SMP, leads to the restoration of the expression of antimicrobial peptides LL-37 (cathelicidins) and HNP 1-3 (α - defentins) in oral fluid.

Analysis of clinical indicators of periodontal condition in monitoring after complex treatment showed stabilization of pathological process in periodontium in groups using quertin + corargin + resverazin - within one year of observation, with no exacerbation of pathological process in periodontium and no progression pathological

dystrophic-inflammatory process in the periodontium with the deepening of destructive processes in the bone component of the periodontal complex.

Statistically significant recovery to baseline before treatment of almost all biochemical indicators of efficacy monitoring treatment from the 3rd month of observation provides grounds for the formation of the algorithm of dispensary observation of patients aged 19-35 years with GP primary-I degree, associated with obesity I and II degrees with the appointment of a supportive course of treatment, along with the standard protocol of dental care in the form of application within 1 month of a complex of drugs: quertin on 1 chewable tablet 3 times a day, korargin on 1 capsule 2 times a day, resverazin on 1 capsule 2 times a day - every three months of observation.

Key words: generalized periodontitis, obesity, lipid peroxidation, lipid metabolism, adipokines, endothelial dysfunction, antimicrobial peptides.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації

1. *Майбородіна Д.Д., Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35.* <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-3-32> (Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).
2. *Maiborodina D., Adipocytokines leptin and adiponectin as predictors of generalized periodontitis associated with obesity / D. Maiborodina, M. Antonenko, Y. Komisarenko, V. Stolyar // Georgian Medical News No 3 (312) 2021: 42-46. PMID: 33964824.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964824/> (Автором зібрано матеріал, виконано аналіз отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).
3. *Antonenko M.Yu., Metabolism of carbohydrates in patients with generalized periodontitis with obesity background / M. Antonenko, D. Maiborodina // The Scientific Heritage No 44 (2020) P.2: 42-43.* <http://www.scientific-heritage.com/wp-content/uploads/2020/09/VOL-2-No-44-44-2020.pdf> (Автором проведено

обстеження, виконано аналіз отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавтором).

4. Antonenko M., Study indicators of lipid metabolism in patients with generalized periodontitis with obesity background / M. Antonenko, D. Maiborodina // Sciences of Europe Praha, Czech Republic VOL 2, No 50(2020), p. 45-47. ISSN 3162-2364

<https://issuu.com/sciencesofeurope/docs/vol-2-no-50-2020> *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавтором).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Maiborodina D., Alternative changes of lipides of blood and saliva in patients with generalized periodontitis with obesity background // Sciences of Europe № 47, (2020): 50-52.

6. Antonenko M. Yu., The state of oral hygiene as a risk factor for oral lichen planus: the immuno-genetic aspect / M. Yu. Antonenko, A.M. Paryi, N.A. Zelinskaya, O.A. Znachkova, D. Maiborodina // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 3, 2017: 67-71., ISSN: 9091-1792 eISSN: 9091-175X. *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*

7. Maiborodina D. D., Evaluation of quality of life in young people with morbid obesity with eating disorders / D. D. Maiborodina, T. V. Tarasiuk, N. V. Velyka, M. Yu. Antonenko // Знание: Serenity-Group (Харьков): 5-1 (69) – 2019:

65-71. eLIBRARY ID:38222864 *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*

8. Майбородіна Д. Д., Структура захворювань тканин пародонта у осіб молодого віку з мор бідним ожирінням / Д. Д. Майбородіна, М. Ю. Антоненко // Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції / За загальною редакцією проф. Пилипенка С. В. — Полтава: Астроя, 2018.- С.60-61. *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавтором).*

9. Antonenko M.Yu , Clinical and nosological structure of generalized periodontal tissue diseases in patients with disorders of eating behavior / M.Yu. Antonenko, L.L Reshetnyk, DD Maiborodina // Proceedings of the International Conference of European Academy of Science October 30-31, 2018, Bonn, Germany, p.29. *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавторами).*
10. Antonenko M.Yu., Structure of periodontal diseases in young people with morbid obesity / M.Yu. Antonenko, DD Maiborodina // Proceedings of the Fourth International Conference of European Academy of Science January 20-30, 2019, Bonn, Germany, p.29. *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавтором).*
11. Майбородіна Д.Д., Оцінка якості життя у осіб молодого віку з ожирінням з урахуванням факторів ризику генералізованих уражень пародонта // XIII Конгрес з міжнародною участю «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА» (онлайн) 21-22 травня 2020 року, с. 21.
12. Майбородіна Д.Д., Аналіз показників оксидантно-прооксидантного гомеостазу у хворих на генералізовані захворювання пародонта на тлі ожиріння // Science And Education: Problems Prospects And Innovations Abstracts of III International scientific and practical conference. December 2-4, 2020. Kyoto 2020, p.423.

Патенти

13. Антоненко М.Ю., Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням/ М.Ю. Антоненко, Д.Д. Майбородіна, Т.С. Брюзгіна, Ю.І. Комісаренко // Патент на корисну модель № 143588, Україна, МПК G01N33/487 (2006.01) B01D 15/08 (2006.01)
Заявл. 12.12.2019; опубл. 10.08.2020, бюл. № 15.
<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=270403>
(Автором проведено інформаційно-патентний пошук, підготовлено матеріал та сформульовано із співавторами).

ЗМІСТ

	Стор
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. ГЕНЕРАЛІЗОВАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА ТА ОЖИРІННЯ: ІНТЕГРАТИВНИЙ ПІДХІД ДО ПРОБЛЕМИ (аналітичний огляд літератури)	31
1.1. Ожиріння: аспекти епідеміології, етіології та патогенезу.....	31
1.2. Генералізовані захворювання пародонта та ожиріння: сучасний погляд на проблему коморбідності.....	39
1.3. Патогенетичні основи інтегративних рішень щодо профілактики та лікування захворювань пародонта, асоційованих з ожирінням.....	49
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ...	55
2.1. Програма та етапи дослідження.....	55
2.2. Загальна характеристика клінічних спостережень.....	57
2.3. Методи дослідження.....	60
2.3.1. Клініко-інструментальні методи дослідження.....	60
2.3.2. Лабораторні методи дослідження.....	64
2.3.3. Методи соціологічного та медико-психологічного дослідження.....	67
2.3.4. Методи статистичного аналізу	68
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ІНДИКАТИВНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ОЖИРІННЯМ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ.....	69
РОЗДІЛ 4. СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ.....	77
4.1. Аналіз медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення генералізованого пародонтиту в осіб молодого віку, хворих на ожиріння.....	77

4.2.	Оцінка якості життя при ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта в осіб молодого віку з ожирінням.....	84
4.3.	Порушення ліпідного обміну як предиктор генералізованого пародонтиту у хворих на ожиріння.....	89
4.3.1.	Особливості жирнокислотного спектру сироватки крові та ротової рідини у осіб з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням.....	89
4.3.2.	Склад ліпідів сироватки крові у хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням	94
4.4.	Особливості вуглеводного обміну у осіб молодого віку з генералізованим пародонтитом на тлі ожиріння.....	96
4.5.	Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням.....	99
4.6.	Оцінка ендогенної інтоксикації організму хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням..	106
4.7.	Дослідження адипокінів та прозапальних цитокінів у осіб з генералізованим пародонтитом на тлі ожиріння.....	111
4.7.1.	Профіль адипокінів у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням.....	112
4.7.2.	Цитокіновий профіль периферійної крові хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням.....	115
4.8.	Аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням.....	117
РОЗДІЛ 5 ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ		
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ		
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ,		
АСОЦІЙОВАНОГО З ОЖИРІННЯМ.....		
		125
5.1.	Клінічна оцінка стану пародонта у хворих на ожиріння після проведеного лікування.....	131
5.2.	Оцінка ефективності медикаментозної корекції	

порушень метаболізму у хворих на ГП із коморбідним ожирінням за динамікою біохімічних показників.....	135
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	144
ВИСНОВКИ.....	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	170
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	171
ДОДАТКИ.....	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
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
ІМТ	- індекс маси тіла
ІПЗ	- ізольовані подвійні зв'язки
ІФА	- імуноферментний аналіз
КАТ	- каталаза
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
МС	- метаболічний синдром
ПНЖК	- поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
СМП	- середньомолекулярні пептиди
СОД	- супероксиддисмутаза
СРБ	- С-реактивний білок
ЦД	- цукровий діабет
ЦП	- церулоплазмін
IFN- γ	- інтерферон- γ
IL	- інтерлейкіни
TNF-a	- фактор некрозу пухлин
VEGFA	- фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. Генералізовані захворювання пародонта являють собою одну з актуальних проблем у стоматології, що пов'язано з їх значною поширеністю, а також з тим, що хронічне вогнище здебільшого інфекційно-запального прогресуючого деструктивного процесу, яким по суті є генералізований пародонтит, виступає тригером цілого каскаду патологічних змін, які підвищують ризики розвитку серцево-судинних захворювань, інсультів, несприятливого перебігу цукрового діабету, вагітності тощо [1,7,10, 35]. У свою чергу, соматичні та низка інших захворювань суттєво обтяжують їх перебіг із формуванням тяжких, затяжних та резистентних до терапії форм [17, 33].

Серед сучасних актуальних, найбільш поширених хронічних захворювань в аспекті обтяження загального рівня здоров'я населення планети в цілому, України, зокрема, значуще місце посідає ожиріння, що було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я як «нова епідемія XXI століття» [205-207]. Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть свідчать про зростання кількості хворих на ожиріння в усіх країнах. В структурі захворюваності на ожиріння первинне аліментарно-конституційне ожиріння складає 95%, вторинне – лише 5% [64].

В останні роки, за даними ВООЗ, понад 1,9 млрд людей віком понад 18 років мають надлишкову вагу, з них понад 650 млн – страждають від ожиріння, при цьому є тенденція до щорічного зростання цих показників. На сьогодні, в Україні ожиріння чи надлишкову масу тіла мають 35–36% чоловіків, 41% жінок і 15–16% дітей, при цьому зберігається тенденція до зростання цих показників [31, 62, 63].

Ожиріння може бути наслідком цілої низки медичних та соціально-психологічних проблем, зокрема, метаболічних порушень (цукрового діабету 2 типу, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому), серцево-судинної патології (артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, інсульту), патології

дихальної системи (бронхіальної астми), порушень репродуктивної функції, депресії. Крім того, ожиріння є незалежним фактором ризику ранньої інвалідації та смерті.

Метаболічні порушення в організмі, що виникають при ожирінні, належать до системних причинних факторів розвитку захворювань пародонту. Генералізовані захворювання пародонта проявляються у вигляді прогресуючого запально-деструктивного процесу, що призводить до повного руйнування міжзубних кісткових перетинок, передчасної втрати зубів [7, 11, 33].

Відомо, що при ожирінні є порушення в ліпідному та вуглеводному обміні, з'являється оксидативний стрес та імунний дисбаланс. Дослідження останніх десятиліть доводять, що жировій тканині притаманна ендокринна функція з виділенням цілої низки адипокінів. Жирова тканина являє собою ендокринний орган, який відіграє важливу роль в регуляції обміну речовин і маси тіла. Ця функція набуває значущості при патологічному ожирінні як основа для розвитку системного запалення, інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції [31].

Залишаються не з'ясованими достеменно предиктори ураження складових пародонта при ожирінні, недостатньо вивчено ступінь кореляції між основними стоматологічними захворюваннями та ожирінням, а також тяжкість їх проявів в залежності від ІМТ.

Водночас однією з найважливіших особливостей сучасної патології людини є переважання хронічних неінфекційних захворювань, що вирізняються системністю уражень і переважно мультифакторним генезом, однак недостатньо уваги приділяється вивченню впливу коморбідної патології різних типів (трансіндромальної і транснозологічної) на перебіг і наслідки як ожиріння, так і пов'язаного та певною мірою залежного стоматологічного здоров'я, в цілому, та його найважливішого сегменту - генералізованих запально-деструктивних захворювань пародонта, зокрема.

У цьому сенсі заслуговує на дослідження проблема уніфікації та стандартизації терапії різних форм ГЗП, зокрема, генералізованого пародонтиту, з урахуванням коморбідних станів та їх спільних ланок патогенезу. Таким чином, проблема комплексного дослідження взаємозв'язків ожиріння та захворювань тканин пародонта, підвищення ефективності лікування та профілактики цих захворювань у пацієнтів із ожирінням вбачається актуальною та потребує глибокого та всебічного вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри стоматології 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 «22» лютого 2021 року, № 142).

Мета роботи - підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих з ожирінням шляхом патогенетичного обґрунтування методів медикаментозної корекції з урахуванням виявлених змін показників медіаторів запалення, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів та особливостей коморбідної патології.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-нозологічну структуру, поширеність та особливості перебігу захворювань пародонта у хворих на ожиріння з урахуванням коморбідної патології.

2. Дослідити медико-соціальні та загально-клінічні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на ожиріння.
3. Провести ситуаційний аналіз порушень ліпідного, вуглеводного обміну, інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу та маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП із коморбідним ожирінням з урахуванням клінічних особливостей ураження пародонта та ступеню ожиріння.
4. Визначити зміни профілю адипокінів та прозапальних цитокінів, експресії антимікробних пептидів ротової рідини та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на ГП із коморбідним ожирінням.
5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо алгоритму діагностики, лікування та профілактики ГП, асоційованого з ожирінням з урахуванням виявлених системних метаболічних 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 ожирінням, 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, інсулінорезистентності та вмісту глюкози, концентрації адипокінів та прозапальних цитокінів, маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, стану мікроциркуляції тканин пародонту.

Методи дослідження:

- клінічні: анамнестичний, клінічне обстеження;
- лабораторні: дослідження жирнокислотного спектру крові та ротової рідини, дослідження рівня глюкози в крові натще та під глюкозним навантаженням, дослідження профілю адипокінів та цитокінів у крові, ліпідного спектру крові та

ротової рідини, маркерів ендотеліальної дисфункції, нітритивного та оксидативного стресу у крові, рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині, оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем СМП ротової рідини.

- інструментальні: рентгенологічні дослідження;
- 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 ожиріння шляхом розробки методів патогенетично спрямованої медикаментозної корекції виявлених змін метаболізму.

Вперше був оцінений стоматологічний статус у хворих на ожиріння різного ступеню та визначені особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на ожиріння з урахуванням коморбідної патології.

Вперше встановлено, що розвиток та перебіг захворювання пародонту у хворих з ожирінням супроводжуються інсулінорезистентністю, при цьому у них відзначаються порушення у всіх видах обмінів: ліпідного, ліпопротеїдного і вуглеводного обмінів (підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, холестерину, зміни жирнокислотного спектру крові та ротової рідини, підвищення толерантності до глюкози та ін.).

Вперше встановлено, що швидкому прогресуванню захворювань пародонту у осіб з ожирінням сприяє дисбаланс адипокінів (лептину, адипонектину), прозапальних цитокінів та дисбаланс показників антиоксидантно-прооксидантної системи, що супроводжується зростанням концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), зниженням параметрів антиоксидантних систем, прогресуючим розвитком ендотеліальної дисфункції, зростанням рівня ендогенної інтоксикації та дисбалансом експресії антимікробних 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 ожиріння I-II ступенів та удосконалено схеми лікування й диспансеризації у системі стоматологічного супроводу. Доведено, що використання при лікуванні хворих на ГП на фоні ожиріння медикаментозного комплексу у складі квертину, кораргіну та ресверазину 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 ожиріння.

Практична значимість одержаних результатів. Досліджено нозологічну структуру захворювань тканин пародонту у хворих на тлі ожиріння, виявлено особливості перебігу та тяжкості ураження пародонта у хворих з ожирінням із диференціацією за ІМТ, тяжкістю перебігу та коморбідною патологією, досліджено вплив порушень у ліпідному, ліпопротеїдному, вуглеводному обмінах на перебіг основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі ожиріння. Запропоновано та впроваджено «Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням» (Патент України на корисну модель № 143588, 2020) як метод оцінки ризику розвитку ГП в осіб із коморбідним ожирінням.

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

Результати порівняльного дослідження схем лікування ГП у хворих на ожиріння доводять, що запропонована схема лікування сприяє більш вираженому, швидкому та тривалому терапевтичному ефекту, підвищуючи ефективність лікування ГП у таких пацієнтів.

На підставі отриманих даних було удосконалено схему комплексного лікування хворих з генералізованими ураженнями пародонта на тлі ожиріння, а

також алгоритм їх диспансерного спостереження та стоматологічного супроводу, розроблено практичні рекомендації для лікарів-стоматологів, сімейних лікарів.

У системі комплексних лікувально-профілактичних заходів запропоновано використання комплексу препаратів патогенетично спрямованої дії - квертину, що має антиоксидантну, ендотеліопротекторну дію, ресверазину, як засобу, що має антиоксидантні властивості, сприяє зниженню рівня окислених форм ліпопротеїдів низької щільності, підвищує вміст у плазмі крові високомолекулярних ліпопротеїдів та стимулює утворення колагену; та кораргіну, як препарату, до складу якого входять амінокислота L-аргінін та рибоксин, які зменшують напруження нитрозитивного та оксидативного стресу та адаптують активність метаболізму до умов гіпоксії.

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), впроваджено в практику пародонтологічного відділення Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця, низки лікувально-профілактичних стоматологічних закладів м. Києва (додаток 2).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення джерел літератури з питань, що становлять тему дисертаційної роботи; сумісно з науковим керівником 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), клінічна база - кафедра загальної хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н., професор Іоффе О.Ю.).

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (Полтава, Україна, 2018), на міжнародній конференції «Розвиток науки в XXI столітті» (Харків, Україна, 2019), на XIII конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» (Київ, Україна, 2020), III Міжнародній науково-практичній конференції «Science and Education: Problems Prospects and Innovations» (Киото, 2020), 4-й Міжнародній науково-практичній конференції «European Academy of Science» (Бонн, Німеччина, 2019), фаховому семінарі на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (20 квітня 2021 року, протокол №2).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 1 у фаховому виданні МОН України, 6 у зарубіжних періодичних виданнях, у т.ч. 1 – з переліку наукометричної бази Scopus, 5 тез у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 204 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку

умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями та 2 рисунками. Список літератури містить 216 джерел, із них 96 кирилицею, 120 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ГЕНЕРАЛІЗОВАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА ТА ОЖИРІННЯ: ІНТЕГРАТИВНИЙ ПІДХІД ДО ПРОБЛЕМИ (аналітичний огляд літератури)

1.1. Ожиріння: аспекти епідеміології, етіології та патогенезу

Проблема ожиріння у сучасному суспільстві з року в рік набуває медико-соціальної значущості. Ожиріння є одним з найбільш поширених хронічних захворювань і було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я «ною епідемією XXI століття» [31]. Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть свідчать про зростання кількості хворих на ожиріння в усіх країнах. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 2016 рік, понад 1,9 мільярда людей у віці 18 років і старше страждають на надлишкову вагу, з них понад 650 мільйонів – на ожиріння [17]: 39% дорослих мають надлишкову масу тіла, а 13% страждають від ожиріння.

В структурі захворюваності на ожиріння первинне аліментарно-конституційне ожиріння складає 95%, вторинне – лише 5% [14].

Головними характеристиками ожиріння є збільшення частки вісцерального жиру, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія [1, 62, 63, 86]. Стійкі патологічні зміни вуглеводного, ліпідного, пуринового обміну у поєднанні з артеріальною гіпертензією призводять до зростання серцево-судинних захворювань, які визнані однією з головних причин інвалідизації та смертності населення розвинутих країн. На думку більшості вчених головним чинником формування патології серцево-судинної системи є ожиріння та його складові, насамперед, метаболічний синдром [63]. Упродовж останніх десятиліть цій проблемі приділяють значну увагу лікарі практично усіх спеціальностей.

Існує значна кількість інформації щодо вірогідних патологічних проявів, що супроводжують та обтяжують ожиріння. Зокрема, частота метаболічного синдрому на тлі ожиріння катастрофічно зростає та сягає від 20 до 40%, а у

віковій групі середнього та старшого віку – 40-50% (International Diabetes Federation, 2004). У 25% осіб середнього віку такий стан супроводжується інсулінорезистентністю [89]. У США частота ожиріння із коморбідним метаболічним синдромом становить у групі осіб середнього віку 23,7%, а після 60 років – вже 43,5%, при цьому у чоловіків частіше за жінок.

Дані щодо поширеності ожиріння суттєво різняться в залежності від обраних критеріїв його визначення, етнічних розбіжностей, досліджуваних популяцій, а також статі та віку суб'єктів дослідження [89, 91]. За результатами дослідження INTERHEART, ожиріння та метаболічний синдром в цілому має 26% дорослого населення планети. У країнах південної Азії поширеність ожиріння у 2,5 рази вище, ніж в Європі [63, 162]. При цьому метаболічний синдром виявляється у 49% хворих на ожиріння.

Дослідники також звертають увагу на розбіжності частоти ожиріння в різних країнах, із різною харчовою культурою та звичаями. Так, серед жінок в Ірані це 43%, Омані – 25%, Турції – 40%, що значно вище за чоловіків – відповідно 25%, 20% та 28% [63]. У афро-американок вдвічі вище за чоловіків, а у країнах Латинської Америки – на чверть вище за чоловіків, показники коливаються в межах 44-58%. Дослідження, що проведені у Фінляндії та Швеції засвідчили, що 10-15% осіб з ожирінням страждають на толерантність до глюкози, у 42-64% осіб реєстрували гіперглікемію натще та у 78-84% осіб – цукровий діабет [1, 62]. За даними ВООЗ, у всьому світі нараховують понад 310 млн осіб з ожирінням, що страждають на метаболічний синдром. Дані проекту WHO MONICA, серед чоловіків та жінок 25-64 років 39,5% мають 2 або більше критеріїв метаболічного синдрому, а 3 та більше критеріїв відмічені у 10,7%. При цьому ожиріння виявлено у 100% осіб даної категорії [162, 165]. За прогнозами дослідників ВООЗ, з урахуванням сучасних тенденцій, кількість осіб із ожирінням та коморбідною патологією збільшиться до половини мільярду [162].

За даними Global Health Observatory (ГНО, 2017), станом на 2016 рік в Україні надлишкову масу тіла мають 58,4% населення (з них 61,4% - чоловіки,

55,6% - жінки), ожиріння – 24,1% населення (22% чоловіки та 25,7% - жінки) [31]. З роками зберігається тенденція до зростання цих показників, враховуючи малорухливий спосіб життя, притаманний сучасному суспільству, збільшення в раціоні харчування кількості рафінованих вуглеводів, а також наявність постійних емоційних стресів, що призводить до збільшення частоти ожиріння у будь-якому віці. Середній індекс маси тіла (ІМТ) у мешканців нашої країни становить 26,6 кг/м²[17].

Фактично ожиріння є кластером ризику низки тяжких системних захворювань, насамперед, серцево-судинних та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Разом із інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, протромботичними та прозапальними станами, неалкогольною жировою дистрофією печінки, порушеннями репродуктивної системи воно формує поняття метаболічний синдром. Зазначені складові не тільки тісно, патогенетично пов'язані між собою, але й детермінують та потенціюють вираженість кожного з проявів – у послідовному та паралельному вимірі. Клінічне значення метаболічних та гормональних порушень на тлі ожиріння та низки коморбідних станів в рамках метаболічного синдрому обумовлено тим, що їх поєднання значною мірою прискорює розвиток та прогресування ЦД типу 2 та ССЗ, що посідають провідні позиції, за даними ВООЗ, серед причин смертності населення, України та Європейського регіону [17]. Поширеність ожиріння вдвічі перевищує поширеність ЦД, а у найближчі 25 років очікується зростання темпів його росту на 50% [1,89, 168, 192].

Проблема боротьби з ожирінням є актуальною, оскільки торкається соціально значущих верств населення молодого працездатного віку [179], що обумовлює додаткові дослідження щодо розвитку технологій ранньої діагностики та лікування ожиріння та його наслідків, що із високою вірогідністю сприятимуть зворотному перебігу патологічних процесів при ожирінні та зменшенню негативних явищ відповідних системних метаболічних порушень [181].

Чинниками розвитку ожиріння є генетична спадковість, похилий вік, період менопаузи, поведінкові особливості (гіподинамія, порушення харчової поведінки, паління), а також соціально-економічні фактори [173].

Сучасні тенденції у дослідженні патогенезу ожиріння передбачають вивчення чинників зовнішнього середовища, що провокують дане захворювання. До таких, насамперед, можна віднести надлишкове споживання їжі, що містить тваринні жири, багаті на насичені жирні кислоти та вуглеводи легкого засвоєння. При надлишковому споживанні жирів організм не в змозі впоратися із окисленням, що призводить до прогресування ожиріння [62]. Разом з тим, виникненню ожиріння та інсулінорезистентності сприяє й гіподинамія, що ставить її на друге місце після переїдання серед чинників, що провокують розвиток метаболічного синдрому [173]. Зниження фізичної активності викликає інсулінорезистентність за рахунок гальмування ліполізу та утилізації триглицеридів у м'язовій та жировій тканині [175].

Серед факторів, що спричиняють розвиток ожиріння, є генетичні чинники. Так, визначено низку генів, які зчеплені із підвищеною вірогідністю розвитку ожиріння або спричиняють знижену толерантність до харчового навантаження [179]. Зниження ефективності інформаційної дії інсуліну призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та /або гіперглікемії та розвитку інших компонентів коморбідних з ожирінням станів, насамперед, метаболічного синдрому [173]. Виявлено ген транспортного білку щодо довголанцюгових вільних жирних кислот у хромосомі 4. Даний ген експресирований у тонкому кишківнику та печінці, а його мутації, що є достатньо поширеними у популяціях, пов'язані з інсулінорезистентністю, підвищенням рівня СЖК у крові, їх прискореним окисленням та всмоктуванням, а також ризиком розвитку ожиріння [181]. Ще у роботах Sengenès C, (2007) було показано, що мутація Trp64Arg у гені β 3-адренорецептору призводить до порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну. У формуванні ожиріння відіграють роль гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи та симпатoadреналових

реакцій, підвищуючи інсулінорезистентність та знижуючи продукцію адипонектину [183]. Зареєстровані особливості поліморфізму генів рецепторів дофаміну та лептину, що пов'язані із ожирінням із гіперактивністю симпатичної нервової системи [185]. Мембрано-транспортна теорія патогенезу порушень, що формують симптомокомплекс ожиріння, акцентує увагу на генетичні особливості мембранних білків- протипереносників іонів. За наявності суперекспресивного гену SRC9A1, що керує натрій-протонним протипереносником, виникає внутрішньоклітинне накопичення Na^+ та Ca^{++} , збільшення чутливості клітин до дії ангіотензину та норадреналіну, формування АГ. Інсулін сприяє експресії цього гену [1, 187]. Також виявлено зменшення об'єму еритроцитів за наявності інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, що може бути наслідком мембрано-генетичних чинників [192]. Так, зокрема, доведено, що мутація гену адипонектину (хромосома 3q) викликає при ожирінні метаболічний синдром та цукровий діабет типу 2 за рахунок вад його продукції та мультимеризації, що призводить до інсулінорезистентності, ЦД 2-го типу, атеросклерозу.

Ожиріння, само по собі, є доведеним чинником високого ризику розвитку АГ, гіперліпідемії, асоційованих клінічних станів, ішемічної хвороби серця, ЦД типу 2. Андроїдне ожиріння з високою частотою поєднується із інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією та є чинниками ризику розвитку ЦД типу 2. Гіперінсулінемія призводить до виснаження інсулярного апарату підшлункової залози (їх маса знижується, порушується конверсія про інсуліну в інсулін). Внаслідок цього знижується секреція інсуліну, поступово формується знижена толерантність до глюкози та цукровий діабет [192, 198].

Гіперінсулінемія, що є патогенетичною ланкою низки патологічних процесів при ожирінні, активує каскад реакцій, що призводять до підвищення артеріального тиску: безпосередньо та через індукцію гіперлептинемії підвищує активність симпатичної нервової системи та концентрацію катехоламінів у крові, що призводить до збільшення серцевого вибросу та до спазму судин; інсулін, як мітогенний чинник, підсилює проліферацію клітин

гладеньких м'язів резистивних судин, звужує їхній діаметр та підвищує загальний периферичний опір; гіперінсулінемія порушує трансмембранні іонообмінні механізми. Це, логічно, підвищує реабсорбцію натрію у нирках та призводить до розвитку гіперволемії, підвищеного вмісту Na^{++} та Ca^{++} у стінках судин, сприяє вазоконстрикції [192]. Метаболічний синдром, що поєднує низку патологічних процесів в організмі, у свою чергу сприяє маніфестації та стабілізації артеріальної гіпертензії, а ЦД та АГ взаємообтяжують перебіг МС, що призводить до ураження цілої низки органів-мішеней: серця та судин, нирок, головного мозку [148].

Отже, тяжкими, патогенетично обумовленими, наслідками ожиріння є порушення вуглеводного, білкового, ліпідного видів обміну, розвиток персистуючого низько інтенсивного запалення – і це впливає як на весь організм в цілому, так і на тканини порожнини рота.

Ожиріння може бути визначено як стан, при якому відбувається аномальний ріст жирової тканини в організмі людини, що призводить до найважливіших факторів ризику багатьох медичних проблем, а саме до зниження якості життя, значного збільшення показників захворюваності та передчасної смерті [89, 168].

Для оцінювання надмірної ваги тіла та ожиріння найбільш широко використовують показник ІМТ. Він розраховується за формулою :

$$I = m / h^2, \text{ де}$$

m - маса тіла в кілограмах, h - зріст в метрах, і вимірюється в $\text{кг}/\text{м}^2$.

Як вже було зазначено, ожиріння призводить до цілого каскаду медичних та соціальних проблем, зокрема, метаболічних порушень (цукрового діабету 2 типу, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому), серцево-судинної патології (артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, інсульту), патології дихальної системи (бронхіальної астми), порушень репродуктивної функції, депресії, ранньої інвалідизації тощо [152].

Таблиця 1.1 - Міжнародна класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 2004)

Ступінь ожиріння	ІМТ кг/м ²	Ризик супутніх захворювань
Норма	18,5-24,9	Звичайний
Надмірна маса тіла	25,0-29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30,0-34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0-39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня	≥40,0	Надмірно високий

Також, ожиріння асоційоване з різними патологіями, такими як: пухлини(ШКТ, нирок, шийки матки, яєчників, простати); остеоартрит великих суглобів; шлунково-кишкова патологія (жовчнокам'яна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, гастроєзофагеальний рефлюкс, діафрагмальні грижі тощо); нетримання сечі, нефротичний синдром; порушення репродуктивних функцій (порушення менструального циклу, безпліддя, гірсутизм, полікістоз яєчників тощо); психологічні та соціальні наслідки (низька самооцінка, тривожність, депресія, дискримінація при працевлаштуванні) та ін. [149].

Надзвичайно цікавими, на нашу думку, та значущими для розв'язання завдань, поставлених у нашій роботі, є дані щодо механізмів формування патологічних процесів, асоційованих із розвитком ожиріння. Так, на думку низки дослідників, [159, 164, 151] причиною формування багатьох неінфекційних захворювань при ожирінні є ендокринна та секреторна активність шлунково-кишкового тракту. Медіатори, що виділяються при цьому (лептин, адипонектин, цитокіни тощо), можуть брати участь у системному та судинному запаленні, метаболізмі глюкози, ураження тканини печінки. За надлишку калорій у ШКТ надходить до 90% усіх жирних кислот, що споживаються із їжею, що призводить до ремоделювання адипоцитів: гіпертрофії та гіперплазії із метою розміщення зростаючого обсягу

триглицеридів. Гіпертрофовані адипоцити менш чутливі до дії інсуліну [153], у них активно проходить ліполіз. При цьому утворюються вільні жирні кислоти, які при взаємодії з TLR-4 – рецепторами – важливим компонентом вродженого імунітету, індукують експресію хемокинів, які призводять до накопичення та активації макрофагів у ШКТ [151, 159, 164,]. При ожирінні активовані макрофаги M1-типу (класично активовані) стимулюють лейкоцитарну інфільтрацію на тлі зростання h-1-, Th-17-, CD8+ -Т-клітин та зменшення макрофагів M2-типу (альтернативно активованих), Treg и Th-2 клітин у ШКТ [129, 176, 203].

З огляду на те, що макрофаги сприяють гіпертрофії адипоцитів, при ожирінні розвивається порочне коло з позитивним зворотнім зв'язком: гіпертрофовані адипоцити продукують хемокіни та їх рецептори, які ініціюють рекрутування моноцитів/макрофагів у ШКТ. Останні сприяють подальшій гіпертрофії адипокінів, частина з них гине, формуючи імунну пам'ять, а решта продукують білки адгезії та вільні жирні кислоти, у подальшому пролонгуючи запальну реакцію [91.] У той же час хронічне запалення із кволим перебігом вважається одним з провідних чинників патогенезу інсулінорезистентності, що обумовлена ожирінням. У цьому процесі, вірогідно, беруть участь декілька механізмів. По-перше, гіперпродукція протизапальних цитокінів може призводити до експресії супресору цитокінових сигналів-3, котра, у свою чергу, блокує взаємодію інсулінового рецептору із його субстратом, що сприяє резистентності до інсуліну [138]. По-друге, прозапальні цитокіни активують численні внутрішньоклітинні кінази (серинові кінази, що інгібують дію інсуліну на різних рівнях). Зростання циркулюючих вільних жирних кислот інгібує інсулінову активність за рахунок серинового фосфорилювання субстрату рецептору інсуліну та може призводити до інсулінорезистентності у скелетних м'язах та печінці. Системна запальна відповідь при ожирінні сприяє зниженню маси функціонуючих β -клітин та системній резистентності до інсуліну, а так – веде до цукрового діабету 2-го типу [172]. Надлишок циркулюючих ВЖК, що утворюються внаслідок ліполізу підшкірної та

вісцеральної жирової клітковини, також сприяє розвитку інсулінорезистентності у печінці та скелетних м'язах, яка пов'язана з пригніченням передачі сигналу інсуліну [113]. Окрім цього, ВЖК спричиняють токсичну дію на панкреатичні β -клітини (феномен ліпотоксичності), що призводить до випадіння першої фази секреції інсуліну, блокуванню експресії гену інсуліну, пришвидшенню апоптозу у β -клітинах та активації окислювального стресу. Також ВЖК інгібують здатність інсуліну пригнічувати гліюкогенез, що супроводжується зростанням ендогенної продукції глюкози. Вірогідно, як вважають, [138], ліпотоксичність є однією з основних причин зниження маси функціонуючих β -клітин у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Таким чином, асоційовані із порушеннями гіперінсулінемія та гіперглікемія, а також системні наслідки патологічної експансії складових шлунково-кишкового тракту у поєднанні з активацією ренин-ангіотензин-альдостеронової системи визначають також патологію обміну ліпідів, протомботичний стан, ендотеліальну дисфункцію. Все це, в кінцевому підсумку призводить до розвитку численних метаболічних порушень із поліорганною локалізацією, підвищення захворюваності, зниження активності та погіршення якості життя хворого.

1.2. Генералізовані захворювання пародонта та ожиріння: сучасний погляд на проблему коморбідності

Дослідження поширеності захворювань пародонта впродовж багатьох десятиліть не втрачають своєї актуальності. Розповсюдженість та тяжкість перебігу захворювань пародонта коливаються в залежності від географічних та соціальних факторів, стану порожнини рота, стану організму в цілому, а головне – від навичок гігієни порожнини рота [1].

За даними ВООЗ, які ґрунтуються на обстеженні населення 53-х країн світу і свідчать про те, що найвищий рівень поширеності захворювань пародонту від 55% до 89% спостерігається у віці 18-30 років [26], при цьому стосовно генералізованого пародонтиту (ГП) – це від 65% до 95% в різних

країнах світу у віковій категорії 18-35 років, тобто у максимально роботоздатній групі населення [3,4].

Епідеміологічні дослідження вказують на високу розповсюдженість ГП в Україні в залежності від регіону і віку обстежених, становлячи 92-98% [4]. Це обумовлено складністю етіології і патогенезу патології пародонту, безсимптомним протіканням на ранніх стадіях розвитку захворювання, залежністю від багатьох чинників як місцевого, так і загального характеру. Одночасно виявляється висока поширеність місцевих подразнюючих чинників - зубного нальоту, апроксимального карієсу, зубного каменю, тобто чинників, значною мірою пов'язаних із індивідуальною гігієною порожнини рота і відношенням пацієнтів до рівня власного стоматологічного здоров'я; однак у більшості випадків відзначається поєднання багатьох чинників [4,5].

Високий рівень поширеності генералізованих захворювань пародонта стабільно утримується та набуває особливої соціальної значущості в осіб молодого віку, виявлено більш агресивний перебіг захворювань пародонту на тлі соматичної патології, а також на тлі надлишкової маси тіла [2, 11].

Як було наведено у підрозділі 1.1., ожиріння – це складний і мультифакторний патологічний стан, що призводить до порушень вуглеводного, білкового, ліпідного видів обміну, впливаючи як на весь організм в цілому, так і на тканини порожнини рота [13]. Ця патологія призводить до цілої низки захворювань, таких як, метаболічні порушення (цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром), серцево-судинні захворювання (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність), захворювання легеневої системи (бронхіальна астма, синдром сонного апное), а також є причиною підвищеної смертності, інвалідизації та зниження якості життя [14, 18].

Stroh C. та Birk D. вважають, що причини ожиріння мультифакторні, отже і вирішення цієї проблеми має бути мультидисциплінарним [35].

У дослідженнях зарубіжних авторів було виявлено позитивну кореляцію ожиріння з пародонтитом серед молодих осіб у віці від 18 до 34 років [36].

Поширеність захворювань пародонта серед осіб молодого віку, які страждають на ожиріння у віці 18-34 років, на 76% вище, ніж за нормальної маси тіла [101].

Carlos A. із співавт. (2019) у своєму дослідженні оцінювали стоматологічний статус осіб з ожирінням у віці від 15 до 24 років. Порівняно з контрольною групою (особи з нормальною масою тіла), хворі на ожиріння мали підвищену схильність до кровоточивості ясен, утворення зубного каменю та пародонтальних кишень. Дослідження встановило позитивний вплив ожиріння на захворювання пародонту [116].

При аналізі зв'язку уражень пародонта, що розвиваються на тлі ожиріння, або є логічним наслідком цього патологічного по своїй суті процесу, ми розглядаємо з позиції коморбідності - існування двох та/або більше захворювань у одного пацієнта, етіологічно та патоненетично пов'язаних між собою [62].

Відомі факти, що жирова тканина, за дослідженнями останніх десятиліть, є ендокринним органом, що знаходиться в стані хронічного асептичного запалення. Жирові клітини виділяють цілий ряд гормонів, цитокінів, що провокують розвиток запальних захворювань, що мають загальні патофізіологічні основи з ожирінням і пародонтитом [63, 116]. Існує тісний взаємозв'язок між ожирінням і запаленням, який підкріплюється концентрацією в плазмі крові С-реактивного білку (СРБ) [23].

Ожиріння збільшує чутливість до інфекційних агентів шляхом модуляції імунної та запальної відповіді, які призводять до зростання ризику виникнення пародонтиту. Воно спричиняє негативний вплив на клітинно-опосередковану відповідь та знижує імунні функції лімфоцитів та активність природних кілерних Т-клітин [181].

Механізм впливу ожиріння на пародонт на теперішній час досліджено недостатньо, але відомо, що ожиріння спричиняє низку біологічних ефектів, які можуть мати безпосереднє відношення до патогенезу генералізованого пародонтиту. Негативний вплив ожиріння може бути опосередкований дією

таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкіни (IL-1, IL-6 та TNF-a), адипокінів (лептину, адипонектину, резистину та інгібіторів активатора плазминогену-1), та низки інших біологічно активних речовин, зокрема, активних форм кисню (АФК), що можуть спричиняти вплив на тканини пародонта напряду [206].

Несприятливий вплив ожиріння на пародонт може бути обумовлений станом хронічного системного запалення, при якому гіпертрофовані адипоцити та резистентні імунні клітини (насамперед лімфоцити та макрофаги) сприяють збільшенню рівня циркулюючих прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (IL-1, IL-6 та TNF-a), адипокіни (лептину, адипонектину, резистину) і ряду інших біологічно активних речовин, що можуть вплинути на тканини пародонту безпосередньо [38, 39, 40, 41].

Недавні дослідження показують, що гормон лептин, спочатку відомий своєю дією на регулювання маси тіла, метаболізм і функцію репродукції, так само може бути частиною деяких запальних захворювань шляхом дії на природжену і набуту імунну відповідь [25].

Дослідники висунули гіпотезу щодо взаємозв'язку ожиріння, оксидативного стресу та функції слинних залоз [27].

Yang RL, Shi YH, Hao G. (2008) вважають, що виснаження антиоксидантної системи захисту організму та розвиток оксидативного стресу, можуть бути патогенетичною ланкою розвитку пародонтиту при ожирінні [204].

У патогенезі розвитку захворювань тканин порожнини рота велике значення надається мікробіоценозу та місцевому імунітету. Глазунов О.А. та співавт. досліджували особливості мікробіоценозу пародонтальних кишень та стан місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит на фоні ожиріння, що ускладнене метаболічним синдромом. Дослідження виявило, що при ожирінні та метаболічному синдромі структура мікробіоценозу пародонтальних кишень характеризується зниженням кількості сапрофітної мікрофлори та більшим обсіменінням пародонтопатогенними мікроорганізмами [28].

Низкою зарубіжних дослідників були підтверджені взаємозв'язки між ожирінням та захворюваннями тканин пародонту. Однак значну частину цих досліджень проводили з використанням експериментальної моделі ожиріння у тварин. Так, Olefsky JM, Glass CK. et al. (2010) при дослідженні моделі ожиріння у піддослідних щурів виявили явища остеопорозу та резорбції кісткової тканини у тварин з ожирінням [167].

Paneni F, Costantino S, Cosentino F (2014) [169] проводили дослідження 180 суб'єктів у 3 групах: з нормальною вагою, надмірною вагою та ожирінням. Оцінювались: глибина пародонтальної кишені, кровотеча при зондуванні і комунальний пародонтальний індекс (СРІ). З 180 осіб: 30% мали нормальну вагу, 38% - надмірну вагу і 32% - ожиріння. Індекси КПВ та СРІ мали значну кореляцію з ІМТ і окружністю талії. Дослідження показали, що окружність талії, що є одним із маркерів метаболічного синдрому, істотно пов'язана зі збільшенням індексів КПВ і СРІ, а ІМТ має кореляційний зв'язок з глибиною пародонтальних кишень. Автори дійшли висновку, що збільшення ваги може бути потенційним фактором ризику для стоматологічного здоров'я навіть при відсутності системних захворювань [178].

Низка досліджень було присвячено вивченню механізмів та ролі неспецифічного запалення, зокрема, окремих прозапальних адипокінів (ІЛ-6, TNF-а, СРБ та ін.), що продукуються жировою тканиною та можливого їх впливу на розвиток захворювань тканин пародонта [45, 46]. Проте, обсяг досліджуваних клінічних груп в цих дослідженнях не дозволив отримати беззаперечні статистично значимі результати та зробити переконливі висновки.

Дослідження Landsberg L et al. (2013) підтвердило взаємозв'язок порушень вуглеводного обміну при цукровому діабеті 2 типу у пацієнтів з ожирінням та захворюваннями тканин пародонту. Однак, у ньому не оцінювали патологічних змін інших видів обміну речовин (жировий, білковий) та їх вплив на тканини пародонту [152].

Загальновідомим є те, що адипоцити продукують біологічно активні речовини - адипокіни. Адипокіни активно впливають на організм різними

шляхами: класичні гормони (наприклад, TNF-а), гормональні білки, зокрема такі як: лептин, резистин та білки, що беруть участь у судинній регуляції системи ангіотензину. Крім того, активують моноцити, що підвищують продукцію запальних цитокінів, таким чином відіграючи важливу роль у ініціації захворювань пародонту [45].

Лептин був першим відкритим адипоцитним гормоном, а Karthikeyan B. і Pradeep A. у своєму дослідженні з'ясували, що рівень лептину в сироватці крові при пародонтиті збільшується [48].

Адипонектин є продуктом адипоцитів і його рівні знижуються у суб'єктів, що страждають ожирінням. Адипонектин має низку важливих властивостей і є головним в забезпеченні протизапальних, вазопротекторних та протидіабетичних ефектів. Ці захисні механізми відбуваються в результаті пригнічення TNF-а, IL-6 і наряду з активацією антагоніста рецептора IL-1 [27].

Marseglia L. та співавтори з'ясували, що адипонектин бере безпосередню участь у підтримці гомеостазу тканин пародонту і сприяє загоєнню ран і регенерації пародонту [157].

В той же час Mathis D. вважає, що адипонектин не функціонує ефективно в ділянках ушкодженого пародонту через зниження кількості рецепторів і ця дисфункція може відігравати важливу роль у погіршенні перебігу пародонтиту [159]. Відомо, що резистин належить до сімейства секреторних білків, названих резистиноподібними молекулами. Резистин отримав таку назву, оскільки вважається, що він передає резистентність до інсуліну. Адипоцити не продукують резистин безпосередньо, але він може виділятися з запальних клітин, що зазвичай інфільтрують жирову тканину. Вивільнення резистину стимулюється не тільки запаленням, але і ліпополісахаридами, IL-6, гіперглікемією, гормоном росту і гонадотропними гормонами. Виділяючись у жировій тканині, резистин діє на адипоцити, що призводить до резистентності до інсуліну. Рівні резистину зростають зі збільшенням ступеню ожиріння, що є основним фактором, що сприяє розвитку цукрового діабету 2 типу і пародонтиту [45]. Два дослідження показали статистично значимий зв'язок

захворювань пародонту з рівнями резистину у ясенній рідині [51, 52]. В той же час не було проведено жодних досліджень, які б показували зв'язок вісфатину, оментину і апеліну та інших гормонів жирової тканини із захворюваннями тканин пародонту та їх можливу роль у механізмах розвитку пародонтиту.

В роботі Цушко І.О. «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла», вивчено поширення надмірної маси тіла у дітей віком 15-18 років, що мешкають у м. Одеса та досліджено особливості перебігу основних стоматологічних захворювань, біохімічні та біофізичні показники у таких дітей з надмірною масою тіла[29].

Іншими дослідниками було обстежено 47 пацієнтів (з них 30 - з ожирінням) у віці 25-55 років, з них 29 жінок та 18 чоловіків. При аналізі результатів клінічного рентгенологічного дослідження діагноз хронічний генералізований пародонтит тяжкого ступеню був встановлено 21 пацієнту з ожирінням (70%), хронічний генералізований пародонтит середнього ступеню - у 7 (23,3%), хронічний генералізований пародонтит легкого ступеню і пародонтоз - у 2 (по 0,15%). Також при аналізі матеріалів отримано прямий кореляційний взаємозв'язок між тяжкістю патології пародонта і показниками щільності кісткової тканини [30].

Нові дані щодо розвитку пародонтиту та значення патогенних бактерій лягли в основу нових методів діагностики та лікування. З огляду на безсумнівний зв'язок між ступенем тяжкості патології пародонта та загальними захворюваннями, відбувається зміна підходу до профілактики та лікування генералізованих захворювань пародонта. Численні дані свідчать про вплив пародонтиту на організм в цілому [10, 33, 85] та стан здоров'я пацієнта. Доведено, що у пацієнтів із супутніми системними захворюваннями, наприклад, цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією, вірогідність розвитку та ступінь тяжкості пародонтиту суттєво зростає [204]. Ці чинники значною мірою спричиняють вплив на розвиток та перебіг захворювання [207]. Численні дослідники демонструють прямий зв'язок між мікроорганізмами

зубного нальоту та запаленням у пародонті [202]. Разом з тим, лише присутність патогенних мікроорганізмів не пояснює розбіжності у характері перебігу даної патології. На ступінь розвитку захворювання вочевидь спричиняють вплив інші системні чинники, наприклад, фактори зовнішнього середовища, порушення поведінки (негативні звички), у тому числі харчової (нервова анорексія, булемія). Відповідно, можна розглядати виникнення патології пародонта як складну взаємодію бактеріальної інфекції та зворотної реакції організму. Значну роль у патогенезі пародонтиту відіграють метаболічні порушення, порушення в імунному статусі та мікроциркуляторному руслі [203]. До системних факторів, що спричиняють вплив на розвиток та перебіг пародонтиту, більш значущий за бактеріальну інфекцію, логічно віднести ожиріння та пов'язані патологічні стани – метаболічний синдром із цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією та порушеннями ліпідного обміну.

При ЦД ризик розвитку та тяжкість патології пародонта значною мірою зростає внаслідок підвищення чутливості організму до впливу інфекції, змін імунної системи, зниження процесів репарації та комбінацією зазначених факторів [210]. Про це свідчать дані, що на фоні ЦД пародонтит розвивається у 2-3 рази активніше [201], оскільки при ЦД кінцеві продукти неповного метаболізму вуглеводів вражають мікроциркуляторне русло та послаблюють імунну відповідь внаслідок впливу на інсулін-залежні тканини пародонта [7], порушення синтезу колагену та процесі відтворення функцій та мікроциркуляції. Патогенез активації порочного кола патологічних процесів у пародонті за умови ЦД, на думку дослідників [25], містить низку взаємопов'язаних факторів: діабетичний ацидоз, що сприяє росту патогенної мікрофлори та руйнації складових пародонтального комплексу; діабетичну ангіопатію, що спричинює порушення мікроциркуляції у пародонті; порушення метаболізму білків, жирів та вуглеводів у інсулінозалежних клітинах пародонта та імунної системи, що викликає виражений діабетичний імунодефіцит і, як наслідок, активацію прогресу хронічного перебігу пародонтиту, зниження

резистентності слизової до мікрофлори; і, нарешті, дефіцит інсулін-залежних ростових та анаболічних впливів перешкоджає репарації пародонта.

Численні дослідження свідчать про те, що при ЦД виникають ознаки зміни мікроархітекtonіки кісткової тканини та зменшення кісткової маси [47], – остеопенія та остеопороз. Ці явища у хворих на ЦД активно вивчаються, встановлена багатофакторна природа даного ускладнення. До них, насамперед, слід віднести знижену стимуляцію остеобластів, що залежить від інсуліноподібних факторів росту, зменшення продукції колагену остеобластами за рахунок дефіциту інсуліну, збільшення темпів резорбції кісткової тканини за недостатнього всмоктування кальцію в кишківнику та підвищення концентрації паратиреоїдного гормону (ПТГ), внаслідок високого рівня глюкози, зменшення кровопостачання кісткової за розвитку ангіопатії [47].

Ці явища, насамперед, проблема остеопорозу, викликають зрозумілу зацікавленість стоматологів, адже напряму стосується кісткової складової пародонта [7, 20]. Гормональні регулюючі механізми спричиняють безпосередній вплив на кісткову тканину альвеолярної кістки, численними дослідженнями доведено зворотній кореляційний зв'язок між ступенем мінералізації / та тяжкістю генералізованого пародонтиту [47].

Певною мірою досліджено генез патологічних змін у тканинах пародонта за умови розвитку АГ [90]. Основу запально-дистрофічних, деструктивних змін в пародонті складають ураження мікроциркуляторного русла як ключовий чинник патогенезу АГ і водночас генералізованого пародонтиту. Гіпоксія при патології пародонта, обтяженій АГ, призводить до підвищення збудності симпатoadреналової системи, погіршенню окислювально-відновних процесів безпосередньо у пародонті, набряк ендотелію артеріальних судин, зниження адаптаційних можливостей мікроциркуляторного русла та сполучної тканини [7, 90] в ході клініко-експериментальних досліджень довела, що у пацієнтів з АГ виявляються значні запально-деструктивні процеси в пародонті на тлі значного погіршення стану стоматологічного здоров'я в цілому. Система мікроциркуляції пародонта – це ключова позиція впливу патології ліпідного

метаболізму та атеросклерозу, коли вже за нетяжких гіперліпопротеїдеміях змінюється співвідношення медіаторів та метаболітів, що регулюють кровоток у мікроциркуляторному руслі: рівні норадреналіну та оксиду азоту падають, а рівні ендотелінів, гістаміну та серотоніну зростають [11]. Ці дані підтверджуються низкою експериментальних та клініко-експериментальних досліджень, які розкривають окремі патогенетичні ланки руйнації пародонта на тлі ендотеліальної дисфункції, резорбції альвеолярного відростка та блокування репаративних процесів, насамперед, у сполучній тканині пародонтального комплексу. Американські дослідники внаслідок обстеження 700 осіб віком понад 55 років із рівномірним розподілом за статтю виявили кореляцію між генералізованими ураженнями пародонта та ризиком виникнення атеросклерозу [34, 35]. При цьому важливим фактом виявився безсимптомний перебіг судинних розладів. У майже половини обстежених були виявлені атеросклеротичні бляшки на стінках сонних артерій. У свою чергу, за даними авторів, механізм впливу запальних процесів у пародонті на атерогенез полягає у наступному: пародонт альні кишені, як резервуар патогенних мікроорганізмів, вивільняють бактеріальні компоненти (ендотоксини) у кровоток, які, опосередковано, за допомогою прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, що продукуються клітинами-респондентами, викликають альтерацію ендотелію судин, гіперліпідемію та ліпідну інфільтрацію судинної стінки, а також стимулюють та підтримують запальну відповідь. Таким чином запускається та підтримується атерогенний процес.

Таким чином, аналіз сучасних літературних джерел свідчить про виявлений етіопатогенетичний взаємозв'язок між тяжкістю патологічних змін в пародонті та ожирінням, що визначає необхідність подальшого вивчення даної проблеми.

У зв'язку з високою поширеністю цих захворювань існує необхідність комплексного підходу в лікуванні та профілактиці захворювань пародонту у пацієнтів з ожирінням.

1.3. Патогенетичні основи інтегративних рішень щодо профілактики та лікування захворювань пародонта, асоційованих з ожирінням

Окрім нейротрофічних змін у тканинах пародонта, велику увагу приділяють такому загальному чиннику, як метаболічні порушення [34]. Серед яких одне з провідних місць посідає активація вільнорадикального окиснення (ВРО), що являє собою неспецифічну захисну реакцію організму [37]. Це проявляється у зростанні активності ПОЛ на рівні мембран клітин та на тлі некомпенсованих змін функціонування антиоксидантної системи (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[126]. 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 [116, 134, 191, 168].

Основним ініціюючим фактором ПОЛ є гідроксил-радикал, який взаємодіє як із білками клітинних мембран, так і з органелами. Підвищений вміст цього радикалу стимулює відкриття мітохондріальних пор з експресією та виходом у цитозоль проапоптичних білків. Відкриття пор відбувається за рахунок окиснення тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрії, що перетворює його на проникний неспецифічний канал-пору. Відкриття останнього перетворює мітохондрії з «електростанцій» у «топку» субстратів окиснення без утворення аденозинтрифосфату, призводячи до так званої «мітохондріальної дисфункції» [59, 105].

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 [118].

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 дезокси nukлеїнової кислоти та біосинтезу білкових молекул з пошкодженням судин та всього комплексу тканин пародонта [59].

Високу частоту патології пародонта діагностують при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, ендокринної, сечової системи, патології сполучної тканини [89, 171, 173, 180].

Фактори ризику, спільні як для ГП, так і для серцево-судинної патології, обумовлюють початковий стан – відносну фізіологічну недостатність АОЗ.

Така функціональна неповноцінність системи пригнічення ВРО ліпідів призводить до розвитку у тканинах пародонта під впливом провокуючих факторів, у першу чергу виходу радикалу кисню. Згідно з уявленнями щодо «фагоцитарного патогенезу пародонтита», поліморфноядерні лейкоцити продукують / екскретують гідролази та кініни, які беруть участь у генезі запального процесу; ейкозаноїди, вивільнені цими клітинами, обумовлюють фазу дилатації, спазм судин та імунні порушення. Послідовний розвиток гіпероксії, дифузія продуктів ПОЛ із м'яких тканин призводить до його вторинного спалаху у сполучній тканині. Неферментативне ВРО ліпідів сполучної тканини, серцево-судинна патологія, імунні розлади та порушення балансу ейкозаноїдів, у комплексі, індукують деструкцію колагенових волокон та резорбцію коміркового відростка [59, 164].

Важливу роль у розвитку метаболічних та гемодинамічних порушень тканин пародонта відіграє недостатність таких важливих сполук, як токоферолу та ретинолу ацетат, аскорбінової кислоти й вітамінів групи В. Це пояснюється їх участю у протизапальних, антиоксидантних, остеотропних, імуномодулюючих, капілярозміцнювальних, мембранопротекторних механізмах розвитку патологічного процесу [164, 174].

Сучасні підходи до лікування ГП при метаболічному синдромі та ожирінні, що є невід'ємною складовою метаболічного синдрому спрямовані у своїй дії на окремі ланки патогенезу ГП у таких пацієнтів.

Загальноприйнятою є думка, що ожиріння супроводжується станом хронічного запалення у організмі що в свою чергу впливає як на перебіг ГП у таких пацієнтів так і на ефективність класичної нехірургічної терапії ГП. Частина дослідників надає велике значення дієтотерапії багатій на природні оксиданти і доводить її позитивний вплив на лікування пародонтиту у пацієнтів з ожирінням та метаболічним синдромом.

Так, на думку Reilly RD та співавторів 2009 [178], існує чіткий зв'язок між пародонтитом та захворюваннями, пов'язаними зі значним системним запальним навантаженням на організм, наприклад, метаболічним синдромом.

Природні флавоноїди овочів, фруктів, горіхів (флавоноли, флавони та ізофлавони) на думку цих дослідників, є потужними поглиначами вільних радикалів, ефективними у пригніченні перекисного окислення ліпідів. Автори вважають, що використання антиоксидантів як терапевтичних допоміжних засобів при терапії ГП у хворих на метаболічний синдром та ожиріння може посилювати антиоксидантну здатність властивої глутатіонової системи та знижувати оксидативний стрес, підвищуючи ефективність терапії ГП у таких пацієнтів.

Було досліджено вплив дієти на зміни клінічних, мікробіологічних та імунологічних показників пародонту у пацієнтів із метаболічним синдромом та хронічним пародонтитом. У програмі дослідження брали участь двадцять жінок із метаболічним синдромом та хронічним пародонтитом легкої та середньої тяжкості. Через 12 місяців дослідники спостерігали зменшення запалення ясен за індексом РМА, зниження концентрації інтерлейкіну-1 бета та інтерлейкіну-6 у ясеневій рідині.

Результати цього дослідження вказують на те, що у пацієнтів з метаболічним синдромом повноцінне харчування може зменшити вираженість запального процесу при захворюваннях пародонту.

Метою дослідження Martinezz-Herrera M. та співавторів, 2018, [164] було оцінити чи покращує втрата ваги внаслідок дієтотерапії ефективність нехірургічного лікування захворювань тканин пародонту.

Пацієнти з ГП та ожирінням були розділені на дві групи- з використанням дієтотерапії та без неї. Усі учасники отримували нехірургічне лікування пародонту. Пародонтальні, антропометричні та біохімічні параметри оцінювали на початковому рівні та через 12 тижнів. Загалом 78 пацієнтів були повторно обстежені після лікування. Усі пародонтальні параметри покращилися в обох групах після лікування пародонту, але зменшення середньої глибини зондування (ПД) (0,23 мм проти 0,12 мм) та відсоток ділянок із ПД 4-5 мм (10,4% проти 5,89%) були суттєво вище групі що використовувала дієту. Крім того, компонент 3 комплекменту (C3) та фактор некрозу пухлини альфа (TNF α)

більш значно зменшились у групі де використовувалась дієта. Автори дослідження вважають, що дієта для зниження ваги викликає більш виражене зменшення системного запалення, що може підвищу ефективність лікування захворювань тканин пародонту.

Згідно досліджень Sengenès C, 2007, [186] ендогенні хімічні медіатори відіграють основну роль у ініціюванні, тривалості та прогресуванні запалення. На думку автора, існують паралелі між медіаторами запалення та механізмами, спільними для захворювань порожнини рота та системних захворювань. Це означає, що нові терапевтичні засоби, які модулюють медіатори запалення, можуть покращити результати лікування ГП у пацієнтів з системними захворюваннями, що супроводжуються станом хронічного запалення в організмі - метаболічному синдромі та ожирінні.

Описано досвід використання ω -3 жирних кислот та низьких доз аспірину як допоміжних засобів при лікуванні ГП у пацієнта з метаболічним синдромом [190]. Парадонтальні та системні показники оцінювали на початку лікування та через 6 місяців. Ясенева рідина аналізувалася на вміст ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІFN- γ за допомогою ІФА на початку лікування, 3 та 6 місяців.

Проведене лікування збільшило рівень клінічного прикріплення ясен, зменшило кровотечу при зондуванні. Також покращилися показники глікованого гемоглобіну, нормалізувався вміст тригліцеридів, ІЛ -1 β , ІЛ -6 та ІFN- γ . Автори вважають, що додаткове використання ω -3 та низьких доз аспірину при лікуванні ГП може підвищувати його ефективність у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Іншим шляхом впливу на ефективність терапії захворювань пародонту у пацієнтів з метаболічним синдромом та ожирінням є медикаментозна корекція порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, а також використання біоактивних речовин що впливають на мінералізацію кісткової тканини [1, 48].

Резюме до розділу

Ожиріння та генералізований пародонтит - складні та багатофакторні захворювання. Взаємозв'язок ожиріння із захворюваннями пародонта в низці

інших системних хвороб певною мірою досліджено, але базовий механізм не розкритий.

Для вирішення питання щодо причинності та наслідковості у випадку ожиріння та генералізованих захворювань пародонта необхідні подальші проспективні дослідження, які дозволять з'ясувати, чи є ожиріння 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 ожиріння та коморбідних станів. Та, у свою чергу, профілактика та лікування ожиріння можуть стати допоміжними заходами у низці лікувально-профілактичних заходів щодо генералізованих захворювань пародонта.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України у період з 2018 по 2021 роки, з використанням клініко-лабораторних ресурсів кафедри ендокринології (завідувач кафедри – д.мед.н., професор Комісаренко Ю.І.), клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики НМУ імені О.О.Богомольця (зав. кафедри – д.мед.н., професор Курченко А.І.), кафедри хірургії №2 (завідувач – д.мед.н., професор Іоффе О.Ю.) відповідно до угод про науково-практичне співробітництво.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця «Наукове обґрунтування оптимізації діагностики, лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань в осіб молодого віку» (№ держреєстрації 0115U000907) та «Наукове обґрунтування ранньої діагностики генералізованих захворювань пародонта хронічного та загостреного перебігу» (№ держреєстрації 0118U100471). Дисертант є співвиконавцем НДР кафедри.

2.1. Програма та етапи дослідження

Програма дисертаційного дослідження передбачала виконання низки послідовних етапів.

На *першому етапі* роботи на підставі аналізу літературних джерел ресурсів Medline, Medscape, GoogleScholar із використанням методів системного підходу, бібліографічного, аналітичного, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів генералізованих уражень пародонта у осіб із ожирінням та коморбідними станами – метаболічним синдромом, цукровим діабетом, захворюваннями ССС, даних щодо етіології та патогенезу захворювання пародонта, чинників його розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного

дослідження, формування мети та відповідних завдань, визначено методологічне підґрунтя для проведення другого етапу дослідження, який полягав у виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу генералізованих уражень пародонта на тлі ожиріння, зокрема, дослідження їх нозологічної структури та клініко-індикативних показників, визначенні вірогідних чинників патогенезу формування патології пародонта у цієї категорії хворих.

Отже, *другий етап* (клініко-лабораторні дослідження) передбачав виконання наступних завдань:

- верифікація діагнозу ураження пародонта та супутніх/фонових захворювань – ожиріння та інших коморбідних станів;
- виявлення особливостей клінічного перебігу проявів ГЗП у осіб з ожирінням та контрольної групи;

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.

Дослідження *другого етапу* слугують базою для диференціювання клінічних груп досліджуваних пацієнтів на основі: епідеміологічних досліджень щодо поширеності та структури уражень пародонта в осіб з ожирінням, ступеню тяжкості перебігу ГЗП в осіб з різним ступенем ожиріння, формування груп дослідження щодо опрацювання критеріїв ранньої діагностики та профілактики генералізованих уражень пародонта в осіб з I та II ступенем ожиріння та визначення медико-соціальних чинників ризику їх виникнення та рецидивування. Отримані результати стали підґрунтям для проведення та системного аналізу результатів *третього етапу* виконання дисертаційної роботи відповідно до мети та поставлених завдань.

Третій етап дослідження був присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку ГЗП на тлі ожиріння з різними загально-соматичними

проявами в контексті змін показників ліпідного, вуглеводного обміну, рівня адипокинів та прозапальних цитокинів, змін рівня антибактеріальних пептидів ротової рідини та ендогенної інтоксикації організму, виявлення маркерів ендотеліальної дисфункції.

З цією метою було проведено низку біохімічних, інструментальних досліджень та здійснено ситуаційний аналіз виявлених відхилень, а саме:

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

- оцінка вуглеводного обміну;

- оцінка нітрозитивного та оксидативного стресу за маркерами антиоксидантно-прооксидантної системи (малоновий діальдегід, лактат, піруват, активність каталази, антиоксидантно – прооксидантний індекс (АПІ)).

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

- дослідження вмісту лептину та адипонектину в сироватці крові;

- визначення рівня сироваткових цитокинів;

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

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

На *четвертому етапі* виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські схеми етіопатогенетичної корекції виявлених порушень в комплексній терапії генералізованого пародонтиту та проведено оцінку ефективності запропонованого лікування.

2.2. Загальна характеристика клінічних спостережень

Згідно з умовами „Гельсінської 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 «22» лютого 2021 року, № 142).

Діагностику ожиріння та оцінку загально соматичного стану досліджуваних пацієнтів проводили спеціалісти – з внутрішньої медицини, лікарі-дієтологи, хірурги – спеціалісти з бариатричної хірургії, в залежності від первинного звернення пацієнта щодо допомоги з приводу ожиріння та його наслідків.

Попередньо було обстежено 677 осіб у віці 19-35 років, з різним ступенем ожиріння (I – IV ст.) на предмет визначення частоти та структури генералізованих захворювань пародонта. Діагноз захворювань пародонта встановлювали у відповідності до класифікації М.Ф. Данилевського[21.].

З числа обстежених осіб було виділено 256 осіб (37,8% від загальної кількості обстежених), які страждали на ожиріння I та II ступенів та мали прояви поч.-I ст. генералізованого пародонтиту. Зокрема, ожиріння I ступеню діагностовано у 162 осіб, II ступеню – у 185 осіб. Враховуючи молодий вік (19-35 років) та ступінь ураження пародонта, який передбачає консервативне лікування ГП, саме з цього контингенту обстежених нами було сформовано дослідні групи для вирішення поставлених у роботі завдань.

Отже, за ступенем ожиріння хворих на ГП початкового – I ступеню було розподілено на дві групи, практично співставні за статевим розподілом:

- група ГП+O_I чисельністю 131 особа, з яких 64 особи - чоловіки (48,9%) та 67 осіб - жінки (51,1%);
- група ГП + O_{II} чисельністю 125 осіб: 53 чоловіка (42,4%) та 72 жінки (57,6%).

Групу порівняння склали 30 осіб віком 19-35 років із рівномірним розподілом за статтю (середній вік - 27,8±1,5 років), без ознак ожиріння та

соматичної патології; у яких виявлено ГП поч.- I ст., контрольні дослідження здійснювали в групі К з 30 осіб, аналогічного віку та статі, з клінічно інтактним пародонтом та без ознак ожиріння.

Комплексне лікування ГЗП проводили на кафедрі стоматології ШО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Критерії включення пацієнтів з ожирінням у дослідження:

1. Наявність ожиріння I-II ступеню.
2. Вік – 19-35 років.
3. Інформована згода на обстеження та лікування.

Критерії виключення пацієнтів із ожирінням з дослідження:

1. Використання імунокорегуючих препаратів, гормональних препаратів упродовж останніх 12 місяців.
2. Прогресуючі тяжкі соматичні та онкологічні захворювання (хвороби шлунко-кишкового тракту, захворювання нирок тощо).
3. Добровільна відмова від участі у дослідженні.

Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-рентгенологічне обстеження за загальноприйнятою схемою згідно «Протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Стоматологія терапевтична», наказ МОЗ України від 23.11.2004, № 566» (2005) [31]. Отримані дані заносили до спеціально розробленої карти пародонтологічного обстеження (додаток 1). Зокрема, проводили ретельне клінічне обстеження ротової порожнини: визначали стан твердих тканин зубів, зубних рядів, анатомічні особливості будови присінку рота, рівень прикріплення вуздечок слизової оболонки, стан слизової оболонки ясен, ясеневі та пародонтальні кишені, ширину прикріплених ясен, стан періодонта та кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп. Обстеження включало: збір анамнезу, власне клінічне обстеження та рентгенографічне обстеження.

У пацієнтів з ожирінням, яких було включено до дослідження, було виявлено супутню патологію як серед чоловіків так і серед жінок(таблиця 2.1.). Оцінка загально-соматичного та ендокринологічного стану проводилася із

залученням відповідних спеціалістів кафедри ендокринології НМУ імені О.О.Богомольця.

Таблиця 2.1.– Частота вивлення коморбідних станів у пацієнтів з ожирінням I-II ступенів хворих на генералізований пародонтит початкового -I ступенів

Коморбідні стани	група ГП+O _I N= 131				група ГП+O _{II} N = 125			
	чол. n=64		жін. n=67		чол. n=53		жін. n=72	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Артеріальна гіпертензія	16	25,0	27	40,3	17	32,1	36	50,0
Цукровий діабет 2 типу	5	7,8	8	11,9	15	28,3	17	23,6
Гіперліпідемія	59	92,2	65	97,0	49	92,5	70	97,2

В цілому, у обох групах переважала гіперліпідемія, від 92,2-92,5% у чоловіків до 97,0-97,2% у жінок, артеріальна гіпертензія діагностована переважно у осіб із ожирінням II ступеню, відповідно 32,1% у чоловіків проти 25,0% при I ступені ожиріння та 50,0% у жінок з ожирінням II ступеню проти 40,3% при I ступені. Цукровий діабет 2 типу більшою мірою виявлено у групі осіб з ожирінням II ступеню, причому у чоловіків частіше за жінок (28,3% проти 23,6%, $p \leq 0,05$).

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-метаболических досліджень), рентгенографія щелеп.

Клінічне обстеження хворих починали зі скарг, збору анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінки загального соматичного статусу.

Детально вивчали скарги хворих стосовно ураження пародонту. Визначали можливу причину виникнення захворювання, його тривалість,

характер перебігу, проведене раніше лікування та його ефективність. 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 тканин пародонту, наявність шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління.

Також з'ясовувалися питання тривалості ожиріння, наявності та перебігу коморбідних станів, пов'язаних з ожирінням, зокрема метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, порушень з боку нервової системи, серцево-судинних розладів, ураження суглобів, апное уві сні, алергічних реакцій на лікарські засоби тощо. Увагу приділяли питанням попередніх намагань зменшення маси тіла, харчової поведінки, фізичної активності, працездатності та адаптації у соціумі.

Деталізували скарги хворого на наявність і характер проявів з боку пародонта: кровоточивості, болісність, свербіж, набряклість ясен, зміна їх кольору, дискомфорт у порожнині рота, неприємний запах з рота, оголення шийок зубів та їх чутливість до подразників, характер ексудату з пародонтальних кишень (ПК), утруднене пережовування їжі, рухливість зубів та ін. При об'єктивному детальному огляді визначали стан ясен. Визначали й оцінювали: колір, рельєф ясенного краю, набряк, гіпертрофію, атрофію, форму та їх консистенцію, наявність нориць, абсцесів, глибину ПК, наявність грануляцій. Ступінь патологічної рухливості визначали за Д. А. Ентіним. Кількісну оцінку пародонтального статусу проводили за допомогою індексів, що дозволяють виявити наявність запальних та дистрофічних змін у тканинах пародонта.

Оцінку стоматологічного статусу проводили на усіх етапах клінічного моніторингу пацієнтів з ожирінням та групи контролю з використанням: ОНІ-S, РМА, РВІ, РІ та коммунальний пародонтальний індекс — СРІ (табл. 2.2).

Кількісне та якісне оцінювання гігієнічного стану ПР проводили за допомогою індексу ОНІ-S за Green-Vermillion (1964). Дослідження проводили на присінковій поверхні 16-го, 11-го, 12-го, 26-го та язиковій поверхні 36-го і

46-го зубів за допомогою стоматологічного зонда та із застосуванням барвників. На всіх поверхнях спочатку визначали зубний наліт та зубний камінь, виконували бальну оцінку нальоту та зубного каменю [46].

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+О _I ГП+О _{II} (на етапах КМ)	
		n _к =60	
ОHI-S за Green-Vermillion	60x3=180	256x3=768	948
PMA за C. Parma	180	768	948
PBI за D.Saxer &F. Mühlemann	180	768	948
PI за A. L. Russel	180	768	948
CPI	180	768	948
Усього досліджень	900	3840	4740

Наявність нальоту (DI-S): 0 б. – відсутність, 1 б. - наліт покриває до $\frac{1}{3}$ поверхні зуба, 2 б. - більш $\frac{1}{3}$, але не більше $\frac{2}{3}$ поверхні зуба; 3 б. - наліт покриває більше $\frac{2}{3}$ поверхні зуба. Наявність зубного каменю (CI-S): 0 б. – відсутній; 1 б. – над'ясенний камінь покриває менше $\frac{1}{3}$ поверхні зуба; 2 б. – покриває від $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхні чи наявні фрагменти під'ясенного каменю; 3 б. – покриває понад $\frac{2}{3}$ поверхні зуба. Після чого виконували обчислення з використанням такої формули: $OHI-S = \frac{\sum^{3H}}{n} + \frac{\sum^{3K}}{n}$, де \sum^{3H} – сума балів зубного нальоту; \sum^{3K} – сума балів зубного каменю; n – кількість обстежених зубів (6 зубів). Оцінку результатів OHI-S виконували за такими критеріями: (0÷0,6) б. – добрий стан гігієни; (0,7÷1,6) б. – задовільний; (1,7÷2,5) б. – незадовільний; більше 2,6 б. – поганий.

PMA в модифікації Parma (1960) обчислювали за формулою: $PMA = 100 \times S / 3n$, де S - сума найвищих балів для кожного зуба; n – кількість

досліджених зубів. При цьому застосовували бальну систему оцінки (0 б. – відсутність запальної реакції; 1 б. – запалення ясенного сосочка; 2 б. – запалення ясенного краю; 3 б. – запалення комірок. Значення індексу до 25 % свідчить про легкий ступінь тяжкості гінгівіту; від 25% до 50% – про середній ступінь тяжкості гінгівіту; більш ніж 51,0 % – про тяжкий ступінь тяжкості гінгівіту [46].

Визначення РВІ за Saxer і Mühlemann (1975) виконували за допомогою пародонтального зонда: з незначним зусиллям проводили зондом по ясенній борозні від основи сосочка до верхівки, уздовж ближчої та дальшої поверхонь зуба. Зондування проводили в першому та третьому квадрантах з язикової поверхні, а в 2-му і 4-му – з присінкової поверхні. Через 20-30 с, після зондування визначали в балах наявність й ступінь інтенсивності кровотечі: I ст. (1 б.) – лише поодинокі точки, що кровоточать; II ст. (2 б.) – біля краю ясен помітна тонка лінія або кілька точок, що кровоточать; III ст. (3 б.) – міжзубний трикутник заповнюється кров'ю; IV ст. (4 б.) – профузна кровотеча: відразу після зондування кров заповнює міжзубний проміжок, покриваючи поверхню зуба та (або) ясен. Сума всіх балів дає «число кровоточивості». Щоб вирахувати РВІ, число кровоточивості ділили на кількість обстежених сосочків [46].

Вимірювання глибини та топографії ПК проводили спеціальним градуйованим пародонтальним зондом (UNC-15): глибину ПК визначали звичайним способом – від ясенного краю до дна кишені, з силою натискання не більш ніж 0,25 н'ютон. Вимірювання проводили вздовж поверхні з чотирьох боків зуба, після чого розраховували їх середнє значення в мм. Результати вимірювань інтерпретували так: глибина ПК 1,0-1,5 мм відповідає початковому ст., 1,0-3,0 – I ст. ГП; 3,0-5,0 мм – II ст. ГП; більше 5,0 мм – III ступеню; визначали наявність грануляцій та враховували кількість і характер ексудату з ПК [8].

За допомогою РІ за Russel (1956) оцінювали: тяжкість гінгівіту, наявність ПК, рухомість зубів, деструкцію кісткової тканини. При визначенні індексу проводили огляд всіх зубів, окрім зубів мудрості. Оцінку стану тканин пародонта

кожного зуба проводили за допомогою умовних одиниць – балів: 0 б. – немає явних ознак запалення, порушення будови та функцій пародонта; 1 б. – легке запалення ясен, що не оточує зуб циркулярно; 2 б. – запалення ясен навколо зуба, але без помітного порушення цілісності епітеліального прикріплення; 4 б. – початковий ступінь резорбції МКП, що відзначається при рентгенологічному дослідженні; 6 – гінгівіт з утворенням патологічної кишені, без наявних порушень функцій пародонта, зуб нерухомий; 8 – виразна деструкція тканин пародонта з втратою жувальної функції, зуб легко рухомий, може бути зміщений. РІ обчислювали за такою формулою: $PI = S/n$, де S - сума найвищих балів для кожного зуба; n – кількість досліджених зубів. Тобто визначали середнє значення індексу, яке інтерпретували так: від 0 до 0,1 - клінічно не змінені ясна; від 0,1 до 1,5 – початкова та I ст.; від 1,5 до 4,0 – II ст.; від 4,0 до 8,0 – III ст. ГП[8].

Рентгенологічне обстеження. Для оцінки стану кісткової складової пародонту проводили ортопантомографію (Planmeca) із визначенням ступеня резорбції міжальвеолярних перетинок відносно довжини кореня (індекс Фукса). Для визначення щільності кісткової тканини використовували КоКТ (Planmeca). Для дослідження даного показника було визначено ділянку інтересу, так звану ROI (region of interest), яка була побудована в точці перетину трьох томографічних зрізів. Оптимальним є визначення щільності губчастої кісткової тканини в ділянці других молярів нижньої щелепи та в підборідній ділянці. Щільність кісткової тканини визначали в одиницях Хаунсфілда (HU).

2.3.2 Лабораторні 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, злущений 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 уній 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.

Оцінка вуглеводного обміну проводилася шляхом визначення вмісту глюкози в крові. 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 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» («Awareness Technology Inc.», 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%.

Вміст лептину та адипонектину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) ELISA. Дослідження проводилось шляхом аналізу венозної крові (2мл) у пробірку типу Vacutainer та подальшого центрифугування на аналізаторах і тест-системах LDN та Mediagnost GmbH (Німеччина).

Визначення рівню сироваткових цитокінів 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).

Імуноферментний аналіз антибактеріальних пептидів порожнини рота. Дослідження щодо вмісту двох основних антимікробних пептидів порожнини рота - LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 (α – 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 (Hycult Biotech, Голандія). Використовували ротову рідину, яку збирали вранці натще (перед чищенням зубів) шляхом прямого витікання до пробірки, у кількості 0,2 мл. Використовували пробірки SaliCar, 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 -70°C .

Оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем середньо молекулярних пептидів ротової рідини. В якості показника ендогенної інтоксикації дітей 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) [14]. 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

спектрофотометрії СФ 26 при довжині хвилі 254 нм в кюветі 1см. проти води. Рівень СМП визначали в оптичних одиницях (опт. од.).

Для оцінювання нітрозитивного та оксидативного стресу використовували такі маркери антиоксидантно-прооксидантної системи, як малоновий діальдегід, лактат, піруват, активність каталази. Ферментативним методом визначали вміст лактату та пірувату, розраховували піруват-лактатний індекс (П/Л індекс). Вміст малонового діальдегіду, визначали спектрофотометрично і виражали в мікромольх 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).

2.3.3. Методи соціологічного та медико-психологічного дослідження

Соціологічне опитування проводили з використанням анкетування для виявлення прогностично значимих чинників ризику формування ураження пародонта на тлі ожиріння та подальшою статистичною обробкою отриманих даних за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2000 та пакету програм статистичної обробки «Statistica 6,0», методу оціночних індексів (коефіцієнтів). Вірогідність отриманих даних визначалась за допомогою коефіцієнтів – Стюдента, Фішера, χ^2 (за Мендел-Хензелом).

Методи оцінювання якості життя пацієнтів з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням. Для виявлення типів розладів харчової поведінки застосовували методіку вивчення харчової поведінки DEBQ (Голландія), яка спрямована на виявлення обмежувального (перші 10 запитань), емоціогенного (наступні 13 запитань) та екстернального (інші 10 запитань) типів харчової поведінки. Методика складається із 33 запитань, кожне з яких має 5 варіантів відповіді: «ніколи», «рідко», «іноді», «часто», «дуже часто», які оцінюються за шкалою від 1 до 5, за винятком 31 пункту, який має зворотні значення. Підрахунок балів за кожною шкалою робили шляхом складання оцінок по кожному пункту й ділення отриманої суми

на кількість пунктів у даній шкалі. Нормальними значеннями обмежувального, емоціогенного й екстернального типів харчової поведінки для людей з нормальною масою тіла є 2,4; 1,8 і 2,7 бала відповідно.

Крім того, пацієнти були протестовані для визначення рівня тривоги (шкала тривоги Тейлора) й рівня депресії (шкала Бека). Результати анкетування за шкалою тривоги Тейлора оцінювали таким чином: 40–50 балів розглядали як показник дуже високого рівня тривоги; 20–40 балів свідчили про високий рівень тривоги; 15–25 балів – про середній (з тенденцією до високого); 5–15 балів – про середній (з тенденцією до низького) і 0–5 балів – про низький рівень тривоги [13].

Якість життя пацієнтів з ожирінням оцінювали за анкетною Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI). Анкета GIQLI була створена авторами Eypasch E. і співавт. й апробована в 1993 р. Даний опитувальник був розроблений для хворих гастроентерологічного профілю, однак його можна застосовувати і при інших захворюваннях [17]. Анкета GIQLI складається із 36 запитань, які згруповані у 5 розділів: функціональний стан, емоційний стан, соціальна активність, вплив лікування і хвороба – специфічні запитання. У запропоновані варіанти відповідей закладена 5-рангова шкала – від 0 до 4, при чому 0 – найгірше значення, 4 – найкращий показник. Максимально можлива кількість балів – 144. Додатково проводили антропометричне дослідження всіх хворих, яке включало вимірювання росту, маси тіла, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ).

2.3.5. Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку результатів проводили в рамках параметричної та непараметричної базової статистики з використанням W-критерію Shapiro-Wilk, t-критерію Стюдента, U-критерію Mann-Whitney, критерію Wilcoxon, критерію Pearson та Spearman, методу Хи-квадрат (χ^2), застосовуючи стандартний пакет статистичних програм Windows 7 (StatSoft 7.0), Excel. Для статистичної обробки було використано програмне забезпечення «IBM SPSS Statistics 20».

Статистично достовірними вважалися значення, де p – рівень $\leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ІНДИКАТИВНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ОЖИРІННЯМ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

З метою визначення поширеності генералізованих захворювань пародонта, що розвиваються на тлі ожиріння, ми провели комплексну клінічну оцінку пародонтологічного статусу у 677 осіб молодого віку (19-35 років) з ожирінням I-IV ступенів з числа осіб, які зверталися за допомогою з причини корекції жирового обміну до сімейних лікарів, лікарів-дієтологів, спеціалістів з бариатричної хірургії, ендокринологів, упродовж 2017-2020 років. Результати представлено у таблиці 3.1.

Генералізовані захворювання пародонта, було виявлено у всіх 677 осіб з ожирінням.

Лише у 45 осіб, що склало 6,6% від загального обсягу обстежених хворих з ожирінням, виявлено хронічний генералізований катаральний гінгівіт, а саме при ожирінні I ступеню – у 22 (13,6%) та при ожирінні II ступеню – у 23 осіб (12,4%). У хворих з III та IV ступенем ожиріння ХГКГ не виявлено.

Однак, при ожирінні III та IV ст. були виявлені ознаки прогресуючого генералізованого пародонтиту, I-II ст., що, відповідно, склало 90 осіб, 35,0% при III ступені ожиріння та 31 випадок, 42,3%, при IV ступені. А виражені деструктивні прояви у вигляді ГП II-III ст. діагностовано у 65% обстежених з ожирінням III ступеню (167 осіб). При ожирінні IV ст. такі прояви виявлені у 54,8% (40 осіб із 73).

Найчисленнішу групу (37,8%) склали хворі з ГП початкового- I ступеню - 256 осіб, серед яких ожиріння I ступеню діагностовано у 162 осіб, II ступеню – у 185 осіб. Враховуючи молодий вік (19-35 років) та ступінь ураження пародонта, який передбачає консервативне лікування ГП, саме з цього контингенту обстежених нами було сформовано дослідну групу для вирішення поставлених у роботі завдань.

Таблиця 3.1. – Нозологічна структура генералізованих захворювань пародонта на тлі ожиріння (19-35 років, абс., %)

Ступінь ожиріння		I n=162		II n=185		III n=257		IV n=73		Всього n=677		Разом		
		чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін			
Захворювання пародонта	ХГКГ	абс.	7	15	9	14	0	0	0	0	16	29	45	
		%	4,3	9,3	4,9	7,6					2,4	4,3	6,6	
	ГП, поч.- I ст.	абс.	64	67	53	72	0	0	0	0	117	139	256	
		%	39,5	41,4	28,6	38,9					17,3	20,5	37,8	
	ГП, I-II ст.	абс.	2	3	8	12	21	69	14	19	45	103	148	
		%	1,2	1,9	4,3	6,5	8,2	26,8	19,2	26,0	6,6	15,2	21,9	
	ГП, II-III ст.	абс.	1	3	8	9	37	130	11	29	57	171	228	
		%	0,6	1,3	4,3	4,9	14,4	51,1	15,1	9,7	8,4	25,3	33,7	
	Разом		абс.	74	88	78	107	58	199	25	48	235	362	677
			%	45,7	54,3	42,2	57,8	22,6	77,4	34,2	65,6	34,7	53,5	100

Комплексне стоматологічне обстеження було проведено у 256 осіб молодого віку з ожирінням I та II ступенів, у яких було діагностовано генералізований пародонтит початкового-I ступеню. Так, зокрема, до групи ГП+O_I увійшли 131 хворих: 64 чоловіки (48,9%) та 67 осіб - жінки (51,1%), а до групи ГП+O_{II} - 125 осіб з ожирінням II ступеню, з них 53 чоловіка (42,4%) та 72 жінки (57,6%).

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

У дослідній групі ГП+O_I на підставі клініко-індикативної та рентгенологічної оцінки стану пародонта у 60 осіб (45,8%) було діагностовано загострений перебіг, у решти 71 особи (54,2%) – хронічний.

Основними скаргами пацієнтів цієї групи були скарги на наявність неприємних та больових відчуттів в яснах, свербіння, печіння, наявність неприємного запаху з рота, періодичної кровоточивості ясен, особливо під час чищення зубів та прийому їжі. Об'єктивно нами було діагностовано: ціаноз та більш виражену вогнищеву гіперемію ясен; набряклість та пастозність маргінальних ясен та ясенних сосочків, поверхня яких втратила нормальний сітчастий малюнок, стала блискучою, був виражений симптом вазопарезу. Ясеневі сосочки виступали із міжзубних проміжків, набуваючи куполоподібного вигляду з заокругленими верхівками. Вільні маргінальні ясна були потовщені, маргінальний пародонт не щільно охоплював шийки зубів. Клінічно ми діагностували пародонтальні кишень з порушенням цілісності зубо-ясенного прикріплення, глибиною до $1,5 \pm 0,39$ мм. При визначенні наявності та характеру ексудату з кишень можна було отримати невелику кількість серозного ексудату.

У групі ГП+O_{II} загострений перебіг ГП було діагностовано у 107 осіб, що склало 85,6%, у решти – хронічний перебіг (18 осіб, 14,4%).

У клінічній картині перебігу захворювання пародонта у групі ГП+О_{II} було відзначено, що суб'єктивні скарги цієї групи хворих були більш виражені, ніж у хворих групи ГП+О_I. Переважно скаржились на періодично виникаючу кровоточивість ясен, особливо під час чищення зубів та прийому їжі, наявність неприємних та більш виражених нюючих больових відчуттів в яснах, свербіння, печіння, неприємного запаху з ротової порожнини.

Об'єктивно: ясна гіперемовано-ціанотичного кольору, більш виражена набряклість і пастозність маргінальних ясен та ясеневих сосочків, виражений симптом вазопарезу. Поверхня частина ясен втратила нормальний сітчастий малюнок, стала тусклою. Ясенні сосочки набули куполоподібного вигляду, висота верхівок яких дещо знизилась, а розміри трикутників міжзубних проміжків, особливо фронтальної групи зубів, дещо збільшуються. Відмічається подекуди незначне оголення міжзубних проміжків та оголення шийок зубів до 0,4-1,6 мм. Вільні маргінальні ясна потовщені. Клінічно діагностувались пародонтальні кишени з порушенням цілісності зубо-ясенного прикріплення, глибиною до 3 мм, в середньому $2,3 \pm 0,27$ мм, рівень втрати епітеліального прикріплення – $2,8 \pm 0,36$ мм, рецесія ясен – $0,8 \pm 0,16$ мм. При визначенні наявності та характеру ексудату з клінічних кишень можна було отримати невелику кількість серозного ексудату. У деяких хворих можна було визначити патологічну рухомість одиничних зубів I ступеня, переважно лише в ділянці нижніх фронтальних зубів. Визначалась травматична оклюзія.

Отже, на даному етапі виявлено розбіжності у перебігу дистрофічно-запального процесу у пародонті – при ожирінні II ступеню загострений перебіг ГП поч.-I ст. переважає – 85,7% проти 45,8% при I ступені ожиріння ($p \leq 0,05$).

Підтвердженням тому є достовірні розбіжності у індикативній характеристиці перебігу ГП в обох групах. Дані наведені у таблиці 3.2.

Так, показник індексу КПВ в групі ГП+О_I в середньому становив $14,23 \pm 0,6$, що відповідало високому рівню, а групі хворих ГП+О_{II} показник індексу КПВ в середньому становив $15,91 \pm 0,6$, що відповідало дуже високому рівню ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2. – Результати оцінки пародонта хворих дослідних груп за індикативними показниками, $M \pm m$

Показник	Групи			
	ГП+О _I n= 131	ГП+О _{II} n= 125	К _{ГП} n= 30	К n= 30
КПВ, ум. од	14,23 \pm 0,62	15,91 \pm 0,64	10,53 \pm 0,31	6,56 \pm 0,51
ОНІ-S, бали	2,42 \pm 0,05	2,69 \pm 0,08	1,73 \pm 0,05	0,93 \pm 0,22
API, %	92,42% \pm 0,6	94,31 \pm 0,6	83,44 \pm 0,62	42,27 \pm 1,98
РМА, %	33,41% \pm 0,7	43,73 \pm 0,9	26,82% \pm 0,7	11,21 \pm 2,13
РВІ, бали	1,51 \pm 0,02	1,93 \pm 0,04	1,16 \pm 0,03	0,68 \pm 0,08
СРІ, бали	1,63 \pm 0,02	1,82 \pm 0,04	0,84 \pm 0,03	0,59 \pm 0,08

Порівняння індикативних показників у групі ГП+О₃ пацієнтами контрольної групи свідчило, що індекс ОНІ-S підвищився на 23,21% і становив в середньому 2,42 \pm 0,05 бали, що відповідає незадовільній гігієні. Індекс API підвищився на 9,33%, порівняно з групою К_{ГП}($p < 0,05$), становив в середньому – 92,42% \pm 0,6, що відповідає незадовільній гігієні. Індекс РМА підвищився на 18,96%, порівняно з групою К_{ГП}($p < 0,05$), в середньому склав 33,41% \pm 0,7, що відповідає середньому ступеню запалення. Індекс РВІ збільшився на 29,67%, порівняно з групою К_{ГП}($p < 0,05$), становив в середньому 1,51 \pm 0,02 бали. Індекс СРІ збільшився на 86,81%, порівняно з К_{ГП} групою ($p < 0,05$), знаходився в межах від 1,29 до 1,93, в середньому складав 1,63 \pm 0,02 бали.

У досліджених групи ГП+О_{II} індекс ОНІ-S підвищився на 28,92%, порівняно з групою ГП+О_I ($p < 0,05$), становив в середньому 2,69 \pm 0,08 балів, що

відповідає поганій гігієні. Індекс API підвищився на 2,12%, порівняно з групою ГП+О_I ($p < 0,05$), в середньому становив $94,31 \pm 0,6\%$, що відповідає незадовільній гігієні. Індекс РМА підвищився на 30,13%, порівняно з групою ГП+О_I ($p < 0,05$), коливався в межах від 38,15% до 52,45%, в середньому склав $43,73\% \pm 0,9$, що відповідає майже верхній межі середнього ступеня запалення. Індекс РВІ збільшився на 28,93%, порівняно з групою ГП+О_I ($p < 0,05$), становив в середньому $1,93 \pm 0,04$ балів. Індекс СРІ збільшився на 20,17%, порівняно з групою ГП+О_I ($p < 0,05$), в середньому склав $1,82 \pm 0,04$ балів.

При рентгенологічному обстеженні у хворих обох дослідних груп спостерігали деструкцію та порушення цілісності кортикальної пластинки, помірний остеопороз губчастої речовини верхньої частини міжальвеолярних перегородок, розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці зубів та горизонтальний тип резорбції кістки в межах верхньої третини перегородок, з ознаками загострення (остеопороз та розширення періодонтальної щілини) у випадках констатації загостреного перебігу ГП поч.-I ст.

У контрольній групі К_{ГП} (30 осіб) при хронічному перебігу об'єктивно відмічався дифузний характер запального процесу в стадії ремісії, ціаноз та незначно виражена місцева гіперемія ясен; невелика набряклість маргінального краю ясен та ясеневих сосочків, що призводила до певного стовщення краю ясен та притуплення куполоподібних міжзубних сосочків; маргінальний пародонт не щільно охоплював шийки зубів. Клінічно визначались ясенні та пародонтальні кармани. При пародонтальному зондуванні глибина ясеневих карманів за рахунок набряку досягала $1,3 \pm 0,22$ мм, дно знаходилося на рівні емалево-цементного з'єднання. А у окремих сегментах – виявлялися пародонтальні кармани глибиною $1,2 \pm 0,21$ мм. При визначенні наявності та характеру ексудату з карманів можна було отримати невелику кількість серозного ексудату.

Рівень інтенсивності карієсу зубів за індексом КПВ в середньому становив $10,53 \pm 0,6$, що відповідало середньому рівню.

Індекс ОНІ-Сколивався в межах від середнього до високого рівня, становив в середньому $1,73 \pm 0,05$ балів, що відповідало незадовільній гігієні. Індекс АРІ коливався в межах від 75,4% до 91,7%, що в середньому становив $83,4\% \pm 0,6$, що відповідає незадовільній гігієні порожнини рота.

Індекс РМА коливався в межах від 18,9% до 38,7%, в середньому склав $26,8\% \pm 0,7$, що відповідає нижній межі середнього ступеня.

Індекс РВІ коливався в межах від 0,84 до 1,43, становив в середньому $1,16 \pm 0,03$ бали.

Індекс СРІ знаходився в межах від 0,73 до 1,0, в середньому складав $0,84 \pm 0,03$ балів.

Рентгенологічно було виявлено збереження цілісності кортикального шару верхівок перегородок, могла визначатись певна нечіткість контурів, незначний остеопороз губчастої речовини міжальвеолярних перегородок та незначне розширення періодонтальної щілини в пришийковій ділянці зубів.

Резюме до розділу:

На етапі клініко-індикативної оцінки перебігу генералізованого пародонта у осіб із коморбідним ожирінням виявлено, що частота генералізованих захворювань пародонта в осіб 19-35 років з ожирінням складає 100%, а у нозологічній структурі переважає генералізований пародонтит (93,4%), хронічний генералізований катаральний гінгівіт складає 6,6%.

Встановлено сильний кореляційний зв'язок ($r=0,94$) ступеню ураження пародонта зі ступенем ожиріння:

при ожирінні I ступеню частота ХГКГ становить 13,4%, ГП поч.-I ст. - 80%, I-II ст. - 3,1%, II-III ст. - 2,5%;

при ожирінні II ступеню частота ХГКГ становить 12,4%, ГП поч.-I ст. - 67,6%, I-II ст. - 10,8%, II-III ст. - 9,2%;

при ожирінні III та IV ступенів ХГКГ та ГП поч.-I ст. не виявлено, а частота ГП I-II ст. - відповідно 35,0% та 45,2%, а ГП II-III ст. - відповідно у 65,0% та 54,8% спостережень.

Пацієнти із ожирінням I та II ступеню складають 51,3% від загалу обстежених, на них припадає, а ГП поч.-I ст. у них становить 40,5% від загальної кількості діагностовано ГП у обстежених хворих на ожиріння.

У хворих з ГП на тлі ожиріння I ступеню показник індексу КПВ в середньому становив $14,23 \pm 0,6$, що відповідало високому рівню, а при ожирінні II ступеню - показник індексу КПВ в середньому становив $15,91 \pm 0,6$, що відповідало дуже високому рівню ($p < 0,05$).

За матеріалами розділу опубліковано:

1. *Майбородіна Д.Д.*, Структура захворювань тканин пародонта у осіб молодого віку з мор бідним ожирінням / Д.Д.Майбородіна, М.Ю.Антоненко // Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції / За загальною редакцією проф. Пилипенка С. В. — Полтава: Астроя, 2018.- С.60-61.

2. *Antonenko M.Yu.*, Clinical and nosological structure of generalized periodontal tissue diseases in patients with disorders of eating behavior / M.Yu. Antonenko, L.L Reshetnyk, DD Maiborodina // Proceedings of the International Conference of European Academy of Science October 30-31, 2018, Bonn, Germany, p.29.

3. *Antonenko M.Yu.*, Structure of periodontal diseases in young people with morbid obesity / M.Yu. Antonenko, DD Maiborodina // Proceedings of the Fourth International Conference of European Academy of Science January 20-30, 2019, Bonn, Germany, p.29.

РОЗДІЛ 4

СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Метою даного етапу дослідження було визначення індивідуальних предикторів розвитку генералізованого пародонтиту на тлі ожиріння в осіб молодого віку та проведення ситуаційного аналізу їх впливу щодо виникнення та розвитку даного захворювання.

Основою вивчення факторів ризику стало комплексне соціологічне та медико-психологічне дослідження, що включало виявлення вірогідних факторів несприятливого впливу на ланки патогенезу генералізованого пародонтиту у людей молодого віку, що страждають на ожиріння I та II ступенів, з урахуванням соціологічних, загально соматичних, психологічних показників для виявлення прогностично значимих чинників ризику формування патології.

4.1. Аналіз медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення генералізованого пародонтиту в осіб молодого віку, хворих на ожиріння

Реалізація даного етапу передбачала визначення медико-соціальних та загально-клінічних предикторів, як першого етапу в реалізації скринінгової програми по визначенню ризику розвитку ГП у хворих з ожирінням.

В узагальненому вигляді вищевказані елементи можна визначити як неспеціалізований (медико-соціальний та загально-клінічний) аспект скринінгової програми.

Загальний об'єм дослідження, що використано в нашому аналізі на даному етапі склав 667 осіб молодого віку, від 19 до 35 років. Так, нами було проаналізовано низку вірогідних факторів, які, як свідчить досвід попередніх дослідників [1, 22], можуть відігравати роль тригерів у формуванні патології пародонта. Отримані результати наведено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1. – Прогностична оцінка медико-соціальних факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту на тлі ожиріння

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка p
Тютюнопаління	70,4 (66,8-74,0)	6,1 (4,3-7,9)	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 (ожиріння)	60,0 (56,7-63,2)	2,3 (1,7-3,0)	35,6	0,0001
Стресові чинники	59,2 (55,9-62,5)	2,1 (1,6-2,7)	30,6	0,0001
Стать (жінки/чоловіки)	56,7 (53,4-60,0)	1,7 (1,3-2,2)	16,0	0,0001
Сімейний стан (+/-)	52,2 (48,9-55,3)	1,2 (0,9-1,3)	1,8	0,18
Виробничі несприятливі чинники (малорухливий спосіб роботи, фізико-хімічні)	51,8 (47,6-54,3)	5,2 (1,7-15,3)	10,9	0,0009
Порушення режимів сну та харчування	48,3 (44,9-52,6)	0,95 (0,6-1,2)	1,7	0,20
Вища освіта	47,8 (44,4-51,1)	0,9 (0,6-1,1)	1,8	0,18

Так, фактор статі є статистично значимим для прогностичної оцінки ГП у осіб з ожирінням ($\chi^2 = 16,0$ $p=0,0001$). Жінки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГП, ніж чоловіки (OR=1,7 (1,3-2,2)), що обумовлено, на наш погляд, меншою фізичною активністю у молодому віці, ендокринною лабільністю у фертильному віці.

Шкідливі звички – тютюнопаління та вживання алкоголю – також мають вагомий вплив у рейтингу медико-соціальних факторів ($\chi^2 = 147,6$ та $68,7$ відповідно при $p=0,0001$)., адже значною мірою підвищують ризик розвитку ГП у осіб з ожирінням ($OR=6,1$ (4,3-7,9) та $OR=3,1$ (2,3-4,1) відповідно).

Незважаючи на молодий вік досліджуваної групи, фактор віку також є значимим для розвитку ГП, частота якого зростає після 30 років: $r=0,404$ (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 ГП у порівнянні з молодшою віковою групою. Це дозволяє прогнозувати приріст значимості даного чинника зі збільшенням віку.

На аналогічному прогностичному рівні виявляє свій вплив чинник обтяженої спадковості щодо ожиріння, при наявності даної патології у батьків та близьких родичів вірогідність розвитку цих станів в молодому віці зростає у 2,3 рази ($p=0,0001$).

Дещо меншу роль відіграють стресові фактори, підвищуючи ризик в 2,1 разу ($p=0,0001$).

Наявність професійних шкідливих чинників на виробництві, насамперед, малорухливий спосіб роботи (фахівці з ІТ, ненормована робота в офісі, «робота на дому»), які є більш сталою компонентою і зустрічаються переважно серед обстежених професій, статистично значимо впливають на частоту розвитку ГП на тлі ожиріння ($\chi^2 = 16,0$ $p=0,0001$), підвищуючи вірогідність його розвитку у 5,2 разу.

За нашими спостереженнями, сімейний стан, зокрема статус одруженого чи заміжньої, підвищує ризик розвитку ГП в осіб з ожирінням у 1,2 рази. Певною мірою цей факт можна пояснити статусом «умовного комфорту» та стабілізацією режиму харчування та сну. Водночас, як зазначають респонденти, кількість їжі та частота харчування збільшуються. Водночас, такі показники як «порушення режиму харчування та сну» і «рівень освіти» є статистично не значимими для прогностичної оцінки ризику виникнення ГП в осіб з ожирінням.

Тютюнопаління та вживання алкоголю є потенціуючими факторами ризику. Часте вживання алкоголю (3 і більше рази на тиждень, пиво, енергетичні напої) у 3,1 рази підвищує шанси розвитку генералізованого пародонтиту на тлі ожиріння проти групи з відсутністю чи епізодичним вживанням алкоголю ($p=0,0001$). Тютюнопаління підвищує шанси метаболічних порушень, у тому числі й у пародонті, у 5,8 рази ($p=0,0001$).

Разом з тим, 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 ГП у осіб з ожирінням. Так, з урахуванням наявного ризику розвитку ГП при збільшенні інтенсивності паління нами проведено аналіз для визначення критичних рівнів, що є пороговими з точки зору зростання ризику ускладнень. З цією метою нами використано методику ROC – аналізу з поетапним визначенням чутливості та специфічності для окремих рівнів інтенсивності паління для прогнозування вірогідності ГП на тлі ожиріння. З діаграми (рис. 4.1) видно, що точка перетину відповідає групі з критичним рівнем (максимальним значенням) прогностичної ефективності (чутливості та специфічності).

Встановлено, що максимальні рівні чутливості та специфічності притаманні групам, що випалюють 10-15 сигарет на 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 ГП на тлі ожиріння є інтенсивність паління 10-15 сигарет на день. Менша інтенсивність паління не має достатнього прогностичного рівня оцінки. Цей факт є значущим для категорії осіб з ожирінням, адже в колі осіб з ожирінням підтримується хибна думка, що паління сприяє зниженню ваги, а також може замінити прийом їжі, знижуючи відчуття голоду. Більш детальні соціологічні дослідження щодо

цього ми не проводили, адже вважаємо що такі заслуговують на окрему увагу фахівців-дієтологів.

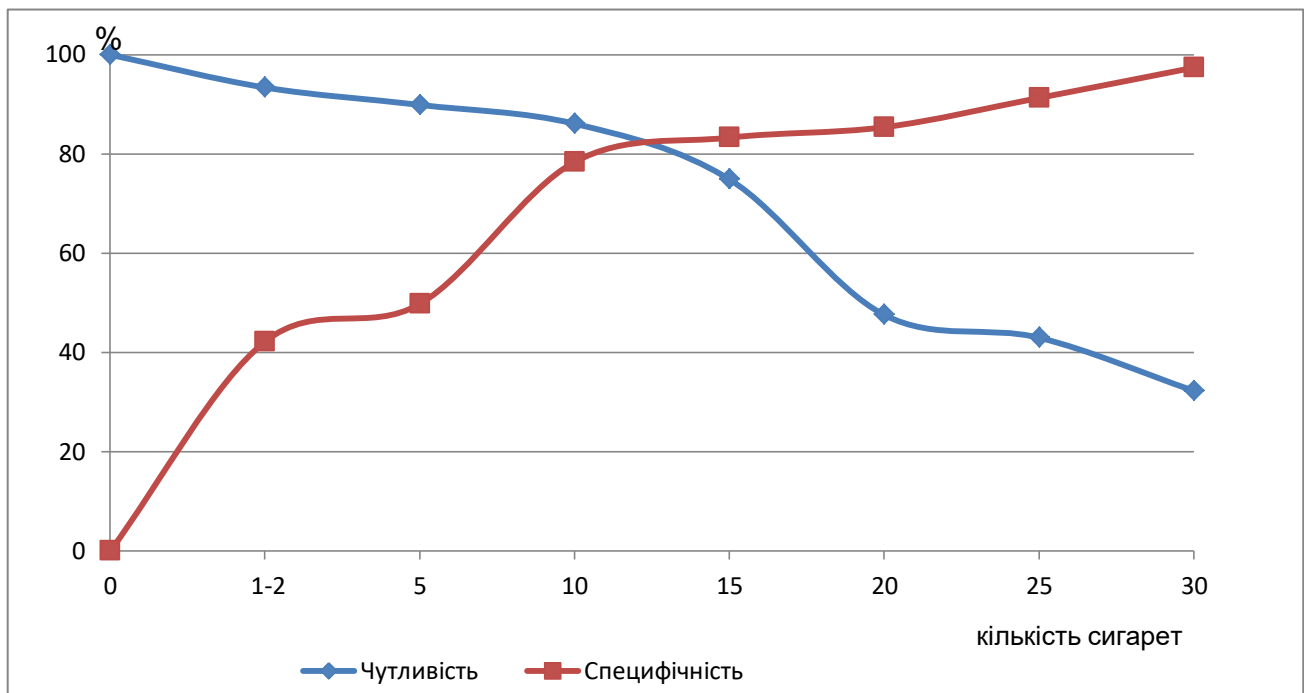


Рис. 4.1 – Аналіз прогностичної ефективності за оцінкою чутливості та специфічності для досліджуваних груп з різною інтенсивністю паління для прогнозу ризику розвитку генералізованого пародонтиту в осіб з ожирінням.

Важливим аспектом в прогнозі розвитку ГП на тлі ожиріння є загальна клінічна оцінка здоров'я людини, де першочергове значення має хронічна патологія. Проведений нами аналіз за даним аспектом дослідження наведено в таблиці 4.2.

В молодому віці частота виявлення більшості хронічних захворювань є незначною, тому в результати аналізу винесено тільки статистично значимі оцінки ($p < 0,05$). Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність ГП у хворих з ожирінням, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів $OR=6,1$; $p=0,0001$, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози - $OR=3,7$ (2,8-4,9) та часті простудні захворювання і хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) - $OR=2,6$ (2,0-4,3). Захворювання

ЛОР органів також виявляють 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 ГП на тлі ожиріння може слугувати основою 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 ГП у хворих з ожирінням визначається за формулою:

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

де $z = b_1 * x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$ – 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 ГП на тлі ожиріння) не наступить. Інакше передбачається настання події з відповідним рівнем ймовірності (p). У таблиці 3.12. наведено перелік факторів за рейтингом рівня значимості у розвитку у осіб з ожирінням генералізованого пародонтиту.

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

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

Таблиця 4.2. – Прогностична оцінка клінічних факторів ризику розвитку ГП у осіб з ожирінням

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

Таблиця 4.3. – Розподіл факторів ризику за рейтингом рівня значимості у розвитку ГП у осіб з ожирінням

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

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

Отже, в ході дослідження встановлені медико-соціальні та загальні клінічні фактори ризику розвитку генералізованого пародонтиту на тлі ожиріння.

Виявлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність розвитку ГП у хворих на ожиріння, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів $OR=6,1$; $p=0,0001$, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози - $OR=3,7$ (2,8-4,9) та часті простудні захворювання і хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) - $OR=2,6$ (2,0-4,3). Захворювання ЛОР органів також виявляють значимий прогностичний потенціуючий ефект - $OR=1,8$ (1,3-2,3); $p=0,0002$. На підставі цих даних можна визначити критерії для формування груп високого ризику розвитку генералізованого пародонтиту серед хворих на ожиріння.

4.2. Оцінка якості життя при ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта в осіб молодого віку з ожирінням

Низка авторів у наукових публікаціях указують на пріоритетне значення психологічних чинників у генезі формування надмірної ваги та ожиріння [28]. Патогенним наслідком ушкоджувального фактору (стресу, депресії тощо) протидіє антиоксидантна система організму, обмежуючи ушкодження тканин. Доведена роль провідних патогенетичних механізмів у високій чутливості органів порожнини рота до стресорних факторів, зокрема кісткової тканини ротової порожнини, викликаючи розвиток остеопорозу [29, 53]. У переважній більшості випадків процес формування зайвої ваги при аліментарно-конституційному ожирінні приводиться в дію зниженням фізичної активності й різними порушеннями харчової поведінки, що викликають переїдання [33, 50]. Це, у свою чергу, характеризується порушенням гомеостазу організму й розвитком психосоматичних захворювань.

У дослідженнях харчової поведінки часто використовується голландський опитувальник харчової поведінки (DEBQ) для виявлення обмежувального, емоціогенного й екстернального типів харчової поведінки [65]. Обмежувальна харчова поведінка характеризується навмисними зусиллями, спрямованими на досягнення або підтримання бажаної ваги за допомогою самообмеження в харчуванні. При емоціогенній харчовій поведінці бажання поїсти виникає у відповідь на негативні емоційні стани, а при екстернальній бажання поїсти стимулюється не реальним почуттям голоду, а зовнішнім виглядом їжі, її запахом, тек-стурою або видом інших людей, які приймають їжу [88].

Теоретичні моделі розладів харчової поведінки головним чином засновані на тій гіпотезі, що люди з надмірною масою тіла нездатні регулювати свої емоції, тому звернення до їжі служить спробою уникнути емоційної напруги або пом'якшити її. Більшість дослідників вважають, що нездатність адекватно справлятися з емоційними станами може бути основним психологічним процесом, що визначає розлади харчової поведінки [88]. Своєрідна нестерпність емоцій стосується всіх інтенсивних емоційних станів, включаючи позитивні (наприклад, радісні хвилювання) та негативні (наприклад, депресія, гнів, тривога). У людей з розладами харчової поведінки переїдання найчастіше служить спробою регулювати ці емоції. Разом з тим дослідники відзначають високу поширеність алекситимії (обмеженої здатності висловлювати емоції) в осіб з надмірною вагою та ожирінням [103]. Вона, як правило, поєднується з депресією і при прийомі їжі виступає в даній категорії пацієнтів в якості певного «внутрішнього регулятора психологічної напруги». К. Wheeler і R. Broad розглядають алекситимію як фактор, який не тільки відповідає за схильність до ожиріння, а й ускладнює можливість утрати надмірної ваги [204].

У медичній психології та психіатрії були проведені дослідження різних аспектів психопатології при порушеннях харчування й ожирінні, клініко-психологічних характеристик осіб з проблемою надмірної ваги [202, 211]. У цих дослідженнях особистісні та психологічні характеристики вивчалися за допомогою різних клінічних тестів і методик: Міннесотського

багатоаспектного особистісного опитувальника (ММРІ), Гессенського особистісного опитувальника (GPI), шкали оцінки тривоги Спілбергера, шкали оцінки депресії Бека, Торонтської алекситимічної шкали (TAS) і ін. Однак результати, отримані в даних дослідженнях, більшою мірою характеризують рівень і характер психопатологічних порушень у жінок з ожирінням, ніж специфічні для даної категорії пацієнтів особливості особистості.

Якість життя – це універсальний багатокомпонентний показник, який відображає ступінь несприятливого впливу хвороби на повсякденне життя людини. Зовнішність людей з надмірною масою тіла стає бар'єром для досягнення цілей у чотирьох найважливіших сферах – самосприйняття, інтимно-особистісної, професійної та боротьби за збереження здоров'я [204]. При оцінці якості життя треба визначити загальний стан здоров'я, визначені симптоми захворювання, можливості хворого (догляд за собою, працездатність, заняття улюбленою справою тощо); оцінюються відчуття загального благополуччя, плани пацієнта на майбутнє, потреба в медичній і соціальній допомозі. Дослідники використовують з такою метою спеціально створені опитувальники (SF-36, GIQLI та ін.). Оцінювання якості життя пацієнтів з ожирінням потрібно для більш глибокого розуміння стресових факторів, що впливають як на здоров'я організму, так і стоматологічне здоров'я, у тому числі тканин пародонта. З огляду на це було сформульовано мету даного фрагменту дослідження – оцінити якість життя в ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих захворювань пародонта в молодих осіб з ожирінням при розладах харчової поведінки.

У дослідженні взяли участь пацієнти обох дослідних груп з ожирінням, тоюто 256 осіб. У 75,3 % хворих з ожирінням (193 особи) показники якості життя за анкетною GIQLI виявились нижче, ніж у контрольній групі (13,3 %, 4 особи). Розбіжність даного показника в клінічних групах ГП+О_I та ГП+О_{II}не була достовірною.

Аналіз отриманих даних показав, що розлади харчової поведінки зустрічались як при ожирінні (91,0 % випадків, 233 особи) так і у групі

контролю (63,3 % випадків, 19 осіб). Виявлення розладів харчової поведінки в більшості осіб контрольної групи з нормальною вагою свідчить про ризик виникнення в майбутньому клінічних проявів у вигляді надмірної ваги та ожиріння з перспективним розвитком асоційованих захворювань пародонта.

Раціональний тип харчової поведінки зустрічався рідко в усіх групах досліджуваних, що вказувало на необхідність подальшого спостереження й корекції, навчання принципів раціонального харчування.

Серед осіб з розладами харчової поведінки обмежувальну харчову поведінку спостерігали у 30,9 % (79 осіб) при ожирінні ($p = 0,05$), у 26,7% (8 осіб) у групі контролю. У контрольній групі ступінь обмежувальної харчової поведінки становив $2,55 \pm 0,09$ бала. Пацієнти, замислюючись про свою зайву вагу, намагались обмежувати прийом калорійної їжі застосуванням строгих дієт протягом кількох днів або голодуванням протягом дня, що, на жаль, часто супроводжувалося зривами та періодами неконтрольованого переїдання в нічний час, а також підвищеним ризиком виникнення депресії.

При ожирінні ступінь обмежувальної харчової поведінки високий: $3,16 \pm 0,02$ бала. Емоціогенна харчова поведінка при ожирінні зустрічалась у 41,1 % (105 осіб) ($p = 0,05$) і мала високий ступінь прояву – $2,83 \pm 0,01$ бала (у нормі до 1,8). Емоціогенна харчова поведінка спостерігалась також і в контрольній групі – у 13,3% (4 людини), ступінь проявів $1,98 \pm 0,06$ бала.

Наявність лабільного емоційного тла було додатковим фактором ризику виникнення надмірної ваги в майбутньому в даній групі досліджуваних.

Екстернальна харчова поведінка зустрічалась при ожирінні в 48,8 % (125 осіб) ($p = 0,05$) зі ступенем $3,19 \pm 0,02$ бали (при нормі 2,7). Висока частота даного порушення свідчить про залежність пацієнта від зовнішніх факторів та обставин, а не від внутрішнього гомеостазу організму. У контрольній групі екстернальна харчова поведінка зустрічалась у 36,7% (11 осіб), ступінь порушень $2,82 \pm 0,24$ бали.

Таким чином, встановлено, що в пацієнтів з ожирінням розлади харчової поведінки виявлялися значно частіше, ніж у контрольній групі. Ці порушення

можуть розглядатись як передумови, що сприяють формуванню основного захворювання, ожиріння, та асоційованих з ним патологічних станів, зокрема генералізованих уражень пародонта, а також як фактори, що обтяжують клініку і прогноз коморбідної патології. Отримані дані необхідно враховувати при проведенні реабілітаційних заходів у осіб молодого віку хворих на ожиріння з ризиком генералізованих захворювань пародонта.

У результаті анкетування за шкалою тривоги Тейлора майже у 238 обстежених пацієнтів з ожирінням (93,0 %). При цьому було виявлено середній рівень тривожності з тенденцією до високого: $18,9 \pm 1,82$ бала ($p \leq 0,05$). У 14 пацієнтів (5,5 %) було виявлено високий рівень тривоги і в 3 осіб (1,2 %) дуже високий.

За результатами анкетування за шкалою Бека в цілому середні показники ($M \pm m$) у групі ожиріння відповідали субдепресії.

Ми проаналізували показники в залежності від рівня депресії. Виявилося, що кількість пацієнтів без депресії була достовірно більше серед пацієнтів контрольної групи, ніж серед пацієнтів із групи з ожирінням. Субдепресія була виявлена у 142 пацієнтів із обох груп з ожирінням (55,5 %), а помірний рівень депресії тільки у 4 (13,3%) осіб з контрольної групи. Середній рівень депресії був виявлений у 2 пацієнтів з контрольної групи (6,7 %) і у 102 (39,8 %) пацієнтів з ожирінням ($p \leq 0,05$).

Якщо розглядати результати анкетування за шкалою депресії Бека з точки зору клінічної значущості, можна сказати, що у 225 пацієнтів з ожирінням (87,9 %) має місце клінічно значущий депресивний розлад, а близько 9% хворих (23 особи) потребують лікування із призначенням антидепресантів (за шкалою оцінювання).

Таким чином, результати дослідження вказують на важливе значення психологічних чинників в етіології формування надмірної ваги й ожиріння та коморбідної патології. Особливе значення має роль хронічного стресу та депресії як факторів ризику захворюваності на генералізовані захворювання пародонта, асоційовані з ожирінням. Низька оцінка якості життя є додатковим

фактором ризику та складовою патогенезу хронічного стресу й депресії як патогенетично значущих чинників генералізованого пародонтиту.

4.3. Порушення ліпідного обміну як предиктор генералізованого пародонтиту у хворих на ожиріння

4.3.1. Особливості жирнокислотного спектру сироватки крові та ротової рідини у осіб з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням

Відомо, що жирні кислоти відіграють важливу роль в процесах перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Роль ПНЖК в процесах ПОЛ пов'язують з їх функцією як субстратів ПОЛ [84, 88]. У зв'язку з тим, що у осіб з ожирінням в сироватці крові може значно збільшуватися вміст вільних жирних кислот [84], виникає питання про можливу роль ПНЖК у формуванні антиоксидантного захисту крові. Особливої уваги заслуговує вивчення вмісту саме ПНЖК у жирнокислотному спектрі тому, що ПНЖК входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран (КМ) і в значній мірі визначають їх структурні та функціональні властивості [84].

Вважається також, що при ожирінні, має місце дефіцит в клітинах есенціальних поліненасичених жирних кислот ПНЖК. Ендогенна недостатність в клітинах ПНЖК призводить до зміни жирно-кислотного складу фосфоліпідів і фізико-хімічних властивостей плазматичних мембран, порушення функціонування рецепторів до інсуліну і транспортних систем надходження в клітину глюкози. Внаслідок блокади поглинання жирних кислот (ЖК) посилюється компенсаторне збільшення пасивного поглинання клітинами неестерифікованих вільних жирних кислот (ВЖК) [78], що активізує ліполіз, підсилює секрецію інсуліну і сприяє розвитку гіперінсулінемії [65]. На даний час лише поодинокі роботи присвячені вивченню жирно-кислотного складу крові при ожирінні [61].

У зв'язку з цим представляється доцільним вивчення стану жирнокислотного обміну у пацієнтів з ГП на фоні ожиріння.

У жирнокислотному спектрі ліпідів було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: міристинову (C14:0), пентадеканову (C15:0), пальмітинову (C16:0), маргарінову (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 ожирінням відрізнявся від контрольної групи. Результати дослідження представлені у таблиці 4.4.

Так, виявлено зростання у хворих на ГП з ожирінням I ст. вмісту у сироватці крові пальмітинової ЖК (C16:0) на 41,3% та в групі з ожирінням II ступеню на 59,7% у порівнянні з контролем $43,1 \pm 0,7\%$ ($p \leq 0,05$) на фоні недостовірної розбіжності показника у хворих на ГП без ожиріння - $43,9 \pm 1,0\%$ ($p \geq 0,05$).

Показники вмісту стеаринової ЖК (C18:0) змінилися аналогічно: максимально – в групі ГП+O_{II} - на 58,0%, в групі ГП+O_I - 21,6%, а у хворих на ГП без ожиріння вміст стеаринової ЖК (C18:0) збільшився лише на 12,8% порівняно з контролем.

Паралельно зареєстровано зменшення рівня міристинової ЖК (C14:0) в обох дослідних групах : на 20,5% при ожирінні I ст. та на 30,8% в групі з ожирінням II ст., порівняно з контролем ($p \leq 0,05$), водночас показник у хворих на ГП без ожиріння відрізняється від контролю лише на 6,1%, що не є достовірною розбіжністю ($p \geq 0,05$).

Отже, встановлений нами у сироватці крові достовірно вищий вміст НЖК — пальмітинової, стеаринової та знижений вміст міристинової кислоти, у пацієнтів груп ГП+O_I та групи ГП+O_{II} у порівнянні з групою порівняння та контролем, що може свідчити про гіперхолестеринемію у таких пацієнтів із порушенням стану ендотелію судин. Крім того, зменшення утворення олеїнової (на 27,0% в групі ГП+O_I та на 38,0% в групі ГП+O_{II} ($p \leq 0,05$)), та лінолевої (на 30,3% та 75,4% відповідно, ($p \leq 0,05$)) можна пояснити механізмами їх активації

Таблиця 4.4. - Показники жирнокислотного спектру ліпідів сироватки крові у хворих на генералізований пародонтит на фоні ожиріння (% , $M \pm m$).

Жирні кислоти	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
С14:0 (міристинова)	7,42 ± 0,74	6,43 ± 0,712	8,76 ± 1,02	9,33 ± 0,81
С15:0 (пентадеканова)	2,22 ± 0,36	2,22 ± 0,24	2,22 ± 0,13	2,21 ± 0,51
С16:0 (пальмітинова)	60,91 ± 0,22	68,83 ± 1,14	43,9 ± 1,04	43,1 ± 0,71
С17:0 (маргарінова)	0,97 ± 0,07	0,97 ± 0,10	0,97 ± 0,03	0,96 ± 0,11
С18:0 (стеаринова)	10,51 ± 1,02	13,67 ± 1,11	9,75 ± 0,54	8,64 ± 0,52
С18:1 (олеїнова)	11,54 ± 0,82	9,78 ± 0,81	15,5 ± 1,35	15,8 ± 1,01
С18:2 (лінолева)	44,83 ± 1,52	16,08 ± 1,08	64,81 ± 1,56	65,34 ± 1,54
С18:3 (ліноленова)	0,86 ± 0,11	1,01 ± 0,11	0,92 ± 0,01	0,87 ± 0,01
С20:4 (арахідонова)	6,53 ± 0,54	8,12 ± 0,55	2,83 ± 0,03	2,74 ± 0,03
У НЖК	65,62 ± 1,82	52,01 ± 2,09	52,04 ± 2,03	51,67 ± 1,82
У ННЖК	34,42 ± 1,86	48,03 ± 2,09	48,032 ± 2,17	35,22 ± 1,16
У ПНЖК	22,16 ± 1,62	32,54 ± 1,53	32,56 ± 1,49	21,52 ± 0,99

з подальшим утворенням арахідонової кислоти (збільшення вмісту у 2,4 рази та у 3,0 рази відповідно у хворих на ожиріння із недостовірною різницею в групі ГП без ожиріння ($2,83 \pm 0,03\%$ проти $2,74 \pm 0,03\%$ в контролі, $p \geq 0,05$) 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 ожиріння.

Згідно з отриманими даними, вміст багатьох фракцій ЖК у ротовій рідині в групах хворих з ожирінням та захворюваннями пародонта відрізнявся від контрольної групи (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5 – Показники жирнокислотного спектру ліпідів ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит на фоні ожиріння (% , $M \pm m$).

Жирні кислоти	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
С14:0 (міристинова)	21,91 ± 1,24	21,14 ± 1,18	22,27 ± 1,14	20,33 ± 1,21
С15:0 (пентадеканова)	6,31 ± 0,87	6,42 ± 0,72	6,54 ± 0,75	6,54 ± 0,7
С16:0 (пальмітинова)	29,52 ± 1,51	37,61 ± 1,82	24,01 ± 1,52	23,93 ± 1,52
С17:0 (маргарінова)	2,55 ± 0,24	2,04 ± 0,25	3,08 ± 0,37	3,12 ± 0,39
С18:0 (стеаринова)	6,15 ± 0,57	6,67 ± 0,72	5,78 ± 0,63	5,63 ± 0,51
С18:1 (олеїнова)	7,23 ± 0,51	6,44 ± 0,5	8,13 ± 0,81	8,03 ± 0,62
С18:2 (лінолева)	3,16 ± 0,31	2,47 ± 0,3	4,78 ± 0,55	4,65 ± 0,52
С18:3 (ліноленова)	6,56 ± 0,71	6,56 ± 0,74	6,56 ± 0,76	6,56 ± 0,74
С20:4 (арахідонова)	17,53 ± 2,04	16,05 ± 3,08	17,38 ± 2,32	18,76 ± 1,32
У НЖК	65,66 ± 1,81	73,72 ± 2,04	61,46 ± 2,06	60,39 ± 1,76
У ННЖК	34,43 ± 1,85	26,32 ± 2,07	38,61 ± 2,09	39,21 ± 2,01
У ПНЖК	22,14 ± 1,67	19,91 ± 1,62	30,56 ± 1,81	31,56 ± 1,63

Достовірне, але меншою мірою, 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 ожирінням.

За результатами порівняльного дослідження суми ННЖК у таких пацієнтів (як у сироватці крові, так і у ротовій рідині) встановленооднонаправлені зміни жирнокислотного спектра, що може служити критерієм оцінки патологічного процесу та дає можливість використовуватизапропонований нами неінвазивний діагностичний об'єктивний метод діагностики ризику розвитку ГП у осіб молодого віку з коморбідним ожирінням [2].

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

Зменшення вмісту прооксидантної омега-6 ПНЖК (α -лінолева C18:2) у ротовій рідині пацієнтів обох дослідних груп - ГП+О_I та ГП+О_{II} свідчить про системні негативні зміни властивостей біомембран клітин у сукупності з гіпоксією тканин, які зростають по мірі підвищення ступеню ожиріння.

Вірогідно, щодостовірне зростання вмісту арахідонової кислоти (C20:4) у сироватці крові пацієнтів обох дослідних груп свідчить про системне підвищення вмісту вільних ЖК та посилення процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на фоні ожиріння. Разом з тим у ротовій рідині не відмічено достовірної відмінності цього показника, що, вірогідно, можна пояснити тим, що процеси пероксидації у ротовій порожнині не відіграють вирішальної, безпосередньої ролі у розвитку ГП на тлі ожиріння. Отже, увагу щодо корекції виявлених змін слід приділяти заходам системного впливу на корекцію метаболізму.

У хворих ГП+О_I та ГП+О_{II} груп на фоні ожиріння відбувається зменшення суми ПНЖК на 30% в сироватці крові і на 20% в ротовій рідині, що впливає на активність ліпідної пероксидації як на місцевому, так і на системному рівнях.

Підвищене накопичення НЖК на 25% в сироватці крові і на 30% в ротовій рідині є показником збільшення тяжкості метаболічних пошкоджень в організмі хворих на ГП з комор бідним ожирінням

Отже, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що і в сироватці крові, і в ротовій рідині хворих на генералізовані захворювання пародонту на фоні ожиріння мають місце достовірні порушення жирнокислотного спектру, ожиріння супроводжуються модифікацією складу вільних і естерифікованих ЖК сироватки крові та ротової рідини, що може відігравати патогенетичну роль у розвитку ГП, асоційованого з ожирінням.

Такий дисбаланс, викликаючи зміну фізико-хімічних властивостей клітинних мембран, може ініціювати продукцію прозапальних цитокінів та сприяти прогресуванню захворювань пародонта у таких пацієнтів.

4.3.2. Склад ліпідів сироватки крові у хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням

Дані дослідження складу ліпідів сироватки крові у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з пацієнтами контрольної групи наведені у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6. - Показники вмісту ліпідів сироватки крові (загальний холестерин, тригліцериди, фосфоліпіди) у хворих на генералізований пародонтит на тлі ожиріння

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
Загальний холестерин, ммоль/л	5,12 ± 0,31	7,98 ± 0,05	4,83 ± 0,20	3,38 ± 0,22
Тригліцериди, ммоль/л	1,18 ± 0,07	2,88 ± 0,09	0,81 ± 0,08	0,97 ± 0,07
Фосфоліпіди, ммоль/л	1,89 ± 0,08	1,44 ± 0,08	2,79 ± 0,13	2,82 ± 0,06

Як свідчать дані наведені у таблиці, ліпідний спектр сироватки крові хворих на ГПіз ожирінням, достовірно відрізняються від контрольних показників. Вгрупі ГП+О_I вміст тригліцеридів був підвищений у порівнянні з контрольною групою К_{ГП} на 0,29 ммоль/л, у групі ГП+О_{II} на 2,07 ммоль/л. Це свідчить про прогресування порушень ліпідного обміну у пацієнтів з ГП. Зміни вмісту тригліцеридів у групі з ГП та коморбідним ожирінням II ст. були більш вираженими. У таких пацієнтів підвищується вірогідність атеросклеротичних змін судинного русла.

У групі ГП+О_I вміст фосфоліпідів був знижений у порівнянні з контрольною групою на 0,99 ммоль/л, у групі ГП+О_{II} – на 1,35 ммоль/л. Такі зміни свідчать про порушення фосфоліпідної фракції ліпідів сироватки крові у хворих на ГП, як зростають із підвищенням ступеню ожиріння, що може бути додатковою ознакою наявності у таких хворих порушень клітинних мембран.

Дані по вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у пацієнтів дослідних груп наведені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7.- Показники вмісту ліпідів сироватки крові (ЛПВЩ, ЛПНЩ) у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 ± 0,23*	0,98 ± 0,06	1,22±0,21*	1,02±0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	3,20± 0,15*	4,02 + 0,16*	2,63±0,65	1,92±0,37

*p≥0,05

У групі хворих із ожирінням I ступеню вміст ЛВНЩ був знижений у порівнянні з контрольною групою на 0,12 ммоль/л, у групі ГП+О_{II} – на 0,24 ммоль/л. Вміст ЛПНЩв групі ГП+О_Iбув підвищений у порівнянні з контрольною групою на 0,57 ммоль/л, у групі ГП+О_{II} – 1,39 на ммоль/л. Отримані дані свідчать про підвищений ризик атеросклеротичних змін

судинного руслу у пацієнтів з генералізованими захворюваннями пародонта на фоні ожиріння.

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить, що у пацієнтів з генералізованим пародонтитом ожирінням спостерігається підвищення показників холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, а також знижений вміст ЛПВЩ в порівнянні з контрольними групами. Ці зміни дозволяють стверджувати, що дисліпідемія, яка розвивається на тлі ожиріння та посилюється із збільшенням його ступеню, можна розглядати як атерогенний чинник патогенезу генералізованого пародонтиту, асоційованого з ожирінням.

4.4. Особливості вуглеводного обміну у осіб молодого віку з генералізованим пародонтитом на тлі ожиріння

Дослідження вуглеводного обміну у хворих дослідних груп виявило. Порушення вуглеводного обміну були відзначені нами у 48 осіб з групи ГП+О_I, що склало 36,6%, у хворих з ожирінням II ступеню (група ГП+О_{II}) порушення толерантності до глюкози діагностовано у 38 осіб (30,4%), а ЦД 2 типу - у 15 із 125 хворих цієї групи, що становить 12,0%. Дані отримані при дослідженні глюкози сироватки крові без навантаження глюкозою та з навантаженням у пацієнтів з ГП на тлі ожиріння наведені в таблиці 4.8.

При аналізі показників вуглеводного обміну натще вміст глюкози у пацієнтів групи ГП+О_I перевищував показники контрольної групи К_{ГП} у 1,25 разу, а контрольної групи з інтактним пародонтом - у 1,34 разу. У групі ГП+О_{II} ці розбіжності були більш виразними і становили: підвищення вмісту глюкози натще у 1,36 разу порівняно з контрольною групою хворими із ГП без ожиріння (група К_{ГП}) та у 1,6 разу відрізнялися від контролю. По відношенню до вихідних значень натще ці розбіжності склали 1,19 та 1,37 разу відповідно.

Дослідження вмісту глюкози із навантаженням виявило підвищення півня глюкози у всіх дослідних групах, але у обох групах контролю значення показників не виходили за межі норми.

Через 2 години після навантаження у контрольних групах рівень глюкози добігав вихідних значень, а дослідних групах хворих з ожирінням відповідно

був вищим за вихідний рівень натще, однак у групі ГП+О_I рівень підвищення через 2 години не є достовірним - $6,18 \pm 0,13$ проти $6,04 \pm 0,23$ ммоль/л ($p \geq 0,05$), аналогічно і у групі з ожирінням II ступеню - $6,73 \pm 0,21$ проти $6,56 \pm 0,21$ ммоль/л ($p \geq 0,05$).

Таблиця 4.8. - Показники вуглеводного обміну пацієнтів з генералізованими захворюваннями пародонта на тлі ожиріння

Глюкоза сироватки крові, ммоль/л		Групи			
		ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
натще		$6,04 \pm 0,23$ $p \leq 0,05^*$	$6,56 \pm 0,21$ $p \leq 0,05^*$	$4,82 \pm 0,22$	$4,51 \pm 0,21$
СТИМУЛЬОВА на	через 1 годину	$7,21 \pm 0,31$ $p \leq 0,05^*$	$8,98 \pm 0,36$ $p \leq 0,05^*$	$5,12 \pm 0,21$ $p \geq 0,05^{**}$	$5,43 \pm 0,11$
	через 2 години	$6,18 \pm 0,13$ $p \leq 0,05^*$	$6,73 \pm 0,21$ $p \leq 0,05^*$	$4,79 \pm 0,13$ $p \geq 0,05^{**}$	$4,48 \pm 0,14$

* Достовірність відмінностей показників у порівнянні з контрольними групами

** Достовірність відмінностей показників у порівнянні контрольних груп.

Таким чином, через 2 години після навантаження глюкозою (тест толерантності до глюкози - ТТГ), вміст глюкози у крові був підвищений у всіх хворих на ГП із ожирінням, більшою мірою – при ожирінні II ступеню, але зберігалася тенденція відновлення до вихідного рівня.

Отримані дані свідчать про прогресування порушень вуглеводного обміну у пацієнтів із ГП, які зростають із рівнем ожиріння.

Отримані дані при дослідженні імунореактивного інсуліну крові у пацієнтів з усіх досліджуваних груп наведені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9. - Показники базального та стимульованого імунореактивного інсуліну у пацієнтів з генералізованими захворюваннями пародонту на тлі ожиріння

Імунореактивний інсулін, мкОд/мл	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
Базальний	14,12 ± 1,31	16,12 ± 1,24	11,46 ± 1,22	10,19 ± 1,31
Стимульований	39,17 ± 2,84	56,18 ± 3,91	18,95 ± 1,20	19,16 ± 3,82

Достовірність відмінностей по відношенню до контролю - $p \leq 0,05$.

Показники базального інсуліну були максимальними у пацієнтів обох груп із ГП та ожирінням, що свідчило про максимально виражену компенсаторну реакцію у хворих з ожирінням I та II ступенів при зниженій чутливості рецепторів до інсуліну. У контрольних групах значення як базального, так і стимульованого імунореактивного інсуліну варіювали в межах фізіологічної норми.

Отже тест толерантності до глюкози і визначення рівня інсуліну натще і через 2 години після навантаження дозволили виявити стан гіперінсулінемії у хворих на ГП, що розвивається на тлі ожиріння I та II ступенів, що свідчить про наявні порушення вуглеводного обміну у таких пацієнтів.

Таким чином, проведені дослідження показників вуглеводного обміну у хворих на ГП, асоційований з ожирінням I та II ступенів дозволяють зробити висновок про те, що в сироватці крові мають місце достовірні порушення вуглеводного метаболізму. Ці порушення були більш виражені у хворих на генералізований пародонтит на фоні ожиріння II ступеню. У таких хворих, на тлі ожиріння, має також місце підвищений вміст глюкози, рівень стимульованого інсуліну в крові значно перевищував норму. Такий дисбаланс у вуглеводному обміні, може ініціювати продукцію прозапальних цитокінів та сприяти прогресуванню захворювань пародонта у таких пацієнтів.

4.5. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП, асоційований з ожирінням

Оксидативний стрес (ОС) традиційно розглядається як ключовий фактор у патогенезі як генералізованого пародонтиту, так і ожиріння [59, 61, 95, 104]. ОС, який 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 [64, 65, 92, 105, 118]. 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 та ожиріння [47, 54, 57].

Оксидативний стрес визначається як дисбаланс між генерацією активних форм кисню (АФК) та детоксикацією антиоксидантною системою з переважанням першої. АФК є частково відновленими, кисневмісними 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].

Кілька років тому було висунуто гіпотезу, що окислювальний стрес є ключовим гравцем у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ). 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].

При ожирінні та діабеті, які зазвичай асоціюються з гіпертензією, спостерігається хронічний окислювальний стрес. У зв'язку з цим, обмеження калорій у осіб з ожирінням і гіперглікемією натще призводить до помітного зниження генерування АФК та інших показників окислювального стресу [59, 60]. 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 оксидативного 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 оксидативного стресу при коморбідності генералізованого пародонтиту та

ожиріння не розкрита та має перспективи щодо формування патогенетично спрямованого терапевтичного супроводу таких хворих.

Отже метою даного фрагменту дослідження було з'ясувати інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу за коморбідного перебігу генералізованого пародонтиту та ожиріння.

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), церулоплазмину (ЦП).

Виявлено, що в усіх групах хворих мала місце активація процесів ВРОЛ (таблиця 4.10). Так, у хворих групи ГП+О_I вміст МА у плазмі крові перевищував контрольні показники в 1,6 разу, в еритроцитах — в 1,8 разу ($p < 0,05$), у хворих групи ГП+О_{II} — відповідно у 1,7 разу ($p < 0,05$) та у 2,1 рази порівняно з контрольною групою. У хворих на ГП без ознак ожиріння показники концентрації МА у плазмі та еритроцитах були також достовірно відмінними від контролю, але значно меншою мірою – вони були збільшеними всього у 1,1 разу в плазмі та 1,2 разу в еритроцитах ($p \leq 0,05$).

Виявлено статистично значуще зростання вмісту в крові ПЗ у хворих на ГП на тлі ожиріння II ступеню – у 2,9 рази, при ожирінні I ступеню – у 2,4 рази порівняно з контролем ($p \leq 0,05$), а розвиток ГП без ожиріння призвів до зростання цього показника лише у 1,6 рази ($p \leq 0,05$).

Таблиця 4.10. – Показники антиоксидантного захисту, нітрозитивного стресу та пероксидного окиснення ліпідів у хворих на ГП, асоційований з ожирінням (M±m)

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
МА у плазмі, мкмоль/л	3,92±0,07*#	4,35±0,06*#	2,67±0,06*	2,51±0,05
МА в еритроцитах, мкмоль/л	16,03±0,42*#	18,75±0,58*#	11,24±0,13*	9,11±0,13
ПЗ, Е220/мл крові	6,23±0,05*#	7,58±0,12*#	4,22±0,05*	2,60±0,05
ДК, Е232/мл крові	3,15±0,04*#	3,57±0,07*#	2,02±0,07*	1,42±0,01
КСТ,Е220/мл крові	1,57±0,02*#	1,82±0,03*#	1,13±0,08*	0,83±0,01
ГВ,мкмоль/л	0,47±0,01*#	0,40±0,01*#	0,66±0,04*	0,93±0,01
ГТ,нмоль/(хв · 1 гНб)	162,25±4,37* #	164,23±4,11* #	137,04±2,24 *	116,83±1,5 8
ГП,нмоль ГВ/(хв · 1 гНб)	225,61±6,92* #	231,48±5,24* #	175,28±7,23 *	155,18±1,7 3
СОД, од. акт./ (хв · 1 г Нб)	1,89±0,04*#	1,72±0,03*#	2,51±0,09*	3,52±0,03
Каталаза, ммоль /(хв · 1 г Нб)	27,25±0,81*#	24,47±0,52*#	19,61±0,07*	15,50±0,08
ЦП,ммоль/л	19,94±0,57*#	21,38±0,35*#	15,43±0,17*	12,63±0,13

Примітка: *Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p \leq 0,05$).

#Різниця щодо групи К_{ГП} статистично значуща ($p \leq 0,05$).

Зростання вмісту в плазмі крові та еритроцитах не лише проміжних, а і кінцевих продуктів ВРОЛ у всіх групах спостереження свідчить про наявність декомпенсованого ОС у цього контингенту осіб. Це є свідченням безпосередньої участі ОС у патогенезі ГП, інтенсивність якого зростає за коморбідності з ожирінням. Вміст у крові проміжних продуктів ВРОЛ у хворих на ГП та ожирінням I та II ступенів статистично значущо перевищував показники контрольної групи у 2,1— 3,0 рази ($p < 0,05$). Це свідчить про те,

що інтенсивність процесів ВРОЛ у хворих на ГП зумовлює ступінь активності запального процесу в пародонті, зокрема, та інтенсивність запально-дистрофічного процесу у всіх складових пародонта.

При дослідженні функціонування системи АОЗ виявлені такі зміни (таблиця 4.10): зменшення вмісту в еритроцитах ГВ у всіх групах (у групі ГП+О_I — у 2 рази, у групі ГП+О_{II} — у 2,3 разу ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою та у 1,4 рази в групі хворих на ГП без ожиріння). 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 наявності та ступеню ожиріння. Підвищення активності ферментів ГТ та ГП максимально виражено в групі з ожирінням II ступеню - у 1,4 та 1,5 рази відповідно, при ГП із коморбідним ожирінням I ступеню дещо менше – 1,3 та 1,4 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем. Значно меншою мірою ці показники відрізняються від контролю при ГП без ожиріння – 1,2 та 1,1 рази ($p \leq 0,05$). Активацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ГВ на нормальному рівні [59]. У хворих на ГП та ожиріння відзначено статистично значуще пригнічення активності СОД — одного із найпотужніших ферментів системи АОЗ, який здійснює ферментативну дисмутацію супероксидного аніону[59, 208]. У хворих на ГП з ожирінням II ступеню активність СОД була максимально пригніченою і нижчою за показник контрольної групи у 2,9 разу ($p \leq 0,05$), тоді як у хворих групи ГП+О_I — в 1,9 разу ($p \leq 0,05$). Перебіг ГП без ожиріння супроводжувався значно меншим пригніченням активності СОД порівняно з контролем – у 1,4 рази ($p \leq 0,05$).

Результати дослідження маркерів ЕД в сироватці крові хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням та контрольних груп наведені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11. – Маркери ендотеліальної дисфункції в сироватці крові хворих з ГП, асоційованим з ожирінням

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
ФВ, %	118,62±11,47	158,62±11,47	107,03±8,36	106,12±8,36
VEGF-A, пг/мл	232,00 (201,00-267,00)	219,00 (198,00-279,00)	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)	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)	268,00 (248,00-519,00)	267,00 (246,00-521,00)
NO в крові, мкмоль/ л	30,49±1,318* #	40,51±1,173* #	21,12±1,23 *	15,32±1,25
ET-1, пмоль/л	11,25±0,457* #	18,83±0,559* #	8,07±0,78*	6,17±0,85
КДЕ, 10 ⁴ /л	3,87±0,12*#	5,80±0,12*#	3,24±0,03*	3,03±0,20

Дані, представлені в таблиці 4.11, свідчать, що у хворих на ГП встановлено істотне зростання вмісту NO у крові порівняно з показником контрольної групи: у групі ГП+О_I — у 2,0 рази, у групі ГП+О_{II} — у 2,6 рази ($p \leq 0,05$). Доведено роль нітрозитивного стресу (НС) у патогенезі ГП, що підтверджується зростанням концентрації нітрозотіолів, перокси нітриту 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+О_I у 1,8 разу, хворих групи ГП+О_{II} — у 2,6 рази ($p \leq 0,05$), а у хворих групи К_{ГП} цей показник відрізнявся від контролю всього у 1,3 разу ($p \leq 0,05$).

Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та ожиріння було статистично значуще ($p \leq 0,05$) зростання КДЕ у хворих з ГП та ожирінням II ступеню – у 1,9 разу. Генерація нейтрофілами під час розвитку ГП на тлі системних метаболічних змін, притаманним ожирінню 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.

Дані таблиці демонструють, що стан ожиріння II ступеню значною мірою впливає на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП, значне підвищення активності ФВ – на 11,8% в групі з ожирінням I ступеню та 49,5% з ожирінням II ступеню, при цьому наявність ГП на фоні нормальної маси тіла на активність ФВ не вплинула – її рівень практично не відрізняється від контрольного показника. Падіння рівня VEGF-A в обох дослідних групах з ожирінням, більшою мірою виражене в групі ГП+О_{II} можна пояснити саме наявністю ожиріння та відповідних метаболічних змін, притаманних цьому патологічному стану, а підвищення VEGF-B та VEGF-C може свідчити про порушення вуглеводного обміну, максимально виражені в обох групах з ожирінням, 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 ожирінням. Отже, виявлені достовірні зміни у спектрі маркерів ендотеліальної дисфункції, які корелюють з виявленими порушеннями вуглеводного та ліпідного гомеостазу у хворих молодого віку з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням I та II ступенів, слугують патогенетичним підґрунтям для вибору тактики лікування.

Таким чином, розвитку ПГ на тлі ожиріння сприяє депонування у тканинах переважно окиснено модифікованих ліпідів [15]. 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) [15, 33, 59,], що також було показано у р. 4.3.2. Саме через ОС у хворих на тлі ожиріння із інсулінорезистентністю (р.4.4) виникають вторинні ішемічні та метаболічні зміни за коморбідності з ожирінням [84]. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи антирадикального захисту у хворих на ГП, котрий розвинувся на тлі ожиріння, є зниження вмісту в крові ГВ і активності СОД. Це свідчить про зменшення резерву компенсаторних можливостей АОЗ та збільшення вираженості цитолізу [88]. Зростання активності ферментів ГП та ГТ, а також вмісту ЦП у хворих на ГП (група К_{ГП}), які мають вищий компенсаторний резерв порівняно з хворими із коморбідним ожирінням, свідчить про відповідне напруження функціональних можливостей системи АОЗ при посиленні ОС [59, 92].

4.6. Оцінка ендогенної інтоксикації організму хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням

Рівень компенсації процесів ВРОЛ у хворих на ГП, який розвинувся на тлі ожиріння, відображує ступінь активності системного патологічного процесу в організмі, зокрема, у пародонтальному комплексі. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації спостерігається наростання інтенсивності

метаболічної інтоксикації: накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та середньомолекулярних пептидів, виснаження системи детоксикації та дезінтеграція активності ферментів антирадикального захисту, що призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормона та поглиблення інсулінорезистентності, зниження енергетичного забезпечення гепатоцитів, гальмування процесів β -окиснення вільних жирних кислот, накопичення нейтрального жиру в печінці та поглиблення патологічних системних змін, які супроводжують ожирінню та сприяють його зростанню [94]. Збільшення рівня ендотоксикації організму, що супроводжують процеси активації ПОЛ та зниження рівня антиоксидантного захисту, як було зазначено у р.4.5., вірогідно призводять до низки закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан пародонта, спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації та розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

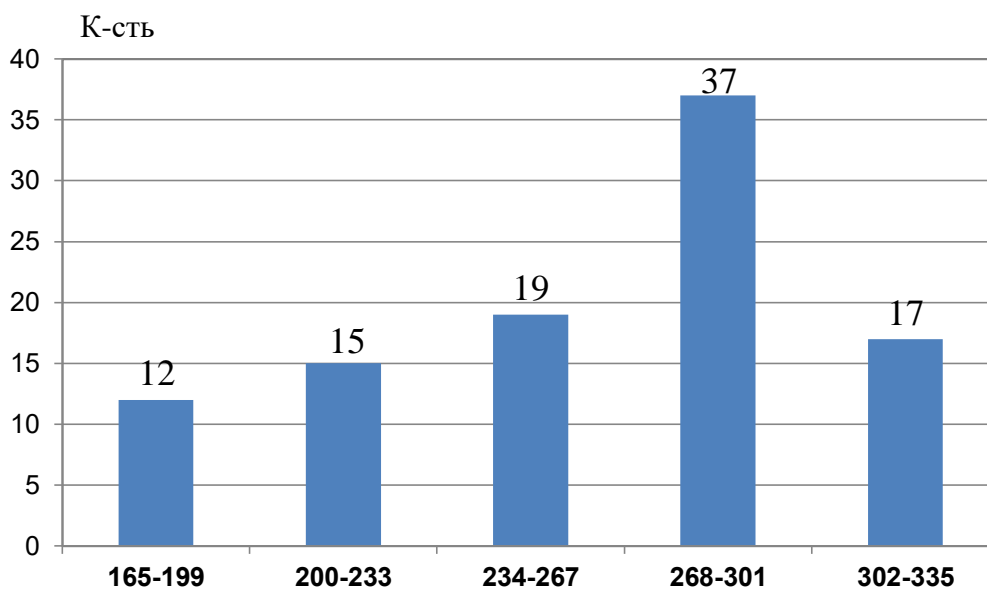
Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації організму було використано найбільш простий та поширений спосіб, який базується на визначення рівня молекул пептидів середньої маси або середньо молекулярних пептидів (СМП).

Як свідчать численні дослідження щодо ендотоксикації 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) [18, 22, 47, 81]. 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 ендотоксикації, 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 [47].

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

Нами визначено розподіл рівня МСМ у 100 практично здорових осіб віком від 19 до 35 років, з яких 30 увійшли до контрольної групи нашого дослідження. Цей базовий фрагмент дослідження було проведено спільно з колегами з Одеського НМУ, відповідно до угоди про науково-практичну співпрацю [22]. Діаграма розподілу осіб контрольної групи залежно від рівня МСМ наведено на рис. 4.1.



опт.од

Рис. 4.1– Розподіл осіб контрольної групи (n=100) залежно від рівня МСМ в ротовій рідині.

Як видно з наведеної діаграми, у 54% обстежених умовно здорових осіб рівень МСМ знаходився в межах від 268 до 335 опт.од., що свідчило про наявність правобічної асиметрії. Ця відмінність від графіка нормального розподілу також підтверджувалась вирахуванням статистичних характеристик групи умовно здорових осіб, що досліджувалися (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Статистичні характеристики дослідження рівня МСМ у ротовій рідині

Кількість обстежених	Середнє значення рівня МСМ (опт.од.)	Стандартне відхилення $\pm\sigma$	Стандартне відхилення середньої $\pm m$	Значення медіани М (опт.од.)
100	259,6	$\pm 49,23$	$\pm 5,50$	269,0

За умови нормального розподілу величина медіани та середнє значення тотожні. В нашому випадку була відмінність, в зв'язку з чим розрахунок нормативів проводився методом перцентилей, а не методом сигмальних відхилень. В якості середнього значення використовували медіану. Такий підхід дозволив отримати більш точні дані норми рівня МСМ в ротовій рідині практично здорових осіб.

При розробці норм за допомогою перцентилей нами використані тільки деякі з них P_3 , P_{05} , P_{25} , P_{75} , P_{90} , P_{97} . Вирахування перцентилей проводилось за програмою «Statistica.6.0».

Вважається, що якщо індивідуально наведений показник (в нашому випадку, рівень МСМ) знаходиться в межах від P_{25} до P_{75} , то його величина відповідає нормі. Відповідно, в норму входило 50% всіх випадків. Якщо ж він знаходиться в межах від P_{10} до P_{25} та від P_{75} до P_{90} , то його оцінка відповідно вища та нижча за середню (відповідно 15% всіх випадків отримали оцінку нижче середньої та 15% - оцінку вище середньої). Якщо величина ознаки, що розглядається, знаходиться в межах від P_3 до P_{10} та від P_{90} до P_{97} , то оцінка відповідно буде низькою або високою (відповідно по 7% всіх випадків

отримали відповідно низьку та високу оцінку). Якщо величина ознаки, що розглядається, буде нижче P_3 або вище P_{97} , то оцінка буде дуже низька - 3% або дуже висока також 3%.

Результати дослідження рівня МСМ в ротовій рідині у хворих дослідних груп наведені в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13 – Показники рівня МСМ в ротовій рідині хворих на у хворих на ГП з комор бідним ожирінням

Показники	Рівень МСМ 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 СМС в ротовій рідині демонструє достовірну розбіжність в групах дослідження в залежності від ступеню ожиріння. Результати наведені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14 – Показники рівня ендогенної інтоксикації за СМС у хворих на ГП в залежності від ступеня ожиріння

Група	Показники			
	середнє значення рівня МСМ	стандартне відхилення	стандартне відхилення середньої	Медіана М
	опт.од.	$\pm\sigma$	$\pm m$	опт.од.
ГП+О _I (n=131)	333,6	$\pm 45,85$	$\pm 4,77$	330,0
ГП+О _{II} (n=56)	356,4	$\pm 67,52$	$\pm 6,61$	362,0
К _{ГП} (n=30)	301,1	$\pm 39,42$	$\pm 5,31$	300,0
К (n=100)	255,6	$\pm 39,23$	$\pm 5,50$	269,0

При ГП на тлі ожиріння II ступеню рівень ендогенної інтоксикації у своєму середньому значенні становить 356,4 опт.од. при медіані 362,0 опт.од., що відповідає високому ступеню та дуже високому рівню ризику ускладнень. При ожирінні I ступеню за ідентичного перебігу ГП показник інтоксикації нижче та становить 333,6 опт.од. при медіані 330,0 опт.од., але відповідає середньому рівню інтоксикації та високому рівню ризику ускладнень.

Перебіг ГП без ознак ожиріння також супроводжується підвищенням, порівняно з контролем, рівнем ендогенної інтоксикації, який дорівнює 301,1 опт.од. при медіані 300,0 опт.од., що можна оцінити як низький рівень ендогенної інтоксикації із низьким ризиком розвитку ускладнень.

Отримані показники корелюють із виявленими суттєвими проявами нїтрозитивного та оксидативного стресу у хворих на ГП, асоційований з ожирінням, адже є їхніми як безумовними наслідками, так і ланками патогенетичного ланцюга ендотеліальної дисфункції. Ці факти свідчать про наявність синергізму чинників та наслідків ендогенної інтоксикації у хворих на ГП із коморбідним ожирінням, що потребує спеціальних методів патогенетичного впливу з включенням детоксикаційної терапії.

Таким чином, можна стверджувати, що хворі на ГП, що розвивається на тлі ожиріння, страждають вираженим ступенем ендогенної інтоксикації, який прямо корелює зі ступенем ожиріння. Коефіцієнт кореляції становить $r=0,94$.

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

4.7. Дослідження адипокінів та прозапальних цитокінів у осіб молодого віку з генералізованим пародонтитом на тлі ожиріння

Жирова тканина є ендокринним і органом зберігання, необхідним для гомеостазу енергії. Ця тканина, в основному складається з адипоцитів, також містить інші клітини (наприклад, фібробласти, фібробластичні преадипоцити,

ендотеліальні і імунні клітини), що секретують гормони і цитокіни (адипокіни або адипоцитокіни), які здійснюють ендокринну, паракринну і аутокринну дію на все тіло.

У фізіологічних і, ще більше, в патологічних станах, адипокіни також індукують продукцію АФК, генеруючи оксидативний стрес і, в свою чергу, основну, нерегулярну продукцію інших адипокінів [116, 126, 158].

Дисбаланс адипокінів (лептину, адипонектину) та зміна концентрації у крові прозапальних цитокінів (таких як, IL-6) також мають важливе значення для розвитку ендотеліальної дисфункції при ожирінні.

4.7.1. Профіль адипокінів у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням.

Лептин – гормон жирової тканини, білкового походження, який секретується в більшій мірі в адипоцитах і в невеликій кількості в м'язах та плаценті. Був відкритий J.M. Friedman в 1995 році. Назва лептину походить від грецького слова «leptos», що в перекладі означає «тонкий» [116]. За даними літератури, лептин контролює апетит, через сигнал про насичення в гіпоталамус завдяки рецепторам центральної нервової системи. При надмірній вазі тіла та ожирінні підвищення вмісту лептину у сироватці крові спричинено резистентністю гіпоталамусу до опосередкованої дії адипоцитокіну за механізмами негативного зворотнього зв'язку чи дефектів транспортування через гематоенцефалічний бар'єр [156].

Адипонектин зменшує інсулінорезистентність як в жировій тканині, так і в печінці та в м'язах та збільшує чутливість до інсуліну. У людей з ожирінням нижчий рівень адипонектину пов'язаний з метаболічним синдромом, ендокринними і серцево-судинними захворюваннями [126]. Рівень адипонектину — це незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань. Вважають, що концентрація адипонектину має чітку негативну кореляцію з коефіцієнтом атерогенності, рівнем тригліцеридів, Апо-В, рівнем прозапальних цитокінів [69].

Адипонектин, завдяки своїм корисним функціям підтримує регенерацію пародонту, має загоювальний вплив [168]. Відомо, що рівень лептину в сироватці крові при пародонтиті підвищується [164], однак взаємозв'язки ожиріння та пародонтиту з точки зору одночасного впливу як лептину так і адипонектину на даний час лишаються недостатньо вивченими.

Для хворих на ожиріння характерна гіперлептинемія [163]. Зниження чутливості до інсуліну веде до його підвищення, що, в свою чергу, підвищує вміст лептину в сироватці крові пацієнтів з ожирінням шляхом зниженої регуляції рецепторів до лептину в гіпоталамусі [163, 164]. Результати наших досліджень також підтверджують значне збільшення вмісту лептину у сироватці хворих на ожиріння у порівнянні з особами з нормальною вагою.

Найвищий рівень концентрації лептину в сироватці крові був виявлений нами у пацієнтів генералізованими пародонтитом та ожирінням II ступеню, він перевищував показники осіб з нормальною вагою тіла у 6,3- 6,8 разів. В групі осіб з ГП без ознак ожиріння (група К_{ГП}) показники лептину в сироватці крові не відрізнялися достовірно від контрольних начень. Концентрація лептину в сироватці крові в групі ГП+О_{II} переважала значення лептину в групі ГП+О_I у 2,7 рази (таблиця 4.15).

Таблиця 4.15. - Показники концентрації лептину сироватки крові у хворих на генералізовані захворювання пародонту на фоні ожиріння та у пацієнтів контрольної групи.

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
Лептин нг/мл	16,52±4,21	44,53±11,20	6,56±1,29	7,06±1,23

$p < 0,05$

На нашу думку, причиною гіперлептинемії у пацієнтів з ожирінням може бути компенсаторне підвищення концентрації лептину в крові, як відповідь організму на зниження чутливості лептинових рецепторів у хворих на

ожиріння. Наше дослідження продемонструвало, що поглиблення руйнівних процесів у тканинах пародонту пацієнтів, хворих на ожиріння, корелювало з підвищенням концентрації лептину в плазмі крові. Ця закономірність може бути пов'язана з тим, що лептин впливає на тканини пародонту як прозапальний цитокін, підтримуючи стан хронічного запалення в пародонті.

Адипонектин здатний протидіяти руйнівним процесам в тканинах пародонту, що зумовлені впливом прозапальних цитокінів однак нами було виявлено що у осіб з ожирінням його рівень значно знижується.

Результати визначення рівня адипонектину у сироватці крові досліджуваних груп наведено у таблиці 4.16.

За нормальної ваги у хворих з ГП рівень адипонектину перевищував показники у осіб з ожирінням I ступеню у 1,56 разу, а при ожиріння II ступені – у 6,0 разів. Порівняння цього показника з особами групи контролю – з інтактним пародонтом та нормальною масою тіла – 1,9 разу та 7,3 разів відповідно.

Таблиця 4.16 - Показники концентрації адипонектину сироватки крові у хворих на генералізовані захворювання пародонта на фоні ожиріння.

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
Адипонектин мкг/мл	36,9 ±4,21	9,56±2,20	57,43±3,29	69,51±8,23

На наш погляд, значне зменшення концентрації адипонектину у хворих на ожиріння у порівнянні з хворими контрольної групи, призводить у таких пацієнтів до збільшення активності прозапальних цитокінів, що здатні поглиблювати прогресування захворювань тканин пародонта при ожирінні.

Отже, проведені дослідження дозволяють зробити висновок про те, що в сироватці крові хворих на генералізовані захворювання пародонту на фоні ожиріння має місце дисбаланс адипокінів лептину та адипонектину. Отримані

дані узгоджуються з літературними, згідно з якими, ожиріння супроводжується підвищенням продукції лептину та зниженням рівня адипонектину. Ці порушення були більш виражені у хворих на генералізований пародонтит на фоні ожиріння у порівнянні з хворими із генералізованим пародонтитом початкового-I ступеню без ожиріння. Такий дисбаланс у жировій тканині, може стимулювати продукцію прозапальних цитокінів як значущу ланку патогенезу ураження пародонта та сприяти прогресуванню захворювань тканин пародонта, асоційованих з ожирінням.

4.7.2. Цитокіновий профіль периферійної крові хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням

Прозапальний цитокін лептин має структуру, схожу до інших прозапальних цитокінів – IL-6, IL-12 і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. В структурі моноцитів та макрофагах лептин прискорює синтез прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- α), IL-6 і IL-12 [42-45, 81].

Адипонектину властива протизапальна дія. Цей адипокін сам знижує рівень прозапальних цитокінів, пригнічує прозапальні функції макрофагів і CD4+ лімфоцитів, знижує адгезію. Адипонектин бере участь у захисті ендотелію, як від пошкоджень при хворобах, так і від вікового пошкодження. Він знижує адгезію моноцитів, гальмує проліферацію клітин гладких м'язів у судинній стінці, що реалізується в потужному антиатерогенному ефекті. Адипонектин стимулює утворення оксиду азоту (NO), пригнічує активацію ендотеліальних клітин, інгібує TNF- α -індуковану експресію адгезійних молекул [45].

З точки зору відомої ролі імунних порушень у патогенезі ГП [11, 12, 35,], із урахуванням виявлених змін концентрації гормонів жирової тканини лептину та адипонектину було визначено низку показників цитокінового профілю периферійної крові пацієнтів дослідних груп.

При порівняльному вивченні показників IL-1 α , IL-6, TNF α , IL-10 в сироватці периферійної крові хворих досліджуваних груп виявлені

статистично значущі зміни рівнів про- і протизапальних цитокінів. Результати наведені у таблиці 4.17.

Як видно з таблиці 4.17, вміст ІЛ-1а 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 ожиріння I та II ступенів характеризується значним підвищенням рівня ІЛ-1а у сироватці крові до $32,4 \pm 4,15$ пг/мл при ожирінні I ступеню та $33,41 \pm 1,28$ пг/мл при ожирінні II ступеню, тобто у 3,2 та 3,3 рази, різниця між цими групами не є достовірною ($p \geq 0,05$). TNF-а визначалися слідові кількості в сироватці крові групи контролю, в той час як у хворих основних дослідних груп цей показник сягав $23,2 \pm 4,65$ пг/мл та $34,34 \pm 5,45$ пг/мл відповідно, а при ГП на фоні нормальної маси тіла був значно меншим - $19,35 \pm 5,65$ пг/мл.

Таблиця 4.17 – Показники рівнів цитокінів периферійної крові хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
ІЛ-1α, пг/мл	$32,41 \pm 4,15$	$33,41 \pm 1,28$	$15,41 \pm 2,15$	$10,14 \pm 1,86$
TNF-α, пг/мл	$23,21 \pm 4,65^*$	$34,34 \pm 5,45$	$19,35 \pm 3,65$	сліди
ІЛ-6, пг/мл	$14,67 \pm 2,25$	$15,62 \pm 2,25$	$9,62 \pm 2,25$	$4,33 \pm 1,17$
ІЛ-10, пг/мл	$12,34 \pm 2,86$	$8,39 \pm 2,86$	$13,27 \pm 3,12$	$53,31 \pm 1,56$

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

Тобто, розвиток генералізованого пародонтиту, навіть у початкових стадіях процесу, впливає на рівень цитокіну профілю Th1 - TNF-α, але саме розвиток ожиріння спричиняє значущі зміни гуморального імунітету із каскадом руйнівних процесів у пародонті.

Значною мірою, вірогідно, відіграють роль і порушення рівня цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10 профілю Th2. Вміст ІЛ-6 в сироватці крові осіб, що мають

здоровий пародонт яке становило $4,33 \pm 1,17$ пг/мл, у хворих груп ГП+О_I та ГП+О_{II} він є підвищеним відповідно у 3,4 та 3,6 рази. При ГП без ожиріння (група К_{ГП}) зростання рівня ІЛ-6 – 2,2 рази порівняно з групою контрольною (К) ($p \leq 0,05$).

Разом з тим, максимальний рівень падіння протизапального цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові сягає $8,39 \pm 2,86$ пг/мл у хворих з ГП на тлі ожиріння II ступеню, порівняно з контролем це у 6,4 рази менше. При ГП на тлі ожиріння I ступеню та при нормальній вазі рівень цього цитокіну також змінений в сторону зменшення, але меншою мірою, при цьому розбіжність між цими групами не достовірна ($p \geq 0,05$).

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 ожирінням, в порівнянні з хворим на ГП на фоні нормальної маси тіла та контролю. Отримані результати вказують на безпосередню участь цитокінів в патогенезі запального процесу в пародонті, який розвивається на тлі ожиріння. Високий рівень ІЛ-1а, відомого як ініціатора цитокінового каскаду реакцій, ІЛ-6, TNFа і низький рівень ІЛ-10 в досліджуваних матеріалах 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 пародонту зокрема.

4.8. Аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з ожирінням

Відповідно до програми дослідження, нами було проведено аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням I та II ступенів, тобто осіб молодого віку, які увійшли до обох основних дослідних груп, а також обох контрольних

груп – хворих на ГП без однак порушення маси тіла ($K_{ГП}$) та осіб з клінічно інтактним пародонтом та без порушень жирового обміну (К).

В основу даного фрагменту закладено припущення про вірогідні кореляції експресії антимікробних пептидів АМП з виявленими порушеннями синтезу адипокінів та пов'язаних із ними про- та протизапальних цитокінів (р.4.4.).

Було досліджено активність двох основних антимікробних пептидів порожнини рота – LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 (α – дефензинів).

Враховуючи дані досліджень наших колег та інших дослідників щодо вікових особливостей експресії АМП [38, 80], якими було доведено відсутність достовірних вікових розбіжностей, зокрема, у дітей та підлітків (12-18 років), ми не визначали вікові відмінності у дослідних групах.

В цілому, при ГП на тлі ожиріння середньогрупове значення рівня LL-37 (кателіцидинів) становить $0,60 \pm 0,18$ нг/мл у порівнянні з контролем $0,98 \pm 0,03$ нг/мл ($p \leq 0,05$), а HNP 1-3 (α – дефензинів) – відповідно $5,28 \pm 1,11$ нг/мл, порівняно з контролем $7,31 \pm 0,18$ нг/мл ($p \leq 0,05$).

Порівняння показників експресії АМП у ротовій рідині хворих з ГП із різним ступенем ожиріння свідчить про достовірні зміни, які корелюють із ступенем ожиріння. Так, у осіб групи ГП+O_I активність LL-37 (кателіцидинів) знизилася з $0,98 \pm 0,03$ нг/мл (К) до $0,66 \pm 0,19$ нг/мл, тобто на 32,7%, та на 18,5% порівняно з групою $K_{ГП}$. Однак при ожирінні II ступеню ці відхилення є більш значущими: рівень експресії LL-37 впав до $0,55 \pm 0,18$ нг/мл, тобто на 43,9% відносно групи К, а у порівнянні з групою $K_{ГП}$ також суттєво – на 32,1% ($p \leq 0,05$). При цьому розвиток ГП початкового-I ступеню в осіб молодого віку на тлі нормальної маси тіла супроводжується падінням активності LL-37 на 17,3%. Дані наведені у таблиці 4.18.

Відмічається статистично достовірна динаміка рівня експресії α – дефензинів в обох дослідних групах порівняно з контролем (К) та групою порівняння ($K_{ГП}$).

Таблиця 4.18. - Рівень експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині хворих з ГП, асоційованим з ожирінням

Показник	Групи			
	ГП+О _I n=131	ГП+О _{II} n=125	К _{ГП} n=30	К n=30
LL-37, нг/мл	0,66±0,19	0,55±0,18	0,81±0,08	0,98±0,03
HNP 1-3, нг/мл	5,87±0,91	4,68±0,28	6,14±1,01	7,31±0,18

Так, найнижчий рівень активності HNP 1-3 відмічено у хворих групи ГП+О_{II}– 4,68±0,28 нг/мл проти 7,31±0,18нг/мл у групі К та 6,14±1,01 нг/мл у групі К_{ГП}, що відповідно становить 36,0% та 23,8% ($p \leq 0,05$). Дещо менші відхилення, але статично значимі ($p \leq 0,05$), спостерігаються у хворих групи ГП+О_I: 5,87±0,91нг/мл, що на 19,7% менше за контрольний показник та на 4,4% менше за групу порівняння.

Резюме до розділу

Аналіз чинників розвитку ГП у хворих з ожирінням виявив низку важливих ризику, які можна розглядати як медико-соціальні, загально-клінічні та психологічні предиктори коморбідної патології.

Визначено популяційні та індивідуальні пре диктори та проведено ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку ГП у осіб молодого віку з комор бідним ожирінням. Статистично значущим для прогностичної оцінки ризику ГП на тлі ожиріння є : фактор статі ($\chi^2 = 16,0$ $p = 0,0001$) - жінки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГП, ніж чоловіки (OR=1,7 (1,3-2,2)), стресові фактори підвищують ризик в 2,1 рази ($p = 0,0001$); тютюнопаління, 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 ($p = 0,0001$), а тютюнопаління (інтенсивність паління 10-15 сигарет на день)

підвищує шанси розвитку ГП на тлі ожиріння у 5,8 разів ($p=0,0001$). Серед загально медичних чинників вагомими, прогностично значущими щодо розвитку ГП на тлі ожиріння визначено захворювання органів системи травлення - 71,1% (68,0-74,1), $\chi^2=160,4$ ($p=0,0001$) та цукровий діабет - 65,8% (62,3-68,9), $\chi^2=89,7$ ($p=0,0001$). Отримані дані можуть бути використані для створення скринінгової програми з формування груп високого ризику щодо розвитку ГП, асоційованого з ожирінням та враховані у комплексі профілактичних заходів.

Аналіз отриманих даних показав, що розлади харчової поведінки у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з ожирінням I та II ступенів, зокрема, екстернальна харчова поведінка, зустрічалася при ожирінні у 48,8 % (125 осіб) ($p = 0,05$) зі ступенем $3,19 \pm 0,02$ бали (при нормі 2,7). що може розглядатися як предиктор формування не тільки ожиріння, а й коморбідної патології пародонта. Висока частота даного порушення свідчить про залежність пацієнта від зовнішніх факторів та обставин, а не від внутрішнього гомеостазу організму. У контрольній групі екстернальна харчова поведінка зустрічалась у 36,7% (11 осіб), ступінь порушень $2,82 \pm 0,24$ бали.

Субдепресія була виявлена у 142 пацієнтів із обох груп з ожирінням (55,5 %), а помірний рівень депресії тільки у 4 (13,3%) осіб з контрольної групи. Середній рівень депресії був виявлений у 2 пацієнтів з контрольної групи (6,7 %) і у 102 (39,8 %) пацієнтів з ожирінням ($p \leq 0,05$). З точки зору клінічної значущості, за шкалою депресії Бека, у 87,9 % пацієнтів з ГП та коморбідним ожирінням виявлено клінічно значущий депресивний розлад, а близько 9% з них потребують лікування із призначенням антидепресантів та залучення профільних спеціалістів.

У сироватці крові та в ротовій рідині хворих на ГП із коморбідним ожирінням мають місце достовірні порушення жирнокислотного спектру: модифікація складу вільних і естерифікованих, викликаючи зміну фізико-хімічних властивостей клітинних мембран, може ініціювати продукцію прозапальних цитокінів та сприяти прогресуванню захворювань пародонта у

таких пацієнтів. Зокрема, спостерігається підвищення показників холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, а також знижений вміст ЛПВЩ в порівнянні з контролем. Ці зміни дозволяють стверджувати, що дислипидемію, яка розвивається на тлі ожиріння та посилюється із збільшенням його ступеню, можна розглядати як атерогенний чинник патогенезу ГП, що розвивається на тлі ожиріння.

Проведені дослідження показників вуглеводного обміну у хворих на ГП, асоційований з ожирінням I та II ступенів виявили порушення вуглеводного метаболізму, більш виражені у хворих на ГП на фоні ожиріння II ступеню. У таких хворих, на тлі ожиріння, має також місце підвищений вміст глюкози, рівень стимульованого інсуліну в крові значно перевищував норму. Дисбаланс у вуглеводному обміні, а також адипокінів (підвищення продукції лептину та зниження рівня адипонектину) супроводжується суттєвим зростанням рівня прозапальних цитокінів (IL-1a, TNF-a, IL-6), зниженням рівня протизапального цитокіну IL-10 в периферійній крові при ГП, асоційованим з ожирінням, в порівнянні з хворим на ГП на фоні нормальної маси тіла та контролю. Отримані результати вказують на безпосередню участь цитокінів в патогенезі запального процесу в пародонті, який розвивається на тлі ожиріння. Високий рівень IL-1a, відомого як ініціатора цитокінового каскаду реакцій, IL-6, TNF-a і низький рівень IL-10 в досліджуваних матеріалах 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 IL-10 не дозволяє включити компенсаторні реакції макроорганізму і пародонту зокрема.

Научно доведено, що розвитку ГП на тлі ожиріння сприяє депонування у тканинах переважно окиснено модифікованих ліпідів. Інтенсивний ОС, тобто агресія 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). Через ОС у хворих на тлі ожиріння із інсулінорезистентністю виникають вторинні ішемічні та метаболічні зміни за коморбідності з ожирінням. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи антирадикального захисту у хворих на ГП, котрий розвинувся на тлі ожиріння, є зниження вмісту в крові ГВ і активності СОД. Це свідчить про зменшення резерву компенсаторних можливостей АОЗ та збільшення вираженості цитолізу. Зростання активності ферментів ГП та ГТ, а також вмісту ЦП у хворих на ГП без ожиріння, які мають вищий компенсаторний резерв порівняно з хворими із коморбідним ожирінням, свідчить про відповідне напруження функціональних можливостей системи АОЗ при посиленні ОС. Закономірним результатом виявлених у дослідженні виражених ознак нітрозитивного та оксидативного стресу із розвитком ендотеліальної дисфункції як ключового чинника генералізованого пародонтиту на тлі ожиріння.

Закономірною патогенетичною ланкою формування ГП у хворих із коморбідним ожирінням є розвиток ендогенної інтоксикації за СМП, що прямо корелює із ступенем ожиріння: найвищий рівень при ГП із коморбідним ожирінням II ступеню, що супроводжується високим ризиком розвитку ускладнень метаболічних порушень.

Нарешті, виявлені зміни гомеостазу максимально виражені при ГП, асоційованим із II ступенем ожиріння, супроводжуються значним падінням рівня експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 13 (α – дефензинів) у ротовій рідині хворих.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. *Майбородіна Д.Д.*, Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / *Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко* //Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-3-32>

2. *Maiborodina D.*, Adipocytokines leptin and adiponectin as predictors of generalized periodontitis associated with obesity / *D. Maiborodina, M. Antonenko, Y.*

Komisarenko, V. Stolyar // Georgian Medical News No 3 (312) 2021: 42-46.
PMID: 33964824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964824/>

3. *Maiborodina D.*, Alternative changes of lipides of blood and saliva in patients with generalized periodontitis with obesitybackground // Sciences of Europe № 47, (2020): 50-52.

4. *Antonenko M.Yu.*, Metabolism of carbohydrates in patients with generalized periodontitis with obesitybackground / M. Antonenko, D. Maiborodina // The Scientific Heritage No 44 (2020) P.2: 42-43. <http://www.scientific-heritage.com/wp-content/uploads/2020/09/VOL-2-No-44-44-2020.pdf>

5. *Antonenko M.*, Study indicators of lipid metabolism in patients with generalized periodontitis with obesitybackground / M. Antonenko, D. Maiborodina // Sciences of Europe Praha, Czech Republic VOL 2, No 50(2020), p. 45-47. ISSN 3162-2364 <https://issuu.com/sciencesofeurope/docs/vol-2-no-50-2020>

6. *Antonenko M.Yu.*, The state of oral hygiene as a risk factor for oral lichen planus: the immuno-genetic aspect / M. Yu. Antonenko, A. M. Paryi, N. A. Zelinskaya, O. A. Znachkova, D. Maiborodina // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 3, 2017: 67-71., ISSN: 9091-1792 eISSN: 9091-175X.

7. *Maiborodina D.D.*, Evaluation of quality of life in young people with morbid obesity with eating disorders / D.D. Maiborodina, T.V. Tarasiuk, N.V. Velyka, M.Yu. Antonenko // Знання: Serenity-Group (Харьков): 5-1 (69) – 2019: 65-71. eLIBRARY ID:38222864

8. *Майбородіна Д.Д.*, Оцінка якості життя у осіб молодого віку з ожирінням з урахуванням факторів ризику генералізованих уражень пародонта // XIII КОНГРЕС З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА» (онлайн) 21-22 травня 2020 року, с. 21

9. *Майбородіна Д.Д.*, Аналіз показників оксидантно-прооксидантного гомеостазу у хворих на генералізовані захворювання пародонта на тлі ожиріння // SCIENCE AND EDUCATION: PROBLEMS PROSPECTS AND

INNOVATIONS Abstracts of III International scientific and practical conference.
December 2-4, 2020. Kyoto 2020, p. 423.

10. *Антоненко М.Ю.*, Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням/ М.Ю.Антоненко, Д.Д.Майбородіна, Т.С. Брюзгіна, Ю.І. Комісаренко // Патент на корисну модель № 143588, Україна, МПК G01N33/487 (2006.01) B01D 15/08 (2006.01)

Заявл. 12.12.2019; опубл. 10.08.2020, бюл. №

15. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=270403>

РОЗДІЛ 5

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ОЖИРІННЯМ

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 ожирінням, передбачає систему заходів щодо компенсації метаболічних розладів та профілактики їх прогресування шляхом використання комплексу патогенетично спрямованих медикаментозних засобів на основі виявлених системних змін окислювально-відновного гомеостазу та напруження функціональних можливостей системи антиоксидантного захисту при посиленні нітрозитивного та оксидативного стресу, рівня ендогенної інтоксикації, порушень ліпідного та вуглеводного обміну, активації прозапальних цитокінів з урахуванням медико-соціальних, загально-клінічних та психологічних предикторів розвитку генералізованого ураження пародонта на тлі ожиріння.

Отже, виявлені нами клінічні, біохімічні та імунологічні особливості перебігу ГП на тлі ожиріння дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів терапевтичних схем комплексного впливу з використанням препаратів, що володіють антиоксидантними, ендотеліопротекторними, вазодилатуючими, детоксикаційними властивостями, вітчизняного виробництва та максимальною доступністю для пацієнтів. Серед лікарських засобів із зазначеною дією нами було обрано низку препаратів - квертин, ресверазин та кораргін.

Квертин (QUERTIN) (<https://compendium.com.ua/info/173208/kvertin/>) – препарат виробництва ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський

хіміко-фармацевтичний завод» (Україна, Київ); 1 таблетка містить 40 мг кверцетину та допоміжні речовини (пектин, глюкози моногідрат, сахароза, ароматизатор апельсин, магнію стеарат, тальк).

Кверцетин є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Відомо, що кверцетин - біофлавоноїд з поліфункціональним механізмом дії: нейтралізує вільні радикали, блокує 5-ліпооксигеназу та інгібує синтез лейкотрієнів, активує аденілатциклазний каскад, підсилює виділення ендотелієм монооксиду нітрогену. Відомі протіоксидантні властивості кверцетину реалізуються за рахунок активації факторів власної антиоксидантної системи (СОД, каталази, глутатіону) [58, 59]. Володіючи ендотеліопротекторною дією, кверцетин попереджує пошкодження лейкотрієнами та вільними радикалами ендотелію судин в ішемізованих ділянках, стимулює вазодилатуючий ефект ендотелію за рахунок посилення виділення NO, знижує агрегацію тромбоцитів та покращує реологічні властивості крові, попереджує вхід кальцію в клітину на рівні непосмугованих м'язів судин, інактивує фермент аденозіндезаміназу в ендотеліоцитах, що призводить до підвищення вмісту аденозину та вазодилатації [59]. Отже, фармакологічні властивості препарату квертин обумовлені вираженою антиоксидантною активністю кверцетину. Завдяки капіляростабілізуючим властивостям, пов'язаним з антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин має протизапальний ефект, що обумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Виходячи з отриманих нами даних щодо порушення вуглеводного обміну та формування у частки пацієнтів інсулінорезистентності, яка призводить до зниження біосинтезу монооксиду нітрогену, дефіциту вазоконстрикторних субстанцій, що за умов дисліпідемії сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, які є факторами розвитку ішемічних та дистрофічних змін, зокрема, у пародонті,

та трофічних розладів у багатьох інших органах і системах, стимуляція синтезу монооксиду нітрогену та покращення мікроциркуляції під впливом квертину та його основної діючої речовини кверцетину сприятиме усуненню виявлених метаболічних змін.

Також важливо, що кверцетин зв'язується з рецепторами естрогенів. Завдяки естрогеноподібним властивостям (вплив на пролінгідроксилазу, пригнічення фактора некрозу пухлин та синтез інтерлейкінів) препарат має проостеокластні ефекти, що має додаткове пародонтопротекторне значення при генералізованому пародонтиті.

Враховуючи дані про те, що при генералізованому хронічному пародонтиті слина втрачає NO- стимулювальні властивості [32], доцільним стало використання препарату квертин, тобто призначення його ендogenous вживання у вигляді жувальних таблеток: по 1 т. 3 рази на день, за 30 хвилин до прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю води, впродовж 30 днів.

Ресверазин® (*RESVERASIN*®) (<https://compendium.com.ua/info/304344/resverazin/>).– натуральний комплекс, до складу якого входить низка високоактивних природних антиоксидантів, препарат виробництва Нутримед ТОВ (Україна, Київ), 1 капсула Ресверазину містить активні інгредієнти: ресвератрол -150 мг, екстракт червоного вина - 100 мг, екстракт кісточок винограду - 50 мг; допоміжні речовини: наповнювачі: мікрокристалічна целюлоза, лактоза, кальцію стеарат, орисіл; оболонка капсули: желатин. Ресверазин рекомендований як додаткове джерело ресвератролу – поліфенолів та проан-тоціанів, що мають виражені антиоксидантні властивості до нормалізації метаболічних процесів, сприяють зниженню рівня окислених форм ліпопротеїдів низької щільності, зменшують швидкість їх окислення та трансформації ліпопротеїдів у подібну форму, підвищують вміст у плазмі крові високомолекулярних ліпопротеїдів. Відомі властивості ресверазину покращувати синтез колагену. Зазвичай використовується як препарат, що покращує обмін

речовин при метаболічному синдромі, попереджує виникнення інсулін-залежних розладів. Важливою передумовою вибору даного препарату для лікування хворих на ГП із коморбідним ожирінням є заявлена розробниками детоксикаційна дія, він зв'язує та нейтралізує вільні радикали.

Препарат ресверазин призначали по 1 капсулі 2 рази на добу після їжі запиваючи достатньої кількістю питної води, впродовж 30 днів.

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.

Препарат призначали по 1 капсулі 2 рази на добу до їди протягом 30 днів.

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.

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

Для оцінки ефективності лікування хворих на ГП із коморбідним ожирінням за обраною нами схемою у відповідності до виявлених порушень метаболізму ми розподілили пацієнтів на групи за диференційованими схемами лікування (таблиця 5.1.).

Медикаментозній комплекс, який призначали пацієнтам з ГП та коморбідним ожирінням містив: квертин – жувальні таблетки, по 1 т. 3 рази на добу та кораргін – по 1 капсулі 2 рази на добу - до прийому їжі, ресверазин по 1 капсулі 2 рази на добу після їжі до прийому їжі.

Порівняльну оцінку запропонованого лікування із клініко-лабораторним моніторингом індикативних показників стану пародонта та основних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункціїу пацієнтів у терміни 1 міс., 3 міс., 6 міс та 2 рік 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 5.1.

Таблиця 5.1. – Розподіл хворих на ГП за схемами лікування

Група		Схема лікування			
		Місцеве лікування ГП	Квертин (1 т.х 3 р. на добу, 1 міс.)	Кораргін (1 капс. х 2 рази на добу, 1 міс.)	Ресверазин (1 капс. х 2 р. на добу, 1 міс.)
ГП+О _I	n=30	+	+	+	+
	n=30	+	-	-	-
ГП+О _{II}	n=30	+	+	+	+
	n=30	+	-	-	-
К _{ГП}	n=15	+	+	-	-
	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 ожирінням лише половині, тобто по 30 осіб. В контрольній групі К_{ГП} половині пацієнтів було призначено тільки квертин, інші 15 осіб отримали традиційне місцеве лікування ГП.

Усім пацієнтам із ГП та коморбідним ожирінням були надані диференційовані рекомендації щодо дотримання дієти (за консультацією нутріціолога, зав. кафедри гігієни та екології №3 НМУ імені О.О.Богомольця к.мед.н., доцента Великої Н.В.), де обмежувалося споживання жирів до 30-32% від загального енергетичного обсягу їжі і зниження прийому продуктів харчування з досить великим вмістом в них холестерину. Рекомендовано було

також таким пацієнтам підвищити рухову активність. За необхідності, особам із підвищеним рівнем тривожності було рекомендовано спостереження у психолога (доц. кафедри загальної і медичної психології НМУ імені О.О.Богомольця канд..псих.наук Городнова Н.М.).

Контролем слугували результати лікування 30 хворих на ГП без ознак ожиріння (група К_{ГП}). Лікування цієї групи пацієнтів відрізнялося тим, що з комплексу зазначених препаратів їм було введено лише препарат квертин, жувальні таблетки, по 1 x 3 рази на добу, впродовж 30 днів. Місцеве лікування ГП проводили за аналогічною схемою основних груп.

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

5.1. Клінічна оцінка стану пародонту у хворих на ожиріння після проведеного лікування

Клінічний стан пародонта оцінювали на основі візуального огляду, а також визначення гігієнічних і пародонтальних індексів.

У хворих на ГП основних та контрольної груп в результаті об'єктивної огляду порожнини рота нами було 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.

Аналіз клінічного спостереження показує, що після проведеного курсу лікування ГП у всіх хворих, у всіх пацієнтів спостерігалася 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.

Результати індексної оцінки пародонта в процесі моніторингу через 1, 3, 6 місяців та 1 рік наведені у таблиці 5.2.

Узагальнення результатів лікування хворих на ГП із коморбідним ожирінням 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+О₁О 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+О₁К, 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.

Таблиця 5.2. – Динаміка індикативних показників стану пародонта в процесі моніторингу після лікування

Групи	Термін моніторингу	ГП+О _I О n=30	ГП+О _I К n=30	ГП+О _{II} О n=30	ГП+О _{II} К n=30	К _{ГП} О n=15	К _{ГП} К n=15
ОHI-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 ^a	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 ^a	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

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 (квертин+кораргін+ресверазин) через 3 місяці, що дозволить надійно стабілізувати патогенетичний механізм розвитку ГП в асоціації з ожирінням, з урахуванням лікування ожиріння як причинного фактору та пов'язаних з ним коморбідних станів.

Аналогічна тенденція відмічена в групі хворих на ГП на тлі ожиріння II ступеню. При застосуванні медикаментозного комплексу в групі ГП+О_{II} 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 вже через 6 місяців різниця не є статично достовірною.

В групі хворих на ГП без ожиріння призначення лише одного квертину на фоні місцевої терапії призвело до суттєвого поліпшення результатів впродовж перших 3-х місяців по всіх показниках: 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 5.2.).

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

З урахуванням того, що дослідження проведені в групах хворих на ГП початкового-I ступеню, хронічного перебігу, 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.

5.2. Оцінка ефективності медикаментозної корекції порушень метаболізму у хворих на ГП із коморбідним ожирінням за динамікою біохімічних показників

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 вуглеводного метаболізму із підвищеним рівня глюкози, стимульованого інсуліну, порушення у рівновазі адипокінів (підвищення продукції лептину та зниження рівня адипонектину), яке супроводжується 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 ожирінням. Такі зміни гомеостазу призводять до активації запального процесу в пародонті, який розвивається на тлі ожиріння. 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). Через оксидативний стрес у хворих на ГП на тлі ожиріння із інсулінорезистентністю виникають вторинні ішемічні та метаболічні зміни за коморбідності з ожирінням. Отже ключовими факторами розвитку ГП у хворих із коморбідним ожирінням можна вважати дезінтеграцію системи антирадикального захисту. Таким чином, ефективність медикаментозної корекції таких розладів у комплексному лікуванні ГП, асоційованого з ожирінням шляхом включення препаратів патогенетично спрямованої дії (квертин+кораргін+ресверазин) 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 (α – дефензинів) у ротовій рідині.

Інтегральні показники динаміки біохімічних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу і ендотеліальної дисфункції наведені у таблиці 5.3.

Аналіз результатів біохімічного моніторингу в цілому засвідчив, що застосування запропонованої схеми медикаментозної корекції виявлених в ході дослідження метаболічних порушень у хворих на ГП із коморбідним ожирінням 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, вивчення 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+О₁О 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+О_пО 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+О₁О через 1 та 3 місяці після лікування: зниження на 18,4% та 10,0%

Таблиця 5.3. –Інтегральні показники динаміки біохімічних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, експресії антимікробних пептидів та ендогенної інтоксикації у моніторингу результатів лікування ГПЮ, асоційованого з ожирінням

Групи	Термін моніторингу	ГП+O _I O n=30	ГП+O _I K n=30	ГП+O _{II} O n=30	ГП+O _{II} K n=30	K _{ГП} O n=15	K _{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 гНб 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 Нб) 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 5.3.

Групи	Термін моніторингу	ГП+O _I O n=30	ГП+O _I K n=30	ГП+O _{II} O n=30	ГП+O _{II} K n=30	K _{ГП} O n=15	K _{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*
ET-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 ⁴ /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 5.3.

Групи	Термін моніторингу	ГП+O _I O n=30	ГП+O _I K n=30	ГП+O _{II} O n=30	ГП+O _{II} K n=30	K _{ГП} O n=15	K _{ГП} K n=15
ННР 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
МСМ, 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*

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

відповідно ($p \leq 0,05$). В групі ГП+О_{II}О 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 ($p \geq 0,05$). 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 з ожирінням I ступеню 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% ($p \geq 0,05$). При ожирінні II ступеню (ГП+О_{II}О) 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 коморбідним ожирінням зменшує напруження нитрозитивного стресу (НС), що підтверджується падінням вмісту NO через 1 місяць на 33,4% у хворих групи ГП+О_IО та на 42,7% в групі ГП+О_{II}О ($p \leq 0,05$). Через 3 місяці динаміка показника стає менш виразною – 20,33% в групі ГП+О_IО та 10,5% в групі ГП+О_{II}О ($p \leq 0,05$). Через 6 місяців показники повертаються на рівень до лікування (див. таблицю 5.3.).

Нами було показано (р.4.), 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 ожирінням I ступеню знизився на 17,8%, при ожирінні II ступеню – 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 препаратів квертин+кораргін+ресверазин має призвести до нівелювання процесів ендогенної інтоксикації організму хворих на ожиріння. Це ефект ми засвідчили при контролі ефективності лікування за рівнем МСП у ротовій рідині. Зокрема, Через 1 місяць після лікування зазначеним комплексом у хворих групи ГП+О₁О 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. ($p \geq 0,05$). При ожирінні II ступеню зниження ендогенної інтоксикації за МСП 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+О₁О 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 (α – дефензинів) групі ГП+О₁О під впливом комплексного лікування підвищився на 18,7%, але через 3 місяці відновився до вихідного. В групі ГП+О₁О динаміка показника експресії HNP 1–3 (α – 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 квертин в групі хворих із ГП початкового – I ступеню хронічного перебігу в якості додаткового пародонтопротекторного впливу під час лікування впродовж місяця показало позитивну динаміку по більшості 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 коморбідним ожирінням I та II ступенів можна стверджувати, що включення запропонованого комплексу препаратів квертин+кораргін+ресверазин 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 (α – 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 квертин+кораргін+ресверазин- 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 ожирінням I та II ступенів із призначенням підтримуючого курсу лікування, поряд із стандартним протоколом стоматологічного забезпечення хворого на ГП, у вигляді застосування впродовж 1 місяця комплексу препаратів: квертин по 1 жувальній таблетці 3 рази на добу, кораргін по 1 капсулі 2 рази на добу, ресверазин по 1 капсулі 2 рази на добу – кожні три місяці спостереження.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. *Antonenko M.Yu.*, Metabolism of carbohydrates in patients with generalized periodontitis with obesity background / M. Antonenko, D. Maiborodina // The Scientific Heritage No 44 (2020) P.2: 42-43. <http://www.scientific-heritage.com/wp-content/uploads/2020/09/VOL-2-No-44-44-2020.pdf>

3. *Antonenko M.Yu.*, The state of oral hygiene as a risk factor for oral lichen planus: the immuno-genetic aspect / M.Yu. Antonenko, A.M. Paryi, N.A. Zelinskaya, O.A. Znachkova, D. Maiborodina // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 3, 2017: 67-71., ISSN: 9091-1792 eISSN: 9091-175X.

3. *Майбородіна Д.Д.*, Аналіз показників оксидантно-прооксидантного гомеостазу у хворих на генералізовані захворювання пародонта на тлі ожиріння // SCIENCE AND EDUCATION: PROBLEMS PROSPECTS AND INNOVATIONS Abstracts of III International scientific and practical conference. December 2-4, 2020. Kyoto 2020, p. 423.

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Генералізовані захворювання пародонта, насамперед, генералізований пародонтит, являють собою одну з актуальних проблем у стоматології, що пов'язано з їх значною поширеністю. Пародонтит виступає тригером цілого каскаду патологічних змін, які підвищують ризики розвитку серцево-судинних захворювань, інсультів, несприятливого перебігу цукрового діабету, вагітності тощо [63, 71, 82, 84]. У свою чергу, соматичні та низка інших захворювань суттєво обтяжують перебіг ГП із формуванням тяжких, затяжних та резистентних до терапії форм [8, 12, 15, 26, 35, 56].

Серед учасних актуальних, найбільш поширених хронічних захворювань в аспекті обтяження загального рівня здоров'я населення планети в цілому, України, зокрема, значуще місце посідає ожиріння, що було визнано ВООЗ як «нова епідемією XXI століття» [205-207]. Епідеміологічні дослідження останніх десятиліть свідчать про зростання кількості хворих на ожиріння в усіх країнах. В структурі захворюваності на ожиріння первинне аліментарно-конституційне ожиріння складає 95%, вторинне – лише 5% [91, 155].

В останні роки, за даними ВООЗ понад 1,9 млрд людей віком понад 18 років мають надлишкову вагу, з них понад 650 млн – страждають від ожиріння, при цьому є тенденція до щорічного зростання цих показників. На сьогодні в Україні ожиріння чи надлишкову масу тіла мають 35–36% чоловіків, 41% жінок і 15–16% дітей, при цьому зберігається тенденція до зростання цих показників [87, 91].

Опрацювання нових підходів до ефективного лікування ГП [1, 4, 5, 26, 27] не втрачає актуальності. Тим більше – у коморбідних взаємовідносинах із ожирінням.

Поряд зі значимістю даного захворювання і труднощами в лікуванні даної патології ми вважали за необхідне розглянути взаємозв'язки і взаємодію стану тканин пародонта з важливою і поширеною клінічною патологією в наш час – ожирінням.

Ожиріння може бути наслідком цілої низки медичних та соціально-психологічних проблем, зокрема, метаболічних порушень (цукрового діабету 2 типу, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому), серцево-судинної патології (артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, інсульту), патології дихальної системи (bronхіальної астми), порушень репродуктивної функції, депресії. Крім того, ожиріння є незалежним фактором ризику ранньої інвалідизації та смерті.

Метаболічні порушення в організмі, що виникають при ожирінні, належать до системних причинних факторів розвитку захворювань пародонту. Генералізовані захворювання пародонта проявляються у вигляді прогресуючого запально-деструктивного процесу, що призводить до повного руйнування міжзубних кісткових перетинок, передчасної втрати зубів [4, 5, 7, 8, 58].

Відомо, що при ожирінні є порушення в ліпідному та вуглеводному обміні, з'являється оксидативний стрес та імунний дисбаланс. Дослідження останніх десятиріч доводять, що жировій тканині притаманна ендокринна функція з виділенням цілого ряду адипокінів. Жирова тканина являє собою ендокринний орган, який відіграє важливу роль в регуляції обміну речовин і маси тіла. Ця функція набуває значущості при патологічному ожирінні як основа для розвитку системного запалення, інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції [59, 133, 150, 153, 154,].

Жирова тканина відіграє важливу роль в регуляції енергетичного гомеостазу, метаболізму глюкози та ліпідів, чутливості до інсуліну. За рахунок продукції значної кількості гормоноподібних речовин, медіаторів, цитокінів, хемокінів жирова тканина визнається самостійним ендокринним органом [133]. За надлишкової маси тіла та ожиріння спостерігається проліферація та гіпертрофія адипоцитів, інфільтрація їх макрофагами, зміни мікроциркуляції, зсув секреції адипокінів, підвищення в крові неспецифічних маркерів запалення, при цьому змінюється метаболічна активність жирової тканини [154]. Збільшення рівня цих маркерів супроводжується дисфункцією ендотелію,

а ожиріння постає хронічним системним запальним процесом. Порушення секреції та дії адипокінів при ожирінні може бути одним з головних чинників розвитку інсулінорезистентності, змін метаболізму ліпідів та глюкози. Дисбаланс співвідношення про- та протизапальних цитокінів відіграє ключову роль у патогенезі асоційованих з ожирінням захворювань, вірогідно, і генералізованого пародонтиту, як найпоширенішого стоматологічного захворювання із системним патогенезом.

Залишаються не з'ясованими достеменно предиктори ураження тканин пародонта при ожирінні, недостатньо вивчено ступінь кореляції між основними стоматологічними захворюваннями та ожирінням, а також тяжкість їх проявів в залежності від ІМТ.

Водночас однією з найважливіших особливостей сучасної патології людини є переважання хронічних неінфекційних захворювань, що вирізняються системністю уражень і переважно мультифакторним генезом, однак недостатньо уваги приділяється вивченню впливу коморбідної патології різних типів (транссиндромальної і транснологічної) на перебіг і наслідки як ожиріння, так і пов'язаного та певною мірою залежного стоматологічного здоров'я, в цілому, та його найважливішого сегменту - генералізованого запально-дитсторфічного захворювання пародонта із прогресуючою деструкцією тканин усього пародонтального комплексу.

У цьому сенсі заслуговує на дослідження проблема уніфікації та стандартизації терапії ГП, з урахуванням коморбідних станів та їх спільних ланок патогенезу

Отже проблема комплексного дослідження взаємозв'язків ожиріння та захворювань тканин пародонта, підвищення ефективності лікування та профілактики ГП у пацієнтів із ожирінням вбачається актуальною та потребує глибокого та всебічного вивчення.

Метою роботи було підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих з ожирінням шляхом патогенетичного обґрунтування методів медикаментозної корекції з урахуванням виявлених змін

показників медіаторів запалення, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів та особливостей коморбідної патології.

Для досягнення мети було сформовано низку завдань:

1. Встановити клініко-нозологічну структуру, поширеність та особливості перебігу захворювань пародонта у хворих на ожиріння з урахуванням коморбідної патології.
2. Дослідити медико-соціальні та загально-клінічні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на ожиріння.
3. Провести ситуаційний аналіз порушень ліпідного, вуглеводного обміну, інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу та маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП із коморбідним ожирінням з урахуванням клінічних особливостей ураження пародонта та ступеню ожиріння.
4. Визначити зміни профілю адипокінів та прозапальних цитокінів, експресії антимікробних пептидів ротової рідини та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на ГП із коморбідним ожирінням.
5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо алгоритму діагностики, лікування та профілактики ГП, асоційованого з ожирінням з урахуванням виявлених системних метаболічних змін.
6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально–профілактичних заходів із використанням препаратів патогенетично спрямованої дії розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

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

На першому етапі роботи на підставі аналізу джерел літератури та інтернет–ресурсів, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів генералізованих захворювань пародонта та ожиріння, етіології та патогенезу захворювань, чинників їх розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного дослідження та визначено підґрунтя для проведення його другого етапу, який

полягав у виявленні клініко–лабораторних особливостей перебігу генералізованих уражень пародонта, що розвиваються на тлі ожиріння з урахуванням коморбідної патології, особливостей їх перебігу.

Третій етап дослідження передбачав дослідження та аналіз предикторів розвитку генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку на тлі ожиріння із дослідженням медико-соціальних, загально-клінічних та психоемоційних чинників їх виникнення, дослідження порушень ліпідного, вуглеводного обміну та інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП із коморбідним ожирінням різного ступеню з урахуванням змін профілю адипокінів та прозапальних цитокінів, а також експресії антимікробних пептидів ротової рідини та рівня ендогенної інтоксикації.

Четвертий етап роботи був присвячений патогенетичному обґрунтуванню та розробці комплексного лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з ожирінням, клініко-лабораторному моніторингу його ефективності та формуванню практичних рекомендацій.

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 «22» лютого 2021 року, № 142).

Діагностику ожиріння та оцінку загально соматичного стану досліджуваних пацієнтів проводили спеціалісти – з внутрішньої медицини, лікарі-дієтологи, хірурги – спеціалісти з бариатричної хірургії, в залежності від первинного звернення пацієнта щодо допомоги з приводу ожиріння та його наслідків.

Для формування дослідних груп було проведено стоматологічне/ пародонтологічне обстеження 677 осіб у віці 19-35 років, з різним ступенем ожиріння (I – IV ст.) на предмет визначення частоти та структури

генералізованих захворювань пародонта. Діагноз захворювань пародонта встановлювали у відповідності до класифікації М.Ф. Данилевського [21]. З числа обстежених осіб було виділено 256 осіб (37,8% від загальної кількості обстежених), які страждали на ожиріння I та II ступенів та мали прояви поч.-I ст. генералізованого пародонтиту. Зокрема, ожиріння I ступеню діагностовано у 162 осіб, II ступеню – у 185 осіб. Враховуючи молодий вік (19-35 років) та ступінь ураження пародонта, який передбачає консервативне лікування ГП, саме з цього контингенту обстежених нами було сформовано дослідні групи для вирішення поставлених у роботі завдань.

За ступенем ожиріння хворих на ГП початкового – I ступеню було розподілено на дві групи, практично співставні за статевим розподілом:

- група ГП+O_I чисельністю 131 особа, з яких 64 особи - чоловіки (48,9%) та 67 осіб - жінки (51,1%);
- група ГП +O_{II} чисельністю 125 осіб: 53 чоловіка (42,4%) та 72 жінки (57,6%).

Критерії включення пацієнтів з ожирінням у дослідження:

1. Наявність ожиріння I-II ступеню.
2. Вік – 19-35 років.
3. Інформована згода на обстеження та лікування.

Критерії виключення пацієнтів із ожирінням з дослідження:

1. Використання імунокорегуючих препаратів, гормональних препаратів упродовж останніх 12 місяців.
2. Прогресуючі тяжкі соматичні та онкологічні захворювання (хвороби шлунко-кишкового тракту, захворювання нирок тощо).
3. Добровільна відмова від участі у дослідженні.

Використовували наступні методи дослідження: порівняльного аналізу, бібліосемантичний, загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, імунологічні, математично-статистичні.

На цьому етапі було визначено, що у обох групах переважала гіперліпідемія, від 92,2-92,5% у чоловіків до 97,0-97,2% у жінок, артеріальна

гіпертензія діагностовано переважно у осіб із ожирінням II ступеню, відповідно 32,1% у чоловіків проти 25,0% при I ступені ожиріння та 50,0% у жінок з ожирінням II ступеню проти 40,3% при I ступені. Цукровий діабет 2 типу більшою мірою виявлено у групі осіб з ожирінням II ступеню, причому у чоловіків частіше за жінок (28,3% проти 23,6%, $p \leq 0,05$).

Генералізовані захворювання пародонта, було виявлено у всіх 677 осіб з ожирінням. Лише у 45 осіб, що склало 6,6% від загального обсягу остежених хворих з ожирінням, виявлено хронічний генералізований катаральний гінгівіт, а саме при ожирінні I ступеню – у 22 (13,6%) та при ожирінні II ступеню – у 23 осіб (12,4%). У хворих з III та IV ступенем ожиріння ХГКГ не виявлено.

Однак, при ожирінні III та IV ст. були виявлені ознаки прогресуючого генералізованого пародонтиту, I-II ст., що, відповідно, склало 90 осіб, 35,0% при III ступені ожиріння та 31 випадок, 42,3%, при IV ступені. А виражені деструктивні прояви у вигляді ГП II-III ст. діагностовано у 65% обстежених з ожирінням III ступеню (167 осіб). При ожирінні IV ст. такі прояви виявлені у 54,8% (40 осіб із 73).

Найчисленнішу групу (37,8%) склали хворі з ГП початкового- I ступеню - 256 осіб, з яких ожиріння I ступеню діагностовано у 162 осіб, II ступеню – у 185 осіб. Враховуючи молодий вік (19-35 років) та ступінь ураження пародонта, який передбачає консервативне лікування ГП, саме з цього контингенту обстежених нами було сформовано дослідну групу для вирішення поставлених у роботі завдань.

Комплексне стоматологічне обстеження було проведено у 256 осіб молодого віку з ожирінням I та II ступенів, у яких було діагностовано генералізований пародонтит початкового-I ступеню. Так, зокрема, до групи ГП+O_I увійшли 131 хворих: 64 чоловіки (48,9%) та 67 осіб - жінки (51,1%), а до групи ГП+O_{II} - 125 осіб з ожирінням II ступеню, з них 53 чоловіка (42,4%) та 72 жінки (57,6%).

Групу порівняння склали 30 осіб віком 19-35 років із рівномірним розподілом за статтю (середній вік - $27,8 \pm 1,5$ років), без ознак ожиріння та

соматичної патології: з ГП поч.- I ст. (група К_{ГП}). Контролем слугували дані обстеження 30 осіб, спів ставних за віком та статтю, з клінічно інтактним пародонтом та без ознак ожиріння.

Виявлено розбіжності у перебігу дистрофічно-запального процесу у пародонті – при ожирінні II ступеню загострений перебіг ГП поч.-I ст. переважає – 85,7% проти 45,8% при I ступені ожиріння.

Отже, на етапі клініко-індикативної оцінки перебігу генералізованого пародонта у осіб із коморбідним ожирінням виявлено, що частота генералізованих захворювань пародонта в осіб 19-35 років з ожирінням складає 100%, а у нозологічній структурі переважає генералізований пародонтит (93,4%), хронічний генералізований катаральний гінгівіт складає 6,6%.

Встановлено сильний кореляційний зв'язок ($r=0,94$) ступеню ураження пародонта зі ступенем ожиріння:

при ожирінні I ступеню частота ХГКГ становить 13,4%, ГП поч.-I ст. - 80%, I-II ст. – 3,1%, II-III ст.. – 2,5%;

при ожирінні II ступеню частота ХГКГ становить 12,4%, ГП поч. -I ст. – 67,6%, I-II ст. – 10,8%, II –III ст. - 9,2%;

при ожирінні III та IV ступенів ХГКГ та ГП поч.-I ст. не виявлено, а частота ГП I-II ст. – відповідно 35,0% та 45,2%, а ГП II-III ст. – відповідно у 65,0% та 54,8% спостережень.

Пацієнти із ожирінням I та II ступеню складають 51,3% від загалу обстежених, на них припадає, а ГП поч.-I ст. у них становить 40,5% від загальної кількості діагностовано ГП у обстежених хворих на ожиріння.

Прогностична оцінка індивідуальних по популяційних медико-соціальних факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту на тлі ожиріння виявила, що фактор статі є статистично значимим для прогностичної оцінки ГП у осіб з ожирінням ($\chi^2 = 16,0$ $p=0,0001$). Жінки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГП, ніж чоловіки ($OR=1,7$ (1,3-2,2)), що обумовлено, на наш погляд, меншою фізичною активністю у молодому віці, ендокринною лабільністю у фертильному віці. Шкідливі звички – тютюнопаління та вживання алкоголю –

також мають вагомий вплив у рейтингу медико-соціальних факторів ($\chi^2 = 147,6$ та $68,7$ відповідно при $p=0,0001$)., адже значною мірою підвищують ризик розвитку ГП у осіб з ожирінням ($OR=6,1$ (4,3-7,9) та $OR=3,1$ (2,3-4,1) відповідно. Встановлено, що максимальні рівні чутливості та специфічності притаманні групам, що випалюють 10-15 сигарет на день (від 78,8% до 84,6%). Оцінка даної моделі є статистично значимою з високим коефіцієнтом $AUC=0,84$ ($p=0,001$).

На аналогічному прогностичному рівні виявляє свій вплив чинник обтяженої спадковості щодо ожиріння, при наявності даної патології у батьків та близьких родичів вірогідність розвитку цих станів в молодому віці зростає у 2,3 рази ($p=0,0001$). Дещо меншу роль відіграють стресові фактори, підвищуючи ризик в 2,1 разу ($p=0,0001$). Наявність професійних шкідливих чинників на виробництві, насамперед, малорухливий спосіб роботи (фахівці з ІТ, ненормована робота в офісі, «робота на дому»), які є більш сталою компонентою і зустрічаються переважно серед обстежених професій, статистично значимо впливають на частоту розвитку ГП на тлі ожиріння ($\chi^2 = 16,0$ $p=0,0001$), підвищуючи вірогідність його розвитку у 5,2 разу.

Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність ГП у хворих з ожирінням, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів $OR=6,1$; $p=0,0001$, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози - $OR=3,7$ (2,8-4,9) та часті простудні захворювання і хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) - $OR=2,6$ (2,0-4,3). Захворювання ЛОР органів також виявляють значимий прогностичний потенціуючий ефект - $OR=1,8$ (1,3-2,3); $p=0,0002$.

Визначено важливе значення психологічних чинників в етіології формування надмірної ваги й ожиріння та коморбідної патології. Особливе значення має роль хронічного стресу та депресії як факторів ризику захворюваності на генералізовані захворювання пародонта, асоційовані з ожирінням. Низька оцінка якості життя є додатковим фактором ризику та

складовою патогенезу хронічного стресу й депресії як патогенетично значущих чинників генералізованого пародонтиту.

Дослідження ліпідного обміну показали, що і в сироватці крові, і в ротовій рідині хворих на ГП на фоні ожиріння мають місце достовірні порушення жирнокислотного спектру, ожиріння супроводжуються модифікацією складу вільних і естерифікованих ЖК сироватки крові та ротової рідини. У хворих ГП+O_I та ГП+O_{II} груп на фоні ожиріння відбувається зменшення суми ПНЖК на 30% в сироватці крові і на 20% в ротовій рідині, що впливає на активність ліпідної пероксидації як на місцевому, так і на системному рівнях. Підвищене накопичення НЖК на 25% в сироватці крові і на 30% в ротовій рідині є показником збільшення тяжкості метаболічних пошкоджень у пародонті у хворих на генералізовані захворювання пародонту на фоні ожиріння. У пацієнтів з ГП та коморбідним ожирінням спостерігається підвищення показників холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, а також знижений вміст ЛПВЩ в порівнянні з контрольними групами. Ці зміни дозволяють стверджувати, що дисліпидемія, яка розвивається на тлі ожиріння та посилюється із збільшенням його ступеню, можна розглядати як атерогенний чинник патогенезу ГП, асоційованого з ожирінням.

Дослідження вуглеводного обміну у хворих дослідних груп виявило порушення вуглеводного обміну були відзначені нами у 48 осіб з групи ГП+O_I, що склало 36,6%, у хворих з ожирінням II ступеню (група ГП+O_{II}) порушення толерантності до глюкози діагностовано у 38 осіб (30,4%), а ЦД 2 типу - у 15 із 125 хворих цієї групи, що становить 12,0%.

В ході роботи було досліджено інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу за коморбідного перебігу генералізованого пародонтиту та ожиріння. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) вивчали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), 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). Виявлено, що в усіх групах хворих мала місце активація процесів ВРОЛ.

При ожирінні в адипоцитах утворюється велика кількість прозапальних цитокінів, вільних жирних кислот, TNF- α , IL-6, інгібітор активатора плазміногену-1, С-реактивний білок, всі вони сприяють постійному підтриманню хронічного запалення, порушенню регуляції і вироблення адіпокінів, виникненню і підтриманню ендотеліальної дисфункції [35].

Ендотелій є гормонально-активною тканиною, особливе становище клітин якої на кордоні між циркулюючої кров'ю і тканинами робить її найбільш сприйнятливою до впливу патологічних факторів, що знаходяться в кровотоці [165].

Можна виділити кілька стадій розвитку ендотеліальної дисфункції. Початкова стадія характеризується підвищенням синтетичної активності ендотеліоцитів. Наступна розгорнута стадія проявляється дисбалансом вироблення факторів, що регулюють тонус судин, систему гемостазу, що проявляється в порушенні бар'єрної функції ендотелію і веде до підвищення її проникності для різних компонентів плазми. Остання стадія виснаження ендотелію, що є результатом патологічного впливу і проявляється дистрофією, загибеллю клітин, їх злушенням і уповільненням процесів регенерації. Порушення функції ендотелію при ожирінні призводить до розвитку ремоделювання судин, розвитку або прогресування артеріальної гіпертензії, порушень вуглеводного і жирового обмінів, які, в свою чергу, знову негативно впливають на судинну стінку, замикаючи порочне коло [165].

Більшість авторів стверджують, що дисфункція ендотелію є наслідком гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, що мають місце при ожирінні [35, 124, 139].

Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та ожиріння було статистично значуще ($p \leq 0,05$) зростання КДЕ у хворих з ГП та ожирінням II ступеню – у 1,9 разу. Генерація

нейтрофілами під час розвитку ГП на тлі системних метаболічних змін, притаманним ожирінню 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.

Рівень компенсації процесів ВРОЛ у хворих на ГП, який розвинувся на тлі ожиріння, відображує ступінь активності системного патологічного процесу в організмі, зокрема, у пародонтальному комплексі. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації спостерігається наростання інтенсивності метаболічної інтоксикації: накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та середньомолекулярних пептидів, виснаження системи детоксикації та дезінтеграція активності ферментів антирадикального захисту, що призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормона та поглиблення інсуліно-резистентності, зниження енергетичного забезпечення гепатоцитів, гальмування процесів β -окиснення вільних жирних кислот, накопичення нейтрального жиру в печінці та поглиблення патологічних системних змін, які супроводжують ожирінню та сприяють його зростанню [139]. Збільшення рівня ендотоксикації організму, що супроводжують процеси активації ПОЛ та зниження рівня антиоксидантного захисту, як було зазначено у р.4.5., вірогідно призводять до низки закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан пародонта, спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації та розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

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).

Результати дослідження показали, що хворі на ГП, що розвивається на тлі ожиріння, страждають вираженим ступенем ендогенної інтоксикації, який прямо корелює зі ступенем ожиріння. Коефіцієнт кореляції становить $r=0,94$.

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

Для хворих на ожиріння характерна гіперлептинемія. Зниження чутливості до інсуліну веде до його підвищення, що, в свою чергу, підвищує вміст лептину в сироватці крові пацієнтів з ожирінням шляхом зниженої регуляції рецепторів до лептину в гіпоталамусі [28]. Результати наших досліджень також підтверджують значне збільшення вмісту лептину у сироватці хворих на ожиріння у порівнянні з особами з нормальною вагою.

Найвищий рівень концентрації лептину в сироватці крові був виявлений нами у пацієнтів генералізованими пародонтитом та ожирінням II ступеню, він перевищував показники осіб з нормальною вагою тіла у 6,3- 6,8 разів. В групі осіб з ГП без ознак ожиріння (група КГП) показники лептину в сироватці крові не відрізнялися достовірно від контрольних значень. Концентрація лептину в сироватці крові в групі ГП+О_{II} переважала значення лептину в групі ГП+О_I у 2,7 рази. На нашу думку, причиною гіперлептинемії у пацієнтів з ожирінням може бути компенсаторне підвищення концентрації лептину в крові, як відповідь організму на зниження чутливості лептинових рецепторів у хворих на ожиріння. Наше дослідження продемонструвало, що поглиблення руйнівних процесів у тканинах пародонту пацієнтів, хворих на ожиріння, корелювало з підвищенням концентрації лептину в плазмі крові. Ця закономірність може бути пов'язана з тим, що лептин впливає на тканини пародонту як прозапальний цитокін, підтримуючи стан хронічного запалення в пародонті.

Лептин є проатерогенним фактором, він впливає на продукцію NO-синтази в ендотеліальних клітинах, призводить до накопичення активних форм

кисню, що стимулює проліферацію ендотеліальних і гладком'язових клітин і ангиогенез. Показано, що рівень лептину корелював з рівнем СРБ і РАІ-1 в плазмі крові. Крім того, лептин активує агрегацію тромбоцитів і сприяє утворенню тромбу [125]. В результаті лептин викликає і підтримує оксидативний стрес і процес запалення, знижує концентрацію оксиду азоту, погіршує судинну релаксацію і викликає звуження судин, збільшує їх жорсткість, сукупність всіх цих факторів і призводить до дисфункції ендотелію.

Адипонектин володіє антиатерогенними та протизапальними властивостями. Однак його рівень має зворотну кореляцію з ІМТ і кількістю вісцерального жиру – тобто при ожирінні рівень адипонектину у крові знижується [125]. Адипонектин здатний протидіяти руйнівним процесам в тканинах пародонту, що зумовлені впливом прозапальних цитокінів однак нами було виявлено що у осіб з ожирінням його рівень значно знижується.

За нормальної ваги у хворих з ГП рівень адипонектину перевищував показники у осіб з ожирінням I ступеню у 1,56 разу, а при ожиріння II ступені – у 6,0 разів. Порівняння цього показника з особами групи контролю – з інтактним пародонтом та нормальною масою тіла – 1,9 разу та 7,3 разів відповідно.

Адипонектину властива протизапальна дія. Цей адипокін сам знижує рівень прозапальних цитокінів, пригнічує прозапальні функції макрофагів і CD4+ лімфоцитів, знижує адгезію. Адипонектин бере участь у захисті ендотелію, як від пошкоджень при хворобах, так і від вікового пошкодження. Він знижує адгезію моноцитів, гальмує проліферацію клітин гладких м'язів у судинній стінці, що реалізується в потужному антиатерогенному ефекті. Адипонектин стимулює утворення оксиду азоту (NO), пригнічує активацію ендотеліальних клітин, інгібує TNF- α -індуковану експресію адгезійних молекул [45, 70].

Із урахуванням виявлених змін концентрації гормонів жирової тканини лептину та адипонектину було визначено низку показників цитокінового профілю периферійної крові пацієнтів дослідних груп. При порівняльному

вивченні показників IL-1a, IL-6, TNF α , IL-10 в сироватці периферійної крові хворих досліджуваних груп виявлені статистично значущі зміни рівнів про- і протизапальних цитокінів.

Головна активна речовина, яка виробляється в ендотелії - це оксид азоту, він є не тільки найпотужнішим вазодилататором, але ще і гальмує процеси ремоделювання судинної стінки, запобігає адгезії і агрегації тромбоцитів. Відповідно дефіцит оксиду азоту, що має місце при ожирінні, розглядається як проатерогенний фактор та фактор що сприяє розвитку ЕД [58].

Однак при ожирінні важливе значення має не тільки зменшення вивільнення оксиду азоту, а й підвищена його деградація і активація ендотеліну-1.

Ендотелін-1 (ЕТ-1) був відкритий японським вченим Янагісава і співавт. в 1989р., він є найбільш потужним вазоконстриктором в організмі людини. У нормі ЕТ-1 синтезується тільки при стимуляції ендотелію різними факторами, такими як адреналін, тромбін, ангіотензин, вазопресин [133, 137] і регулює дві різноспрямовані судинні реакції (скорочення і розслаблення) за рахунок впливу на різні рецептори. При впливі на ЕТА-рецептори, розташовані в м'язових клітинах, відбувається скорочення судин. У той же час, активація ЕТВ-рецепторів стимулює синтез NO [131]. У нормі стимуляція ЕТВ-рецепторів повинна переважати, а ефект вазоконстрикції виникати тільки при надмірному вивільненні ЕТ-1. Порушення цього процесу сприяє розвитку ЕД.

Таким чином ЕТ-1 є одним з найважливіших біохімічних маркерів ЕД. Ще одним з найважливіх біохімічних маркерів ЕД є васкулоендотеліальний фактор росту судин (VEGF від англ. vascular envascular en endothelial growth factor). VEGF стимулює мітоз і здійснює контроль апоптозу ендотеліальних клітин, грає ключову роль в мікросудинних взаємодіях, неоангіогенез і ремоделюванні судин [131].

VEGF розглядають як маркер ЕД, який підвищується у відповідь на пошкодження клітин ендотелію [151].

Фактор Віллебранда (ФВ) являє собою сульфатований глікопротеїд, який бере участь в первинному (судинно-тромбоцитарному) гемостазі за рахунок забезпечення адгезії тромбоцитів до колагену судинної стінки, і виділяється в кровообіг тільки активізованим ендотелієм. Він грає важливу роль в якості медіатора адгезії тромбоцитів до пошкоджених артеріальних стінок. У нормі циркулюючий в крові ФВ не пов'язує тромбоцити, але при пошкодженні стінки судини він зв'язується з первинним матриксним компонентом, полегшуючи агрегацію тромбоцитів і створення тромбоцитарної пробки. В даний час збільшення вмісту ФВ в плазмі крові розглядають як основний предиктор гіперкоагуляції [78] і як стандарт для оцінки ендотеліального ушкодження [79].

Таким чином, за коморбідності ГП із ожирінням I—II ступенів зростання ступеню ожиріння асоціюється з більш вираженим дисбалансом системи оксидативного стресу за рахунок збільшення інтенсивності оксидативного стресу: накопичення проміжних (ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів) та кінцевих (малонового альдегіду, кетодієнів та спряжених трієнів) продуктів пероксидного окиснення ліпідів, ранній розвиток ендотеліальної дисфункції (зростання кількості десквамованих ендотеліоцитів у крові), ендотоксикоз (збільшення вмісту в крові середньомолекулярних пептидів) на тлі дезінтеграції активності чинників антирадикального захисту (зниження вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази, компенсаторне зростання активності каталази, глутатіонзалежних ферментів).

Більш виражений дисбаланс системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту при прогресуванні ожиріння можна пояснити особливостями патогенезу даного захворювання. Ожиріння пов'язане з порушенням регуляції в метаболічному балансі, що включає метаболізм ліпідів, запальні або гормональні процеси на додаток до інсулінорезистентності. Патогенез ожиріння складний і включає метаболічну і гормональну дисрегуляцію, хронічне запалення і стрес ендоплазматичного ретикулума, серед інших процесів, які тісно пов'язані між собою [151].

Посилення утворення пероксинітриту внаслідок продукції NO лейкоцитами є важливим аспектом ушкоджувальної дії та запального процесу при ГП[8, 58]. 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+О_I у 1,8 разу, хворих групи ГП+О_{II} — у 2,6 рази ($p \leq 0,05$), а у хворих групи К_{ГП} цей показник відрізнявся від контролю всього у 1,3 разу ($p \leq 0,05$).

Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та ожиріння було статистично значуще ($p \leq 0,05$) зростання КДЕ у хворих з ГП та ожирінням II ступеню – у 1,9 разу. Генерація нейтрофілами під час розвитку ГП на тлі системних метаболічних змін, притаманним ожирінню 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.

В ході дослідження показано, що стан ожиріння II ступеню значною мірою впливає на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на ГП, значне підвищення активності ФВ – на 11,8% в групі з ожирінням I ступеню та 49,5% з ожирінням II ступеню, при цьому наявність ГП на фоні нормальної маси тіла на активність ФВ не вплинула – її рівень практично не відрізняється від контрольного показника. Падіння рівня VEGF-A в обох дослідних групах з ожирінням, більшою мірою виражене в групі ГП+О_{II} можна пояснити саме наявністю ожиріння та відповідних метаболічних змін, притаманних цьому

патологічному стану, а підвищення VEGF-B та VEGF-C може свідчити про порушення вуглеводного обміну, максимально виражені в обох групах з ожирінням, 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 ожирінням.

Гіперінсулінемія і інсулінорезистентність вважаються провідною складовою метаболічних розладів, характерних для ожиріння за рахунок супровідної дисфункції ендотеліальних клітин, проліферації судинних гладких клітин, появи ожиріння, гіперактивності механізмів іонного обміну, що затримують кальцій та натрій [65, 67, 68]. Крім цього, при збільшенні ожиріння підвищується число атерогенних ліпідів, що веде до розвитку такого захворювання, як атеросклероз, порушення процесів мікроциркуляції і появи ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи [65, 70].

За деякими даними зміна ліпідного складу в плазмі, що пов'язане з інсулінорезистентністю, підвищує рівень ліпопротеїнів, насичених ТГ, що часто веде до зниження концентрації ЛПВЩ. Було висунуто припущення про те, що дані порушення, які пов'язані в рамках синдрому, об'єднані єдиною етіологією, а саме компенсаторною гіперінсулінемією і інсулінорезистентністю [66, 67]. Підвищена концентрація інсуліну в плазмі крові при гіперінсулінемії призводить до появи і розвитку ряду органних і метаболічних змін, що ведуть до патологічних процесів, в тому числі і в ротовій порожнині [82,94], тобто в пародонті. Гіперінсулінемія, яка часто супроводжує ожиріння, має місце при хворобах, що характеризуються посиленнями процесів проліферації (гіперпластичні процеси ендометрію, синдром полікістозних яєчників, цироз печінки, ГП та інші). Таким чином можна сказати, що зміна в складі імунореактивного інсуліну в осіб з ожирінням може спровокувати розвиток запальних і дистрофічних захворювань в пародонті [27, 39, 40].

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 ожирінням, в порівнянні з хворим на ГП на фоні

нормальної маси тіла та контролю. Отримані результати вказують на безпосередню участь цитокінів в патогенезі запального процесу в пародонті, який розвивається на тлі ожиріння. Високий рівень IL-1a, відомого як ініціатора цитокінового каскаду реакцій, IL-6, TNF α і низький рівень IL-10 в досліджуваних матеріалах 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 IL-10 не дозволяє включити компенсаторні реакції макроорганізму і пародонту зокрема.

Виявлені зміни гомеостазу максимально виражені при ГП, асоційованим із II ступенем ожиріння, супроводжуються значним падінням рівня експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 13 (α – дефензинів) у ротовій рідині хворих.

Постановка питання про лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з ожирінням передбачає систему заходів щодо компенсації метаболічних розладів та профілактики їх прогресування шляхом використання комплексу патогенетично спрямованих медикаментозних засобів на основі виявлених системних змін окислювально-відновного гомеостазу та напруження функціональних можливостей системи АОЗ при посиленні ОС, рівня ендогенної інтоксикації, порушень ліпідного та вуглеводного обміну, активації прозапальних цитокінів з урахуванням медико-соціальних, загально-клінічних та психологічних предикторів розвитку генералізованого ураження пародонта на тлі ожиріння.

Актуальна парадигма ефективного лікування хронічних захворювань, до яких, у першу чергу, відноситься генералізований пародонтит, передбачає скорочення термінів лікування та профілактику рецидивів захворювання. Отже, виявлені нами клінічні, біохімічні та імунологічні особливості перебігу ГП на тлі ожиріння дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів терапевтичних схем комплексного

впливу з використанням препаратів, що володіють антиоксидантними, ендотеліопротекторними, вазодилатуючими, детоксикаційними властивостями, вітчизняного виробництва та максимальною доступністю для пацієнтів. Серед лікарських засобів із зазначеною дією нами було обрано низку препаратів - квертин, ресверазин та кораргін.

Медикаментозний комплекс, який призначали пацієнтам з ГП та коморбідним ожирінням містив: квертин – жувальні таблетки, по 1 т. 3 рази на добу та кораргін – по 1 капсулі 2 рази на добу - до прийому їжі, ресверазин по 1 капсулі 2 рази на добу після їжі до прийому їжі.

Порівняльну оцінку запропонованого лікування із клініко-лабораторним моніторингом індикативних показників стану пародонта та основних маркерів нітрозитивного та оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції пацієнтів у терміни 1 міс., 3 міс., 6 міс та 2 рік 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. 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.

Підсумовуючи аналіз ефективності лікування хворих на ГП із коморбідним ожирінням I та II ступенів можна стверджувати, що включення запропонованого комплексу препаратів квертин+кораргін+ресверазин за визначеною нами схемою упродовж 1 місяця призводить до статистично значущого покращення показників антиоксидантного захисту та сприяє нормалізації процесів ПОЛ, окислювальної 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 (α – 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 квертин+кораргін+ресверазин- 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 ожирінням I та II ступенів із призначенням підтримуючого курсу лікування, поряд із стандартним протоколом стоматологічного забезпечення хворого на ГП, у вигляді додаткового застосування впродовж 1 місяця комплексу препаратів: квертин по 1 жувальній таблетці 3 рази на добу, кораргін по 1 капсулі 2 рази на добу, ресверазин по 1 капсулі 2 рази на добу – кожні три місяці спостереження.

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 коморбідним ожирінням шляхом розробки методів патогенетично спрямованої медикаментозної корекції виявлених змін метаболізму на основі визначення клінічних, медико-соціальних та загально-клінічних предикторів розвитку, аналізу порушень ліпідного, вуглеводного обміну, інтенсивності нітрозитивного і оксидативного стресу та маркерів ендотеліальної дисфункції, змін профілю адипокінів та прозапальних цитокінів, експресії антимікробних пептидів ротової рідини та рівня ендогенної інтоксикації.

1. Встановлено, що частота генералізованих захворювань пародонта в осіб 19-35 років з ожирінням складає 100%, а нозологічна структура в цілому представлена хронічним генералізованим катаральним гінгівітом – 6,6% та генералізованим пародонтитом – 93,4%. Інтенсивність ураження пародонта має прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,94$) із ступенем ожиріння: при ожирінні I ступеню частота ХГКГ становить 13,4%, ГП поч. - I ст. - 80%, I-II ст. – 3,1%, II-III ст. – 2,5%; при ожирінні II ступеню частота ХГКГ становить 12,4%, ГП поч. - I ст. – 67,6%, I-II ст. – 10,8%, II –III ст. - 9,2%; при ожирінні III та IV ступенів ХГКГ та ГП поч. - I ст. не виявлено, а частота ГП I-II ст. – відповідно 35,0% та 45,2%, а ГП II-III ст. – відповідно 65,0% та 54,8% від 677 спостережень.

2. Визначено популяційні та індивідуальні предиктори та проведено ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку ГП у осіб молодого віку з коморбідним ожирінням. Статистично значущим для прогностичної оцінки ризику ГП на тлі ожиріння є: фактор статі ($\chi^2 =16,0$ $p=0,0001$) - жінки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГП, ніж чоловіки ($OR=1,7$ (1,3-2,2)), стресові фактори підвищують ризик у 2,1 рази ($p=0,0001$); тютюнопаління, 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 ($p=0,0001$), а тютюнопаління (інтенсивність паління 10-15 сигарет на день) підвищує шанси розвитку ГП на тлі ожиріння у 5,8 разів ($p=0,0001$). Серед загально медичних чинників прогностично значущими щодо розвитку ГП на тлі ожиріння визначено захворювання органів системи травлення - 71,1% (68,0-74,1), $\chi^2=160,4$ ($p=0,0001$) та цукровий діабет - 65,8% (62,3-68,9), $\chi^2=89,7$ ($p=0,0001$), високу частоту депресивних розладів у 87,9% (за шкалою Бека) та екстернальної харчової поведінки зі ступенем $3,19 \pm 0,02$ бали (при нормі 2,7). Отримані дані можуть бути використані для створення скринінгової програми з формування груп високого ризику щодо розвитку ГП, асоційованого з ожирінням, та враховані у комплексі профілактичних заходів.

3. Проведені дослідження виявили системні порушення метаболізму у хворих на ГП поч. - I ст. із коморбідним ожирінням, які прямо залежні від ступеню ожиріння: дисбаланс у вуглеводному обміні, що підтверджується порушенням толерантності до глюкози у 30,4% хворих з ожирінням I ступеню та 36,6% з ожирінням II ступеню і наявністю у 12,0% з них цукрового діабету 2-го типу; порушенням обміну ліпідів за рахунок модифікації складу насичених та ненасичених ЖК у сироватці та ротовій рідині за рахунок зростання вмісту ЖК (C16:0) відповідно на 41,3% та 59,7%, ЖК (C18:0) на 21,6% та 57,0%, зменшенням рівня ЖК (C14:0) на 20,5% та 30,8% ($p \leq 0,05$), різким зростанням вмісту ЖК (C20:4) у 2,4 та 3,0 рази при ожирінні I та II ст. та недостовірними коливаннями у хворих на ГП без ожиріння ($2,83 \pm 0,03\%$ проти $2,74 \pm 0,03\%$ у контролі, $p \geq 0,05$).

Напруження оксидативного стресу за рахунок зниження активності факторів антиоксидантного захисту підтверджено зростанням вмісту загального холестерину у 1,5 рази при ГП з ожирінням I ст. та у 2,4 рази при II ст., 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 з ожирінням I ст. у 1,6 рази та 1,8 рази відповідно, при ГП з

ожирінням II ст. – у 1,7 разу та у 2,1 рази порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,05$), підвищенням активності ферментів ГТ та ГП, максимально вираженим в групі з ожирінням II ст. – у 1,4 та 1,5 рази відповідно, порівняно з контролем ($p \leq 0,05$), значним пригніченням активності СОД – у 2,9 рази до контролю, при ожирінні I ст. – у 1,9 рази та у 1,4 рази при ГП без ожиріння.

Роль нітрозитивного стресу у патогенезі ГП, асоційованого з ожирінням, підтверджується зростанням метаболітів NO: при ГП з ожирінням I ст. – у 2,0 рази та при ГП з ожирінням II ст. – у 2,6 рази та формуванням вираженої, прямо залежної від ступеню ожиріння, ендотеліальної дисфункції на тлі гіперпродукції ендотеліну-1 – при ГП з ожирінням I ст. – у 1,8 разу та при ГП з ожирінням II ст. – у 2,6 рази, що вдвічі перевищує аналогічний показник у хворих на ГП без ожиріння, а також прогресуючим ушкодженням ендотелію при ГП, асоційованим з ожирінням II ст. - зростання КДЕ у 1,9 разу та підвищення активності ФВ у 1,5 рази.

4. У хворих на ГП поч. - I ст., асоційованого з ожирінням, виявлено достовірні зміни, у прямій залежності від його ступеню, профілю адипонектинів: зростання концентрації у сироватці крові лептину у 2,4 рази при I ст. та у 6,3 рази при II ст. ожиріння та значне падіння вмісту адипонектину: у 1,9 рази при I ст. та у 7,3 разів при ожирінні II ст. при статистично не достовірній відмінності від контролю у хворих на ГП без ожиріння у 1,2 рази ($p \leq 0,05$).

Паралельно визначено глибокі суттєві зміни у цитокиновому профілі хворих на ГП з коморбідним ожирінням, зокрема, профілю Th1 - зростання рівня TNF- α при ожирінні I ст. до $23,2 \pm 4,65$ пг/мл та при ожирінні II ст. до $4,34 \pm 5,45$ пг/мл, порівняно з ГП без ожиріння – $19,35 \pm 5,65$ пг/мл при слідах в контролі, та IL-1 α – у 3,2 рази та 3,3 рази відповідно ($p < 0,05$); профілю Th2 – підвищення вмісту IL-6 в сироватці крові відповідно 3,4 та 3,6 рази порівняно з контролем, та падінням рівня IL-10 від 4,3 рази у хворих на ГП з ожирінням I ст. до 6,4 разів при ожирінні II ст. ($p < 0,05$).

Виявлені зміни експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині хворих на ГП, які прямо корелюють зі ступенем ожиріння: виявлено падіння активності LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 (α -дефензинів) при I ст. на 32,7% та 19,7% відповідно, при II ст. – на 43,9%, та 35,9%, а при ГП без ожиріння падіння активності на 17,3% та 16,0% порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Виявлені системні зміни різних ланок метаболізму у хворих на ГП із коморбідним ожирінням супроводжуються розвитком ендогенної інтоксикації з її високим рівнем, який прямо сильно ($r = 0,92$) корелює зі ступенем ожиріння та сягає 333,6 опт.од та 356,4 опт.од. при контролі 255,6 опт.од та 301,1 опт.од при ГП без ожиріння ($p \leq 0,05$).

5. Розроблено патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямований на зменшення інтенсивності клінічних та системних біохімічних проявів ГП поч. – I ст., асоційованого з ожирінням I-II ступенів, та їх тривалу стабілізацію. Він передбачав як систему профілактичних заходів: мотивацію хворого до індивідуальної підтримки та контролю соматичного та стоматологічного здоров'я, раціональної гігієни порожнини рота, так і додаткове застосування, впродовж 1 місяця, лікувального комплексу препаратів антиоксидантої, мембраностабілізуючої, детоксикаційної дії квертин + кораргін + ресверазин (ентерально) за визначеною нами схемою.

6. Аналіз клінічних показників стану пародонта у моніторингу після проведеного комплексного лікування засвідчив стабілізацію патологічного процесу у пародонті в групах, де використовували комплекс препаратів квертин+кораргін+ ресверазин, 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 змін кістковій складовій пародонтального комплексу. Покращення клініко-індикативних показників стану пародонта підтверджено зменшенням запалення, за РМА, на 51,5% при ожирінні I ст. та на 35,6% при ожирінні II ст. на тлі покращення стану гігієни, за ОНІ-S, на 20,2% та 26,0% відповідно, за АРІ, - на 51,1% та 48,9% відповідно.

Встановлено закономірність нормалізації клінічного статусу пацієнтів з позитивною динамікою концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів: зниження рівня МДА у плазмі крові на 42,9% при ожирінні I ст. та на 22,5% при ожирінні II ст. до показників до лікування ($p \leq 0,05$), в групі порівняння ефективності лікування за стандартною схемою лікування показники статистично не достовірні; зниження активності глутатіонзв'язаних ферментів – ГТ на 18,4% при ожирінні I ст. та на 25,1% при ожирінні II ст. відповідно, підвищення активності СОД на 68,7% та 70,3% відповідно, зменшенням напруженості нітрозитивного стресу із падінням вмісту метаболітів NO на 33,4% та 42,7% відповідно, нівелювання показників ендотеліальної дисфункції за зменшенням рівня ET-1 на 17,8% та 27,2% відповідно на тлі помірного падіння рівня ендогенної інтоксикації за вмістом СМП у ротовій рідині на 10,6% при ожирінні I ст. та 16,3% при ожирінні II ст. Переконливим підтвердженням ефективності запропонованого лікування вважаємо підвищення рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині хворих на ГП, асоційованого з ожирінням, - LL-37 (кателіцидинів) на 27,3% та 43,5% відповідно, та HNP 1–3 (α – дефензинів) – на 18,7% та 44,9% відповідно у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Статистично значуще відновлення до вихідного рівня, до початку лікування, біохімічних 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 ожирінням I та II ступенів, із призначенням підтримуючого курсу лікування, додатково до стандартного протоколу стоматологічного забезпечення хворого на ГП, у вигляді застосування впродовж 1 місяця комплексу препаратів: квертин, кораргін, ресверазин кожні три місяці спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До схеми комплексного лікування генералізованого пародонтиту поч. – I ст. у осіб молодого віку (19-35 років) з ожирінням I та II ступенів додатково ввести застосування комплексу препаратів: квертин по 1 жувальній таблетці 3 рази на добу, кораргін по 1 капсулі 2 рази на добу, ресверазин по 1 капс. 2 рази на добу, курс лікування – 1 місяць , 4 рази на рік.

2. Лікарю-стоматологу – терапевту, пародонтологу: при аналізі даних анамнезу хворих на генералізований пародонтит необхідно визначити вірогідну схильність до ожиріння, в разі його наявності (за Міжнародною класифікацією ожиріння за ІМТ, ВООЗ, 2004) 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-ендокринологу: з метою профілактики ускладнень стану соматичного здоров'я пацієнтів молодого віку з ожирінням I та II ступенів рекомендувати обстеження у лікаря-стоматолога з метою ранньої діагностики генералізованого пародонтиту та своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

4. Для уточнення інтенсивності метаболічних змін у осіб молодого віку із ГП поч. - I ст. та коморбідним ожирінням та корекції патогенетичного лікування, за матеріально-технічної можливості лікувально-профілактичного закладу, з урахуванням соціально-економічного стану пацієнта, проводити моніторинг жирнокислотного спектру ротової рідини як метод ранньої діагностики ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням (Патент на корисну модель № 143588, Україна, МПК G01N33/487 (2006.01) B01D 15/08 (2006.01) Заявл. 12.12.2019; опубл. 10.08.2020, бюл. № 15.

<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=270403>

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *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.
2. *Антоненко М.Ю.*, Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням/ М.Ю. Антоненко, Д.Д. Майбородіна, Т.С. Брюзгіна, Ю.І. Комісаренко // Патент на корисну модель № 143588, Україна, МПК G01N33/487 (2006.01) B01D 15/08 (2006.01) Заявл. 12.12.2019; опубл. 10.08.2020, бюл. № 15. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=270403>
3. *Бабак О.Я.* Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применение // Здоров'я України. Тем. номер «Гастроентерол. Гепатол. Колопроктол».— 2015.— №(1).— С. 1—3.
4. *Белоклицкая Г. Ф.* Возможности антиоксидантной коррекции перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта разной тяжести / Г. Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. – 2000. – № 1. – С. 38–41.
5. *Белоклицкая Г. Ф.* Особенности метаболизма оксида азота при использовании на этапе этиотропного лечения больных генерализованным пародонтитом (фаза 1) гигиенического комплекса "COLGATE" / Г. Ф. Белоклицкая, О. В. Ашаренкова, О. О. Протункевич, Э. М. Павленко [та ін.] // Современная стоматология. – 2012. – № 2. – С. 35–39.
6. *Бондарчук І.В., Джуряк В. С., Сидорчук Л. П. та ін.* Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктів // Клін. та експерим. патол.— 2017.— Т. 16, 1 (59).— С. 33—38.
7. *Борисенко А.В.*,Порушення білкового обміну в тканинах пародонта при патології та їх корекція у комплексному лікуванні: Автореф. дис. ... д.мед.н., НМУ імені О.О.Богомольця, К.: 1992 - .43 с.

8. *Борисенко А. В.* Заболевания пародонта: учебное пособие / А. В. Борисенко. – Киев: ВСИ «Медицина», 2013. – 456 с.
9. *Брагина Е. Е.* Филагрин и кератины в формировании защитного барьера. Обзор / Е. Е. Брагина // Пластическая хирургия и косметология. — 2011. — № 4. – С. 1-8.
10. *Будихина А.С.*, Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунология, аллергология, инфектология, 2008. - №2. – С. 31-40
11. *Воловик І.А.*, Корекція гіпоксії в комплексному лікуванні захворювань пародонта / Автореф. Дис...к.мед.н., НМУ імені О.О.Богомольця, К.: 21.с.
12. *Волосовець Т.М.* Запальні ураження тканин пародонта, асоційовані з персистуючою герпесвірусною інфекцією, та шляхи оптимізації їх профілактики, патогенетичної терапії та реабілітації [Текст] : автореф. дис. на здоб. наук. ступ. д.м.н.:спец.14.01.22"Стоматологія" / Тетяна Миколаївна Волосовець ; МОЗУ, НМА післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2013. – 40с.
13. *Волосовець Т.М.*, Попередження рецидивів клінічних проявів запальних захворювань тканин пародонта, асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією в порожнині рота у хворих-вірусоносіїв / Т.М. Волосовець // Експериментальна і клінічна медицина.-2008.-№ 4.- С.43-46.
14. *Гевкалюк Н. О.* Антиоксидантно-прооксидантні відношення у крові хворих на ГРВІ дітей із проявами захворювання в порожнині рота / Н. О. Гевкалюк // Медична та клінічна хімія. – 2015. – № 4. – С.91-95.
15. *Горбачева И. А.* Окислительный стресс и его особенности у больных генерализованным пародонтитом на фоне заболеваний внутренних органов / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. – 2002. – №4. – С. 3–6.
16. *Горошко О.М.* Нефропротекторні властивості препаратів кверцетину (корвітин та ліпофлавіон) на моделі гентаміцинової нефропатії / О.М. Горошко, І.І. Заморський, О.В. Геруш // Клін. та експеримент. патол.- 2009.- Т.VIII, №3 (29).- С.19-22.
17. *Горошко О.М.* Продовження тривалості життя та профілактика

морфологічних змін нирок при моделюванні гострої ниркової недостатності за допомогою препаратів кверцетину / О.М. Горошко, І.І. Заморський, О.В. Геруш // Бук. мед. вісник.- 2009.- Том13, №4.- С.80-84.

18. *Григ Н.І.*, Сорбційна терапія у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / Н. І. Григ // Вісник проблем біології і медицини. - 2015. - Вип. 2(4). - С. 300-305.

19. *Гриневич В.Б.*, Абдоминальное ожирение: клинико-социальные аспекты проблемы / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 28-32.

20. *Грицай Н.М.*, Вплив препарату „Кораргін” на перебіг дисциркуляторної енцефалопатії / Н.М. Грицай, І.О. Міхньов, А.М. Кривчун [та ін.] // Укр. вісник психоневрол.- 2007.- Т.15, №3 (52).- С.11-13.

21. *Данилевский НФ.*, Систематика болезней пародонта. / Н.Ф.Данилевский // Вестн. стоматологии. 1994;(1):17-21.

22. *Денісова М.Т.*, Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Денісова Мілюся Тімурівна; Держ. установа "Ін-т стоматології та щелеп.-лиц. хірургії Нац. акад. мед. наук України". - Одеса, 2019. - 20с.

23. *Елисютина О.Г.*, Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / О.Г. Елисютина, Е.С.Феденко, М.Н. Болдырева, Г.О. Гудима // Российский аллергологический журнал, 2015. - №1 – С.3-15.

24. *Жлоба А. А.* Активные формы кислорода при сосудистой патологии / А. А. Жлоба // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 59–67.

25. *Зайков С.В.*, Нарушения микробиоценоза полости рта и пробиотики / С.В.Зайков // Дельта Дайджест. – 2013. –№1. – С. 1-3.

26. *Захарова С.М.*, Особливості перебігу та лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет / Автореф дис.. к.м.н., НМУ імені О.О.Богомольця. – К.: 1995. – 21.с.

27. *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.
28. *Зозуля Ю. А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. — М.: Знание, 2005. — 485 с.
29. *Искаков А. Ж.* Оценка риска для здоровья населения факторов окружающей среды / А. Ж. Искаков, В. М. Боев, Б. В. Засорин // Гигиена и санитария — 2009. — № 1. — С. 4—9.
30. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом / Е.Н.Волкова, С.Г.Морозов, М.В.Тарасова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 2014. — №2. — С. 26-30.
31. *Казмирчук В.Е.* Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями: учебник / В.Е.Казмирчук, Л.В.Ковальчук, Д.В.Мальцев. — К.: ВСИ «Медицина», 2012. — 520 с.
32. *Канканян А.П., Акопов С.Э.* Стимуляция синтеза оксида азота как возможная протективная функция слюны и ее нарушения при заболеваниях пародонта // Стоматология. — 1996. — № 3. — С. 19—21.
33. *Колеснікова О. В., Дубров К.Ю., Крахмалова Е. О.* Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому // Укр. тер. журн.— 2010.— №(3).— С. 81—86.
34. *Колесова Н. А.* Особенности морфогенеза воспаления при болезнях пародонта / Н. А. Колесова, А. М. Политун // Респ. межвед. сборник.— К.: Здоров'я — 1989. — Вып. 24 — С. 23—27.
35. *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.

36. *Кривенко Л.С.*, Взаємозв'язок стану прооксидантно-антиоксидантного балансу ротової рідини і хронічного гінгівіту в дітей на тлі atopічних хвороб // Український стоматологічний альманах. 2017. № 2. – С.57-58.
37. *Кузенко Е. В.* Патогенез повреждения ДНК клеток пародонта при пародонтитах / Е. В. Кузенко, А. Н. Романюк, А. М. Политун, Р. А. Москаленко // Georgian med news. – 2013. – Vol. 217, № 4. – P. 57–61.
38. *Кулакова Е.В.*, Значение антимикробных пептидов в формировании патологии полости рта у детей с atopическим дерматитом: Автореф. дис. к. мед. н., М.: 2014. – 30с.
39. *Кулакова, Е.В.* Концентрация кателицидина слюны у детей с atopическим дерматитом / Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Сборник трудов VIII научно – практической конференции «Актуальные вопросы детской стоматологии и ортодонтии». - 2012.– С. 40 – 42.
40. *Кулакова, Е.В.* Эндогенные антимикробные пептиды – факторы неспецифической защиты организма [Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Российский стоматологический журнал. - 2012. –№ 6. – С.42-45.
41. *Курченко А. І.* Дослідження рівня ІЛ-16 крові у хворих на ІgЕ-залежну та ІgЕ-незалежну форми atopічного дерматиту при гострому та хронічному перебігу захворювання / А. І. Курченко // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1(46). - С. 15-17
42. *Курченко А. І.*, Експресія СІА-антигену мононуклеарними клітинами у хворих на хронічні форми atopічного дерматиту / А. І. Курченко // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2013. - № 1. - С. 116-119.
43. *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.
44. *Курченко, А.І.* Атопічний дерматит: характеристика змін системного та локального імунітету [Текст] : дис... д-ра мед. наук: 14.03.08 / Курченко Андрій

Ігорович ; Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2007. - 321 арк.: іл. - арк. 285-321

45. *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.

46. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации / Корюкина И.П. и соавт. – Пермь, - 2005.

47. *Мазур І.П.*, Проведення комплексного лікування пацієнтів з генералізованим пародонтитом на фоні метаболічного синдрому./ І.П. Мазур, З.В. Гостева // Вісник проблем біології та медицини. 2015.- Вип.2.Том.2. С.170-173.

48. *Майбородіна Д.Д.*, Аналіз показників оксидантно-прооксидантного гомеостазу у хворих на генералізовані захворювання пародонта на тлі ожиріння // Science and education: problems prospects and innovations Abstracts of III International scientific and practical conference. December 2-4, 2020. Kyoto 2020, p. 423.

49. *Майбородіна Д.Д.*, Оцінка якості життя у осіб молодого віку з ожирінням з урахуванням факторів ризику генералізованих уражень пародонта // XIII Конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» (онлайн) 21-22 травня 2020 року, с. 21

50. *Майбородіна Д.Д.*, Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-3-32>

51. *Майбородіна Д.Д.*, Структура захворювань тканин пародонта у осіб молодого віку з морбідним ожирінням / Д.Д.Майбородіна, М.Ю.Антоненко // Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції / За загальною редакцією проф. Пилипенка С. В. — Полтава: Астроя, 2018.- С.60-61.

52. *Макеев В.Ф.*, Мінеральна щільність кісткової тканини альвеолярних відростків у дітей у віковому аспекті /, А.-С.А. Крупник // Український стоматологічний альманах. 2016. № 4. – С.81-86.
53. *Малахова М.Я.* Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации / Под ред. А.И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. – СПб., 1999. – Т. 2. – С. 618-647
54. *Марков И.С.* Сравнительный анализ современных методов лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР) TORCH-инфекций / И.С. Марков, Е.И. Маркова // Лабораторная диагностика. - 1999. - № 3. - С. 43-47.
55. *Марусанов В.Е.* Характеристика стадий эндогенной интоксикации / В.Е. Марусанов, В.А. Михайлович, И.А. Деманчская // Эффер.терапия.- 1995.
56. *Мельничук Г.М.* Сучасні підходи до лікування і вибору медикаментозної терапії при хворобах пародонту / Г.М. Мельничук // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 1. – С. 8–12.
57. *Минцер О.П.* Методы обработки медицинской информации. Учебное пособие / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. – Киев: Вища школа, 1991. – 272 с.
58. *Назарян Р. С.* Биохимические маркеры микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта у пациентов с синдромом задержки внутриутробного развития в анамнезе / Р. С. Назарян, О. В. Гармаш, А. Л. Загайко, Т. Г. Хмыз // Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 1. – С. 26–28.
59. *Назарян Р. С.* Нарушение микроциркуляции тканей пародонта при использовании несъемной ортодонтической техники / Р. С. Назарян, А. С. Огурцов, В. В. Гаргин // Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 12, № 4 (40) – С. 146–148.
60. *Никонов А. Ю.* Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов с несъемными металлическими ортопедическими конструкциями при использовании парафармацевтика «Вин Вита» / А. Ю. Никонов, М. А. Сергиенко // Вісник проблем біології та медицини. – 2016. – Вип. 2, Том I (128). – С. 236–240.

61. *Новиков Д.К.* Иммуноterapia, иммунокоррекция и иммуномодуляция / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. - №3. – С.7-12.
62. *Обухова О.О.* Сравнение эффективности различных схем иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных заболеваниях/ О.О.Обухова, А.П. Шванюк, О.М. Горбенко // Иммунология. – 2004. - №1. – С.44-46.
63. *Оганов Р.Г.*, Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков., И.Г. Бакулин. та ін. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1); 5-66
64. Ожирение и нарушения липидного обмена. Эндокринология по Вильямсу / Г.М. Кроненберг, Ш. Меллмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен – Перевод с английского под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. РАМН, Г.А. Мельниченко. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
65. *Орехова Л.Ю.* Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного парадонтита и язвенной болезни желудка / Л.Ю. Орехова // Стоматология.- 2006.- № 6.- с. 22-24
66. *Ошурко А. П.*, Динаміка щільності кісткової тканини верхньої щелепи людини у пренатальному онтогенезі визначена методом комп'ютерної томографії / А. П. Ошурко, І. Ю. Олійник// Вісник проблем біології і медицини – 2019 – Вип. 1, том 2 (149). – С. 300-305.
67. *Передерий В.Г.* Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков.- К.: Здоров'я, 1995. - 221с.
68. *Пинегин БВ*, Роль антимикробного пептида LL – 37 в развитии аутоиммунного процесса при псориазе / БВ Пинегин, ВБ. Пинегин // Иммунология, аллергология, инфектология. 2013; № 1: 6-12.
69. Посібник з лабораторної імунології / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик, Г. Б. Лебедь, В. М. Акімова. – Львів, 2008. – 266 с.
70. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA) / О. Ю. Реброва. – М: МедиаСфера, 2003.– 312 с.

71. *Риггс Б. Л.* Остеопороз (этиология, диагностика, лечение) // Б. Л. Риггс, Л. Дж. Мелтон. – СПб: ЗАО Изд. «БИНОМ», Невский діалект, 2000. – 560 с.
72. *Рожинская Л. Я.* Системный остеопороз: практ. руководство для врачей / Л. Я. Рожинская, 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.
73. *Савицкий И. В.* Биологическая химия / И. В. Савицкий. – Киев: Вища школа. Головное издательство, 1982. – 472 с.
74. *Самойленко А.В.* Погляд на сутність генералізованого пародонтиту / А.В. Самойленко, І.С. Машенко // Вісник стоматології. – 2001. – №5. – С. 205–206.
75. *Самойленко А. В.* Сучасні аспекти етіології, патогенезу та лікування різних клінічних варіантів генералізованого пародонтиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д.мед.н.: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / А. В. Самойленко // Ін-т стоматології АМН України. – О. – 2003. – 34 с.
76. *Самойленко А.В.,* Сучасні методи діагностики неспецифічного захисту тканин пародонта в жителів промислового регіону / А.В. Самойленко, С.В. Павлов, І.В. Возна // Український стоматологічний альманах. 2020. № 2. – 18-22.
77. *Свінцицький А.С.,* Козак Н.П., Барабанчик О.В., Микичак М.З. Гіперурикемія та її роль у розвитку метаболічного синдрому // Практикуючий лікар.— 2013.— №3 (спецвип.).— С. 83—85.
78. *Сергиенко В. И.* Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР–МЕД, 2001. – 256 с.
79. *Симбирцев А.С.* Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. - №1. – С.8-11.
80. *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.
81. *Смирнова Г.И.* Атопический дерматит и инфекции кожи у детей / Г.И. Смирнова// Российский педиатрический журнал, 2014. – №2. - С.49-56.

82. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс, 2001. – 128 с.
83. *Субачова Т.* Свободнорадикальные механизмы формирования митохондриальной дисфункции при ишемии головного мозга // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, ЗДМУ, 2015 р. – Запоріжжя – С. 39.
84. Терапевтическая стоматология: учебник в 3 ч. / Под ред. Г. М. Барера, Ч. 2. – Болезни пародонта. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 224 с.
85. *Терёшин К.Я.*, Коррекция психоэмоционального и кожного статуса больных некоторыми хроническими дерматозами / К.Я. Терёшин, Н.П. Панюшкина, А.Л. Толоконникова, С.Ф. Воропаев // Дальневосточный медицинский журнал, 2015, №2. – С.56-58.
86. *Трубка Ю.*, Оцінка впливу генетичних предикторів на ризик розвитку хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей та формування його фенотипових особливостей / І.О.Трубка, ЗІ Россоха, СП Кир'яченко, НО Савичук, НГ. Горovenko // Укр. мед. часопис. 2018;(3 Т 2):27-30.
87. *Фадеев Г.Д.*, Просоленко К.А., Колесникова Е.В. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерол.— 2008.— №2.— С. 4—10.
88. *Харченко Н.В.*, Анохіна Г.А., Чекман С.І. та ін. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерол.— 2013.— №457.
89. *Цушко І. О.* Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла/Автореф дис. ... к.м.н., ОНМУ. - І. О. Цушко. – 2017, 21с.
90. *Черкасова О.В.*, Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Черкасова Олена Вікторівна ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. - К., 2013. - 20 с.

91. Чумакова Г.А., Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко, А.В. Отт // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 63-71.
92. Чумакова Ю. Г. Влияние системной антибиотикотерапии на состояние тканей пародонта при лечении больных генерализованным пародонтитом / Ю. Г. Чумакова, В. В. Перекрест // Вісник стоматології. – 2004. – № 4. – С. 36–39.
93. Шварц В., Жировая ткань как эндокринный орган /В. Шварц // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 1. С. 38–44.
94. Шматко В.І. Вміст захисних білків і регуляторних пептидів в ротоглоточному секреті хворих та хронічний пародонтит при наявності супутніх захворюваннях / В.І. Шматко, О.Ф. Мельников // Вісник стоматології. - 2005. - № 2 (Спец.вип.). - С. 115-117.
95. Щербань Н. Г. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов [и др.] – Харьков: «Раритеты Украины», 2012. – 120 с.
96. Эндогенные антимикробные пептиды и белки [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/35_AMP.pdf : 368-36
97. Эпидемиология, этиология и профилактика болезней пародонта // Доклад научной группы ВОЗ. – ВОЗ, Женева. – 2014. – 66 с.
98. Ярова С. П. Ефективність методу диференційної корекції перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / С. П. Ярова, Т. С. Осипенкова // Вісник стоматології. – 2001. – № 1. – С. 28–31.
99. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. / Esparza-Gordillo J., Weidinger S., Fülster-Holst R et al. // Nat. Genet. 2009; 41: 596–601.
100. Agarwal SK, Stress effects on immunity and its application to clinical immunology / SK Agarwal, GD Marshall. Clin and Exp Allergy, (2001). - 31: 25-31.
101. Akiba.H., Skin inflammation during contact hypersensitivity is mediated by early recruitment of CD8+ T, cytotoxic 1 cells inducing keratinocyte apoptosis / H.Akiba., J.Kehren., M.T.Ducluzeau., M.Krasteva., F.Horand., D.Kaiserlian., F.Kaneko. and J.F.Nicolas.//. J. Immunol. 168, -2002. - 3079-3087.

102. *Alberti KGMM*, The metabolic syndrome - A new worldwide definition. / *Alberti KGMM*, Zimmet P, Shaw J // *Lancet*. 2005; 366(9491):1059–62. PMID:16182882. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67402-8
103. *Al-Zahrani MS*, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle aged and older adults. / *MS Al-Zahrani*, *NF Bissada*, *EA. Borawski* // *J Periodontol*. 2003;74:610 – 5.
104. *Amirkhizi F*, *Siassi F*, *Minaie S*, *Djalali M*, *Rahimi A*, *Chamari M*. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. *ARYA Atheroscler J*. 2007;2:189–92.
105. *Antonenko M.*, Study indicators of lipid metabolism in patients with generalized periodontitis with obesity background / *M. Antonenko*, *D. Maiborodina* // *Sciences of Europe Praha, Czech Republic VOL 2, No 50(2020)*, p. 45-47. ISSN 3162-2364 <https://issuu.com/sciencesofeurope/docs/vol-2-no-50-2020>
106. *Antonenko M.Yu*, Clinical and nosological structure of generalized periodontal tissue diseases in patients with disorders of eating behavior / *M.Yu. Antonenko*, *L.L Reshetnyk*, *DD Maiborodina* // *Proceedings of the International Conference of European Academy of Science October 30-31, 2018, Bonn, Germany*, p.29.
107. *Antonenko M.Yu.*, Metabolism of carbohydrates in patients with generalized periodontitis with obesity background / *M. Antonenko*, *D. Maiborodina* // *The Scientific Heritage No 44 (2020) P.2: 42-43*. <http://www.scientific-heritage.com/wp-content/uploads/2020/09/VOL-2-No-44-44-2020.pdf>
108. *Antonenko M.Yu.*, Structure of periodontal diseases in young people with morbid obesity / *M.Yu. Antonenko*, *DD Maiborodina* // *Proceedings of the Fourth International Conference of European Academy of Science January 20-30, 2019, Bonn, Germany*, p.29.
109. *Antonenko M.Yu.*, The state of oral hygiene as a risk factor for oral lichen planus: the immuno-genetic aspect / *M.Yu. Antonenko*, *A.M. Paryi*, *N.A. Zelinskaya*, *O.A. Znachkova*, *D. Maiborodina* // *The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal*. 3, 2017: 67-71., ISSN: 9091-1792 eISSN: 9091-175X.

110. *Antonenko MYu*, Value of energy routes in periodontal tissues of young people in the development of chronic inflammation. // MYu Antonenko, VO Revych // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 2016, 5: 106–110
111. *Axel Jenzsch I*, Nutritional intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and microbiological variables during 12 months / Axel Jenzsch I, Sigrun Eick, Fausi Rassoul, Regina Purschwitz, Holger Jentsch, // Clinical Trial Br J Nutr. 2009 Mar;101(6):879-85. doi: 10.1017/S0007114508047776. Epub 2008 Aug 20.
112. *Ballardini, N.* Enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 in lesional skin of adults with atopic eczema / N. Ballardini, C. Johansson, G. Lilja // British Journal of Dermatology. - 2009. - №. 161. - P. 40–47.
113. *Barlow, P.G.* The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system [G. Barlow, Li Y., T.S. Wilkinson // J Leukocyte Biol. - 2006. - №. 80. - P. 509–520.
114. *Bhala N., Angulo P., van der Poorten D. et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis. An international collaborative study // Hepatol. 2012.— Vol. 54(4).— P. 1208—1216.
115. *Bluher, M.* From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century / M. Bluher, C.S. Mantzoros // Metabolism. – 2015. – Vol. 64, N 1. – P. 131-145.
116. *Boden G.*, Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver / G. Boden // Curr. Diab. Rep. 2006. Vol. 6. P. 177– 181
117. *Bouzari, N.* Defense of the skin with LL-37 / N. Bouzari, N. Kim, R.S. Kirsner // J Invest Dermatol. - 2009. - № 129. - P. 814
118. *Braet C.* Psychological profile to become and to stay obese. International Journal of Obesity. 2005, 29: 19–23
119. *Carlos Alberto Zúñiga Curz*, Effect of the management of class I obesity with metformin on metalloproteinase activity in patients with chronic periodontitis / Carlos Alberto Zúñiga Curz, Claudia C Calzada Mendoza, Iris Danae Miranda

Mondragón , Alfonso Bustamante Bacame , Javier Portilla Robertson // *Nutr Hosp*. 2019 Oct 17;36(5):1095-1100. doi: 10.20960/nh.02602.

120. *Chrysohoou C*, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17(8): 590 – 7. PMID:16901682.DOI:10.1016/j.numecd.2006.05.007

121. *Corstorphine E*, Waller G, Lawson R et al. Trauma and multi-impulsivity in the eating disorders. *Eating Behaviors*. 2007, 8: 23–30

122. *Costanzo PR*, Musante GJ, Friedman K, Kern L, Tomlinson K. The gender specificity of emotional, situational, and behavioral indicators of binge eating in a disordered eating population. *Int. J. Eat Disord*. 1999, 26 (22): 205–210

123. *Cristancho AG*, Lazar MA. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev MolCellBiol*. 2011;12(11):722–34. PMID:21952300. DOI:10.1038/nrm3198

124. *Curti MLR*,. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: Implications for a nutrigenetic approach. / *Curti MLR*, Borges P, Rogero MC, Ferreira SR. // *J Obes*. 2011; 2011: 1–30. PMID: 21773006. PMCID: PMC3136190. DOI:10.1155/2011/497401

125. *Deng Y*, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1212:E1–E19. PMID:21276002. PMCID: PMC3075414. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x

126. *El-Shinnawi*, Actions of Adjunctive Nutritional Antioxidants in Periodontitis and Prevalent Systemic Inflammatory Diseases., / *El-Shinnawi*, M Soory // *Review Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):261-76. doi: 10.2174/1871530315666150429125041.

127. *Emelyanova NYu*, Emelyanov DV. Analiz stomatologicheskogo statusa u bolnykh s izbytochnoy massoy tela: mezhdistsiplinarnyy podhod. *Ukrayinskiy terapevtichnyy zhurnal*. 2011 3: 79–81 [in Russian]

128. Expression and activity of {beta}-defensins and LL-37 in the developing human lung / T. D. Starner, B. Agerberth, G.H. Gudmundsson et al // *Journal of Immunology*. – 2005. – №174 (3). - P. 1608 - 1615.
129. Expression of Cathelicidin in Human Salivary Glands / Woo Jeong-Su, Ji Yong Jeong, You Jin Hwang et al // *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. - 2003. - №126. –P. 211-214].
130. *Eypasch E*. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg*. 1995, Feb. 82 (2): 216–22
131. *Fernández-Sánchez A*, Inflammation,oxidativestress,andobesity. /*Fernández-Sánchez A*, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, etal // *IntJMolSci*.2011;12(5):3117–32.PMID:21686173.PMCID:PMC3116179.DOI: 10.3390/ijms12053117
132. *Feuerer M.*, Herrero L., Cipolletta D., Naaz A. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters /M. Feuerer, L. Herrero, D. Cipolletta, A. Naaz et al. // *Nat. Med*. 2009. Vol. 15, N 8. P. 930–939.
- 133.*Fonseca-Alaniz MH*, *Takada J*, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to prac-tice.*JPediatr*. 2007;83(5Suppl): 192–203.PMID:17989837.DOI:10.2223/JPED.1709
134. *Ford ES*, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: Findings fromthe Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*. 2003; 52(9): 2346–52. PMID: 12941775. doi:10.2337/diabetes.52.9.2346
135. *Friedman KK*, Reichmann SK, Coslanzo PR, Musantc GJ. Body image partially mediates the relationship between obesity and psychological distress. *Obes. Res*. 2002, 10 (10): 33–41
136. *Fujita K*, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceralfataccumulationandthemetabolicsyndrome.*Circulation*.2006;70(11):1437–42.PMID:17062967.doi:10.1253/circj.70.1437
137. *FurukawaS*,*FujitaT*,*ShimabukuroM*,*IwakiM*,*YamadaY*,*NakajimaY*,etal.Incre

- asedoxidativestressinobesityanditsimpactonmetabolicsyndrome.*JClinInvestig.*2004; 114(12):1752–61.PMID:15599400.PMCID:PMC535065.DOI:10.1172/JCI21625
138. Ganz, T. Antimicrobial polypeptides / Tomas Ganz // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. - №75. – P. 34-38.
139. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008; 94(2):206–18. PMID:18037457. DOI:10.1016/j.physbeh.2007.10.010
140. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: A unifying hypothesis. *J Nutr Biochem.* 2008; 19(8): 491–504. PMID: 17855068. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.06.011
141. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes / A Gummesson, E Nyman, M Knutsson, M. Karpefors // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19, N 9. P. 1295–1305
142. Hata, T.R. Antimicrobial Peptides, Skin Infections and Atopic Dermatitis / T.R. Hata., R.L. Gallo // *Semin Cutan Med Surg.* - 2008. - № 27. - P. 144– 150.
143. Henzler Wildman, K.A. Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptide, LL-37 / K.A. Henzler Wildman, D.K. Lee, A. Ramamoorthy // *Biochemistry.* - 2003. - № 42. - P. 6545–6558.
144. Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20(1):72–7. PMID:19747805. DOI:10.1016/j.numecd.2009.06.002
145. Huffman DM, Barzilai N. Role of visceral adipose tissue in aging. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790(10): 1117–23. PMID:19364483. PMCID: PMC2779572. DOI:10.1016/j.bbagen.2009.01.008
146. Havard, J. Peptide Antimicrobial Agents / Havard Jensen, Pamela Hamill // *Clinical Microbiology Reviews.* - 2006. - № 7. - P. 491–511.
147. Ioffe OYu, Cyura YuP, Stecenko OP, Tarasyuk TV. Mozhlyvosti dooperacijnoyi pidgotovky chvorych na morbidne ozhyrinnya do vykonannya

radykalnych operatyvnykh vtruchan. *Chirurgiya Ukrayiny*. 2014, 2: 38–41 [in Ukrainian]

148. *Johansson, J.* Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37 / *J. Johansson, G.H. Gudmundsson, M.E. Rottenberg* // *J Biol Chem*. - 1998. - № 273. - P. 3718–3724

149. *Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA.* Adipose tissue: A regulator of inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:547–66.PMID: 16311216.DOI:10.1016/j.beem.2005.07.009

150. *Kendall A.C.*, Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. / *Kendall A.C., Nicolaou A.* // *Prog. Lipid Res.* 2013; 52 (1): 141–64.

151.*Khan N, Naz L, Yasmeen G.* Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci.* 2006; 19(1): 62–9.PMID: 16632456

152. *Kolotkin RL, Meter K, Williams GR.* Quality of life and obesity. *Obes. Rev.* 2001, 2 (4): 219–229

153.*Krzystek-Korpaczka M, Patryn E, Hotowy K, Czapinska E, Majda J, Kustrzeba-Wojcicka I, et al.* Paraoxonase (PON)-1activity in overweight and obese children and adolescents: Association with obesity-related inflammation and oxidativestress.*AdvClinExpMed.* 2013;22:229–36.DOI:10.1515/rrlm-2015-0038

154. *Kurokaw J., Nagano H., Ohara O., Kubota N. et al.* Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue / *J.Kurokaw, H. Nagano, O. Ohara, N. Kubota et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, N 29. P. 12072–12077

155.*Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al.* Obesity-related hypertension: Pathogenesis,cardiovascular risk, and treatment: A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension.*JClinHypertens.*2013;15(1):14–33.PMID:23282121.DOI:10.1111/jch.12049

156. *Lean M.E.J.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391. P. 541–551

157. *Maiborodina D.*, Adipocytokines leptin and adiponectin as predictors of generalized periodontitis associated with obesity / *D. Maiborodina, M. Antonenko, Y.*

Komisarenko, V. Stolyar // Georgian Medical News No 3 (312) 2021: 42-46. PMID: 33964824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964824/>

158. *Maiborodina D.*, Alternative changes of lipides of blood and saliva in patients with generalized periodontitis with obesity background // Sciences of Europe № 47, (2020): 50-52.

159. *Maiborodina DD.*, Evaluation of quality of life in young people with morbid obesity with eating disorders / D.D. Maiborodina, T.V. Tarasiuk, N.V. Velyka, M.Yu. Antonenko // Знание: Serenity-Group (Харьков): 5-1 (69) – 2019: 65-71. eLIBRARY ID:38222864

160. *Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ, et al.* Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 358375. PMID: 25202436. PMCID: PMC4151547. DOI:10.1155/2014/358375

161. *Mathews M.*, Production of b-Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands / Michael Mathews, Hong PengJia, Janet M. Guthmiller et al // Infection and Immunity. – 1999 - №6 – P.2740-2745.

162. *Mathis D.* Immunological goings-on in visceral adipose tissue / D. Mathis // Cell. Metab. 2013. Vol. 17, N 6. P. 851–859.

163. *Maury E, Brichard SM.* Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(1):1–16. PMID:19682539. DOI:10.1016/j.mce.2009.07.031

164. *Martinez Mayte -Herrera .*, Dietary therapy and non-surgical periodontal treatment in obese patients with chronic periodontitis. / *Mayte Martinez-Herrera* , Sandra López-Domènech , Francisco Javier Silvestre , Javier Silvestre-Rangil , Celia Bañuls , Antonio Hernández-Mijares , Milagros Rocha // J Clin Periodontol. 2018 Dec;45(12):1448-1457. doi: 10.1111/jcpe.13030. Epub 2018 Nov 25.

165. *Mente A.,.* Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries / A. Mente, S. Yusuf, S. Islam et al. // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55, N 21. – P. 2390-2398.

166. *Michael P Rethman*, Inflammation in chronic periodontitis and significant systemic diseases./ Michael P Rethman // *J Calif Dent Assoc.* 2010 Apr;38(4):247-57.
167. *Mothe-Satney I.*, Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice / I. Mothe-Satney, C. Filloux, H. Amghar, C. et al. // *Diabetes.* 2012. Vol. 61, N 9. P. 2311–2319.
168. *Neels JG, Olefsky JM.* Inflamed fat: What starts the fire? *J Clin Investig.* 2006; 116: 33–5. PMID: 16395402. PMCID:PMC1323268.DOI: 10.1172/JCI27280
169. *Nidia Castro Dos Santos*, Omega-3 Fatty Acids and Low-Dose Aspirin in the Treatment of Periodontitis and Metabolic Syndrome: Case Report / Nidia Castro Dos Santos, Cassia Fernandes Araujo , Naira Maria Rebelatto Bechara Andere , Manuela Maria Viana Miguel , Miriam Raquel Ardigo Westphal Thomas Van Dyke , Mauro Pedrine Santamaria // *J Int Acad Periodontol.* 2020 Oct 1;22(4):223-230
170. *Olefsky JM, Glass CK.* Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 219–46. PMID:20148674. DOI:10.1146/annurev-physiol-021909-135846
171. *Ostrihoňová T.*, Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in Slovakia during the Period of 2003-2012 / T. Ostrihoňová, K. Rimárová, J. Bérešová et al. // *Cent Eur J Public Health.* – 2017. – Vol. 25, N4. – P. 313-320.
172. *Paneni F, Costantino S, Cosentino F.* Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(7):419. PMID:24781596. DOI:10.1007/s11883-014-0419-z
173. *Petersen P. E.* Equity, social determinants and public health programmes – the case of oral health / P. E. Petersen, S. Kwan // *Community Dent Oral Epidemiol.* – 2011. – Vol. 39. – P. 481–487.
174. *Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M.* Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obes.* 2006; 30(1): 141–6. PMID: 16158088. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803068
175. *Pitsavos C., Tampourlou M., Panagiotakos D.B., Skoumas Y. et al.* Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus

- among men and women from the ATTICA Study / C. Pitsavos, M. Tampourlou, D.B. Panagiotakos, Y. Skoumas et al. // *Rev. Diabet. Stud.* 2007. Vol. 4, N 2. P. 98–104.
176. *Potenza, M. V.* The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology / M.V. Potenza, J.I. Mechanick // *Nutr. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 24, – N 5. – P. 560-577.
177. Production of Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands / Michael Mathews, Hong PengJia, Janet M. Guthmiller et al // *Infection and Immunity.* – 2019 - №6 – P.2740-2745.
178. *Reilly RD*, Obesity and dentistry: A growing problem. / RD Reilly, CA Boyle, DC. Craig // *Br Dent J.* 2009;207:171–8.
179. *Rocha V.Z., Folco E.J., Sukhova G., Shimizu K.* et al. Interferon gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity / V.Z. Rocha, E.J. Folco, G. Sukhova, K. Shimizu et al // *Circ. Res.* 2008. Vol. 103. P. 467–476
180. *Rosier B. T.* Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? / B. T. Rosier, M. De Jager, E. Zaura, B. P. Krom // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2014. – Vol.4. – P. 92–97.
181. *Rowis R.* Oral Fluid – Based Biomarkers in Periodontal Disease – Part 2. Gingival Crevicular Fluid / R. Rowis, H. S. Moharib, A. Mubarak, J. Bhaskardoss, R. S. Preethanath, S. Anil // *Journal of International Oral Health.* – 2014. – № 6 (5). – P. 126–135.
182. *Ruilope L.M.,* Obesity and hypertension in Latin America: Current perspectives / L.M. Ruilope, A.C.B. Nunes Filho, W. Jr. Nadruz et al. // *Hipertens Riesgo Vasc.* – 2018. – Vol. 35, N 2. – P. 70-76.
183. *Rzheshovsky AV.* Fatal “Triad”: Lipotoxicity, oxidative stress, and phenoptosis. *Biochemistry.* 2013; 78: 991–1000. doi:10.1134/S0006297913090046
184. *Saito T,* Metabolic disorder related to obesity and periodontal disease. / T Saito, Y. Shimazaki // *Periodontol 2000.* 2007;43:254–66
185. *Schauber, J.* Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes / J. Schaubert, R.L. Gallo // *J Invest Dermatol.* - 2007. - № 127. - P. 510-512.

186. *Sengenès C, Miranville A, Lolmede K, Curat CA, Bouloumie A.* The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *J Intern Med.* 2007;262:415–21. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01853.x
187. *Sheikhi M.* Lipid peroxidation caused by oxygen radicals from *Fusobacterium*–stimulated neutrophils as a possible model for the emergence of periodontitis / M. Sheikhi, R. Bouhafs, K-J. Hammarström, C. Jarstrand // *Oral Dis.* – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 41–46.
188. *Shoelson SE, Herrero L, Naaz A.* Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2169
189. *Sieprawska-Lupa, M.* Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases / M. Sieprawska-Lupa, P. Mydel, K. Krawczyk // *Antimicrob Agents Chemother.* 2004. - № 48. - P. 4673–4679
190. *Sikaris K.* The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25(3): 165–81. PMID: 18458706. PMCID:PMC1880830
191. *Stunkard AJ.* Depression and obesity. *Biol Psychiatry.* 2003, 54: 330–337
192. *Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al.* Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2010.— N 5.— P. 2166—2171.
193. *Targher G., Pichiri I., Zoppini G. et al.* Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver // *Diabet. Med.*— 2012.— Vol. 29.— P. 220—226.
194. *Taylor G. W.* Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss a review of the literature / G. W. Taylor, M. C. Manz, W. S. Borgnakke // *Compend. Contin. Educ. Dent.* – 2004. – Vol. 25 (3). – P. 179–192.
195. *Thaman, R.G.* Metabolic syndrome: definition and pathophysiology – the discussion goes on! / R.G. Thaman, G.P. Arora // *J. Phys. Pharm. Adv.* – 2013. – Vol 3, N 3. – P. 48-56.
196. *Thomas B.* A comparative evaluation of antioxidant enzymes and selenium in the serum of periodontitis patients with diabetes mellitus type 2 / B. Thomas, A. Ramesh, S. Suresh // *Contemp. Clin. Dent.* – 2013. - №4. – P. 176–180.

197. *Tissa R.*, Antimicrobial Peptides, Skin Infections and Atopic Dermatitis/ *Tissa R. Hata, Richard L. Gallo* // NIH Public Access Author Manuscript. – 2008. - № 27(2). – P.144-150
198. *Torres D.M.*, *Harrison S.A.* Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterol.* — 2008.— Vol. 134(6).— P. 1682—1698.
199. *Van Dyke T. E.* Risk factors for periodontitis / *T. E. Van Dyke, D. Sheilesh* // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2005. – № 7. – P. 3–7.
200. *Van Strein T.* The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior. *Int J Disord.* 1986, 2: 188–204
201. *Volkova GE.* Pischevoye povedenie u pacientov s ojireniem. Ojirenje i metabolism. 2007, 2: 17–21 [in Russian]
202. *Voznesenskaya TG.* Rasstroystva pischevogo povedeniya pri ojirenii i ih korekcija. Ojirenje i metabolism. 2004, 2: 2–6 [in Ukrainian]
203. *Watt R. G.* Periodontal health through public health – the case for oral health promotion / *R. G. Watt, P. E. Petersen* // *Periodontol 2000.* – 2012. – № 60. – P. 147–155.
204. *Wheeler K, Broad RD.* Alexithymia and overeating. *Perspect. Psychiat. Care.* 1994, 30 (1): 7–10
205. WHO. Global Health Observatory Data Repository [online database]. Geneva, World Health Organization; 2013. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main>, accessed 21 May 2013).
206. WHO. World Health Statistics 2015 [Internet]. WHO website; 2015. Availablefrom: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf.
207. World Health Organization. CINDI dietary guide. [Internet]. Geneve: WHO; 2001. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/119926/E70041.pdf.
208. *Xu H.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the de-velopment of obesity-related insulin resistance. / *Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al.* // *J Clin Investig.* 2003; 112: 1821–30. PMID: 14679177.

PMCID:PMC296998.DOI:10.1172/JCI19451

209. *Yang H.*, Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance / H. Yang, Y.H. Youm, B. Vandanmagsar, A. Ravussin et al. // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, N 3. P. 1836–1845.
210. *Yang RL*, Shi YH, Hao G. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: Relation between malondialdehyde and atherogenic index. *J Clin Biochem Nutr.* 2008;43(3):154–8. PMID:19015749. PMCID:PMC2581765. DOI: 10.3164/jcbn.2008044
211. *Yasui K.*, Sumida Y., Mori Y. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease // *Metabolism.*— 2011.— Vol. 60.— P. 735—739.
212. *Ylostalo P.*, Association between body weight and periodontal infection. / P Ylostalo, L Suominen-Taipale, A Reunanen, M. Knuuttila // *J Clin Periodontol.* 2008;35:297–304.
213. *Zanetti, Margherita.* Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity / Margherita Zanetti // *Journal of Leukocyte Biology.* - № 75. - 2004. - P.39-48.
214. *Zeller MH.* Predictors of health-related quality of life in obese youth. *Obesity (Silver Spring).* 2006, 14 (1): 122–130
215. *Zhang M.* Antioxidant properties of quercetin / M. Zhang, S. G. Swarts, L. Yin et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 701, Part 10. – P. 283–289.
216. *Zhang T.* Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load / T. Zhang, O. Andrukhov, H. Haririan, M. Müller-Kern, S. Liu [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* – 2016. – Vol. 5. – P. 159–164.

Карта обстеження пародонтологічного статусу хворого на ожиріння

Дата:	ПІБ:
Вік (повних років): Стать:	
Професія:	Супутня патологія:
Стаж ожиріння _____	
Динаміка маси тіла: _____	
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: _____	
Причинний фактор виникнення захворювання чи рецидиву:	
Стрес _____ Переохолодження _____ Перегрівання _____ Інше _____ Соматичні захворювання _____ Загострення пародонтиту/гінгівіту _____	
Прийом ліків (вказати) _____ Захворювання (ГРЗ, грип, тонзиліт тощо) _____	
Захворювання ШКТ _____	
Інші _____ _____ - _____	

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
Інституту післядипломної освіти
Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця
д. мед. н. Вежновець Т.А.

«12» квітня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Раннє виявлення факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту, асоційованого з ожирінням в осіб молодого віку.
- 2. Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, Майбородіна Д.Д., 2020.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель №143588 «СПОСІБ ОЦІНКИ ЛІПІДНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ», опубл. 10.08.2020, бюл. № 15.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця.
- 5. Термін впровадження:** 2020-2021 р.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, семінарів, лекцій з лікарями-інтернами та слухачами курсів ТУ та спеціалізації, присвячених питанням діагностики, диференційної діагностики захворювань пародонта, асоційованих з ожирінням.
- 8. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа:

к.мед.н., доцент



Значкова О.А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
Стоматологічного медичного центру
Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця
д. мед. н., професор Копчак А.В.

«20» квітня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожиріння.
- 2. Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ШО НМУ імені О.О. Богомольця (Д.Д. Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко)
- 3. Джерело інформації:** Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення терапевтичної стоматології, відділення пародонтології та захворювань слизової оболонки порожнини рота.
- 5. Термін впровадження:** 2020 -2021 рр.
- 6. Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес.
- 7. Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при діагностиці, диференційній діагностиці захворювань пародонта, асоційованих з ожирінням.
- 8. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа:

к.мед.н.



Столяр В.Г.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
 Стоматологічного медичного центру
 Національного медичного
 університету імені О.О.Богомольця
 д. мед. н., професор Копчак А.В.

«4» грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Раннє виявлення факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту, асоційованого з ожирінням в осіб молодого віку.
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (Д.Д. Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко)
3. **Джерело інформації:** Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення терапевтичної стоматології, відділення пародонтології та захворювань слизової оболонки порожнини рота.
5. **Термін впровадження:** 2020 -2021 рр.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при діагностиці, диференційній діагностиці захворювань пародонта, асоційованих з ожирінням.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа:

к.мед.н.

Шемелько М.Л. Шемелько М.Л.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач стоматологічним
відділенням філії №6 КНП
«Консультативно-діагностичний
центр» Шевченківського р-ну м. Києва
Потапенко Л.М.

«18» лютого 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Раннє виявлення факторів ризику розвитку генералізованих уражень пародонта в осіб молодого віку з ожирінням.
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (Д.Д. Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко)
3. **Джерело інформації:** Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** стоматологічне відділення філії №6 КНП «Консультативно-діагностичний центр» Шевченківського р-ну м. Києва
5. **Термін впровадження:** 2020- 2021 р р.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при діагностиці, диференційній діагностиці та лікуванні генералізованих уражень пародонта в осіб молодого віку з ожирінням.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа:

Завідувач відділення

Потапенко Л.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
ТОВ «Докос медікал»
Значков К.Ю.

«18» лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням/ М.Ю. Антоненко, Д.Д. Майбородіна, Т.С. Брюзгіна, Ю.І. Комісаренко // Патент на корисну модель № 143588
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, Антоненко М.Ю., Майбородіна Д.Д., Брюзгіна Т.С., Комісаренко Ю.І., 2020.
3. **Джерело інформації:** Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням/ М.Ю. Антоненко, Д.Д. Майбородіна, Т.С. Брюзгіна, Ю.І. Комісаренко // Патент на корисну модель № 143588, Україна, МПК G01N33/487 (2006.01) B01D 15/08 (2006.01) Заявл. 12.12.2019; опубл. 10.08.2020, бюл. № 15.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення загальної практики (сімейної медицини) медичного центру «Докос медікал»
5. **Термін впровадження:** 2020- 2021 р р.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при діагностиці, диференційній діагностиці та лікуванні захворювань пародонта, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа:

Медичний директор,
к.мед.н., доцент



Значкова О.А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач стоматологічним
відділенням філії №6 КНП
«Консультативно-діагностичний
центр» Шевченківського р-ну м. Києва
Потапенко Л.М.

«18» лютого 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням.
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, Антоненко М.Ю., Майбородіна Д.Д., Брюзгіна Т.С., Комісаренко Ю.І., 2020.
3. **Джерело інформації:** Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням/ М.Ю. Антоненко, Д.Д. Майбородіна, Т.С. Брюзгіна, Ю.І. Комісаренко // Патент на корисну модель № 143588, Україна, МПК G01N33/487 (2006.01) B01D 15/08 (2006.01) Заявл. 12.12.2019; опубл. 10.08.2020, бюл. № 15.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** стоматологічне відділення філії №6 КНП «Консультативно-діагностичний центр» Шевченківського р-ну м. Києва
5. **Термін впровадження:** 2020- 2021 р р.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при діагностиці, диференційній діагностиці та лікуванні захворювань пародонта, асоційованих з ожирінням.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа:

Завідувач відділення

Потапенко Л.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
ТОВ «Докос медікал»
Значков К.Ю.

«19» квітня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (Д.Д. Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко)
3. **Джерело інформації:** Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення загальної практики (сімейної медицини) медичного центру «Докос медікал»
5. **Термін впровадження:** 2020 -2021 рр.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при визначення ризику розвитку генералізованих захворювань пародонта, асоційованих з ожирінням в осіб молодого віку.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження особа:

Медичний директор,
к.мед.н., доцент



Значкова О.А.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. *Майбородіна Д.Д.*, Оцінка якості життя у ситуаційному аналізі факторів ризику генералізованих уражень пародонта у осіб молодого віку з ожирінням / Д.Д.Майбородіна, Н.В. Велика, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія, 3(97) 2019: 32-35. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-3-32>
2. *Maiborodina D.*, Adipocytokines leptin and adiponectin as predictors of generalized periodontitis associated with obesity / D. Maiborodina, M. Antonenko, Y. Komisarenko, V. Stolyar // Georgian Medical News No 3 (312) 2021: 42-46. PMID: 33964824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964824/>
3. *Maiborodina D.*, Alternative changes of lipides of blood and saliva in patients with generalized periodontitis with obesity background // Sciences of Europe № 47, (2020): 50-52.
4. *Antonenko M.Yu.*, Metabolism of carbohydrates in patients with generalized periodontitis with obesity background / M. Antonenko, D. Maiborodina // The Scientific Heritage No 44 (2020) P.2: 42-43. <http://www.scientific-heritage.com/wp-content/uploads/2020/09/VOL-2-No-44-44-2020.pdf>
5. *Antonenko M.*, Study indicators of lipid metabolism in patients with generalized periodontitis with obesity background / M. Antonenko, D. Maiborodina // Sciences of Europe Praha, Czech Republic VOL 2, No 50(2020), p. 45-47. ISSN 3162-2364 <https://issuu.com/sciencesofeurope/docs/vol-2-no-50-2020>
6. *Antonenko M.Yu.*, The state of oral hygiene as a risk factor for oral lichen planus: the immuno-genetic aspect/ M.Yu. Antonenko, A.M. Paryi, N.A. Zelinskaya, O.A. Znachkova, D. Maiborodina // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 3, 2017: 67-71., ISSN: 9091-1792 eISSN: 9091-175X.
7. *Maiborodina DD.*, Evaluation of quality of life in young people with morbid obesity with eating disorders / D.D. Maiborodina, T.V. Tarasiuk, N.V. Velyka, M.Yu. Antonenko // Знання: Serenity-Group (Харьков): 5-1 (69) – 2019: 65-71. eLIBRARY ID:38222864

8. *Майбородіна Д.Д.*, Структура захворювань тканин пародонта у осіб молодого віку з мор бідним ожирінням / Д.Д.Майбородіна, М.Ю.Антоненко // Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції / За загальною редакцією проф. Пилипенка С. В. — Полтава: Астроя, 2018.- С.60-61.

9. *Antonenko M.Yu* ,Clinical and nosological structure of generalized periodontal tissue diseases in patients with disorders of eating behavior / M.Yu. Antonenko, L.L Reshetnyk, D.D Maiborodina // Proceedings of the International Conference of European Academy of Science October 30-31, 2018, Bonn, Germany, p.29.

10. *Antonenko M.Yu.*, Structure of periodontal diseases in young people with morbid obesity / M.Yu. Antonenko, D.D Maiborodina // Proceedings of the Fourth International Conference of European Academy of Science January 20-30, 2019, Bonn, Germany, p.29.

11. *Майбородіна Д.Д.*, Оцінка якості життя у осіб молодого віку з ожирінням з урахуванням факторів ризику генералізованих уражень пародонта // XIII КОНГРЕС З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА» (онлайн) 21-22 травня 2020 року, с. 21

12. *Майбородіна Д.Д.*, Аналіз показників оксидантно-прооксидантного гомеостазу у хворих на генералізовані захворювання пародонта на тлі ожиріння // SCIENCE AND EDUCATION: PROBLEMS PROSPECTS AND INNOVATIONS Abstracts of III International scientific and practical conference. December 2-4, 2020. Kyoto 2020, p. 423.

13. *Антоненко М.Ю.*, Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих на генералізований пародонтит із супутнім ожирінням / М.Ю.Антоненко, Д.Д.Майбородіна, Т.С. Брюзгіна, Ю.І. Комісаренко // Патент на корисну модель № 143588, Україна, МПК G01N33/487 (2006.01) B01D 15/08 (2006.01)

Заявл. 12.12.2019; опубл. 10.08.2020, бюл. №

15. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=270403>