

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОРГОЛЬ КОСТЯНТИН ОЛЕГОВИЧ

УДК: 616.314.17-008.1:616.311.2-002-053.6/.7-07-037:575.191

ДИСЕРТАЦІЯ


МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ
ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Спеціальність: 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.


_____ К.О.Горголь

Науковий керівник: Білоклицька Галина Федорівна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Горголь К.О. Молекулярно-генетичні основи діагностики захворювань пародонта в осіб молодого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – стоматологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2020.

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної задачі сучасної стоматології - створення системи діагностичних заходів щодо виявлення захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) шляхом вивчення на біохімічному і молекулярно-генетичному рівні потенційних маркерів ризику.

На підставі поглибленого вивчення ролі біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку патологічних змін в тканинах пародонта осіб молодого віку (18-25 років) було визначено 4 варіанта молекулярно-генетичних профілів із змінами в ротовій рідині вмісту оксиду азоту, інтерлейкіна-4, інтерлейкіна-1 β і фактору некрозу пухлин- α , що стало підставою для розробки нового способу прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби гінгівіту та початкових стадій пародонтиту із впровадженням нового алгоритму диспансеризації з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу.

На I етапі дослідження було проаналізовано 170754 медичні карти осіб молодого віку (18-25 років) за період 2011-2016 р.р. із визначенням середньорічної пародонтологічної захворюваності на рівні - 0,18%, тоді як в результаті проведення об'єктивного пародонтологічного обстеження 155 студентів цього ж віку захворювання пародонта були виявлені у 73,55%.

На II етапі дослідження з метою визначення особливостей клінічного перебігу захворювань пародонта в осіб молодого віку було проведено спеціалізоване пародонтологічне обстеження (індекс РМА, глибина ПК, втрата епітеліального прикріплення, кровотеча ясен, рухомість зубів, індекс

ОHI-S) 155 осіб (18 до 25 років) із розподіленням на групи: I - особи з інтактним пародонтом; II - особи з катаральним гінгівітом; III - особи з генералізованим пародонтитом початкового, I ступеня. Для визначення ролі можливих факторів ризику (стать, тютюнопаління, гіподинамія, дієтичні уподобання) у розвитку захворювань пародонта кожен обстежений заповнював розроблену анкету-опитувальник.

З метою визначення біохімічного фенотипу і дослідження молекулярно-генетичного профілю, після отримання інформованої згоди, було відібрано 80 осіб (24 чоловічої статі і 56 - жіночої), які були розподілені на групи: I (21) - інтактний пародонт; II (22) - хронічний катаральний гінгівіт; III (37) - генералізований пародонтит початкового, I ступеня. Для визначення біохімічного фенотипу в обстежених трьох груп натщесерце без стимуляції в одні і ті ж ранкові години здійснювали забір ротової рідини для визначення інтерлейкінів (IL-1 β , IL-4), ФНП- α і вмісту нітритів. Для дослідження молекулярно-генетичного профілю одночасно за допомогою букальних щіточок забирали букальний епітелій з подальшим заморожуванням зразків при температурі -20°C. Для визначення генів-маркерів захворювань пародонта з букального епітелію була виділена геномна ДНК з подальшим аналізом за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) поліморфних варіантів по гену ACE: I/I, I/D, D/D; по гену TNF- α : G308G, G308A, A308A; по гену eNOS: G894G, G894T, T894T.

На заключному етапі з метою апробації нового алгоритму диспансеризації з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу було проведено клінічне спостереження тривалістю 12 міс. (контрольні точки обстежень: 3, 6 і 12 міс.) за 40 особами молодого віку з різними поліморфними варіантами досліджуваних генів.

Отримані результати. Виявлено, що інтенсивність і поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку має найбільшу залежність від шкідливої звички - тютюнопаління. Наявність регулярного фізичного навантаження позитивно впливає на стан тканин пародонта.

Встановлено, що визначення цитокинового профілю (IL-4 та IL-1 β) в ротовій рідині осіб молодого віку (18-25 років) відображає стадії розвитку патологічного процесу в пародонті: від інтактного пародонта до гінгівіту і пародонтиту початкового, I ступеня (IL-4 - $4,18 \pm 0,67$ пг/мл, $2,67 \pm 0,56$ пг/мл і $2,42 \pm 0,53$ пг/мл ($p < 0,05$), відповідно; IL-1 β - $131,34 \pm 26,54$ пг/мл, $265,44 \pm 34,14$ пг/мл ($p < 0,05$) і $393,99 \pm 13,96$ пг/мл ($p < 0,05$), відповідно). При порівнянні з особами, що не палять, виявлена більш висока чутливість до впливу тютюнопаління на вміст в ротовій рідині IL-4: серед осіб I групи - $2,18 \pm 0,75$ і $4,65 \pm 0,69$ пг/мл, відповідно; серед осіб II групи - $1,26 \pm 0,26$ і $2,81 \pm 0,61$ пг/мл; серед осіб III групи $2,17 \pm 0,89$ і $2,62 \pm 0,63$ пг/мл. Відзначено підвищення в ротовій рідині осіб обох статей з гінгівітом і пародонтитом рівня прозапального цитокіну ФНП- α (у жінок в 2 і 9 разів, $p = 0,0003$, у чоловіків в 3 і більше 10 разів, $p = 0,0015$). Таким чином, підтверджена прогностична значимість цих показників в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта.

В результаті молекулярно-генетичного обстеження було виявлено наступний розподіл поліморфних варіантів по гену ACE: I/I - 20,00%, I/D - 37,50%, D/D - 42,50%; по гену TNF- α : G308G - 63,75%, G308A - 30,00%, A308A - 6,25%; по гену eNOS: G894G - 40,00%, G894T - 43,75%, T894T - 16,25%. При цьому встановлено, що ризик розвитку захворювань пародонта в осіб молодого віку був підвищений при наявності генотипів D/D гена ACE, алелі D гена ACE, G308A гена TNF- α , T894T гена eNOS, алелі 894T гена eNOS. Ризик розвитку пародонтиту серед обстежених був достовірно ($p < 0,05$) нижчим при наявності комбінацій поліморфних варіантів I/I по гену ACE і G308G по гену TNF- α , I/D по гену ACE і G894G по гену eNOS, а також G894G по гену eNOS і G308G по гену TNF- α , а ризик розвитку гінгівіту був достовірно ($p < 0,05$) нижчим при наявності комбінацій поліморфних варіантів I/I по гену ACE і G308G по гену TNF- α , що пояснюється протективною дією комбінацій даних генів.

На підставі вперше визначених серед осіб молодого віку (18-25 років) з різним станом пародонта 4 варіантів молекулярно-генетичних профілів, був розроблений спосіб прогнозування розвитку і діагностики передхвороби захворювань пародонта (Патент України на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) A61B 5/00 от 25.04.2018). Клінічне випробування цього способу шляхом спостереження за 40 особами молодого віку з різним пародонтологічним статусом і різними генетичними профілями протягом 12 міс. підтвердило його ефективність. Воно стало основою для розробки нового протоколу пародонтологічної диспансеризації осіб молодого віку (18-25 років) з різним станом пародонта, що складається, в залежності від молекулярно-генетичного профілю, з 5 диспансерних груп: I - особи з переважанням генотипу D/D гена ACE, присутністю генотипу A308A гена TNF- α і T894T гена eNOS; II - особи з переважанням генотипів G894G гена eNOS, G308G гена TNF- α і відсутністю генотипу D/D гена ACE; III - особи з переважанням генотипу I/D гена ACE, відсутністю генотипів A308A гена TNF- α і T894T гена eNOS, які об'єднали осіб з гінгівітом або пародонтитом. IV - особи з інтактним пародонтом, у яких присутні генотипи I/I гена ACE, G308G гена TNF- α або G894G гена eNOS; V - особи з інтактним пародонтом, у яких виявлені поліморфізми I/D або D/D гена ACE, G308A або A308A гена TNF- α , G894T або T894T гена eNOS.

При першому обстеженні всі особи були навчені правилам індивідуальної гігієни, отримали рекомендації щодо раціону харчування, боротьби з гіподинамією, необхідності відмови від шкідливої звички - тютюнопаління. Клінічне спостереження тривало 12 міс. з контрольними обстеженнями через 3, 6 і 12 міс. При обстеженні через 12 міс., залежно від попередньо встановленого генетичного профілю, були визначені певні зміни в стані тканин пародонта. В осіб з I генетичним профілем, на тлі стабільно незадовільного гігієнічного стану порожнини рота, інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта і кровоточивість ясен статистично значимо ($p < 0,05$) зростали. У частини обстежених з раніше діагностованим гінгівітом

була виявлена ВЕП з появою одиночних ПК, а у частини осіб з пародонтитом - збільшення ВЕП. Більшість осіб з I генетичним профілем дотримувались даним їм раніше рекомендаціям, а погіршення їх пародонтологічного статусу можливо пояснити наявністю в їх генетичному профілі поліморфізмів D/D гена ACE, A308A гена TNF- α або T894T гена eNOS, які є діагностичними маркерами пародонтиту. В осіб з II генетичним профілем, на фоні стабільно незадовільного гігієнічного стану порожнини рота, у 60% обстежених вираженість запальних процесів в тканинах пародонта не прогресувала, а у 40% - клінічні симптоми запалення виявлені не були, при тому, що більшість з цих осіб не дотримувалися гігієнічних рекомендацій, не змінили свій раціон харчування і не припинили палити. Поліпшення їх пародонтологічного статусу можна пояснити наявністю в їх молекулярно-генетичних профілях поліморфних варіантів I/I гена ACE, G308G гена TNF- α або G894G гена eNOS, для яких характерна протективна дія в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта. В осіб з III генетичним профілем, на фоні поліпшення гігієнічного стану порожнини рота, клінічних ознак прогресування патологічного процесу виявлено не було, незважаючи на наявність в обстежених поліморфізмів I/D гена ACE, G308A гена TNF- α або G894T гена eNOS, що можливо пояснити виконанням всіх попередніх рекомендацій з повним усуненням шкідливої звички – тютюнопаління. В осіб з IV генетичним профілем у 58%, які не дотримувались даних ним раніше рекомендацій (погано чистили зуби, продовжували курити, не змінили свій раціон харчування, не займалися спортом), наступило погіршення пародонтологічного статусу. При цьому 42% осіб, які дотримувались всіх отриманих раніше рекомендацій, зберегли свій пародонт здоровим.

Таким чином, вочевидь, що провідну роль у розвитку захворювань пародонта має індивідуальний генетичний профіль. Розроблений протокол диспансеризації з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю дозволяє виявити стан передхвороби, а також контролювати динаміку клінічного

перебігу гінгівіту і пародонтиту з своєчасним застосуванням профілактичних та лікувальних заходів.

При проведенні планової санації студентської молоді у віці 18-25 років обов'язково потрібно визначати пародонтологічні індекси, оцінювати гігієнічний стан порожнини рота, проводити опитування з використанням розробленої анкети-опитувальника з метою виявлення можливих факторів ризику, а при виявленні найбільш значимого серед локальних факторів ризику - шкідливої звички тютюнопаління, проводити мотиваційні бесіди, необхідність відмови від цієї шкідливої звички. Необхідно визначати в ротовій рідині осіб молодого віку (18-25 років) вміст оксиду азоту, цитокинового профілю (IL-4 і IL-1 β), а також рівня прозапального цитокіну ФНП- α , які мають прогностичну значимість в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта. Потрібно обов'язково проводити молекулярно-генетичне обстеження осіб молодого віку (18-25 років) як з інтактним пародонтом, так і з захворюваннями пародонта для визначення поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α з метою визначення індивідуального варіанта молекулярно-генетичного профілю, що дозволяє визначити ризик розвитку захворювань пародонта на етапі передхвороби або контролювати перебіг існуючого захворювання. Використання нового протоколу диспансеризації осіб молодого віку (18-25 років) з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю дозволить попередити розвиток захворювань пародонта або допоможе досягти тривалої ремісії в розвитку катарального гінгівіту або початкового генералізованого пародонтиту з застосуванням своєчасних превентивних профілактичних підходів.

Ключові слова: особи молодого віку, генералізовані захворювання пародонта, біохімічний фенотип, молекулярно-генетичний профіль, букальний епітелій, ротова рідина

ANNOTATION

Gorgol K.O. Molecular Genetic Principles of Periodontal Disease Diagnosis in Young Adults. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Doctor's of Philosophy degree in specialty 221 –Stomatology.
– Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of health of Ukraine, Kyiv, 2020.

Thesis presents a theoretical generalization and a new solution for the current problem of modern dentistry - creating a system of diagnostic measures for detecting periodontal disease in young people (18-25 years old) by studying potential risk markers on the biochemical and molecular-genetic levels.

Based on an in-depth study of the role of biochemical and molecular-genetic mechanisms of pathological changes in periodontal tissues of young people (18-25 years old), 4 variants of molecular-genetic profiles with changes in nitric oxide, interleukin-4, interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α were identified, which became the basis for the development of a new method for predicting the development and early diagnosis of gingivitis and early stages of periodontitis at the stage of pre-disease with the introduction of a new algorithm with personalized control of periodontal status.

At I stage of the study, 170,754 medical cards of young people (18-25 years old) for the period 2011-2016 were analyzed, with the definition of the average annual periodontal morbidity at the level of 0,18%, while as a result of an objective periodontal examination of 155 students of the same age were diagnosed with periodontal disease in 73.55%.

At II stage of the study, to determine the features of the clinical course of periodontal disease in young people, a specialized periodontal examination (PMA index, PP depth, loss of epithelial attachment, bleeding gums, tooth mobility, OHI-S index) of 155 people (18-25 years old) was conducted with division into groups: I - persons with intact periodontium; II - persons with catarrhal gingivitis; III - persons with generalized periodontitis of initial, I degree. To determine the role of

possible risk factors (gender, smoking, hypodynamics, dietary preferences) in the development of periodontal disease, each subject filled out a questionnaire.

In order to determine the biochemical phenotype and study the molecular-genetic profile, after obtaining informed consent, 80 people (24 males and 56 females) were selected and divided into groups: I (21) - intact periodontium; II (22) - chronic catarrhal gingivitis; III (37) - generalized periodontitis of initial, I degree. To determine the biochemical phenotype, in the examined three groups on an empty stomach without stimulation at the same morning hours, oral fluid was taken to determine interleukins (IL-1 β , IL-4), TNF- α and nitrite content. To study the molecular-genetic profile, the buccal epithelium was removed simultaneously with the help of buccal brushes, followed by freezing of the samples at a temperature of -20°C. To determine the marker genes for periodontal disease from the buccal epithelium, genomic DNA was isolated with subsequent analysis by polymerase chain reaction (PCR) of polymorphic variants of ACE gene: I/I, I/D, D/D; of TNF- α gene: G308G, G308A, A308A; of eNOS gene: G894G, G894T, T894T.

At the final stage, in order to test a new algorithm of medical examination with personalized control of periodontal status, a clinical observation lasting 12 months was performed (checkpoints: 3, 6 and 12 months) for 40 young people with different polymorphic variants of the studied genes.

The obtained results. It was found that the intensity and prevalence of periodontal disease in young people is most dependent on a bad habit - smoking. The presence of regular sport exercise has a positive effect on the condition of periodontal tissues.

It was found that the determination of the cytokine profile (IL-4 and IL-1 β) in the oral fluid of young people (18-25 years old) reflects the stages of the pathological process in the periodontium: from intact periodontium to gingivitis and periodontitis of initial, I degree (IL-4 – 4,18 \pm 0,67 pg/ml, 2,67 \pm 0,56 pg/ml and 2,42 \pm 0,53 pg/ml (p<0,05), respectively, IL-1 β – 131,34 \pm 26,54 pg/ml,

265,44±34,14 pg/ml ($p<0,05$) and 393,99±13,96 pg/ml ($p<0,05$, respectively). In comparison with non-smokers, a higher sensitivity to the effects of smoking on the content of IL-4 in the oral fluid: among persons of I group – 2,18±0,75 and 4,65±0,69 pg/ml, respectively ; among persons of II group – 1,26±0,26 and 2,81±0,61 pg/ml; among persons of III group 2,17±0,89 and 2,62±0,63 pg/ml. There was an increase of level of proinflammatory cytokine TNF- α in oral fluid of persons of both sexes with gingivitis and periodontitis (in women 2 and 9 times, $p=0,0003$, in men 3 and more 10 times, $p=0,0015$). Thus, the prognostic significance of these indicators in the initiation and development of generalized periodontal disease is confirmed.

As a result of molecular-genetic examination, the following distribution of polymorphic variants of ACE gene was revealed: I/I – 20,00%, I/D – 37,50%, D/D – 42,50%; of TNF- α gene: G308G – 63,75%, G308A – 30,00%, A308A – 6,25%; of eNOS gene: G894G – 40,00%, G894T – 43,75%, T894T – 16,25%. It was found that the risk of periodontal disease in young people was increased in the presence of genotypes D/D of ACE gene, allele D of ACE gene, G308A of TNF- α gene, T894T of eNOS gene, allele 894T of eNOS gene. The risk of periodontitis among the subjects was significantly ($p<0,05$) lower in the presence of combinations of polymorphic variants I/I of ACE gene and G308G of TNF- α gene, I/D of ACE gene and G894G of eNOS gene, as well as G894G of eNOS and G308G of TNF- α gene, and the risk of gingivitis was significantly ($p<0,05$) lower in the presence of combinations of polymorphic variants I/I of ACE gene and G308G of TNF- α gene, due to the protective effect of combinations of these genes.

Based on 4 variants of molecular-genetic profiles, identified for the first time among young people (18-25 years old) with different periodontal conditions, a method for predicting the development and diagnosis of periodontal disease was developed (Patent of Ukraine for utility model. Registration number A61B 5/00 from 25.04.2018). Clinical trial of this method by observing 40 young people with different periodontal status and different genetic profiles for 12 months confirmed

its effectiveness. It became the basis for the development of a new protocol for periodontal examination of young people (18-25 years old) with different periodontal conditions depending on the molecular-genetic profile, consisting of 5 dispensary groups: I - individuals with a predominance of D/D genotype of ACE gene, the presence of genotype A308A of TNF- α gene and T894T of eNOS gene; II - persons with predominance of genotypes G894G of eNOS gene, G308G of TNF- α gene and absence of D/D genotype of ACE gene; III - individuals with a predominance of I/D genotype of ACE gene, the absence of genotypes A308A of TNF- α gene and T894T of eNOS gene, which combined individuals with gingivitis or periodontitis. IV - persons with intact periodontium, in which there are genotypes I/I of ACE gene, G308G of TNF- α gene or G894G of eNOS gene; V - persons with intact periodontium, in which polymorphisms I/D or D/D of ACE gene, G308A or A308A of TNF- α gene, G894T or T894T of eNOS gene have been detected.

At the first examination, all individuals were taught the rules of personal hygiene, received recommendations on diet, combating hypodynamics, the need to give up a bad habit - smoking. Clinical follow-up lasted 12 months with control examinations after 3, 6 and 12 months. At examination after 12 months, depending on the previously established genetic profile, certain changes in the condition of periodontal tissues were identified. In persons with I genetic profile, against the background of stable unsatisfactory hygienic condition of oral cavity, the intensity of the inflammatory process in the periodontal tissues and bleeding gums statistically significantly ($p < 0,05$) increased. In some subjects with previously diagnosed gingivitis was found EAL with the appearance of single PPs, and in some people with periodontitis - an increase in EAL. Most individuals with I genetic profile followed their previous recommendations, and the deterioration of their periodontal status can be explained by the presence in their genetic profile of D/D polymorphisms of ACE gene, A308A of TNF- α gene or T894T of eNOS gene, which are diagnostic markers of periodontitis. In persons with II genetic

profile, against the background of stable unsatisfactory oral hygiene, in 60% of those surveyed the severity of inflammatory processes in periodontal tissues did not progress, and in 40% - clinical symptoms of inflammation were not detected, although most of these individuals did not followed hygienic recommendations, did not change their diet and did not stop smoking. The improvement of their periodontal status can be explained by the presence in their molecular genetic profiles of polymorphic variants I/I of ACE gene, G308G of TNF- α gene or G894G of eNOS gene, which are characterized by a protective effect in the initiation and development of generalized periodontal disease. In persons with III genetic profile, against the background of improved oral hygiene, no clinical signs of progression of the pathological process were detected, despite the presence in the examined of polymorphisms I/D of ACE gene, G308A of TNF- α gene or G894T of eNOS gene, which can be explained by compliance of all previous recommendations with complete elimination of the bad habit - smoking. In persons with IV genetic profile in 58% who did not follow given earlier recommendations (badly brushed teeth, continued to smoke, did not change their diet, did not engaged in sports), there was a deterioration of periodontal status. At the same time, 42% of people, who followed all the previously received recommendations, kept their periodontium healthy.

Thus, it is obvious, that the leading role in the development of periodontal disease has an individual genetic profile. The developed medical examination protocol with personalized control of periodontal status depending on the biochemical and molecular-genetic profile allows to detect the pre-disease state, as well as to control the dynamics of the clinical course of gingivitis and periodontitis with timely application of preventive and curative measures.

When carrying out planned rehabilitation of student youth aged 18-25 years, it is necessary to determine periodontal indices, assess the hygienic condition of the oral cavity, conduct surveys using the developed questionnaire to identify possible risk factors, and to identify the most significant among local risk factors -

bad habit of smoking, to conduct motivational conversations, the need to give up this bad habit. It is necessary to determine the content of nitric oxide, cytokine profile (IL-4 and IL-1 β), as well as the level of proinflammatory cytokine TNF- α in the oral fluid of young people (18-25 years old), which have prognostic significance in the initiation and development of generalized periodontal disease. It is necessary to conduct a molecular-genetic examination of young people (18-25 years old) with intact periodontium and periodontal disease to determine polymorphic variants of ACE, eNOS and TNF-a genes to determine the individual variant of the molecular-genetic profile, which allows to determine the risk of periodontal disease at the stage of pre-disease or to control the course of the existing disease. The use of a new protocol of medical examination of young people (18-25 years old) with personalized control of periodontal status depending on the biochemical and molecular-genetic profile will prevent the development of periodontal disease or help achieve long-term remission in the development of catarrhal gingivitis or initial generalized periodontitis with the use of timely preventive approaches.

Key words: young people, generalized periodontal disease, biochemical phenotype, molecular-genetic profile, buccal epithelium, oral fluid

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Білоклицька ГФ, Горголь КО. Ведущие местные факторы риска в развитии воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. *Стоматология. Эстетика. Инновации*. 2017; (2): 203-214.
2. Белоклицкая ГФ, Горголь КО, Киряченко СП. Оцінка прогностичної значимості поліморфізму G894T гену eNOS у осіб молодого віку (18-25 років) у виникненні захворювань тканин пародонта. *Вісник стоматології*. 2018; 1: 36-41.
3. Белоклицкая ГФ, Горголь КО, Киряченко СП. Влияние полиморфизма G308A гена TNF- α у лиц молодого возраста (18-25 лет) на возникновение заболеваний тканей пародонта. *Вісник стоматології*. 2018; 2: 23-28.
4. Белоклицкая ГФ, Горголь КО, Киряченко СП. Оценка прогностической значимости полиморфизма I/D гена ACE у лиц молодого возраста в возникновении заболеваний тканей пародонта. *Вісник морської медицини*. 2018; 1(79): 48-55.
5. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol, Svitlana Kiryachenko. Evaluation of the prognostic significance of G894T polymorphism of eNOS gene, G308A of TNF- α gene and I/D of ACE gene in young people (18-25 years) in the onset of periodontal disease. *Stomatologia Wspolczesna*. 2018; (2): 8-17.
6. Білоклицька ГФ, Горголь КО, Кир'яченко СП. Спосіб прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років). Патент на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) A61B 5/00 від 25.04.2018, бюлетень №8.
7. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol, Svitlana Kiryachenko. Evaluation of the prognostic significance of the salivary cytokine profile (IL-1 β and IL-4) of oral fluid in the development of initial periodontitis in young people. *Stomatologia Wspolczesna*. 2018; (5-6): 24-29.

8. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol. Evaluation of prognostic significance of nitrite and cytokine profile (TNF- α) content in young people (18-25 years) in the development of periodontal tissue diseases. *Stomatologia Wspolczesna*. 2019; (1): 36-42.

9. Горголь КО. Структура заболеваемости и влияние локальных факторов риска на развитие заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019; (33): 164-172.

10. G. Biloklytska, K. Gorgol, S. Kyriachenko. Genetic variants of ACE (I/D), TNF- α (308G/A), eNOS (894G/T) as risk indicators of periodontal diseases in young people (18–25 years). Збірник постерних доповідей міжнародного науково-практичного конгресу «EuroPerio-9».- Amsterdam, Netherlands. European Federation of Periodontology -. 2018. PR179.

11. Oksana Kopchak, Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol. Role of Changes in Cytokine Profile in Pathogenesis of Periodontitis. Збірник постерних доповідей міжнародного науково-практичного конгресу «107th FDI World Dental Congress».- San Francisco, California, U.S.A. *International Dental Journal*.- V. 69, Supplement 1.- 2019.- FC022.

12. Белоклицкая ГФ, Горголь КО. Диагностическая значимость генетических маркеров в развитии заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста (18-25 лет). Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020; 5-7.

13. Белоклицкая ГФ, Горголь КО. Новый протокол диспансеризации лиц молодого возраста (18–25 лет) с заболеваниями тканей пародонта, основанный на молекулярно-генетическом профиле. *Сучасна стоматологія*. 2020; (1): 52-57. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ЕТІОЛОГІЮ ТА ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	29
1.1. Поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку.....	30
1.2. Етіологічні фактори виникнення захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку.....	36
1.3. Молекулярно-генетичні та біохімічні методи діагностики захворювань тканин пародонта.....	42
1.4. Сучасні підходи до діагностики захворювань тканин пародонта.....	58
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1. Загальна характеристика обстежених осіб молодого віку.....	63
2.2. Клінічні методи дослідження.....	63
2.3. Карта пародонтологічного обстеження, анкета-опитувальник щодо визначення основних місцевих та системних факторів ризику.....	65
2.4. Лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	69
2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	76
РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНOSTІ І ВПЛИВ ПРОВІДНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА РОЗВИТОК ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ (18-25 РОКІВ).....	79
3.1. Разповсюдженість захворювань тканин пародонта серед осіб молодого віку м.Києва.....	79
3.2. Рівень індивідуальної гігієни стану порожнини рота у обстежених осіб молодого віку в залежності від виявлених чинників ризику.....	80
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ, ПОСТІЙНОГО	

ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ І НАЯВНОСТІ ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК.....	85
4.1. Особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку в залежності від статі.....	85
4.2. Особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку в залежності від наявності шкідливої звички – тютюнопаління.....	87
4.3. Особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку в залежності від наявності регулярного спортивного навантаження.....	93
РОЗДІЛ 5 ЗМІНИ БІОХІМІЧНОГО ФЕНОТИПУ РОТОВОЇ РІДИНИ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ, ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК ТА ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ.....	100
5.1. Зміна обміну оксиду азоту в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження.....	100
5.2. Зміна вмісту інтерлейкінів в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження.....	103
5.3. Зміна вмісту фактора некрозу пухлин в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження.....	108
РОЗДІЛ 6 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ РІЗНОЇ СТАТІ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА.....	114
6.1. Оцінка ролі факторів ризику у виникненні захворювань пародонта в осіб молодого віку з різними генетичними профілями.....	114
6.2. Оцінка ген-генної взаємодії і аналіз ген-факторної взаємодії.....	121

6.3. Вплив генотип-фенотипу на розвиток генералізованих захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку різної статі.....	133
РОЗДІЛ 7 РОЗРОБКА І ВПРОВАДЖЕННЯ АЛГОРИТМА ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ З ПЕРСОНІФІКОВАНИМ КОНТРОЛЕМ ПАРОДОНТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД БІОХІМІЧНОГО ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ З НАДАННЯМ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ.....	138
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	152
ВИСНОВКИ.....	168
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	173
ДОДАТКИ.....	205

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГП – генералізований пародонтит

ХКГ – хронічний катаральний гінгівіт

РМА - папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

ІК – індекс кровоточивості

ПК – пародонтальна кишеня

ВЕП – втрата епітеліального прикріплення

РР – ротова рідина

NO – оксид азота

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

IL-4 – інтерлейкін-4

IL-1 β – інтерлейкін-1 β

ІГ ОНІ-S – спрощений індекс гігієни порожнини рота Гріна-Вермілліона

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ПЛР-ПДРФ – полімеразно-ланцюгова реакція з подальшим аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.

ВСТУП

Актуальність теми.

Стан здоров'я осіб молодого віку є необхідною умовою і визначальною складовою благополуччя суспільства і його прогресивного розвитку [1,2,3].

Студенти вузів представляють собою особливу соціальну групу населення, яку об'єднує віковий діапазон, активна участь в навчальному процесі і своєрідний спосіб життя [2,4,5,6].

Стоматологічна захворюваність в осіб молодого віку в теперішній час залишається на високому рівні і не має тенденції до стабілізації [7,8,9]. В структурі стоматологічної захворюваності особливе місце займають захворювання тканин пародонта. В 2016 році, за даними ВООЗ, захворювання пародонта стали 11-ми за значимістю серед найпоширених хвороб в світі. За даними різних дослідників [10,11,12,13], їх розповсюдженість становить 30-95% в залежності від статі, віку, клінічних проявів і регіонів проживання [14,15]. Розповсюдженість захворювань пародонта в країнах СНД у віці 60 - 65 років досягає майже 100% [16].

Висока розповсюдженість захворювань пародонта серед осіб молодого віку підтверджується в роботах ряду авторів [17,18]. Захворювання тканин пародонта є основною причиною втрати зубів у осіб старше 40 років [19]. Важкий ступінь пародонтиту виявляють у 15-20% осіб середнього віку (35-44 роки) [20].

Рання діагностика генералізованих захворювань пародонта з прогнозом їх можливого розвитку залишаються актуальною проблемою сучасної стоматології [11,21]. Роботами багатьох авторів встановлені причинні фактори, виявлені окремі ланки патогенезу, що лежать в основі появи і прогресування генералізованих захворювань пародонта. Так, відома роль мікробного фактора [22,23,24], порушення мікроциркуляції в тканинах пародонта [25,26], інтенсифікація перекисного окислення ліпідів [27,28], наявності механічних навантажень в пародонті при аномаліях прикусу [29], таких місцевих факторів ризику, як: короткі вуздечки губ і язика, високе

прикріплення бічних тяжів, дрібний присінок порожнини рота [30], ротове дихання [31], зміна об'єму біохімічного складу слини [32,33], погана індивідуальна гігієна [34,35].

Одним з найбільш вагомих факторів ризику виникнення генералізованих захворювань пародонта вважається наявність шкідливих звичок, зокрема паління [36]. Так, у осіб, що палять у віці близько 45 років, важкі форми пародонтиту спостерігаються на 50% частіше, ніж у осіб, які не палять [37,38,39]. Численні епідеміологічні дослідження свідчать про більш високу поширеність захворювань пародонта в осіб з загальносоматичними захворюваннями в порівнянні з практично здоровими особами [40,41].

У практичній охороні здоров'я діагностика генералізованих захворювань пародонта базується, головним чином, тільки на результатах клінічного обстеження. Однак зростання поширеності цієї патології серед населення України, збільшення захворюваності серед осіб молодого віку свідчать про те, що методи діагностики, які використовуються, недосконалі, а існуючі методи лікування недостатньо ефективні. Більш глибоке розкриття механізмів розвитку і прогресування генералізованих захворювань пародонта, розробка доступних критеріїв діагностики цих захворювань у молодому віці дозволять дати практичному лікарю науково-обґрунтований підхід не тільки до тактики лікування таких пацієнтів, але і що особливо важливо - профілактиці прогресування цих хронічних патологічних процесів [42,43].

Останнім часом зростає кількість робіт, присвячених генам-маркерам розвитку пародонтиту [44,45,46,47]. Генетична схильність проявляється характерною клінічною картиною пародонтиту, подібним перебігом захворювання у генетично близьких індивідів (близнюків) [48]. У зарубіжній літературі представлені різноманітні дані про наявність асоціації поліморфних маркерів в генах, які імовірно впливають на розвиток пародонтиту [49,50,51,52]. Особлива увага приділяється дослідженням поліморфізму генів інтерлейкінів [53,54]. Однак, незважаючи на збільшення

кількості досліджень поліморфізму генів, опубліковані результати досить суперечливі, що вказує на необхідність подальшого пошуку маркерів розвитку генералізованого пародонтиту (ГП) [55].

Таким чином, комплексне клініко-лабораторне обстеження осіб молодого віку (18-25 років) з виявленням особливостей перебігу генералізованих захворювань пародонта в цьому віці з використанням лабораторних методів діагностики для визначення біохімічного фенотипу, молекулярно-генетичного профілю з оцінкою ген-генної взаємодії дозволить розробити науково-обґрунтований підхід до ранньої діагностики та сформуванню на цій основі алгоритм диспансеризації та програму профілактики осіб молодого віку з генералізованими захворюваннями пародонта, що обумовлює актуальність теми дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з індивідуальним планом науково-дослідної роботи і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Сучасний погляд на питання діагностики, профілактики та прогнозування основних стоматологічних захворювань в осіб молодого віку» (номер державної реєстрації 0117U002465). Здобувач є безпосередньо виконавцем окремого фрагменту зазначеної теми.

Мета дослідження. Вивчити роль біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів у розвитку патологічних змін в тканинах пародонта осіб молодого віку (18-25 років) для визначення нових підходів до ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювань тканин пародонта.

Завдання дослідження:

1. Вивчити розповсюдженість захворювань пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) на основі даних ретроспективного аналізу стоматологічної

медичної документації Міської студентської поліклініки м.Києва за період 2011-2016 рр.

2. Провести пародонтологічне обстеження осіб молодого віку (18–25 років) з метою виявлення розповсюдженості та особливостей клінічних проявів генералізованих захворювань пародонта, а також значення в їх перебігу статі, місцевих і системних факторів ризику.

3. Визначити біохімічний фенотип осіб молодого віку з генералізованими захворюваннями пародонта на підставі вивчення в ротовій рідині (РР) показників обміну оксиду азоту (NO), вмісту інтерлейкінів (IL-4, IL-1 β), фактора некрозу пухлин (ФНП- α) в залежності від статі, шкідливих звичок та фізичного навантаження.

4. Дослідити молекулярно-генетичний профіль осіб молодого віку різного полу з генералізованими захворюваннями пародонта на основі визначення поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α .

5. Провести аналіз ген-генної і ген-факторної взаємодії комбінацій поліморфних варіантів генів (ACE, eNOS і TNF- α) з визначенням їх використання у якості генетичних маркерів у діагностиці та прогнозуванні перебігу захворювань пародонта в осіб молодого віку різної статі.

6. Розробити новий алгоритм диспансеризації осіб молодого віку з персоніфікованим контролем пародонтального статусу залежно від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю.

Об'єкт дослідження - особливості клінічного перебігу генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) та нові підходи до їх диспансеризації.

Предмет дослідження - біохімічний фенотип і молекулярно-генетичний профіль осіб молодого віку (18-25 років) з інтактним пародонтом і захворюваннями пародонта.

Методи дослідження. *Клінічні* – для оцінки пародонтального статусу та гігієнічного стану порожнини рота; *рентгенологічні* - ортопантомографія; *молекулярно-генетичні* - для визначення молекулярно-генетичного профілю

і оцінки ген-генної взаємодії; *біохімічні* - для визначення в РР вмісту NO, інтерлейкінів, ФНП- α ; *статистичні* – для визначення достовірності отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові дані щодо розповсюдженості та особливостей клінічного перебігу захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років). Удосконалена карта пародонтологічного обстеження, розроблена анкета-опитувальник для визначення найбільш вагомих факторів ризику у розвитку пародонтологічних захворювань.

Поглиблено уявлення про найбільш значимий локальний фактор ризику в ініціації та розвитку захворювань пародонта (хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) і ГП) шкідливу звичку - тютюнопаління, яка сприяє більш високій поширеності захворювань тканин пародонта.

Поглиблено уявлення стосовно підвищення в РР осіб молодого віку з ХКГ і ГП вмісту NO, яке відображає як появу перших симптомів запалення в тканинах пародонта, так і негативний вплив тютюнопаління на розвиток патологічного процесу в тканинах пародонта.

Визначено, що рівень інтерлейкінів (IL-4, L-1 β) та ФНП- α в РР осіб молодого віку з різним станом тканин пародонта підтверджує їх роль і має прогностичну значимість в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта і відображає стадії розвитку патологічного процесу в пародонті: від інтактного пародонта до ХКГ і ГП початкового, I ступеня.

Вперше встановлений зв'язок шкідливої звички – тютюнопаління з гігієнічним станом порожнини рота ($r=0,499$) та активністю запального процесу ($r=0,500$) в тканинах пародонта з підвищенням рівня ФНП- α в РР ($r=0,419$), що вказує на її суттєву роль в розвитку захворювань пародонта в осіб молодого віку. Зростання частоти виявлення мутантних алелей гена TNF- α та генів ACE ($p<0,05$; $r=0,326$) і eNOS ($p<0,01$; $r=0,633$), вказує на їх роль в розвитку ГП в осіб молодого віку.

На підставі молекулярно-генетичного обстеження осіб молодого віку (18-25 років) з різним станом тканин пародонта вперше встановлено 4 варіанта молекулярно-генетичних профілей, та вперше виявлено, що наявність поліморфних варіантів D/D гена ACE, T894T гена eNOS і G308A гена TNF-а призводить до збільшення ризику розвитку ХКГ і ГП серед обстежених осіб молодого віку, тоді як поліморфні варіанти I/I гена ACE, G894G гена eNOS і G308G гена TNF-а мають захисну дію, що вказує на їх прогностичне значення у ранній доклінічній діагностиці запальних і запально-дистрофічних генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку.

Вперше розроблений спосіб прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) (Патент України на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) A61B 5/00 від 25.04.2018).

Вперше в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю розроблений протокол диспансеризації осіб молодого віку з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу, який дозволяє виявити стан передхвороби, а також контролювати динаміку клінічного перебігу ХКГ і ГП із своєчасним застосуванням профілактичних та лікувальних заходів.

Практичне значення отриманих результатів.

В осіб молодого віку (18-25 років) різної статі визначена висока розповсюдженість захворювань тканин пародонтам (ХКГ і ГП). При цьому встановлено локальні фактори ризику, що сприятимуть розвитку і прогресуванню захворювань тканин пародонта. Визначені кореляційні зв'язки між локальним фактором ризику виникнення захворювань тканин пародонта і генетичними маркерами, показниками обміну NO, інтерлейкінів, ФНП- α , що дозволило розробити і впровадити в практичну охорону здоров'я сучасні діагностико-прогностичні методи (Патент України на корисну

модель «Спосіб прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років)». Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) A61B 5/00 від 25.04.2018), використання яких надає можливість виявити захворювання на доклінічному етапі для своєчасного проведення заходів первинної профілактики.

Розроблена та запропонована схема персоніфікованої диспансеризації осіб молодого віку (18-25 років) із першими ознаками захворювання тканин пародонта надає можливість практичному лікарю-стоматологу скласти найбільш ефективний план профілактичних або лікувальних заходів в залежності від критеріїв даної диспансерної групи. Такий диференційований підхід лікаря-стоматолога позитивно впливатиме на гальмування процесу виникнення та прогресування захворювань пародонта, що відобразиться на покращенні якості життя пацієнта.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчально-лікувальний процес кафедри терапевтичної стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Стоматологічного медичного центру НМУ імені О. О. Богомольця, ПВНЗ «Київський медичний університет», кафедри стоматології дитячого віку ІС НМАПО імені П. Л. Шупика, а також в лікувальний процес Стоматологічного практично-навчального медичного центру Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, ТОВ «Сучасна сімейна стоматологія», Київської Студентської поліклініки, КНП «Київська стоматологія», Державного закладу «Центральна стоматологічна поліклініка МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним на кафедрі терапевтичної стоматології ІС НМАПО імені П. Л. Шупика при консультуванні д.мед.н., професора Г. Ф. Білоклицької. Автором особисто проаналізована наукова література по темі

дисертації, проведено патентно-інформаційний пошук, визначено мету, завдання, обсяг і методи дослідження дисертаційної роботи, зібраний, систематизований і проаналізований фактичний матеріал, проведено його інтерпретацію, статистичну обробку результатів, оформлено висновки та практичні рекомендації за результатами дослідження. Здобувачем самостійно написані та проілюстровані всі розділи дисертаційної роботи.

У наукових роботах реалізовані ідеї здобувача і йому належить фактичний матеріал, отриманий при проведенні дисертаційного дослідження.

Стоматологічне обстеження проведено на базах Київської міської студентської поліклініки (головний лікар - В. Р. Войнаровський, договір від 17.02.2017) та кафедри терапевтичної стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика (завідувач кафедри - д.мед.н., проф. Білоклицька Г. Ф.).

Біохімічне та молекулярно-генетичне дослідження проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НМАПО імені П. Л. Шупика (завідуюча лабораторією - С. П. Кір'яченко, договір від 14.12.2016).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та були обговорені на міжнародних і вітчизняних конгресах і конференціях: Симпозіум молодих вчених та лікарів-стоматологів «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань: від наукових розробок до практичного впровадження в клінічну практику» (Київ, Україна, 18-19 жовтня, 2018), Міжнародний стоматологічний конгрес «Унікальне поєднання сучасних наукових досягнень і практики в стоматології» (Київ, Україна, 25-27 квітня, 2018), Congress «EuroPerio 9» (Amsterdam, The Netherlands, 20–23 June, 2018), Стоматологічний симпозіум (Київ, Україна, 25 квітня, 2019), Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «YOUNG SCIENCE 2.0» (Київ, Україна, 19 лютого, 2020), XIII Конгрес з міжнародною участю «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА» (Київ, Україна, 21-22 травня, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 9 статей (1 написана одноосібно), з яких 5 статей у фахових наукових

виданнях, рекомендованих МОН України, та 4 статей у закордонних виданнях та виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту, з яких 169 - основного тексту, і складається з анотації, вступу, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (292 джерела, з яких 190 кирилицею, 102 латиною) та додатків. Робота ілюстрована 31 рисунком, містить 45 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ЕТІОЛОГІЮ ТА ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Стан здоров'я осіб молодого віку є необхідною умовою і визначальною складовою благополуччя суспільства і його прогресивного розвитку [1,2,3]. Студенти вузів представляють собою особливу соціальну групу населення, яку об'єднує віковий діапазон, активна участь в навчальному процесі і своєрідний спосіб життя [2,4,5,6]. Тому особи молодого віку можуть бути віднесені до групи ризику за станом здоров'я, так як саме в цей період розвитку вони знаходяться під впливом двох процесів: фізіологічної перебудови організму і соціалізації особистості [56,57]. У той же час організм молодої людини здатний активно реагувати на проведені профілактичні та лікувально-оздоровчі заходи, що і дозволяє розглядати різні програми по збереженню здоров'я осіб молодого віку як потенційно ефективні заходи [9,58].

Однією з головних задач, які контролюються Європейською стратегією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є зміцнення стоматологічного здоров'я населення, одним з критеріїв якого є зниження показників захворюваності хворобами тканин пародонта і карієсом зубів [59,60].

Переслідуючи цю мету, Європейська Федерація Пародонтології в 2016 р. створила проект "Perio&Caries", в якому детально розглядається «зв'язок між карієсом зубів і захворюваннями пародонта», всі наявні дані про загальні фактори ризику розвитку цих захворювань [61].

Епідеміологічні дослідження, які проводились серед осіб молодого віку різних областей України, дозволили визначити захворювання тканин пародонта майже у половини досліджуваного контингенту [62]. Відомо, що запально-деструктивні захворювання пародонта - одна з найскладніших і

поширених форм патології, яка є головною причиною втрати зубів серед дорослого населення [31]. Захворювання тканин пародонта являють собою медико-соціальну проблему, при цьому її актуальність в деяких випадках значно вище, ніж проблема ураження зубів карієсом. Висока поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку, розмаїття їх етіологічних чинників і клінічних проявів, замала ефективність відомих методів первинної і вторинної профілактики стоматологічних захворювань в осіб молодого віку (18-25 років) у теперішній час складають одну з найбільш актуальних проблем терапевтичної стоматології [63,64, 65,66].

1.1. Поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку

Стоматологічна захворюваність в осіб молодого віку в теперішній час залишається на високому рівні і не має тенденції до стабілізації [7,8,9]. Поширеність основних стоматологічних захворювань серед осіб молодого віку в Україні досить висока і становить: карієсу - 90-94%, захворювань тканин пародонта - 74-92% [67]. В структурі стоматологічної захворюваності особливе місце займають захворювання тканин пародонта. За даними різних дослідників [10,11,12,13] їх розповсюдженість становить 30-95% в залежності від статі, віку, клінічних проявів і регіонів проживання [14,15]. Ці результати співпадають з даними ВООЗ (1990), які ґрунтуються на обстеженні населення 53 країн і свідчать про те, що в осіб у віці 15-18 років виявлено достатньо високий рівень поширеності захворювань пародонта - від 55% до 89%. Висока розповсюдженість захворювань пародонта серед осіб молодого віку підтверджується в роботах ряду авторів [17,18]. Захворювання тканин пародонта є основною причиною втрати зубів у осіб старше 40 років (ВООЗ, 2010), серед яких важкий ступінь пародонтиту виявлений в 15-20% (ВООЗ, 2012).

Проведені раніше дослідження показали, що серед населення України найбільш поширеним є ХКГ і ГП [62,68]. Зазначена певна варіабельність

отриманих даних зумовлена відмінностями в методиках досліджень і рівнем соціально-гігієнічної культури населення.

Епідеміологічні дослідження поширеності та тяжкості хвороб пародонта показали, що відмінності по статі, національності, географічними умовами та соціально-економічним становищем перестають відігравати провідну роль в групах населення, підібраних за принципом відмінностей в рівнях гігієни порожнини рота. Стан пародонта, таким чином, первинно залежить від рівня гігієни порожнини рота і тільки потім - від демографічних характеристик і умов, які безпосередньо чи опосередковано впливають на гігієнічні навички [8].

У більш ніж 60 країнах світу, згідно з даними ВООЗ [69], в осіб молодого віку частіше за все були виявлені нашарування зубного каменю і кровоточивість ясен; майже у половини обстежених були виявлені пародонтальні кишені (ПК). Як виявилось, більш прогресуючі стадії захворювання були виявлені переважно серед населення країн, що розвиваються.

Територія СНД складається з районів з різними клімато-географічними умовами. Літературні дані свідчать, що клімато-географічні умови грають істотну роль в розвитку захворювань пародонта. Особливе місце в цьому відношенні займають високігірні райони [70]. Поширеність і особливості клінічного перебігу захворювань пародонта у мешканців Прикарпаття були проаналізовані Н.В. Петраш [71]. Автором було досліджено стан тканин пародонта корінного населення Прикарпаття: 2617 жителів гірської, 1640 передгірської та 1195 чоловік рівнинної зони. Автором було встановлено, що захворюваність на ГП у осіб, які проживають в гірських районах Прикарпаття, вище, ніж в осіб, які проживають в рівнинних районах і передгір'ях (18%, 10% і 7% відповідно), а пародонтоз був виявлений лише у 4,9% жителів передгірних і рівнинних районів. Таким чином, результати цього дослідження показали не тільки високу поширеність захворювань тканин пародонта серед корінних жителів Прикарпаття, а й довели

переважну присутність дистрофічно-запальних уражень пародонта в осіб, особливо молодого віку, що були жителями гірських районів [8].

Серед осіб молодого віку (20-24 років) м.Кіровограда захворюваність тканин пародонта складала 66%, при цьому кровоточивість ясен була виявлена в 55%, а наявність твердих зубних відкладень – у 60%. У групі осіб 35-44 років ці показники збільшувались і було показано, що захворюваність тканин пародонта у жителів промислового міста з віком зростає [72].

Високий рівень стоматологічної захворюваності був зареєстрований практично у всіх регіонах України, особливо у регіонах з техногенним забрудненням навколишнього середовища [8]. Рівень поширеності захворювань тканин пародонта серед дорослого населення різних регіонів України за даними К.М. Косенко [73] становить від 85% до 95%. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність захворювань пародонта серед осіб молодого віку м.Києва становить: серед осіб 16-18 років - 33,6%, 19-20 років - 57,2%, 21-25 років - 61, 2%, 26 -30 років - 73,3%; в м. Одесі серед осіб у віці 17-25 років - 45,7%; в м. Полтаві серед осіб 17-26 років - 62,7% [74].

Дослідження Петрушанко Т. А. [75] про стан тканин пародонта в осіб молодого віку різних курсів Української медичної стоматологічної академії показали, що серед клінічних форм ураження тканин пародонта переважають ХКГ, папіліт, а на старших курсах - в половині випадків було виявлено ГП різного ступеня тяжкості. Отримані результати автор пов'язує з виявленими у студентів проблемами дотримання індивідуальної гігієни порожнини рота, а також розвитком синдрому дезадаптації.

У дослідженні, виконаному Кулигіною В.Н. і Мохаммад Аль Мохаммадом [76] в результаті обстеження 105 осіб молодого віку із запальними ураженнями тканин пародонта у віці від 19 до 25 років було встановлено, що у них частіше розвивається хронічний локалізований пародонтит початкового - I ступеня (57,15%), рідше - локалізований ХКГ (42,85%). А в дослідженні Козлової Л. Л. в 2013 році [77] було встановлено, що в структурі захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку

переважає генералізований ХКГ (31,36%), локалізований ХКГ (26,63%) і хронічний локалізований пародонтит початкового - I ступеня (35,5%).

Сідаш Ю. В., Островська Л. І., Бублій Т. Д. провели загальноприйняте клінічне стоматологічне обстеження 554 (100%) студентів перших курсів медичного стоматологічного факультету ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава, серед яких було 240 (43,32%) юнаків і 314 дівчат (56,68%). Стан тканин пародонта оцінювали на підставі аналізу папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) в модифікації С. Parma (1960). При огляді тканин пародонта ними були встановлені клінічні ознаки пародонтиту у 15% обстежених, ознак пародонтозу - не виявлено. У той же час, запальні зміни в тканинах ясен були діагностовані у 32%. При цьому було виявлено переважно ХКГ (85,45%), а гіпертрофічний гінгівіт тільки в 9,0% у представників обох статей. Серед осіб молодого віку з ХКГ переважно зустрічалися легкі форми, і тільки в 10,9% - середні і важкі. Середнє значення індексу РМА було встановлено на рівні 14,7%. Слід зауважити, що більш важкі форми гінгівіту зустрічалися серед осіб чоловічої статі, про що свідчить індекс РМА на рівні $18,2 \pm 3,45\%$, що в 1,6 разів більше, ніж у жінок.

Проведене дослідження підтвердило високий рівень поширеності хронічних запальних захворювань пародонта серед осіб молодого віку (47,4%), а також показало наявність достовірно значущої ($p < 0,05$) залежності гінгівіту від статевої приналежності [3].

Борисенко А.В. і Воловик І.А. обстежили стан тканин пародонта у 100 студентів та інтернів (віком 18-30 років) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (41 чоловік і 59 жінок). Діагноз захворювань пародонта був поставлений відповідно до класифікації Данилевського Н. Ф. (1994) [78]. Дане обстеження показало, що поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку (18-30 років) склала 92% і тільки у 8% обстежених були виявлені клінічно здорові тканини пародонта. Автори показали, що в осіб цієї вікової групи, серед людей із захворюваннями пародонта (92 людини прийнято за 100%), були

діагностовані: генералізований ХКГ - 83,7%; ГП, початковий - I ступінь, хронічний перебіг - 8,7%; локалізований ХКГ - 6,5%; гострий виразково-некротичний гінгівіт - 1,1%. Генералізований ХКГ було виявлено у 77 обстежених осіб молодого віку. Розподіл осіб молодого віку з гінгівітом за ступенем тяжкості показав, що у 55 з них було діагностовано легкий ступінь тяжкості (71,43%), середній ступінь було діагностовано у 22-х хворих (28,57%).

Також, автори за результатами опитування 100 обстежених встановили, що вважають себе здоровими або необстеженими 36 осіб (36%), мають супутні загальносоматичні захворювання 64 особи (64%). Серед соматичних патологій переважно зустрічались хвороби органів травлення (ШКТ) - 50 осіб (78,1%). У десяти обстежених осіб (15,6%) було виявлено поєднання декількох захворювань внутрішніх органів. Структура загальносоматичних захворювань обстежених осіб молодого віку була наступною:

- захворювання органів травлення - 50 осіб (78,1%);
- захворювання ендокринної системи - 4 людини (6,2%);
- гінекологічні захворювання - 4 людини (6,2%);
- ЛОР-захворювання - 3 особи (4,7%);
- захворювання серцево-судинної системи - 2 людини (3,1%);
- захворювання сечовидільної системи - 1 людина (1,7%).

В осіб з генералізованим катаральним гінгівітом (77 осіб) загальносоматичні захворювання були виявлені у 53 осіб молодого віку, які склали 68,8%. У обстежених осіб з діагностованим ГП супутні захворювання були виявлені у всіх 100% [78].

За даними Бойченко О. М., Палій А. В., Гасюк Н. В. поширеність основних стоматологічних захворювань серед осіб молодого віку сільської місцевості в Україні досить висока і становить 85-90%, захворювання пародонта - 70-75%. Серед обстежуваних 150 осіб обох статей у віці від 18 до 27 років, після планового стоматологічного профілактичного огляду, у 70% обстежених був діагностований ХКГ. Індекс гігієни порожнини рота (ОНІ-S)

був незадовільним і склав $2,1 \pm 0,5$ б., індекс кровоточивості (ІК) ясенної борозни - $0,5 \pm 0,1$ б., РМА - $30,3 \pm 1,1\%$, що вказувало на наявність у обстежених гінгівіту середнього ступеня тяжкості. У 17% осіб старше 25 років був діагностований ГП початкового ступеня тяжкості, про що свідчили наявність зубних відкладень, набряк ясен і порушення цілісності зубо-ясенного епітеліального з'єднання. При цьому індекс ОНІ-S становив $3,0 \pm 0,1$ б., і був верифікований як поганий, ІК ясенної борозни - $0,7 \pm 0,1$ б., РМА - $35,3 \pm 1,1\%$, що також вказувало на наявність у обстежених гінгівіту середнього ступеня тяжкості. Це підтверджувалося рентгенологічними даними - деструкція кортикальної пластинки верхівок міжзубних альвеолярних перетинок. Відсутність ознак запального та запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта було виявлено у 13% обстежених осіб. Пародонтоз у обстежуваних осіб молодого віку виявлено не було [15].

Значний вплив на поширеність захворювань пародонта у населення справляє безліч факторів, серед яких і рівень здоров'я осіб молодого віку, і екологічна ситуація (в Україні, зокрема, це й наслідки аварії на ЧАЕС), і соціальні умови життя.

За даними Абубакарова З. З., при вивченні стану пародонта у учнів Кемеровського медичного коледжу, поширеність запальних захворювань тканин пародонта склала 80%. При цьому хронічний ГП легкого ступеня тяжкості виявлено у 40% обстежених осіб молодого віку, ХКГ - з такою ж частотою, а поширеність карієсу була на рівні 78% [79].

В роботі Ширшова Н. Є. (2007) було показано, що поширеність захворювань пародонта у студентів м. Челябінськ склала 86,2%. При цьому патологія запального характеру відзначена у 84,7% обстежених осіб (в основному - ХКГ), частка пародонтиту в структурі запальних захворювань склала 14,7%, переважали локалізовані форми пародонтиту легкого ступеня тяжкості [2].

У той же час відносно невисокі показники стоматологічної захворюваності осіб молодого віку були продемонстровані в дослідженнях Рошковського В. М. (2009), Кіцул І. С. (2004), Полякова В. Н. (2007) [80,81,82].

Висока поширеність захворювань тканин пародонта виявлена при обстеженні осіб молодого віку в дослідженні Антоненко М. Ю. [83]. Автором було встановлено, що серед всіх обстежених осіб, ГП початкового - I ступеня тяжкості був діагностований у 45%, серед яких 44% були чоловічої статі, а 56% - жіночої. Було визначено, що дистрофічно-запальні зміни в тканинах пародонта вже при початковому - I ступеню тяжкості ГП мали не однаковий перебіг, а інтенсивність залежала від ступеня ураження альвеолярної кістки і твердих тканин зуба. Використавши індекс інтенсивності деструкції пародонта, було встановлено, що серед обстежених осіб молодого віку найбільш поширеним ступенем інтенсивності деструктивного процесу виявився важкий. Був виявлений взаємозв'язок між гігієнічним станом порожнини рота та інтенсивністю патологічних процесів в тканинах пародонта. Це дає право зробити висновок, що використання тільки стандартних методів лікування цих патологій не призводить до зменшення як їх поширеності, так і інтенсивності.

1.2. Етіологічні фактори виникнення захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку

Вивченню причин високої поширеності стоматологічних захворювань в осіб молодого віку присвячено цілий ряд робіт вітчизняних і зарубіжних авторів. При цьому особлива увага приділяється соціально-гігієнічним умовам та факторам середовища, способу життя сім'ї, повноцінному раціону харчування, профілактиці шкідливих звичок, впровадженню в молодіжне середовище занять спортом та здорового способу життя [6,84].

Ряд дослідників вважає, що найбільш важливим з усіх соціальних і психологічних чинників, що впливають як на загальний стан здоров'я, так і

стан порожнини рота, є стрес [85,86]. Показано, що особи молодого віку більш схильні до формування патологічних харчових звичок і високого рівня стресу [86]. Як відомо, іспити і підготовка до них є основними джерелами стресу серед студентського контингенту.

Деякі дослідники показали роль непрямого впливу тривожності, депресії на хвороби тканин пародонта через зміну поведінки по відношенню до виконання гігієнічних і профілактичних заходів. Показано, що особи з високою тривожністю менше чистять зуби [87].

Найважливішим фактором, що сприяє розвитку захворювань порожнини рота, є нерегулярне відвідування стоматолога, пов'язане в першу чергу зі страхом перед процедурами в стоматологічному кабінеті. Це свідчить про низьку медичну культуру осіб молодого віку і відсутності мотивації, незважаючи на те, що 33% обстежених осіб заявляють про застосування профілактичних препаратів, що містять кальцій і мікроелементи, їх прийом вони здійснюють, як правило, безсистемно і нерегулярно [88].

Для сучасної молоді - студентів характерна і недостатня фізична активність у вільний час. При цьому відомо, що підвищення фізичної активності знижує інтенсивність запальних реакцій при пародонтиті [89].

В даний час встановлено провідні етіологічні чинники та визначено основні патогенетичні механізми, що лежать в основі розвитку і прогресування генералізованих захворювань пародонта. На думку ряда авторів, серед них загальновідомий мікробний фактор [22,23,24], порушення мікроциркуляції в тканинах пародонта [25,26], активація процесів перекисного окислення ліпідів [27,28], імунні порушення з боку клітинного і гуморального імунітету, отримання надвисоких механічних навантажень пародонтом при аномаліях прикусу [29,] і локальні фактори ризику слизової оболонки: короткі вуздечки губ і язика, високе прикріплення бічних тяжів, малий присінок порожнини рота [30], ротове дихання [31], зміна кількості і складу слини [32,33], погана індивідуальна гігієна порожнини рота [34,35].

Відповідно до сучасних уявлень, виникнення і розвиток найбільш поширених стоматологічних захворювань, таких як карієс зубів і запальні захворювання пародонта, безпосередньо пов'язане зі складом мікрофлори порожнини рота [90,91]. Більшість дослідників переходять до розгляду дисбіотичних порушень як патогенетичного фактора в розвитку тієї чи іншої патології, а в деяких випадках - «пускового механізму» захворювань [91,92,93]. У дослідженні Т. М. Климової (2013) представлений аналіз даних пацієнтів з порушеннями мікроекосистеми порожнини рота (750 обстежених), всі вони страждали різними стоматологічними захворюваннями. Так, патологія твердих тканин зубів була діагностована у 430 пацієнтів (57,3%), при цьому каріозний процес був діагностований у 42,7% пацієнтів (320 обстежених), некаріозні ураження - у 14,7% (110 обстежених). Крім того, серед обстежуваного контингенту людей була діагностована патологія тканин пародонта - у 180 осіб (24,0%), слизової оболонки порожнини рота - у 140 (18,7%). Характерно, що в 20,7% спостережень (155 осіб) зустрічались поєднані ураження твердих тканин зубів, тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота [23]. Відомо, що у більшості обстежених визначалась сукупність місцевих подразнюючих факторів: зубного нальоту, твердих зубних нашарувань [34].

Одним з найбільш вагомих факторів ризику виникнення генералізованих захворювань пародонта вважається наявність шкідливих звичок, зокрема паління [36]. Так, у осіб, що палять, у віці близько 45 років, важкі форми пародонтиту спостерігаються на 50% частіше, ніж у осіб, які не палять [37,38,39]. Проблеми стоматологічного здоров'я залежать від інтенсивності і термінів паління [36]. Окремого розгляду заслуговує питання про стан тканин порожнини рота у осіб, що палять з молодого віку [94]. Нікотинова залежність у підлітків і молоді формується досить швидко, боротьба ж з тютюнопалінням в цій категорії є складним завданням. Однак, мотивована відмова від паління саме в молодому віці є головним напрямком реального продовження життя людини [95].

Тютюновий дим, що утворюється в результаті неповного згоряння тютюнового листа, являє собою гетерогенний аерозоль, що містить більше 4 тис. різних сполук, в тому числі близько 40 канцерогенів [96]. Органи і тканини порожнини рота, а також слина є місцем первинного контакту організму курця з токсичними канцерогенними речовинами, які входять до складу тютюнового диму [97]. З огляду на різноманіття чинників, що мають патогенний вплив на органи порожнини рота у зв'язку з палінням, можна вважати, що курці мають потребу в засобах гігієни, які володіють здатністю зв'язувати токсини і важкі метали і надавати протективну дію тканинам ротової порожнини, а також обмежувати негативний вплив патогенної мікрофлори [37].

Відомо, що при відсутності гігієни порожнини рота і на тлі імунодефіцитних станів різної етіології чорний волосатий язик курця може ускладнитися кандидозним глоситом [98].

Слід погодитись з думкою про те, що більшість курців - представники чоловічої статі, не вважають стоматологічне здоров'я важливим і відкидають пропозиції про своєчасне лікування та профілактику хвороб порожнини рота [99]. Ці люди погано інформовані, вони не знають, що, наприклад, позбутись галітозу практично неможливо, якщо не кинути палити [100].

Споживання тютюну є потужним фактором ризику у виникненні патології пародонта. Особливістю запальних реакцій тканин пародонта у осіб, що палять з молодого віку, є поетапне залучення в патологічний процес тканинних структур пародонта, залежне від тривалості паління [41]. Спостереження за такими пацієнтами показали, що вираженість захворювань пародонта зростає зі збільшенням кількості викурених сигарет і стажу паління [101]. При повній відмові від паління вираженість проявів пародонтиту можна скоротити на 30-60% [102].

У дослідженнях Юркевича В. Ю. було встановлено, що паління справляє ранній несприятливий вплив на мікроциркуляцію в тканинах пародонта, про що свідчить зниження на 18 - 27% лінійних і на 23 - 24%

об'ємних характеристик кровотоку у осіб, що палять з молодого віку із середнім стажем паління від 2 до 5 років, що слід розцінювати як предиктор хронічного ГП. Зі збільшенням стажу паління від 6 років у осіб, що палять з молодого віку, відзначаються ще важчі порушення тканинного мікрокровоотоку в пародонті [41].

У осіб, що палять (у порівнянні з особами, які не палять) відзначається більша втрата альвеолярної кістки, більша кількість глибоких ПК.

Це можна пояснити наступним:

- вплив нікотину на пародонтальні фібробласти (нікотин, що накопичується в фібробластах, впливає на їх морфологію, а також знижує їх здатність прикріплятись до поверхні кореня і синтезувати колаген) сполучної тканини;
- вплив продуктів згоряння тютюну на місцевий імунітет ротової порожнини (нікотин, а також продукти його розкладу можуть накопичуватись в слині, сулькулярній рідині, ПК і, таким чином, знижувати фагоцитоз і змінювати характер вивільнення нейтрофільних ензимів)
- анаеробізація середовища ПК;
- збільшене утворення твердих зубних нашарувань;
- вплив продуктів згоряння тютюну на судини мікроциркуляторного русла тканин пародонта [103].

Відмінність вихідних показників у курців і некурящих, переважання пасивних механізмів модуляції мікросудинного кровотоку над активним свідчать про зниження функціонального резерву тканин пародонта [104]. Тому постійний вплив паління - це дуже важливий показник при прогнозуванні поширення захворювань тканин пародонта в осіб молодого і середнього віку [105].

Багато авторів ініціальною ланкою в розвитку патології пародонта вважають порушення з боку мікроциркуляторного русла в тканинах пародонта [106,107,108]. Gleissner С. і співавт. [109] вважають, що об'єктивна реєстрація капілярного кровотоку важлива як для оцінки системних і локальних розладів мікроциркуляції, які розвиваються при хронічному

гінгівіті і супроводжуються спазмом в артеріолах, прекапілярних сфінктерах, що містять клітини гладких м'язів і здатними до спонтанних змін, так і для подальшого прогнозу перебігу патологічних станів. Розвиток функціональних методів дослідження, пов'язаних з визначенням мікроциркуляторних порушень в судинах пародонта, дали можливість їх розглядати як пусковий механізм розвитку патології в тканинах пародонта [110].

Крупаткінім А. І. в дослідженні показників кровотоку у хворих з запальними захворюваннями пародонта спостерігалась атипова реакція судин пародонта в 91% випадків з резорбцією кісткової тканини пародонта більш ніж на половину довжини кореня [111].

Золотарьова Ю. Б. та Гусева І. Є. досліджували стан мікроциркуляторного русла пародонта у хворих на ГП середнього ступеня тяжкості без дефектів зубних рядів, але в поєднанні з оклюзійними порушеннями. В результаті цього були встановлені зміни тонуусу мікросудин пародонта, що проявлялось вазоконстрикцією (при функціональному недовантаженні) і вазодилатацією (при функціональному перевантаженні). У зоні оклюзійних порушень спостерігалось набухання еластичних і колагенових волокон з подальшою їх деструкцією, що в подальшому призводило до резорбції міжзубних кісткових перетинок, руйнування зв'язкового апарату і, в кінцевому рахунку, до випадіння зубів [112].

Деструктивно-запальні процеси в тканинах пародонта спостерігаються також при аномаліях прикусу (глибоке різцеве перекриття, глибокий, відкритий, прогенічний, прогнатичний прикус та ін.) При втраті молярів і премолярів в ранньому віці; після видалення великої кількості зубів (постекстракційне переміщення зубів), скученості, неправильно сформованому присінку порожнини рота, нераціональному протезуванні та ін. [113]. Також причиною захворювань пародонта може служити функціональна недостатність - гіпофункція (вживання м'якої, передробленої їжі), що призводить до деструктивних процесів [113].

За даними наукових досліджень, серцево-судинні, ендокринні захворювання, патологія печінки, нирок, генетична схильність, порушення статевого дозрівання сприяють прогресуванню запально-дистрофічних процесів в тканинах пародонта, а ступінь ураження пародонтального комплексу тим глибше, чим важча і триваліша соматична патологія [114,115].

Численні епідеміологічні дослідження свідчать про більш високу поширеність захворювань пародонта у пацієнтів з наявністю супутньої соматичної патології, у порівнянні з практично здоровими особами [40,41]. Так, наприклад, до основних внутрішньоротових ускладнень діабету відносять гінгівіт, пародонтит різного ступеня тяжкості, спотворення смакових відчуттів, ксеростомія, червоний плоский лишай і стоматит [35]. При цукровому діабеті 2 типу, за літературними даними і результатами дослідження Прозорової Н. В. і Мамикіної К. Є. [116,117] відзначається висока поширеність гінгівіту, пародонтиту та високий відсоток повної або часткової адентії, а також незадовільний або поганий рівень гігієни порожнини рота.

Зі збільшенням віку відбувається зниження щільності кісткової тканини і регенеративних здібностей в результаті уповільнення метаболізму [118]. Одним з факторів, що негативно впливає на тканини пародонта, є прийом лікарських препаратів, до яких відносяться: кортикостероїди, імунодепресанти, гідантоїн, солі важких металів, протизаплідні препарати, циклоспорини [118]. Також частота і тяжкість патології знаходяться в прямій кореляційній залежності від термінів появи ускладнень вуглеводного обміну [119].

1.3. Молекулярно-генетичні та біохімічні методи діагностики захворювань тканин пародонта

Згідно з даними публікацій останніх років, очевидно, що ризик розвитку пародонтиту генетично детермінований [120,121,122,123]. При наявності генетичного дефекту в імунній системі відбувається перевиробництво

головного медіатора запалення - інтерлейкіну-1 [121,122]. Гіперактивація медіатора інтерлейкіну-1 сприяє посиленню проліферації остеокластів і призводить до руйнування кісткової тканини [124]. У зв'язку з цим неухильно зростає кількість робіт, присвячених вивченню генів-маркерів пародонтиту [44,45,125,126]. Відомо, що генетична схильність може проявлятися характерною клінічною картиною ювенільного пародонтиту, а також схожим перебігом захворювання у генетично близьких індивідів (близнюків) [48]. У зарубіжній літературі представлені різноманітні дані про асоціацію поліморфних маркерів в генах, які імовірно впливають на розвиток пародонтиту [49,50,52,127]. На сьогоднішній день відомо, що ступінь вираженості запальних і деструктивних процесів при захворюваннях пародонта має генетичну компоненту, і ці захворювання повинні розглядатись як мультифакторні [49]. Але, не дивлячись на зростання числа досліджень поліморфізму генів, результати залишаються досить суперечливими, що визначає подальшу необхідність в пошуку маркерів [10,49,55,128].

Відомо, що важливу роль в патогенезі гінгівіту і пародонтиту грає регуляція запальної відповіді [129]. У розвитку і перебігу пародонтиту, індукованого широким спектром мікробних агентів, грають роль складні комплексні взаємини між окремими компонентами вродженого і адаптивного імунітету, в якому центральна роль належить стабільно присутньому хронічному запаленню з вираженою активністю цитокинової мережі [130]. Відповідно, провідну роль у виникненні змін стану тканин пародонта відіграють збої і дисфункції цитокинової регуляції імунобіологічних процесів [131,132].

Джерелами продукції про- і протизапальних цитокінів (таких як IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, ФНП- α , IFN- γ), що знаходяться в слині, є як вбудовані в епітелій слизових оболонок лімфоцити і макрофаги, так і епітелій слизової оболонки, і самі слинні залози, а також сироватковий трансудат [133]. При цьому багатьма дослідниками відзначено, що рівень цитокінів в

слині не корелює з їх рівнем в крові, що додатково вказує на їх місцевий синтез [134,135].

Дисбаланс цитокінів чітко корелює з тяжкістю патології у хворих на пародонтит, зі значним підвищенням рівня прозапальних цитокінів - найбільш шкідлива дія при захворюваннях пародонта характерна для інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та ФНП- α і менш вираженим збільшенням або навіть зниженням вмісту інтерлейкіну-4 (IL-4) і інтерлейкіну-10 (IL-10) як протизапальних цитокінів, які стримують деструктивно-запальний процес в пародонті і пригнічують остеопороз [132,136,137,138].

Дослідження багатьох авторів визначили провідну роль інтерлейкіну-1 у розвитку запалення у відповідь на мікробну інфекцію [139], відзначаючи, що після стимуляції моноцитів периферичної крові клітини IL-1 були виявлені в ясенній рідині і в сироватці периферичної крові у пацієнтів з хронічним ГП, причому дані про зміст цього цитокіну в ясенній рідині широко варіюють. На думку авторів, рівень IL-1 в ясенній рідині вище, ніж в сироватці, що свідчить про переважно локальну продукцію даного цитокіну. У дослідженнях *in vitro* виявлено, що ясенна рідина містить активатори, що стимулюють процес резорбції кістки. При цьому доведено, що першим, але не єдиним активатором в ясенній рідині, які беруть участь в активації резорбції кісткової тканини, є цитокін IL-1 [140].

Відомо, що IL-1 в тканинах ясен активує і синтез інших цитокінів, наприклад, IL-6, IL-8, ФНП [141]. Основна ж функція IL-4 - протизапального цитокіну - це контроль проліферації, диференціювання і функцій В-лімфоцитів, тобто антитільної відповіді. IL-4 виконує свою функцію зв'язуючись зі специфічними рецепторами, які експресуються на клітинних мембранах, впливаючи на В-клітини, роблячи їх чутливими до дії різних стимулів, а також підвищує проліферативну активність Т- і В-лімфоцитів і пригнічує активність натуральних кілерів (НК). IL-4 знижує експресію FcR всіх типів, пригнічуючи тим самим антитілозалежну цитотоксичність і антитілозалежний фагоцитоз, блокує спонтанну і індуковану продукцію

прозапальних цитокінів. Особливістю цього лімфокіну є здатність індукувати селективну експресію IgE і IgG. IL-4 - необхідний компонент для продукції IgE [142].

Виявлений негативний вплив на кісткову тканину пародонта перерахованих цитокінів може служити підставою до використання їх для лабораторної діагностики раннього дорентгенологічного періоду розвитку резорбтивного процесу в міжзубних альвеолярних перетинках у хворих на ГП [143]. Моніторинг біоценозу ясенних тканин дозволяє ефективно визначати сутність запального і запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта, що представляє широкі можливості клініцисту в ранньому прогнозуванні переходу гінгівіту в пародонтит і своєчасному проведенні не тільки патогенетичного лікування, але і профілактичних заходів [144].

Вивчення змін транскриптома в гінгівальному біоптаті при розвитку і лікуванні експериментального гінгівіту показало, що при розвитку захворювання змінюється рівень експресії десятків генів імунної відповіді, в тому числі генів інтерлейкінів – IL-1A, IL-1B, IL-8, і ряду інших [145]. При цьому рівень транскрипції одних генів підвищується, а інших знижується. Що дуже важливо - в результаті лікування захворювання експресія цих генів повертається до початкового рівня [44].

Останнім часом багато досліджень сфокусовані на такому виді поліморфізму як SNPs (single nucleotide polymorphisms), найбільш поширеною формою генетичних варіацій, яка становить з загального числа близько 90% [146]. Про SNPs згадують, коли в деяких популяціях для нуклеотидних позицій в геномній ДНК є різні варіанти послідовностей (алелі), причому, рідкісний алель зустрічається з частотою не менше 1%. Вже в самому визначенні SNPs закладена орієнтація на їх використанні в якості генетичних маркерів тих чи інших захворювань [147]. Величезна кількість SNPs в геномі людини здатне забезпечити високу щільність картування. Тільки при такій щільності з'являється можливість шляхом систематичного скринінгу і порівняння великих вибірок здорових і хворих індивідів виявляти

гени, що беруть участь в прояві полігенних ознак. Це, в свою чергу, дозволяє досліджувати молекулярну природу схильності індивіда до різних захворювань і відповідно, дає можливість підвищити ефективність їх ранньої діагностики та провести своєчасні профілактичні заходи, або почати лікування [148,149].

Першими під пильну увагу вчених потрапили гени, що кодуєть цитокіни. Так, було доведено роль цитокінів (інтерлейкінів, факторів росту, інтерферонів, дефензинів, хемокінів і ін.) як учасників імунної відповіді в патогенезі генералізованих захворювань пародонта [147]. Ряд публікацій підтверджують зв'язок генетичного поліморфізму цитокінів з іншими запальними захворюваннями людини, наприклад, ІЛ-1 гена - з туберкульозом, гострим гастритом і менінгококовою інфекцією [150,151,152]; ІЛ-6 гена - з юнацьким хронічним артритом [153]; TLR гена - з Грам-негативним септичним шоком [154,155]; TNF- α гена - з хронічним обструктивним бронхітом, гепатитом В і сепсисом [156,157,158].

Перший потенційний генетичний маркер пародонтиту - з сімейства інтерлейкінів - був встановлений Kornman K.S. і співавторами в 1997 році. Вчені показали, що ступінь тяжкості пародонтиту безпосередньо корелює з поліморфізмом гена ІЛ-1. Функція даного гена полягає в контролі експресії ІЛ-1, який є одним з ключових учасників антимікробної захисної системи макроорганізму, а також регулятором кісткової резорбції і катаболізму міжклітинного матриксу [159]. Ці результати були підтверджені колегами Kornman K.S., які встановили у 2000 році, що особи, які мають мутантні алелі гена ІЛ-1 в двох його ділянках (ІЛ-1q +4845 і ІЛ-1p +3954), мають велику ймовірність розвитку пародонтиту, особливо, якщо вони є курцями [160].

Інтерлейкін 1 - прозапальний цитокін, що виділяється моноцитами, макрофагами і дендритними клітинами. Ген ІЛ-1 став одним з перших генів, для яких показали асоціацію однонуклеотидних поліморфізмів з запальними захворюваннями пародонта [159]. Роль ІЛ-1 у розвитку захворювань пародонта полягає в індукції медіаторів запалення. Показано, що в зразках

іморталізованих гінгівальних фібробластів людини в присутності ІЛ-1 підвищується рівень транскрипції генів запальних цитокінів, хемокінів, металопротеаз, молекул клітинної адгезії і фактора транскрипції NF- κ B, контролюючого експресію генів імунної відповіді і клітинного циклу. Активація NF- κ B блокує апоптоз, тим самим викликаючи стабілізацію гінгівальних фібробластів *in vitro* [161]. Асоціації поліморфних маркерів в кластері генів ІЛ-1 (ІЛ-1A, ІЛ-1B і ІЛ-1RN, ген антагоніста рецептора ІЛ-1) з пародонтитом і гінгівітом вдалося виявити лише в деяких роботах [49].

Lang N. P. з співавт. в 2000 р. також продемонстрували асоціативний зв'язок поліморфізму ІЛ-1 гена зі ступенем кровоточивості ясен при зондуванні. Було показано, що пацієнти з ГП з більшою частотою демонстрували збільшені значення даного клінічного симптому на 4-му візиті після проведення корекції гігієни порожнини рота [162]. Parapanou P. N. з співавт. в 2001 р. виявили взаємозв'язок між генетичним статусом пацієнта з пародонтитом (в разі, якщо поліморфізм гена ІЛ-1A був в позиції +4845 або гена ІЛ-1B в позиції +3953) і негативною динамікою такого параметра, як величина пародонтального прикріплення. Більш того, у таких пацієнтів дослідники спостерігали зниження рівня сироваткових антитіл і їх специфічного титру по окремим видам бактерій [163].

Позитивними виявилися результати досліджень і по гену ІЛ-2. ІЛ-2 є протизапальним цитокіном, який бере участь в активації В-лімфоцитів, стимуляції макрофагів, проліферації Т-лімфоцитів і регулює роботу остеокластів. Група вчених після проведення аналізу результатів генотипування здорових осіб, а також пацієнтів з пародонтитом середнього та важкого ступеня тяжкості довела, що поліморфізм гена ІЛ-2 (-330 T/G) безпосередньо корелює з тяжкістю перебігу пародонтиту [164].

Бразильські вчені [165] при вивченні поліморфізму гена ІЛ-6 в позиції -174 у пацієнтів з ГП середнього та важкого ступеня тяжкості виявили статистично значущу різницю в частотах генотипів і алелей між основною групою і групою порівняння, яка складалася з осіб з інтактним пародонтом.

Це дозволило їм розглядати даний ген в якості маркера схильності до розвитку пародонтиту.

Інтерлейкін 6 - мультифункціональний цитокін, який грає важливу роль в запальній відповіді на інфекційні агенти (особливо грамнегативні бактерії) [166]. У носіїв мінорного алеля С в позиції -174 регуляторної ділянки гена ІЛ-6 знижена продукція цитокіну, що може порушувати імунний захист [153]. При вивченні асоціації обох генів із захворюваннями пародонта отримані суперечливі дані. Так, аналіз асоціації хронічного пародонтиту з поліморфізмом гена ІЛ-6 (-174), виконаний в шести європеїдних популяціях, виявив існування асоціації в трьох з них [49]. Участь генів інтерлейкінів може проявлятися як в регуляції запальної відповіді, так і в різному спектрі патогенів ротової порожнини у носіїв різних генотипів. Показано, що у носіїв певних генотипів по поліморфізму гена ІЛ-6 (-174) в сублінгвальних біоплівках частіше виявляються патогенні бактерії *Aggregatibacter actinomycetem comitans* і *Porphyromonas gingivalis* [167].

Генетично детерміновані особливості імунної відповіді можуть впливати на утворення зубного нальоту і відповідно на індекс ОНІ-S. Інтерлейкін 18 - прозапальний цитокін, а можливо, і один з основних цитокінів, залучених в розвиток патологічних процесів і деструкцію тканин пародонта, синтезується макрофагами/моноцитами і клітинами епітелію ротової порожнини, стимулює клітинний імунітет і індукує продукцію ІFN- γ . Рівень інтерлейкіну 18 підвищений при різних хронічних запальних захворюваннях. Вміст інтерлейкіну 18 у ясенній рідині збільшується пропорційно тяжкості запалення пародонта і знижується до вихідного рівня після лікування [168,169]. Поліморфізм -607 С \rightarrow А в регуляторній області гена ІЛ-18 локалізований в сайті зв'язування фактора транскрипції CREB (cAMP response-element binding protein) [170]. У культурі клітин від донорів, що несуть алель А, показано значне збільшення як спонтанної, так і індукованої ліпополісахаридами продукції інтерлейкіну 18 [171].

В Україні Мельничук Г. М., для встановлення залежності ступеня розвитку і перебігу ГП від рівня в сироватці крові цитокінів: ФНП- α , інтерферону (ІФН-g), інтерлейкінів (ІЛ-12 і ІЛ-4), було обстежено по 26 хворих с хронічним пародонтитом і пародонтитом в стадії загострення різного ступеня тяжкості, а також 10 осіб з інтактним пародонтом. В результаті її дослідження була встановлена індивідуальна мінливість показників цитокінів, яка проявлялася широким діапазоном коливань у вибірці. Значна активація прозапальних цитокінів супроводжувалася достовірним зниженням продукції протизапального ІЛ-4, а їх рівень прямо залежав від ступеня розвитку ГП і активності запального процесу в пародонті. Таким чином, було показано, що дисбаланс в системі цитокінів відіграє роль у патогенезі ГП [172].

Активовані пародонтопатогенними мікробами моноцити і макрофаги продукують каскад прозапальних цитокінів, викликаючи дисбаланс між про- і протизапальними відповідями організму. Розвиток патологічного процесу у осіб з пародонтитом супроводжується дисбалансом цитокінів, чітко корелює з тяжкістю патології, зі значним підвищенням рівня прозапальних цитокінів - найбільш шкідлива дія при захворюваннях пародонта характерна для ІЛ-1 β та ФНП- α і менш вираженим збільшенням або навіть зниженням вмісту ІЛ-4 і ІЛ-10 як протизапальних цитокінів, які стримують деструктивно-запальний процес в пародонті і пригнічують остеопороз. Найбільший рівень в ясенній рідині визначається за вмістом ФНП- α , який досягає $268 \pm 37,16$ пкг/мл і перевершує такий у практично здорових осіб більш ніж в 7 разів. Поряд з цим, вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 в ясенній рідині при хронічному пародонтиті складав $1,92 \pm 1,3$ пкг/мл, що більш ніж в 6,6 разів нижче, ніж у практично здорових осіб. Вміст ІЛ-10 визначався на рівні $1,36 \pm 0,92$ пкг/мл, що в 2 рази нижче його вмісту в ясенній рідині осіб контрольної групи [173].

Як відомо [174], ФНП- α виділяється з імунокомпетентних клітин при запальному процесі. Функції ФНП- α різні і варіюють від участі в процесах запалення до регуляції апоптозу. ФНП- α відіграє важливу роль в ініціалізації

і координації міжклітинних взаємодій, сприяючи розвитку відповіді імунної системи на проникнення інфекційного агента. Основним його джерелом є активовані макрофаги. Збільшення вмісту ФНП- α при розвитку запально-деструктивних процесів в пародонті носить захисний характер щодо мікрофлори, що проникає в його тканини. Відомо, що ФНП- α має інгібуючий вплив на ріст стафілококів і має здатність нейтралізувати бактеріальні токсини при грамнегативних інфекціях, однак крім захисної функції проти інвазії мікроорганізмів, ФНП- α виконує також деструктивну роль щодо тканинних структур [175,176]. ФНП- α стимулює продукцію прозапальних цитокінів, простагландинів і лейкотрієнів, підвищує експресію міжклітинних і судинних молекул адгезії 1 (ICAM-1 і VCAM-1), задіяних в міграції лімфоцитів в патологічний осередок, проліферації фібробластів і сіновіоцитів, стимулює утворення матриксних металопротеїназ (ферментів, що руйнують сполучну тканину) і пригнічує синтез їх інгібіторів, активує остеокласти. ФНП- α розглядається в якості основного медіатора, що визначає розвиток і прогресування запалення в тканинах пародонта. Підвищення його вмісту в ротовій, зубоясенній рідині або в тканинах пародонта при наявності запальних змін доказано багатьма дослідниками [174,177,178]. Відомо, що при розвитку патологічного процесу в пародонті ФНП- α був виявлений в зубоясенній рідині ще до клінічно видимих проявів захворювання, тобто він є предиктором запального процесу. ФНП- α відводяться ключові позиції в патогенезі запально індукованої втрати кісткової тканини при пародонтиті. При вивченні *in vitro* впливу ФНП- α на проліферацію культури остеобластів людини було показано, що в низьких дозах він стимулює її, при введенні ж у великих дозах, або протягом тривалого часу - значно пригнічує [178]. Крім того, ФНП- α гальмує диференціювання клітин-попередників остеобластів. Цей ефект здійснюється завдяки придушенню їм фактора диференціювання остеобластів RUNX2 [179]. Неспроможність або недостатня потужність контррегулювальних систем провокує надмірне виділення цитокінів.

IL-4 здатний блокувати спонтанну і індуковану продукцію IL-1, IL-8 і ФНП- α , а також індукувати експресію адгезивних молекул на макрофагальних клітинах і сприяти їх виходу в апоптоз. При нестачі IL-4 місцева протидія відсутня, і імунна реакція більше не отримує контррегуляції. Інтерлейкін 10 продукується Т-клітинами. IL-10 пригнічує продукцію всіх прозапальних цитокінів і проліферативну відповідь Т-клітин на антигени. Таким чином, зниження рівня IL-4 і IL-10 в зубоясенній рідині можна розглядати як несприятливу ознаку перебігу хронічного запалення в тканинах пародонта [180].

Домановою Е. Т. в 2015 р. було доведено, що збільшення концентрації цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8 і ФНП- α в ясенній борозні і ПК осіб з запальними захворюваннями пародонта призводить до гіперкоагуляції, депресії фібринолізу і сприяє прогресуванню переходу гінгівіту в пародонтит [181].

Японськими дослідниками були отримані дані про залежність ступеня тяжкості хронічного ГП від поліморфізму Fc гамма рецептора гена IgG [182,183]. Серед осіб, які несуть мутантну алель, переважали особи з хронічним ГП середнього ступеня тяжкості.

В результаті проведених досліджень вченими багатьох країн світу [147] було встановлено, що динаміка зміни таких клінічних параметрів як глибина ПК, величина втрати епітеліального прикріплення (ВЕП) і величина резорбції кісткової тканини також була безпосередньо пов'язана з генотипом пацієнта.

У 1999 р. були опубліковані результати дослідження, проведеного британськими авторами на чолі з Hennig В. J. [184]. Мета дослідження - виявити, чи існує кореляція між початковим пародонтитом і поліморфізмом TaqI гена VDR. Був проаналізований поліморфізм довжини фрагмента рестрикції (RFLP) для TaqI за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та визначена довжина фрагментів рестрикції (ПЛР-ПДРФ) TaqI електрофорезом в гелі, генотипи 69 осіб з початковим пародонтитом, включаючи 20 осіб з ознаками локалізованої форми, і 72 обстежених контрольної групи без ознак захворювання. У групі з початковим

пародонтитом було 7 (35%), 5 (25%) і 8 (40%) генотипів, а в контрольній групі - 31 (43,1%), 36 (50%) і 5 (6,9%) генотипів для TT, Tt і tt відповідно (де t і T представляють алелі з наявністю і без TaqI RFLP). Виконаний аналіз виявив статистично значущі відмінності розподілу генотипів між цими двома групами ($p=0,001$). Частоти алелей становили 47,5 і 52,5% для T і t в групі з локалізованим початковим пародонтитом, 68,1 і 31,9% в контрольній групі, що демонструє істотну асоціацію між поширеністю менш частого алеля (t) і локалізованим початковим пародонтитом ($p=0,017$). Ці дані вказують, що присутність менш частого алеля TaqI RFLP (t) в гені VDR значно збільшує ризик розвитку локальних форм пародонтиту з раннім початком.

У 2001 р. група японських і китайських авторів опублікувала результати дослідження, в якому вивчався зв'язок пародонтиту дорослих і агресивного пародонтиту з поліморфізмом гена VDR (TaqI-поліморфізм) [50]. В Японії досліджували кореляцію пародонтиту у дорослих з TaqI-поліморфізмом. Всього в дослідженні взяли участь 166 добровольців (середній вік 35-64 роки), з них 72 обстежених - з пародонтитом і 94 - група порівняння. Китайська група включала 76 добровольців, з них 37 обстежених (16-38 років) з агресивним пародонтитом і 39 здорових - група порівняння. TT-генотип був пов'язаний з пародонтитом в японській групі дослідження ($X^2=4,16$; $p=0,041$), Tt-генотип був пов'язаний з агресивними формами в китайському дослідженні ($X^2=5,65$; $p=0,017$), t-алель була також пов'язана з агресивними формами пародонтиту ($X^2=5,21$; $p=0,022$). Незважаючи на те, що була встановлена значна кореляція між поліморфізмом гена VDR і пародонтитом у дорослих, а також з агресивними формами захворювання, цікаво відзначити, що з агресивним пародонтитом в китайському дослідженні були пов'язані Tt-генотип і t-алель, в той час як серед японців з пародонтитом був пов'язаний TT-генотип.

Відомо, що поліморфізм в гені VDR може впливати як на імунну функцію, так і на резорбцію кісткової тканини [50].

Inagaki K., Krall E. A., Fleet J. C. і співавт. в 2003 р. опублікували результати проведеного в Бостоні дослідження, метою якого було виявити кореляцію між генотипом VDR, прогресуванням пародонтиту і втратою зубів [185]. Коли комбінації генотипу були досліджені, прогресія втрати альвеолярної кісткової тканини, клінічної ВЕП і втрати зубів була найвищою в ААТТ- і ААТt-генотипу. Автори зробили висновок, що поліморфізм АраІ гена VDR пов'язаний з втратою альвеолярної кісткової маси, клінічною ВЕП і втратою зубів переважно у чоловіків старшого віку.

R. V. de Brito Júnior і співавт. в 2004 р. провели дослідження зв'язку поліморфізму VDR і розвитку хронічного пародонтиту серед жителів Бразилії [186]. Автори прийшли до висновку, що ТаqІ- і VsmІ-поліморфізм гена VDR пов'язані з клінічною ВЕП при захворюваннях пародонта у населення Бразилії і припустили, що генотип VDR може виступати індикатором ризику для сприйнятливості до хронічного пародонтиту.

Brett P. M. і співавт. в Лондоні займались питанням генетичної детермінованості хронічних і агресивних форм пародонтиту, прагнучи виявити специфічний взаємозв'язок цих форм з різними генетичними ознаками, в тому числі і з поліморфізмом VDR [187]. Було визначено, що Tt і tt генотипи вірогідно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися серед обстежених контрольної групи і було виявлено протективну властивість t алелі до генералізованих захворювань пародонта.

Park K. S. і співавт. в 2006 р. опублікували результати досліджень зв'язку гена VDR і ризику розвитку пародонтиту [188]. Вони показали, що генотип C/C стартового кодону VDR може бути пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку агресивного ГП. Naito M. і співавт. в 2007 р. в Японії встановили залежність між гаплотипом гена VDR і ризиком виникнення хронічного пародонтиту серед японських чоловіків [189].

Gunes S. і співавт. в 2008 р. в Туреччині провели дослідження, метою якого було встановити, чи існує зв'язок між поліморфізмом гена VDR і хронічним пародонтитом серед турецького населення [190]. Отримані дані

вказували на те, що поліморфізм гена VDR не був пов'язаний з важкою формою ГП у турецьких пацієнтів. Група китайських авторів в 2008 р. опублікувала результати дослідження зв'язку поліморфізму гена VDR і швидкопрогресуючого пародонтиту серед китайського населення [191]. Дослідження вказували, що поліморфізм FokI гена VDR може бути пов'язаний з агресивним ГП серед китайських пацієнтів. Крім того, носійство алеля F підвищувало ризик розвитку агресивного ГП в 2 рази (OR=2.02, 95% CI=1.16-3.50).

Wang C. і співавт. опублікували результати дослідження, проведеного в Китаї, в якому була показана залежність хронічного пародонтиту важкого ступеня від поліморфізму гена VDR серед населення Китаю [192]. Tian Y. і співавт. привели результати аналізу взаємозв'язку між поліморфізмом VDR (TaqI і FokI) і агресивним пародонтитом [193].

У 2011 р. іспанськими вченими був вивчений зв'язок висоти альвеолярного гребеня з щільністю кістки нижньої щелепи і поліморфізмом гена VDR. Проведений ними багатовимірний аналіз підтвердив асоціацію між цими змінними і втратою альвеолярної кісткової маси [194].

Серед наукових досліджень в даній області були і роботи, які заперечували наявність будь-якого зв'язку між захворюваннями пародонта і генетичними змінами.

Так, Ehmke B. з співавт. (1999), вивчали взаємозв'язок поліморфізму IL-1A гена в позиції -889 і IL-1 β гена в позиції +3953 з тяжкістю перебігу пародонтиту. Ніякої різниці в динаміці значень ВЕП між пацієнтами авторами виявлено не було [195]. Той же поліморфізм був досліджений і іншими групами вчених [196,197], що не виявили ніякої статистично значущої різниці в частотах генотипів і алелей між пацієнтами з діагностованим пародонтитом і здоровими особами. Не було виявлено жодної різниці в динаміці значень глибини ПК і величини резорбції кісткової тканини серед обстежених пацієнтів. Негативний результат показала робота Gonzales G.R. з співавт. в 2004 р., метою якої було виявити взаємозв'язок між

поліморфізмом гена IL-4 і захворюваннями пародонта в двох різних популяціях: європейської та японської. При цьому, не було виявлено зв'язку розвитку захворювань пародонта з генетичними змінами, хоча розподіл генотипів в двох популяціях був різним [198].

Імунологічний дисбаланс при пародонтиті характеризується порушеннями у взаємодії факторів неспецифічної резистентності організму, пригніченням клітинного і гуморального імунітету, а також придушенням щодо автономної системи місцевого імунітету з дисбалансом показників цитокінів. [199].

У 1995 р. Hingorani A.D. і співавт. було висловлено припущення про наявність поліморфізму гена, що кодує ендотеліальну NO-синтазу [200]. NO бере участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах, в тому числі вазодилатації, нейротрансмісії, макрофаг-опосередкованому імунітеті і канцерогенезі [201]. NO-синтаза належить до сімейства оксидоредуктаз. В даний час описані три ізоформи NO-синтаз: нейрональна (nNOS, NOS1), макрофагальна, або індукційна (iNOS, NOS2) і ендотеліальна (eNOS, NOS3) [202]. NO, який виробляється під впливом iNOS, в першу чергу має цитотоксичну і цитостатичну дію на патогенну мікрофлору. Однак крім захисної дії надлишок NO при запаленні (продукція пероксинітриа) призводить до патологічних змін, в основі яких лежить модифікація макромолекул білків і ліпідів, гальмування зростання і розмноження клітин [203]. При пародонтиті змінюється швидкість нітратредуктазної реакції і вміст нітритів; крім того, характерне підвищення активності гіалуронідази і β -глюкуронідази. Інтенсивність пероксидазних процесів в слині зростає в 1,5 рази, а вміст лізоциму падає на 20-40%. Зміни в захисних системах поєднуються зі збільшенням кількості тіоціанатів в 2-3 рази [204].

Нітрати (NO_3^-) і нітрити (NO_2^-) надходять в слину з їжею, тютюновим димом і водою. Нітрати за участю нітратредуктази бактерій перетворюються в нітрити і їх вміст залежить від паління. Показано, що у курців та осіб,

зайнятих в тютюновому виробництві, розвивається лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота, а в слині зростає активність нітратредуктази і кількість нітритів. Нітрити, що утворились, в свою чергу, можуть вступити в реакцію з вторинними амінами (амінокислоти, ліки) з утворенням канцерогенних сполук. Ця реакція протікає в кислому середовищі, а прискорюють її додані в реакцію тіоціанати, кількість яких в слині також зростає при палінні [142]. Крім того, надлишкова продукція NO призводить до стійкої дилатації судин, порушенню обмінних процесів, підвищенню проникності судин і як наслідок - набряку тканин [203].

Найбільш вивченими є поліморфізм 4 а/в четвертого інтрона, поліморфізм G894T (Glu298Asp) сьомого екзона і поліморфізм T-786C промоторної ділянки гена ендотеліальної NO-синтетази [205,206]. Показано, що для носіїв гомозиготного варіанти T894T характерна більш низька активність eNOS в порівнянні з носіями варіанти G894G. Можливим механізмом впливу цього поліморфізму на активність ферменту може бути його нерівномірне зчеплення з ще не встановленими варіантами гена eNOS [201]. Численні публікації останніх років свідчать про те, що поліморфізм G894T асоційований з розвитком ряду захворювань і патологічних станів. Зокрема, встановлено зв'язок між даним поліморфним варіантом і захворюваннями серцево-судинної системи [207]. Згідно з даними, наведеними в роботах Wang M. і співавт. [208], виявлено, що алель T поліморфного варіанту G894T гена eNOS асоційована з розвитком ішемічного інсульту. Встановлена асоціація поліморфізму G894T і захворювань сечостатевої системи. Виявлено також взаємозв'язок між поліморфізмом G894T і рядом інших захворювань.

Відомо, що NO бере активну участь в регулюванні судинного тонуусу і кровотоку, регіональної гемодинаміки [209], а також відомо, що синтаза оксиду азоту (NOS) відіграє значну роль в патогенезі пульпіту [210], проте інформація щодо можливого впливу поліморфізму гена eNOS (G894T) на стан тканин пародонта практично відсутня. Роль NO в патогенезі ГП активно

вивчається протягом ряду років, оскільки мікроциркуляторні порушення і ендотеліальна дисфункція є найважливішими компонентами його розвитку [211].

ФНП- α – плеотропний цитокін, який грає важливу роль у багатьох клітинних і біологічних процесах, таких як диференціювання і проліферація клітин, апоптоз, енергетичний обмін, направлена міграція клітин, запалення, підтримання складу і структури лімфатичної системи, імунні функції, а також захист організму від різних патогенів [212]. Сьогодні в промоторній області гена описані 4 поліморфізми гена TNF- α , пов'язані з одиничними нуклеотидними замінами: 376G/A, 308G/A, 238G/A і 488G/A, пов'язані з заміною гуаніну на аденін. Найбільший інтерес дослідників викликає поліморфізм 308G/A, локалізований в промоторній області гена [213]. Наявність гуаніну визначає звичайний (часто зустрічається) алель (TNF1; 308G), а заміна G на A в позиції 308 являє собою рідкісний алель (TNF2; G-308A), який є більш сильним активатором транскрипції з 6-7-кратним підвищенням індукованого рівня транскрипції гена TNF- α [214]. В даний час доведена роль ФНП- α в патогенезі різних патологій: онкологічних, серцево-судинних, неврологічних, легневих, аутоімунних та метаболічних захворювань [215,216,217]. Функціональний поліморфізм генів, що кодують запальні цитокіни, впливає на рівень імунних і запальних відповідей, хоча ряд досліджень залежності розвитку і перебігу пародонтиту від генетичних особливостей пацієнтів мають неоднозначні результати [135,218].

Ген ACE кодує амінокислотну послідовність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), який є важливим фізіологічним регулятором артеріального тиску і водно-сольового обміну. АПФ перетворює циркулюючий в крові неактивний ангіотензин I в ангіотензин II, що володіє потужною гіпертензивною дією за рахунок впливу на водно-сольовий обмін, серцево-судинну та інші системи організму [219]. Дослідження останніх років показали, що вміст АПФ в організмі людини обумовлено генетично [220]. У 16-му інтроні гена виявлено інсерційно-

делеційний (I/D) поліморфізм, що полягає у вставці (інсерції, I) або втраті (делеції, D) Alu-повтору, розміром в 289 пар нуклеотидів [219]. Делеція Alu-повтору призводить до підвищення експресії гена ACE і збільшення концентрації АПФ в крові, лімфі та тканинах. Це є чинником, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (інфаркту міокарда [221], гіпертрофії лівого шлуночка [222], ішемічної хвороби серця [223]), хвороби нирок [224], атеросклерозу [225], хвороби Альцгеймера [226]. Також D-алель пов'язана з ризиком розвитку нефропатії у хворих на цукровий діабет, а алель I асоційована з підвищеною стійкістю організму до фізичних навантажень - низька мінеральна щільність кісткової тканини і м'язова слабкість є основними факторами ризику переломів кісток у жінок при остеопорозі в постменопаузі [227]. Також відомо, що ген ренінангіотензинової системи ACE біологічно і клінічно важливий у формуванні фенотипових особливостей протікання більшості захворювань перинатального періоду [228], проте інформація щодо можливого впливу поліморфізму гена ACE (I/D) на стан тканин пародонта практично відсутня.

1.4. Сучасні підходи до діагностики захворювань тканин пародонта

Рання діагностика генералізованих захворювань пародонта і прогнозування їх виникнення залишаються актуальною проблемою сучасної стоматології [229,230,231].

Як відомо, в практичній охороні здоров'я діагностика генералізованих захворювань пародонта базується головним чином на клінічному обстеженні хворих. Однак зростання поширеності цієї патології серед населення України, збільшення захворюваності серед осіб молодого віку свідчать про те, що методи діагностики, які застосовуються, недостатньо досконалі, а існуючі методи лікування не завжди ефективні.

В силу актуальності проблеми поширення захворювань тканин пародонта особливої гостроти набуває пошук додаткових методів діагностичного обстеження. Для цих цілей необхідно використовувати вже

існуючі методи [106,107,232,233], які дозволяють проводити зіставлення формалізованих показників і розробляти нові методи діагностики, де ефективність об'єктивізується саме високоспецифічними діагностичними методами [173], що дозволяють більш повно і об'єктивно оцінювати клінічний стан пародонта і характер вираженості патологічних змін.

Проблеми широкого поширення захворювань пародонта і малої ефективності їх лікування пов'язані з відсутністю системного підходу при вирішенні питань патогенезу і діагностики [234,235,236,237,238,239]. Сенса системного підходу полягає в тому, щоб кожен компонент біосистеми зубощелепного апарату не розглядався як самостійний та незалежний. Для діагностики захворювань пародонта необхідно використовувати всі доступні методи обстеження пацієнта, як клінічні, так і параклінічні.

Багато авторів сходяться на думці про важливість ранньої діагностики, по можливості ще на доклінічних етапах розвитку хвороб пародонта, з метою проведення заходів, спрямованих на стабілізацію і припинення розвитку захворювання на початкових стадіях [240,241,242]. З цією метою використовується безліч діагностичних методик з різних напрямків виявлення первинних ознак [243,244,245]. Одним з провідних параклінічних методів, використовуваних в стоматологічній практиці, залишається рентгенографія [246,247,248]. Цей метод включає в себе панорамну томографію (ортопантомографія) і рентгенографію, телерентгенографію, комп'ютерну томографію [249,250,251,252,253,254,255] і магніторезонансну томографію [256]. Ортопантомографія дозволяє отримати одномоментне плоске зображення вигнутих поверхонь об'ємних областей, тобто зображення всієї зубощелепної системи як єдиного функціонального комплексу [257,258,259,260]. Простота проведення дослідження, велика інформативність і відносно мале променеве навантаження дозволяє широко використовувати методику для діагностики практично всього спектру захворювань щелепно-лицевої ділянки [260]. Допомагають розшифрувати

окремі ланки патогенезу хвороб пародонта дослідження ясенної рідини [261,262,263,264].

На ранніх стадіях захворювання [265,266] вважають ефективним цитофотометричний метод оцінки цитограм, відбитків з ясен. Оскільки багато авторів вважають, що важливу роль в патогенезі захворювання пародонта грає судинний фактор, тобто порушення гемоциркуляції, розроблені і успішно використовуються методи дослідження цієї структури пародонта [267,268,269,270,271,272]. З цією метою використовуються добре зарекомендовані неінвазивні методи, такі як: біомікроскопія ясен, полярографія, фотоплетізмографія, реопародонтографія, лазерна та ультразвукова доплерографія. На думку ряда дослідників [267,273,274,275] лазерна та ультразвукова флоуметрія є в даний час найбільш інформативним і простим методом оцінки стану регіонарного кровообігу і мікроциркуляції. Численні роботи, в яких описані результати дослідження з використанням доплерівських методів оцінки гемоциркуляції, підтверджують переваги об'єктивної реєстрації стану кровотоку в різних тканинах і органах [276,277,278]. Незважаючи на це об'єктивність прямих показників кровотоку в значній мірі залежить від стану всієї серцево-судинної системи і стану всього організму в цілому. При цьому мало публікацій про стан реактивності судинного русла в досліджуваній області, що, в свою чергу, може найбільш об'єктивно говорити про стан трофіки в цих ділянках [279]. Більш глибоке розкриття механізмів розвитку і прогресування генералізованих захворювань пародонта, розробка доступних критеріїв діагностики цих захворювань у молодому віці дозволять дати практичному лікарю науково-обґрунтований підхід не тільки до тактики лікування таких пацієнтів, але і що особливо важливо - профілактиці прогресування цих хронічних патологічних процесів [42,43].

Таким чином, з даних, представлених в огляді літератури, слідує, що питання донозологічної діагностики захворювань пародонта, профілактики

цих захворювань та диспансеризації осіб з виявленими захворюваннями пародонта серед осіб молодого віку до теперішнього часу не визначені. Тому, вивчення в осіб молодого віку (18-25 років) різної статі особливостей клінічних проявів генералізованих захворювань пародонта, впровадження вдосконалених лабораторних методів діагностики, в основу яких покладено визначення біохімічного фенотипу, молекулярно-генетичного профілю та оцінка ген-генної взаємодії у таких осіб є актуальним, оскільки дозволить розробити патогенетично обґрунтовану концепцію профілактики генералізованих захворювань пародонта, створити новий підхід до формування диспансерних груп серед людей молодого віку, що має високий теоретичний і практичний інтерес.

РОЗДІЛ 2

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації поставлених завдань дослідження був розроблений дизайн дослідження, який складався з 2 етапів. На I етапі дослідження з метою визначення пародонтологічної захворюваності серед осіб молодого віку (18-25 років) на базі Київської міської студентської поліклініки був проведений ретроспективний аналіз 170754 медичних карт студентів за період 2011 – 2016 рр. На II етапі нами було проведено спеціалізоване пародонтологічне обстеження осіб молодого віку (18-25 років), яке проводили під час планової санації у Київській міській студентській поліклініці, а також при зверненні за стоматологічною допомогою на кафедру терапевтичної стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика. Для вирішення поставлених завдань були використані клінічні, інструментальні, рентгенологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні та медико-статистичні методи досліджень. Виконані клініко-лабораторні дослідження були спрямовані на визначення біохімічного фенотипу осіб молодого віку в залежності від стоматологічного діагнозу і статі на підставі вивчення в РР показників обміну NO, вмісту інтерлейкінів, ФНП- α , а також дослідження молекулярно-генетичного профілю обстежених.

Пародонтологічне, біохімічне та молекулярно-генетичне обстеження були проведені після отримання добровільної інформованої згоди у кожного обстеженого.

Стоматологічне обстеження проведено на базах Київської міської студентської поліклініки (головний лікар - В. Р. Войнаровський, договір від 17.02.2017) та кафедри терапевтичної стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика (завідувач кафедри - д.мед.н., проф. Г. Ф. Білоклицька).

Біохімічне та молекулярно-генетичне обстеження проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НМАПО імені П. Л. Шупика (завідуюча лабораторією - С. П. Кір'яченко, договір від 14.12.2016).

2.1 Загальна характеристика обстежених осіб молодого віку

Під нашим спостереженням перебувало 155 осіб у віці від 18 до 25 років (серед яких було 64 людини чоловічої статі і 91 - жіночої). Середній вік обстежених склав $20,28 \pm 0,10$ років. Діагностика захворювань пародонта була здійснена відповідно до класифікації М. Ф. Данилевського [280]. Осіб з ознаками загострення хронічного перебігу захворювань тканин пародонта не включали в клінічні групи.

Аналіз результатів пародонтологічного обстеження дозволив виявити захворювання тканин пародонта різного ступеня тяжкості у 73,55%, а у 26,45% виявлено інтактний пародонт. Для з'ясування ролі найбільш значущих в розвитку запальних захворювань пародонта факторів ризику, всі обстежені, згідно з поставленим діагнозом, були розподілені на групи: I (n = 41) - особи з інтактним пародонтом; II (n = 36) - особи з ХКГ; III (n = 78) - особи з ГП початкового, I ступеня тяжкості.

Для проведення визначення біохімічного фенотипу і дослідження молекулярно-генетичного профілю серед обстежених 155 осіб були довільно відібрані 80 осіб (серед яких було 24 людини чоловічої статі і 56 - жіночої): з інтактним пародонтом (n = 21), з ХКГ (n = 22), з ГП початкового, I ступеня тяжкості (n = 37).

2.2 Клінічні методи дослідження

Клінічне обстеження осіб молодого віку було проведено згідно зі стандартною схемою, до якої входило вивчення скарг, ретельний збір анамнестичних даних, в ході якого з'ясовували приблизний час початку захворювання, фактори, які могли бути причиною його розвитку або прогресування, уточнювали наявність періодів загострення і поліпшення та їх тривалість.

Наряду з цим збирали сімейний анамнез, уточнювали соціально-побутові умови, характер харчування і особливості способу життя. З'ясовували рівень гігієнічної підготовки та дотримання правил гігієни

порожнини рота. Оцінку загального стану здоров'я обстеженого проводили на підставі анамнестичних даних і з медичної документації. Результати об'єктивного стоматологічного обстеження вносили в "Карту пародонтологічного обстеження" (рис 2.1, 2.2, 2.3).

При клінічному обстеженні осіб молодого віку звертали увагу на наявність каріозних і некаріозних уражень зубів, стан слизової оболонки порожнини рота, наявність місцевих травмуючих чинників, зокрема, глибину присінка порожнини рота, висоту прикріплення вуздечок верхньої і нижньої губи і язика, прикус, особливості положення окремих зубів в зубній дузі, їх рухливість, наявність діастем і трем, якість терапевтичного, ортопедичного лікування, проведеного раніше. Виявляли наявність рецесії ясен та їх величину [281].

Стан тканин пародонта вивчали за допомогою традиційних об'єктивних пародонтальних індексів і функціональних проб, модифікованих відповідно до рекомендацій Г.Ф. Білоклицької [280]. Про наявність запалення в яснах і його інтенсивності судили на підставі індексу РМА за Parma і індексу інтенсивності кровоточивості ясен [272].

На основі індекса РМА судили про поширеність запального процесу. Для його визначення ясна фарбували розчином Шиллера-Пісарєва і розраховували за загальновідомою формулою у відсотках. ІК оцінювали за допомогою пародонтометра. ІК розраховувався за загальновідомою формулою в балах. Стан гігієни порожнини рота оцінювали за індексом ОНІ-S [272], який характеризує наявність мінералізованого та немінералізованого зубного нальоту. Індекс ОНІ-S застосовували для визначення немінералізованих (нальоту) та мінералізованих (зубного каменю) зубних відкладень з використанням зонда або гладилки. Індекс розраховували за загальновідомою формулою.

У всіх осіб молодого віку, крім того, визначали ступінь патологічної рухливості зубів, вимірювали глибину ПК [272] і ступінь ВЕП [272].

Глибину ПК вимірювали за допомогою пародонтометра уздовж вертикальної осі зуба з вестибулярної, оральної і двох апроксимальних сторін від маргінального краю ясен до дна ПК. Всього проводили чотири виміри.

ВЕС оцінювали в міліметрах по відстані від емалево-цементної межі до дна ПК.

Проводили визначення патологічної рухливості зубів по Міллеру (I ступінь - до 1 мм в вестибуло-оральному напрямку, II ступінь - більше 1 мм в вестибуло-оральному напрямку, III ступінь - значна вестибуло-оральна і вертикальна рухливість) [272].

У відповідності зі схемою обстеження, яка була розроблена Г. Ф. Білоклицькою [280], пародонтальний статус із застосуванням вищезазначених пародонтальних індексів і проб оцінювали в області 8 зубів (16, 14, 11, 26, 36, 41, 44, 46), які представляють всі секстанти верхньої і нижньої щелепи. У тому випадку, якщо зазначений в схемі зуб був видалений або був відсутній з інших причин, проводили огляд сусіднього з ним зуба у відповідному секстанті. Результати об'єктивного обстеження вносили в "Карту пародонтологічного обстеження" (рис 2.1, 2.2, 2.3).

На основі зазначених показників давали оцінку пародонтального статусу, а також якісну оцінку гігієни порожнини рота.

Серед осіб з діагностованим ГП початкового-I ступеня тяжкості спостерігались характерні рентгенологічні ознаки: порушення цілісності кортикальної пластинки, остеопороз верхівок альвеолярного гребеня, розширення періодонтальної щілини, а в деяких випадках і резорбція кістки альвеолярного гребеня на 1/4 довжини кореня, що підтверджувало правильність поставленого діагнозу.

2.3 Карта пародонтологічного обстеження, анкета-опитувальник щодо визначення основних місцевих та системних факторів ризику

Для отримання даних про вплив можливих факторів ризику (тютюнопаління, гіподинамія, гігієнічні навички) на стан тканин пародонта

нами була розроблена анкета-опитувальник, як частина карти пародонтологічного обстеження кожного пацієнта (рис. 2.1, 2.2).

Анкета-опитувальник осіб молодого віку (18 - 25 р.)

Кафедра терапевтичної стоматології

Інституту стоматології

НМАПО імені П. Л. Шупика

КАРТА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ № _____

Дата	Шифр

ПІБ _____

Рік народження _____ **Стать (Ч, Ж)** _____

Місце постійного проживання _____

ВУЗ, де навчаєтесь _____

№ історії хвороби _____

Анкета - опитувальник

	Так	Ні
Палите		
Займаєтесь спортом		
Рівень гігієни ротової порожнини		
Чистите зуби	1 раз на день	
	2 рази на день	
	3 рази на день	
	Після кожного прийому їжі	
Використовуєте	Зубну щітку якої жорсткості (м'яка, середня, жорстка)	
	Флоси	
	Міжзубні йоршики	
	Ополіскувачі	
	Зубну пасту	

Рис. 2.1 Анкета-опитувальник осіб молодого віку (18 - 25 р.)

Дієтичні уподобання			
Які продукти частіше всього вживаєте	М'ясо		
	Рибу		
	Овочі і фрукти		
	Картоплю		
	Крупи (гречана, рис та ін.)		
	Макарони		
	Хлібо-булочні		
	Печиво		
	Торти		
	Цукерки		
	Кислі продукти (лиmoni, citrusові і т.д.)		
Тканини пародонта			
Чи є пародонтит у рідних	батька/матері		
	брата/сестри		

Продовження, рис. 2.1

Перша частина служить для заповнення паспортних даних, при цьому карта обстеження кожного пацієнта шифрується індивідуальним кодом, що попереджає можливість поширення особистих даних обстеженого в ході подальшого дослідження.

Далі знаходиться графа про наявність ймовірних шкідливих звичок, здатних негативно впливати на стан тканин пародонта.

Третім пунктом ми визначали індивідуальний рівень гігієни порожнини рота, а саме скільки разів в день обстежений чистить зуби, якої жорсткості щітку він використовує, чи користується додатковими гігієнічними засобами для догляду за порожниною рота (флоси, міжзубні йоршики, ополіскувачі, зубна паста).

У четвертій частині визначали харчові переваги обстежуваного (вживання твердої і м'якої їжі, неалкогольних напоїв) як фактор впливу на стан зубощелепної системи.

Заключна частина опитувальника присвячена уточненню анамнезу захворювань тканин пародонта, а саме спадковому фактору. На цьому завершується частина анкети-опитувальника, що заповнюється обстеженим.

КАРТА ПАРОДОНТОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ №

_____ 20__ р. Шифр _____

П. І. Б. _____ Вік _____ Стать _____

Місце постійного проживання _____

Діагноз _____

	16	14	11	21	24	26	36	34	31	41	44	46	Оцінка, що розраховується за формулою
1.Індекс РМА (%)													
2.Гігієнічний індекс ОНІ-S (бали)													
3.Кровоточивість ясен (бали)													
4.Втрата епітеліального прикріплення (мм)													
5.Визначення глибини пародонтальної кишені (мм)													
6. Рецесія ясен (мм)													

Рис. 2.2 Карта пародонтологічного обстеження осіб молодого віку (18-25 років)

Далі йде карта пародонтологічного обстеження, що заповнюється на підставі об'єктивного обстеження лікарем-стоматологом. Вона також шифрується аналогічним індивідуальним кодом і складається з індексної оцінки стану тканин пародонта.

2.4 Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Біохімічні дослідження були виконані у 80 осіб молодого віку, серед яких було 59 осіб із захворюваннями тканин пародонта (ХКГ і ГП різного ступеня тяжкості) та 21 особа з інтактними тканинами пародонта і здоровими зубами або санованою ротовою порожниною.

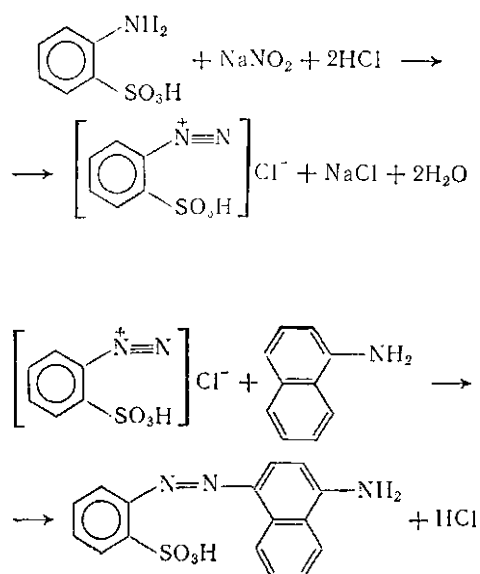
Всі біохімічні показники визначали в РР осіб молодого віку, забір якої здійснювали натщесерце без стимуляції в одні і ті ж ранкові години (з 9:00 до 10:00).

Рівень NO в РР осіб молодого віку визначали фотоколориметричним методом [282] з використанням 70% крижаного спирту і реактиву Грісса (0,4 г/мл), який в присутності NO утворює комплекс, придатний для фотометричного визначення. Проведенню визначення заважали солі важких металів і каламутність середовища, тому була необхідність осадження білків, наявних в зразках. Виконували «виморожування» і після центрифугування за допомогою центрифуги ОПН-3 для визначення використовували тільки надосадову рідину. Визначення кількості NO проводили з використанням автоматичного біохімічного аналізатора LabLine-100 (свідоцтво про перевірку № 37/1779 від 14.06.2016) (рис. 2.3).



Рис. 2.3 Автоматичний біохімічний аналізатор LabLine-100

Принцип методу заснований на тому, що реактив Грісса являє собою суміш сульфанилової кислоти і α -нафтиламіна, які не взаємодіють без присутності нітритів. NO взаємодіє з первинними амінами з утворенням солей діазонію. При подальшому їх поєднанні з ароматичними сполуками, що містять амінні- і гідроксогрупи, утворюється азобарвник (в пропорційній кількості нітрит-іонів), концентрацію якого визначають фотометричним методом - максимум поглинання при довжині хвилі 545 нм. Отже, метод ґрунтується на діазотуванні сульфанилової кислоти нітритами з подальшою взаємодією утвореної солі діазонію з α -нафтиламіном з утворенням червоно-фіолетового барвника:



Кількість вмісту IL-1 β в РР визначали за допомогою трьохстадійного «сендвіч» варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням готових реактивів з набору для визначення IL-1 β (Вектор-Бест, Росія), використовуючи автоматичний аналізатор LabLine-100 (свідоцтво про повірку № 37/1779 від 14.06.2016).

Принцип методу полягає в тому, що на першій стадії всі типи зразків інкубувались в лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний в зразку IL-1 β зв'язувався з антитілами. Наступна стадія - інкубація з кон'югатом №1. На третій стадії комплекс реагував з кон'югатом №2. Всі не пов'язані

компоненти видалялись промиванням після відповідних етапів. Кількість пов'язаного кон'югату №2 визначали реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому - перекису водню і хромогену - тетраметілбензедіну. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційна кількості ІЛ-1 β , що містився в зразку.

Результат розраховувався на основі калібрувального графіка. За результатами оптичної щільності калібрувальних зразків з відомою концентрацією ІЛ-1 β була побудована крива залежності інтенсивності забарвлення реакційної суміші від концентрації. Значення концентрації визначали за отриманими значеннями дослідних зразків за графіком (опустивши від осі Оу перпендикуляр на графік, а потім від графіка перпендикуляр на вісь Ох) (рис 2.4).

Калібрувальний графік

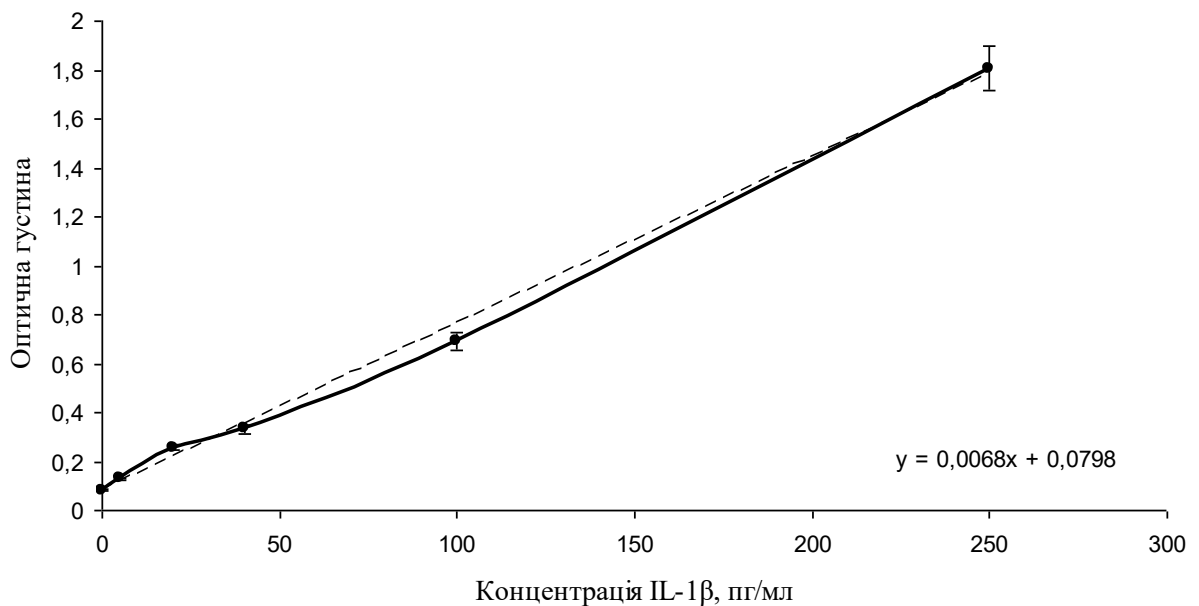


Рис. 2.4 Калібрувальний графік визначення концентрації ІЛ-1 β в РР обстежених осіб молодого віку

Кількість вмісту ІЛ-4 і ФНП- α визначали за аналогічною з ІЛ-1 β методикою з тією різницею, що використовувалися готові реактиви з наборів

для визначення ІЛ-4 та ФНП- α (Вектор-Бест, Росія) відповідно, також використовуючи автоматичний аналізатор LabLine-100 (свідоцтво про повірку № 37/1779 від 14.06.2016) (рис. 2.5, 2.6).

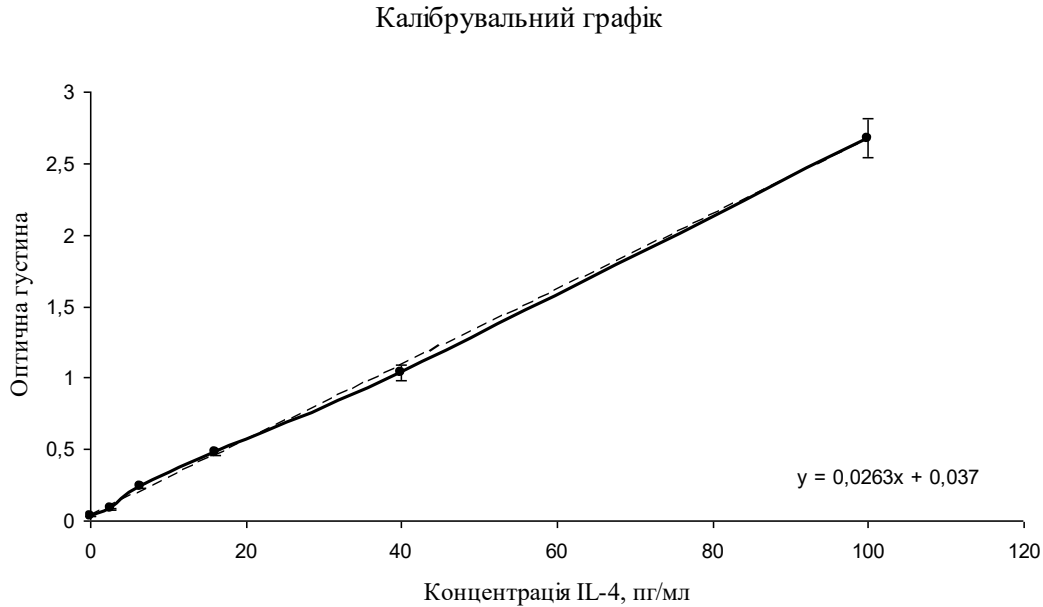


Рис. 2.5 Калібрувальний графік визначення концентрації ІЛ-4 в РР обстежених осіб молодого віку



Рис. 2.6 Калібрувальний графік визначення концентрації ФНО- α в РР обстежених осіб молодого віку

Молекулярно-генетичне дослідження базувалось на виділенні геномної ДНК з букального епітелію, взятого за допомогою букальних щіточок з подальшим заморожуванням зразків і їх зберіганням при температурі -20°C . ДНК для генотипування екстрагували з використанням набору DNA-sorb-AM nucleic acid extraction kit згідно з протоколом виробника.

Для виділення ДНК в стерильну пробірку на 1,5 мкл до матеріалу додавали 300 мкл лізуючого розчину. Пробірки з досліджуваним матеріалом ретельно перемішували на вортексі і прогрівали 5 хв. при температурі 65°C . Після лізису клітин білки видалялись осадженням при центрифугуванні 5 тисяч об/хв. протягом 1 хвилини. У пробірки зі зразками додавали 20 мкл сорбенту на силікагелі і ретельно перемішували на вортексі 5 сек з подальшим центрифугуванням протягом 1 хвилини при 5 тисячі об/хв. Після видалення супернатанта вакуумним відсмоктуванням додавали 1000 мкл розчину для відмивання, вортексували і центрифугували при 10 тис. об/хв. протягом 1 хвилини (процедуру повторювали двічі). Після останнього відмивання зразки поміщали в термостат при температурі 65°C до повного висушування сорбенту. Для розчинення ДНК додавали по 50 мкл ТЕ-буфера, перемішували на вортексі і центрифугували при 14 тис. об/хв. протягом 2 хвилин. Отриманий супернатант, що містить очищену ДНК, використовували для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення інсерційно-делеційного поліморфізму в гені ACE використовували модифікований протокол із застосуванням методу алейспецифічної ПЛР. Поліморфні варіанти генів TNF- α (G308A) і eNOS (G894T) аналізували, використовуючи ПЛР-ПДРФ. ПЛР проводилось з використанням реагентів фірми Metabion (Німеччина) з дотриманням умов проведення реакції, зазначених в стандартних оперативних процедурах (СОП) ЦНДЛ НМАПО імені П. Л. Шупика. Температурний режим ампліфікації забезпечувався ампліфікатором Perkin Elmer Gene Amplificator 2007 (США). Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували за допомогою

електрофорезу в 2% агарозному гелі, а для аналізу рестрикційних фрагментів використовували 3% агарозний гель.

Специфічні фрагменти досліджуваних генів ампліфікували із застосуванням набору PCR MIX 2x (фірми «Неоген», Україна). Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор для забезпечення відповідного температурного режиму ПЛР (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Режими ампліфікації фрагментів ДНК

Ген (поліморфізм)	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>ACE</i> (<i>I/D</i>)	Передплавлення	95 ⁰ С	7 хв.	X 30
	Плавлення	95 ⁰ С	1 хв.	
	Відпал	58 ⁰ С	1 хв.	
	Синтез	72 ⁰ С	1 хв.	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	3 хв.	
<i>TNF-α</i> (<i>G308A</i>)	Передплавлення	95 ⁰ С	7 хв.	X 35
	Плавлення	95 ⁰ С	1 хв.	
	Відпал	60 ⁰ С	1 хв.	
	Синтез	72 ⁰ С	1 хв.	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	3 хв.	
<i>eNOS</i> (<i>G894T</i>)	Передплавлення	95 ⁰ С	7 хв.	X 35
	Плавлення	95 ⁰ С	1 хв.	
	Відпал	64 ⁰ С	1 хв.	
	Синтез	72 ⁰ С	1 хв.	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	3 хв.	

Після оцінки отриманих ампліконів, проводили рестрикційний аналіз в мікротермостаті при 37⁰С протягом 12 годин. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *TNF-α* (*G308A*) і *eNOS* (*G894T*) підлягали

гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції (табл. 2.2). Реакцію зупиняли підвищенням температури до 65°C протягом 20 хвилин.

Таблиця 2.2

Аналіз ПДРФ досліджуваних генів

Ген	Поліморфізм	Ендонуклеази рестрикції	Розмір рестрикційних фрагментів
<i>TNF-α</i>	<i>G308A</i>	Фермент <i>NcoI</i>	Генотип GG: 87 та 20 п.н. Генотип GA: 107, 87 та 20 п.н. Генотип AA: 107 п.н.
<i>eNOS</i>	<i>G894T</i>	Фермент <i>MboI</i>	Генотип GG: 248 п.н. Генотип GT: 248, 158 та 90 п.н. Генотип TT: 158, 90 п.н.

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена ACE, отримані в результаті алель специфічної ПЛР, представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Аналіз фрагментів ДНК гену ACE

Ген	Поліморфізм	Розмір фрагментів
<i>ACE</i>	<i>I/D</i>	Генотип II: 490 п.н. Генотип ID: 490 та 190 п.н. Генотип DD: 190 п.н.

При наявності ампліфікованого фрагмента ДНК в 490 п.н. реєстрували генотип I/I, при наявності двох фрагментів з молекулярною вагою - 490 і 190 п.н. - генотип I/D, тоді як наявність фрагмента 190 п.н. вказувала на генотип D/D (рис. 2.7).

Залежно від наявності або відсутності відповідних сайтів рестрикції в ампліфікованих ділянках ДНК, продукти рестрикції мали різну молекулярну вагу. Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували в 3% агарозному гелі

(агароза фірми «Thermo Scientific», США), з додаванням бромистого етидія, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) і подальшою візуалізацією в транслюмінаторі і комп'ютерною обробкою (Додаток 2, 3, 4).

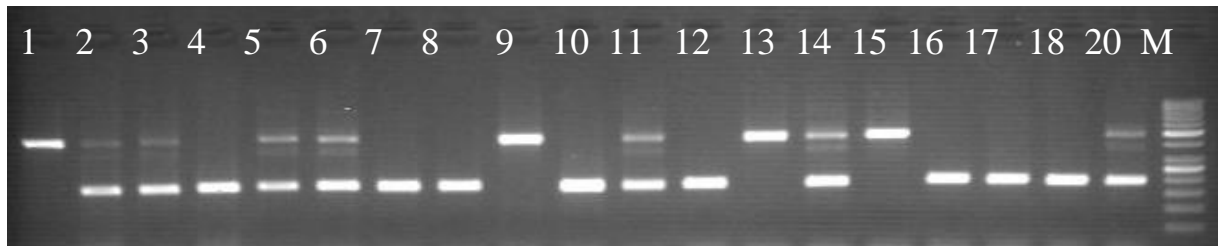


Рис. 2.7 Електрофореграма фрагмента гена ACE у 2% агарозному гелі

Примітки: Генотип I/I – зразки 1, 9,13, 15; генотип I/D – зразки 2, 3,5,6, 11, 14, 20; генотип D/D – зразки 4, 7,8, 10, 12,16-18; M – маркер молекулярної ваги

2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Згідно дизайну дослідження, на першому етапі було проведено ретроспективний аналіз 170754 медичних карт осіб молодого віку м.Києва з визначенням середніх величин і похибок середніх.

Статистичний аналіз даних, отриманих на другому етапі дослідження (результати стоматологічного обстеження 155 осіб молодого віку, а також біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень 80 осіб молодого віку), включав визначення середніх величин, похибок середніх і середньоквадратичного відхилення для клінічних та лабораторних показників. Для визначення типу розподілу даних вибірки застосовували критерій перевірки нормальності Колмогорова-Смірнова. Якщо розраховане значення відхилення від середньої виявлялося менше значення 3σ , то досліджувані дані мали нормальний розподіл. Якщо ж вказаний параметр перевищував числове значення 3σ , то розподіл досліджуваної величини не підпадали під нормальний розподіл. Оцінку достовірності відмінностей в клінічних групах при нормальному розподілі величин проводили на підставі t-критерію

Ст'юдента та рівня його значущості (p). Статистично достовірними вважалися значення, де рівень «р» був менше 0,05. Для вибірок, що не піддаються нормальному закону розподілу, було використано непараметричний U-критерій Мана-Уїтні для двох незалежних вибірок.

Спочатку з обох порівнюваних вибірок склали єдиний ранжирований ряд, шляхом розстановки одиниць спостереження за ступенем зростання ознаки і присвоєння меншому значенню меншого рангу. Потім підраховували окремо суму рангів, що випали на долю елементів першої вибірки, і окремо - на частку елементів другої вибірки. Визначали більшу з двох рангових сум (T_x) відповідну вибірці з пх елементами.

Нарешті, знаходили значення U-критерію Манна-Уїтні за формулою:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x,$$

де n_1 - кількість елементів в першій вибірці, а n_2 - кількість елементів у другій вибірці.

Отримане значення U-критерію порівнювали для обраного рівня статистичної значущості ($p = 0.05$ або $p = 0.01$) з критичним значенням U при заданій чисельності зіставлених вибірок.

Для встановлення кореляційних взаємозв'язків між показниками даних розраховували парний коефіцієнт кореляції Спірмена. Коефіцієнт r фіксує наявність кореляційної зв'язку між двома змінними і приймає значення від -1 до +1. Для оцінки тісноти, або сили, кореляційної зв'язку використовували загальноприйняті критерії, згідно з якими абсолютні значення < 0.3 свідчили про слабкість зв'язку, значення від 0.3 до 0.7 - про зв'язок середньої сили, а значення > 0.7 - про сильний зв'язок. Знак r вказує на напрямок зв'язку: якщо $r > 0$, то зв'язок є позитивним (при збільшенні одного показника відбувається збільшення і іншого), а якщо $r < 0$ - то зв'язок є негативним або зворотнім (збільшення одного показника призводить до зменшення іншого). Для статистичної оцінки закону розподілу емпіричних варіаційних рядів і для підтвердження достовірності відмінностей між двома або кількома

вибірковими сукупностями був використаний непараметричний критерій χ^2 . Для побудови моделі взаємозв'язку між досліджуваними генами і обчисленням їх потенціалів предикції був використаний метод мультифакторної просторової редукції (MDR_2.0) [283].

Всі розрахунки проводились за допомогою програми «Microsoft Excel».

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНОСТІ І ВПЛИВ ПРОВІДНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА РОЗВИТОК ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ (18-25 РОКІВ)

3.1 Разповсюдженість захворювань тканин пародонта серед осіб молодого віку м.Києва

Для реалізації поставленої мети на I етапі данного дослідження було проаналізовано рівень захворюваності тканин пародонта в осіб молодого віку (18 - 25 років) м.Києва. Всього було проаналізовано 170 754 медичних карт з використанням методу ретроспективного аналізу медичної документації за період з 2011 по 2016 роки.

На основі ретроспективного аналізу медичної документації міської студентської поліклініки м.Києва за період 2011-2016 років, що відображає результати проведених стоматологічних профілактичних оглядів осіб молодого віку ВНЗ м.Києва, пародонтологічна захворюваність була виявлена: в 2011 р. - серед 22 299 оглянутих - захворювання пародонта виявлені у 32 осіб (0,14%); в 2012 р. - серед 32 652 оглянутих - у 44 чоловік (0,13%); в 2013 р. серед 35 600 оглянутих - у 91 людини (0,25%); в 2014 р. серед 31 126 оглянутих - у 60 осіб (0,19%); в 2015 р. серед 33 703 оглянутих - у 64 осіб (0,19%); за 6 місяців 2016 р. серед 15 374 оглянутих, захворювання пародонта були виявлені у 49 осіб (0,32%).

Таким чином, в середньому, протягом року в плановому порядку в міській студентській поліклініці м.Києва, стоматологічне профілактичне обстеження проходить близько 31 000 осіб молодого віку, у яких захворювання тканин пародонта були діагностовані лише в 0,18% (рис 3.1).

Настільки низькі показники захворюваності тканин пародонта в осіб молодого віку суперечать відомим даним літератури [8], згідно яким поширеність захворювань пародонта серед осіб молодого віку (18-25 років) у м. Києві становить від 57,2 до 61,2%.

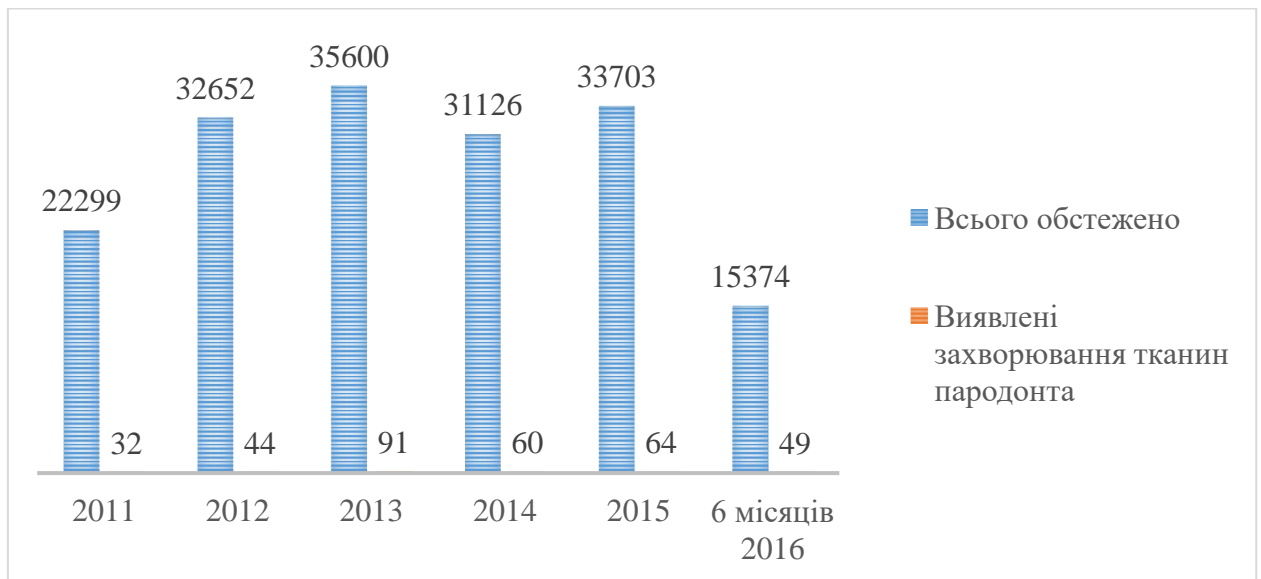


Рис. 3.1 Ретроспективний аналіз медичних карт осіб молодого віку м.Києва за період 2011 – 2016 рр.

Варто зазначити, що в результаті аналізу даних проведеного нами пародонтологічного обстеження 155 осіб молодого віку було виявлено, що захворювання тканин пародонта були діагностовані у 73,55%, і лише у 26,45% був виявлений інтактний пародонт. Проведений аналіз структури захворювань пародонта показав, що ЖКГ був діагностований у 31,58%, тоді як ГП початкового, I ступеня - у 68,42% осіб молодого віку.

Очевидно, що при проведенні планових профілактичних стоматологічних оглядів осіб молодого віку лікарі-стоматологи не приділяють достатньої уваги оцінці пародонтологічного статусу.

3.2 Рівень індивідуальної гігієни стану порожнини рота у обстежених осіб молодого віку в залежності від виявлених чинників ризику

Аналіз даних осіб з інтактними тканинами пародонта (I група) показав, що середнє значення індексу ОНІ-S серед обстежених було $1,05 \pm 0,06$ бала, що свідчило про задовільний рівень гігієни. При пародонтологічному огляді осіб цієї групи у них були виявлені повні зубні ряди без будь-яких ознак запалення в тканинах пародонта (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Обстежена Г., 21 рік. Медична карта № 39024161. Діагноз: інтактний пародонт, санована порожнина рота.

Аналіз даних про гігієнічний стан порожнини рота осіб з діагностованим ХКГ (II група) (рис. 3.3) показав, що середнє значення індексу ОНІ-S дорівнювало $1,06 \pm 0,07$ бала. Однак, при наявності шкідливої звички - тютюнопаління, цей показник підвищувався до $1,51 \pm 0,08$ бала.

Було визначено, що при порівнянні даних осіб, що палять і некурящих осіб цієї групи, рівень гігієни порожнини рота був достовірно гірше ($p < 0,001$) серед тих, хто палить.



Рис. 3.3 Обстежена О., 20 р. Медична карта № 39084126. Діагноз: Генералізований хронічний катаральний гінгівіт.

Оцінка впливу регулярного спортивного навантаження на гігієнічний стан порожнини рота показала, що рівень гігієни порожнини рота був достовірно краще ($p < 0,05$) у осіб, що займаються спортом (табл 3.1).

Таблиця 3.1

Вплив тютюнопаління та регулярного фізичного навантаження на рівень індивідуальної гігієни порожнини рота обстежених осіб молодого віку II групи

Показники	Палять	Не палять	Займаються спортом	Не займаються спортом
ІГ ОНІ-S, бали	1,51±0,08	0,86±0,07*	0,92±0,08	1,27±0,12**

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб II групи: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$

Аналіз даних обстежених осіб з діагностованим ГП початкового-I ступеня (III група) (рис. 3.4) показав, що середнє значення індексу ОНІ-S було $1,62 \pm 0,07$ бала, що відповідає задовільному рівню гігієни порожнини рота. Тоді як у осіб, що мають шкідливу звичку - тютюнопаління, цей показник дорівнював $1,86 \pm 0,09$ бала і було встановлено, що рівень гігієни порожнини рота був достовірно ($p < 0,001$) гіршим при порівнянні з даними некурящих осіб молодого віку.



Рис. 3.4 Обстежений З., 20 років. Медична карта № 26014047. Діагноз: генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг

Оцінка даних щодо впливу регулярних фізичних навантажень на рівень індивідуальної гігієни порожнини рота серед обстежених III групи показала,

що в осіб, які займаються спортом, рівень гігієни порожнини рота був достовірно кращим ($p < 0,001$) в порівнянні з показниками осіб, які не займаються спортом (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив тютюнопаління та регулярного фізичного навантаження на характер перебігу ГП в осіб молодого віку

Показники	Палять	Не палять	Займаються спортом	Не займаються спортом
ІГ ОНІ-S, бали	1,86±0,09	1,31±0,07*	1,37±0,09	1,84±0,08*

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників III групи: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$

Всім обстежуваним особам молодого віку, які були відібрані для проведення визначення біохімічного фенотипу і дослідження молекулярно-генетичного профілю, для уточнення встановленого діагнозу був проведений додатково рентгенологічний метод обстеження, а саме - ортопантомографія верхньої і нижньої щелеп (рис. 3.5).



Рис. 3.5 Ортопантомограма обстеженої О., 21 рік. Медична карта № 97014003. Діагноз: генералізований пародонтит, I ступінь, хронічний перебіг.

Висновки до розділу 3

1. Проведений ретроспективний аналіз медичної документації міської студентської поліклініки м.Києва за 2011-2016 рр. показав вкрай низьку (до 1%) поширеність захворювань тканин пародонта запального та запально-дистрофічного характеру в осіб молодого віку (18-25 років), що вказує на необхідність посилення акцентів на виявленні захворювань тканин пародонта під час проведення планових стоматологічних профілактичних оглядів.
2. В результаті проведеного нами пародонтологічного обстеження 155 студентів ВУЗів м.Києва було показано, що поширеність запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) становить 73,55%, серед яких ХКГ був діагностований у 31,58%, а ГП початкового - I ступеня - в 66,42%.
3. Було встановлено, що наявність серед обстежених шкідливої звички - тютюнопаління статистично значимо ($p < 0,05$) впливає на рівень гігієнічного стану порожнини рота, тоді як у осіб молодого віку, які регулярно займаються спортом, цей же показник був достовірно ($p < 0,05$) кращим.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в друкованих працях:

1. Білоклицька Г.Ф., Горголь К.О. Ведущие местные факторы риска в развитии воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. Стоматология. Эстетика. Инновации. 2017 (2), с. 203-214.
2. Горголь К. О. Структура заболеваемости и влияние локальных факторов риска на развитие заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.- 2019.- В. 33.- С. 164-172

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ, ПОСТІЙНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ І НАЯВНОСТІ ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК

4.1 Особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку в залежності від статі.

При розподілу обстежених осіб молодого віку в залежності від статі, було встановлено, що серед обстежених I групи (особи з інтактним пародонтом) 36,59% становили чоловіки і 63,41% - жінки. Серед обстежених осіб II групи (ХКГ) 47,22% становили чоловіки і 52,78% - жінки. І серед обстежених осіб III групи (ГП) 42,31% становили чоловіки і 57,69% - жінки (рис. 4.1).

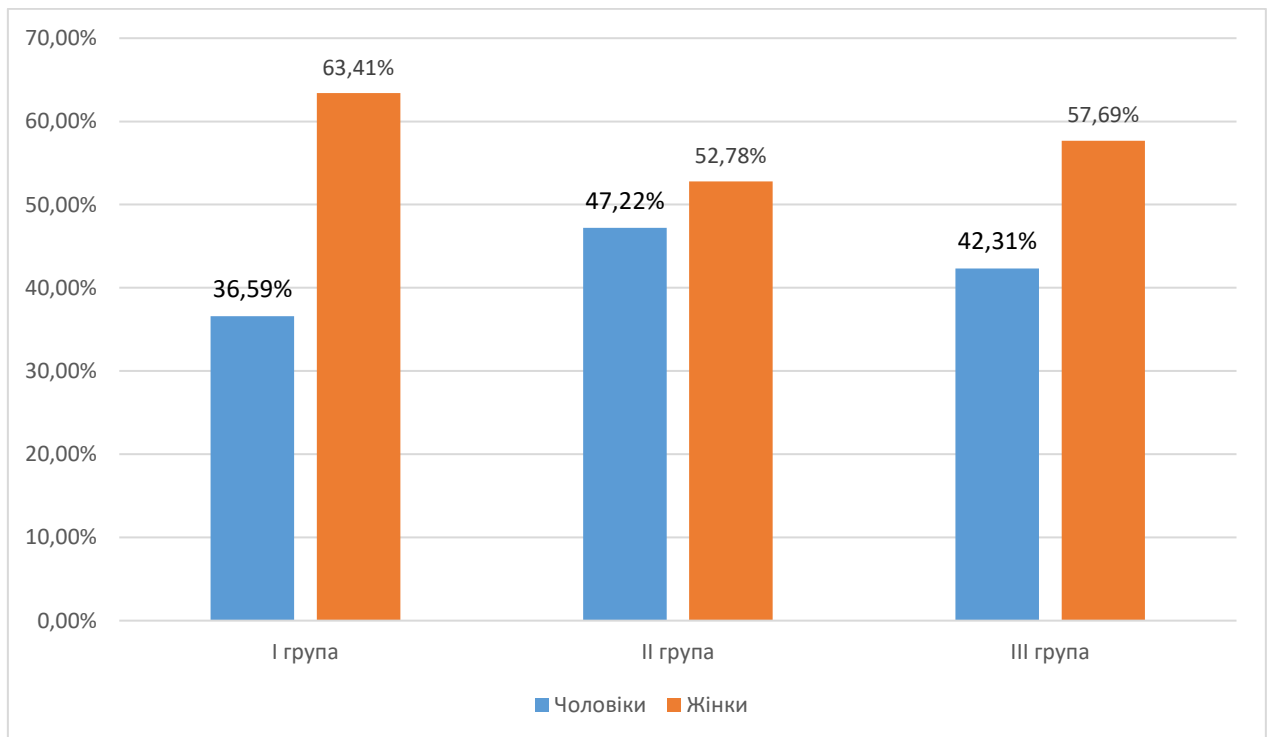


Рис. 4.1 Розподіл обстежених осіб молодого віку по статі в залежності від поставленого пародонтологічного діагнозу

В результаті статистичної обробки даних осіб з інтактними тканинами пародонта (I група) було встановлено, що середнє значення індексу ОНІ-S

серед чоловіків склало $1,21 \pm 0,12$ бала, тоді як серед жінок цей показник становив $0,99 \pm 0,07$ бала. Однак статистично значущої різниці між цими показниками виявлено не було ($p > 0,05$).

Провівши порівняльний аналіз даних обстежених осіб з ХКГ (II група) було визначено, що серед чоловіків пародонтологічний індекс РМА був вище, ніж серед жінок, хоча достовірних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$). Показники ж кровоточивості і рівня гігієни порожнини рота серед обстежених осіб чоловічої і жіночої статі були приблизно на одному рівні (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Характеристика пародонтологічного статусу обстежених осіб II групи в залежності від статі

Показники	Чоловіки (n=17)	Жінки (n=19)
Індекс РМА, %	$30,35 \pm 1,96$	$26,53 \pm 2,02^*$
Індекс кровоточивості ясен, бали	$1,58 \pm 0,14$	$1,62 \pm 0,12^*$
ІГ ОНІ-S, бали	$1,10 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,09^*$

Примітки: Відсутність достовірних відмінностей при порівнянні показників осіб II групи: * - $p > 0,05$.

Провівши порівняльний аналіз даних, що характеризують пародонтологічний статус осіб з діагностованим ГП (III група), було встановлено, що значення серед чоловіків і жінок були приблизно на одному рівні, а також було виявлено, що достовірно значущої різниці між показниками не було ($p > 0,05$) (табл 4.2).

Таблиця 4.2

Характеристика пародонтологічного статусу обстежених осіб III групи в залежності від статі

Показники	Чоловіки (n=33)	Жінки (n=45)
Індекс РМА, %	42,03±1,11	40,58±0,99*
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,86±0,09	2,05±0,07*
Глибина ПК, мм	3,20±0,12	3,20±0,07*
ВЕП, мм	3,67±0,09	3,49±0,07*
Рецесія ясен, мм	0,47±0,07	0,29±0,05*
ІГ ОНІ-S, бали	1,70±0,10	1,56±0,09*

Примітки: Відсутність достовірних відмінностей при порівнянні показників осіб III групи: * - $p > 0,05$.

В результаті проведеного статистичного аналізу була показана відсутність достовірних відмінностей показників, що відображають стан тканин пародонта, отриманих в осіб молодого віку в залежності від статевої приналежності (Індекс РМА, індекс кровоточивості ясен, глибина ПК, ВЕП, рецесія ясен та індекс гігієни ОНІ-S).

4.2 Особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку в залежності від наявності шкідливої звички - тютюнопаління

Серед 155 обстежених осіб молодого віку в I групі, до якої увійшли особи з інтактним пародонтом, шкідлива звичка - тютюнопаління була виявлена у 53,33% обстежених чоловічої статі, а серед обстежених жіночої статі - у 34,62% (рис. 4.2).

У II групі (ХКГ) серед осіб чоловічої статі шкідлива звичка - тютюнопаління була виявлена у 52,94%, серед осіб жіночої статі - у 10,53%.

Отже, в II групі, кількість осіб, що мають шкідливу звичку - тютюнопаління, була в 5 разів вища серед чоловіків.

Серед обстежених III групи (ГП) в осіб чоловічої статі шкідлива звичка - тютюнопаління була виявлена в 72,73%, а серед осіб жіночої статі - в 44,44%. Отже, серед обстежених осіб III групи з проявами перших клінічних симптомів ГП, була виявлена тенденція до збільшення курців, як серед осіб чоловічої статі, так і серед осіб жіночої статі (збільшення в 4 рази).

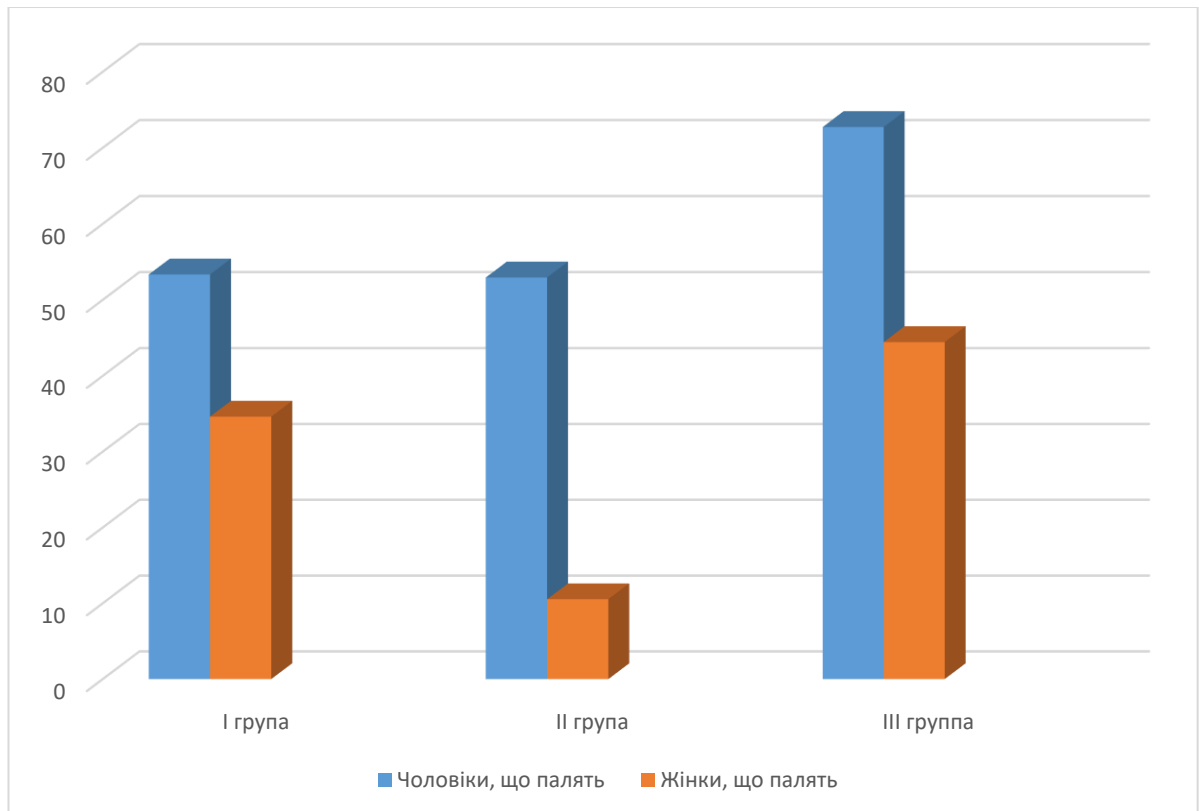


Рис. 4.2 Розподіл обстежених осіб молодого віку по підлозі в залежності від наявності шкідливої звички - тютюнопаління

В результаті порівняльного статистичного аналізу даних обстежених осіб I групи було встановлено, що рівень гігієнічного стану порожнини рота був достовірно гіршим ($p < 0,001$) в осіб обох статей, що мають шкідливу звичку - тютюнопаління (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Вплив тютюнопаління на пародонтологічний статус у обстежених осіб
молодого віку з інтактним пародонтом**

Показники	Особи, які палять (n=17)	Особи, які не палять (n=24)
ІГ ОНІ-S, бали	1,43±0,06	0,81±0,06*

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників І групи: * - $p < 0,001$.

При розподілі в залежності від статі осіб І групи було визначено, що рівень гігієни порожнини рота був достовірно гіршим ($p < 0,001$) у курців як серед осіб чоловічої, так і серед осіб жіночої статі (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Вплив тютюнопаління на пародонтологічний статус у обстежених осіб
молодого віку різної статі з інтактним пародонтом**

Показники	Чоловіки (n=14)		Жінки (n=27)	
	Палять	Не палять	Палять	Не палять
ІГ ОНІ-S, бали	1,56±0,05	0,75±0,09*	1,31±0,09	0,84±0,07*

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників у курців і некурящих осіб молодого віку: * - $p < 0,001$.

Оцінка даних, що характеризують пародонтологічний статус обстежених осіб II групи показала, що при наявності шкідливої звички - тютюнопаління, у осіб обох статей поширеність і інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта була достовірно вища ($p < 0,001$), при порівнянні з даними некурящих осіб цієї ж групи. При цьому інтенсивність кровоточивості була достовірно вищою ($p < 0,05$) серед некурящих осіб обох статей (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Вплив тютюнопаління на пародонтологічний статус у обстежених осіб
молодого віку II групи**

Показники	Палять (n=11)	Не палять (n=25)
Індекс РМА, %	37,64±0,89	24,24±1,36*
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,22±0,10	1,76±0,11**

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників II групи: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$

При розподілі обстежених осіб в залежності від статі, було з'ясовано, що наявність шкідливої звички - тютюнопаління достовірно ($p < 0,05$) впливає на дані досліджуваних показників серед осіб чоловічої статі. Серед осіб жіночої статі також спостерігались достовірні ($p < 0,05$) відмінності даних рівня гігієни порожнини рота і індексу РМА, а також тенденція до збільшення інтенсивності кровоточивості в осіб, які не мають вищезначену шкідливу звичку (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Вплив тютюнопаління на пародонтологічний статус у обстежених осіб
різної статі з ХКГ**

Показники	Чоловіки (n=17)		Жінки (n=19)	
	Палять	Не палять	Палять	Не палять
Індекс РМА, %	36,89±0,89	23,00±1,73*	41±1,00	24,82±1,84*
Індекс кровооточивості ясен, бали	1,27±0,11	1,92±0,23**	1,00±0,20	1,69±0,13
ІГ ОНІ-S, бали	1,46±0,07	0,69±0,08*	1,70±0,02	0,94±0,09**

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників у курців і некурящих осіб молодого віку: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$

З цього випливає, що наявність шкідливої звички - тютюнопаління погіршує гігієнічний стан порожнини рота і сприяє поширенню запального процесу в тканинах пародонта.

Аналіз даних обстежених III групи показав, що у осіб обох статей, що мають шкідливу звичку - тютюнопаління, відзначалась статистично значима більш виражена поширеність і інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта ($p < 0,001$), менша інтенсивність кровоточивості ($p < 0,05$), більша ВЕП ($p < 0,001$), глибина ПК ($p < 0,001$), а також спостерігалась тенденція до збільшення показників, що характеризують рецесію маргінальних ясен. Патологічна рухливість зубів і ексудація з ПК у обстежених даної групи виявлені не були (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вплив тютюнопаління на пародонтологічний статус осіб молодого віку

III групи

Показники	Палять (n=44)	Не палять (n=34)
Індекс РМА, %	43,54±1,09	38,15±0,69*
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,81±0,07	2,18±0,09**
ПК, мм	3,29±0,09	3,07±0,08**
ВЕП, мм	3,69±0,07	3,40±0,07**
Рецесія ясен, мм	0,40±0,05	0,32±0,06

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб молодого віку III групи: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$

При розподілі в залежності від статі осіб III групи було з'ясовано, що при наявності шкідливої звички - тютюнопаління зберігається тенденція до погіршення об'єктивних пародонтологічних показників як серед осіб чоловічої, так і серед осіб жіночої статі (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Вплив тютюнопаління на характер перебігу ГП у обстежених осіб
молодого віку різної статі**

Показники	Чоловіки (n=33)		Жінки (n=45)	
	Палять	Не палять	Палять	Не палять
Індекс РМА, %	43,83±1,24	37,22±1,52**	43,20±1,90	38,48±0,77**
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,77±0,11	2,09±0,17	1,85±0,08	2,21±0,10**
ІГ ОНІ-S, бали	1,87±0,11	1,23±0,10*	1,84±0,15	1,87±0,35
ПК, мм	3,29±0,14	2,94±0,19	3,30±0,12	3,12±0,09
ВВП, мм	3,73±0,10	3,50±0,14	3,65±0,10	3,36±0,09**
Рецесія ясен, мм	0,44±0,09	0,56±0,13	0,35±0,06	0,24±0,06

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників у курців і некурящих осіб молодого віку: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$

З наведених вище даних випливає, що в появі клінічних ознак як ХКГ, так і ГП в осіб молодого віку обох статей провідне значення має шкідлива звичка - тютюнопаління.

На підставі аналізу результатів виконаних досліджень очевидно, що рівень захворюваності тканин пародонта в осіб молодого віку не залежить від статі, але з появою перших ознак запалення в тканинах пародонта їх інтенсивність пов'язана з наявністю такої шкідливої звички, як тютюнопаління. Це вказує на необхідність посилення профілактичної роботи серед осіб молодого віку, спрямованої на боротьбу з палінням.

4.3. Особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку в залежності від наявності регулярного спортивного навантаження

Кількість осіб I групи, які регулярно відвідують спортзал, серед чоловіків склало 60,00%, а серед осіб жіночої статі - 61,54% (рис. 4.3). Серед осіб II групи, що займаються спортом, чоловіки склали 52,94%, тоді як особи жіночої статі - 73,68%. Кількість осіб молодого віку, які регулярно займаються спортом, в III групі серед чоловіків склало 54,54%, а серед осіб жіночої статі - 42,22%.

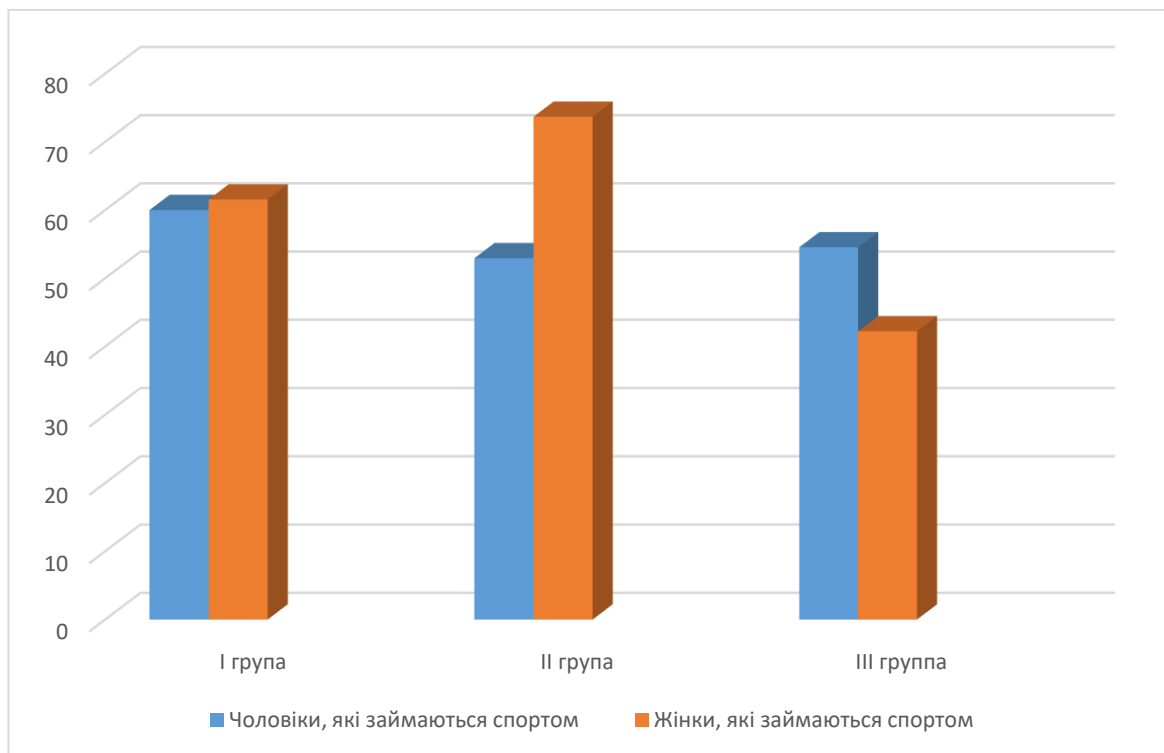


Рис. 4.3 Розподіл обстежених осіб молодого віку за статевою приналежністю в залежності від наявності регулярних занять спортом

У III групі була відзначена значна тенденція до зниження числа осіб, які регулярно відвідують спортзал, серед жінок при порівнянні з даними I та II груп.

Аналіз даних обстежених осіб I групи показав, що рівень гігієнічного догляду за порожниною рота був достовірно гіршим ($p < 0,001$) у осіб обох статей, які не займаються спортом (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Вплив регулярного фізичного навантаження на пародонтологічний статус обстежених осіб молодого віку з інтактним пародонтом

Показники	Займаються спортом (n=25)	Не займаються спортом (n=16)
ІГ ОНІ-S, бали	0,97±0,07	1,23±0,11*

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників І групи: * - $p < 0,001$

При розподілі в залежності від статі осіб І групи було з'ясовано, що статистично значущих змін пародонтологічного статусу ні серед осіб чоловічої статі, ні серед осіб жіночої статі виявлено не було ($p > 0,05$), при цьому рівень гігієни порожнини рота був однаково задовільним (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Вплив регулярного фізичного навантаження на рівень гігієни порожнини рота в осіб молодого віку різної статі з інтактним пародонтом

Показники	Чоловіки (n=14)		Жінки (n=27)	
	Займаються спортом	Не займаються спортом	Займаються спортом	Не займаються спортом
ІГ ОНІ-S, бали	1,04±0,15	1,52±0,14*	0,92±0,07	1,10±0,13*

Примітки: Відсутність достовірних відмінностей при порівнянні показників осіб І групи: * - $p > 0,05$

В результаті оцінки впливу регулярного спортивного навантаження на розвиток ХКГ було встановлено, що в осіб молодого віку обох статей, які

регулярно відвідують спортзал, відзначалась достовірно менша ($p < 0,001$) інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта. Дані, що характеризують інтенсивність кровоточивості, достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$), хоча і було відзначено, що вони вищі серед осіб, які не займаються спортом (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Вплив регулярного фізичного навантаження на характер перебігу ХКГ в осіб молодого віку II групи

Показники	Займаються спортом (n=22)	Не займаються спортом (n=14)
Індекс РМА, %	24,36±1,75	34,57±1,17*
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,47±0,10	1,79±0,17

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб II групи: * - $p < 0,001$

При цьому було відзначено, що в осіб чоловічої статі вплив постійного спортивного навантаження не викликало істотно значущих змін на перебіг ХКГ, тоді як серед осіб жіночої статі, які регулярно займаються спортом, були достовірно ($p < 0,05$) менше виражені ознаки запального процесу в пародонті, менша інтенсивність кровоточивості і кращий рівень гігієни порожнини рота (табл. 4.12).

В цілому, це може свідчити про причини соціального характеру, які вказують на прагнення осіб жіночої статі мати більш високу якість життя.

Таблиця 4.12

Вплив постійного фізичного навантаження на характер перебігу ХКГ в осіб молодого віку різної статі II групи

Показники	Чоловіки (n=17)		Жінки (n=19)	
	Займаються спортом	Не займаються спортом	Займаються спортом	Не займаються спортом
Індекс РМА, %	27,56±3,12	33,50±1,84	23,14±2,02	36,00±1,41*
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,52±0,19	1,64±0,23	1,44±0,11	2,12±0,26*
ІГ ОНІ-S, бали	1,01±0,12	1,20±0,20	0,87±0,10	1,43±0,08*

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників в осіб, які займаються і не займаються спортом: * - $p < 0,05$

При розподілі обстежених осіб III групи в залежності від статі було з'ясовано, що, також як і в осіб чоловічої статі II групи, достовірно значущих відмінностей даних обстежених, які займаються спортом, від показників осіб, які не займаються спортом, виявлено не було ($p > 0,05$). Статистично значимі відмінності були лише між показниками гігієнічного стану порожнини рота. Було відзначено, що серед осіб чоловічої статі III групи, рівень гігієнічного стану порожнини рота був достовірно ($p < 0,05$) кращим серед осіб, які займаються спортом. У той же час, у осіб жіночої статі, які регулярно займаються спортом, були виявлені достовірно ($p < 0,05$) менш виражені ознаки запального характеру в пародонті, менша глибина ПК, менша ВЕП і більш хороший рівень гігієнічного стану порожнини рота ($p < 0,001$) в порівнянні з даними осіб жіночої статі, котрі не займаються спортом (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Вплив постійного фізичного навантаження на характер перебігу ГП в осіб молодого віку різної статі III групи

Показники	Чоловіки (n=33)		Жінки (n=45)	
	Займаються спортом	Не займаються спортом	Займаються спортом	Не займаються спортом
Індекс РМА, %	40,56±1,55	43,80±1,52	37,89±1,35	42,54±1,31**
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,72±0,12	2,03±0,14	1,89±0,10	2,17±0,10
ІГ ОНІ-S, бали	1,56±0,15	1,86±0,10**	1,19±0,10	1,83±0,11*
ПК, мм	3,03±0,17	3,40±0,14	3,03±0,10	3,33±0,09**
ВЕП, мм	3,53±0,14	3,83±0,08	3,32±0,11	3,61±0,08**
Рецесія ясен, мм	0,50±0,11	0,43±0,10	0,29±0,08	0,29±0,06

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників у осіб, які займаються і не займаються спортом: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$

В результаті оцінки даних щодо впливу регулярних фізичних навантажень на перебіг ГП серед осіб III групи обох статей було показано, що в осіб, що займаються спортом, поширеність запального процесу в пародонті, інтенсивність кровоточивості, глибина ПК і ВЕП були достовірно менші ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками осіб, які не займаються спортом (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Вплив регулярного фізичного навантаження на характер перебігу ГП в осіб молодого віку III групи

Показники	Займаються спортом (n=37)	Не займаються спортом (n=41)
Індекс РМА, %	39,19±1,03	43,00±0,99*
Індекс кровоточивості ясен, бали	1,80±0,08	2,12±0,08*
ПК, мм	3,03±0,10	3,35±0,08*
ВЕР, мм	3,42±0,09	3,69±0,06*
Рецесія ясен, мм	0,39±0,07	0,34±0,05

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб III групи: * - $p < 0,05$

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що найбільш значущим локальним фактором ризику в ініціації та розвитку захворювань тканин пародонта є тютюнопаління. Визначена висока поширеність захворювань тканин пародонта серед осіб молодого віку, асоційована з наявністю шкідливої звички - тютюнопаління, вказує на необхідність якісного поліпшення профілактичних стоматологічних оглядів та мотивацію осіб молодого віку до здорового способу життя.
2. Виявлена достовірно значуща ($p < 0,05$) істотна різниця при порівнянні пародонтологічних показників осіб, які регулярно займаються і не займаються спортом, свідчить про позитивний вплив регулярних фізичних навантажень на пародонтальний статус.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в друкованих працях:

1. Білоклицька Г.Ф., Горголь К.О. Ведущие местные факторы риска в развитии воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. Стоматология. Эстетика. Инновации. 2017 (2), с. 203-214.
2. Горголь К. О. Структура заболеваемости и влияние локальных факторов риска на развитие заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика.- 2019.- В. 33.- С. 164-172

РОЗДІЛ 5

ЗМІНИ БІОХІМІЧНОГО ФЕНОТИПУ РОТОВОЇ РІДИНИ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТІ, ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК ТА ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

5.1. Зміна обміну оксиду азоту в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження

На рис. 5.1 представлені результати визначення кількісного вмісту NO в РР обстежених трьох груп. В результаті аналізу було виявлено, що його середній вміст був найвищий серед осіб III групи - $14,28 \pm 2,81$ мкмоль/л (рис. 5.1).

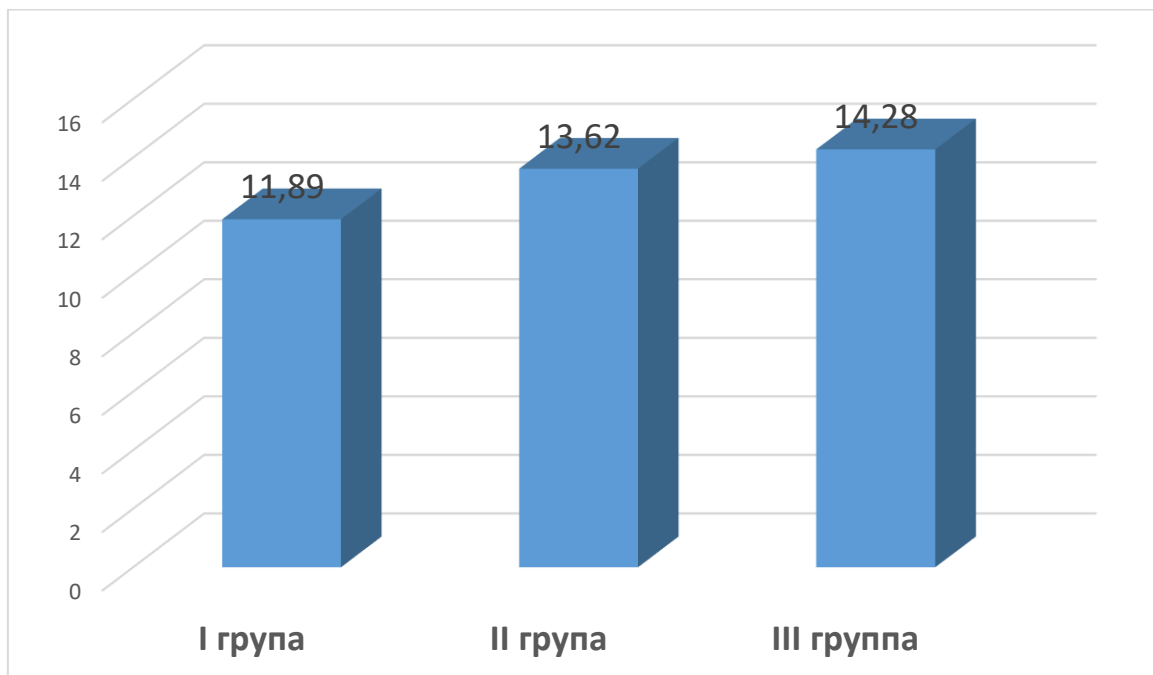


Рис. 5.1 Показники вмісту NO в РР обстежених осіб молодого віку (мкмоль/л)

Примітки: I група - особи з інтактним пародонтом; II група - особи з ХКГ; III група - особи з ГП

При розподілі обстежених в залежності від статі, було виявлено, що середній вміст NO в РР в групі осіб з інтактним пародонтом становив у жінок - $12,05 \pm 2,08$ мкмоль/л, у чоловіків - $11,5 \pm 3,18$ мкмоль/л, в групі осіб з ХКГ середній показник у жінок становив $12,38 \pm 3,01$ мкмоль/л, а у чоловіків - $16,28 \pm 5,85$ мкмоль/л; а в групі осіб з ГП середній показник у жінок становив $13,5 \pm 3,22$ мкмоль/л, а у чоловіків - $16,12 \pm 5,82$ мкмоль/л (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники кількісного вмісту в РР NO при розподілі осіб молодого віку в залежності від статі (мкмоль/л)

Діагноз	Чоловіки	Жінки
Інтактний пародонт (I група)	$11,50 \pm 3,18$	$12,05 \pm 2,08$
ХКГ (II група)	$16,28 \pm 5,85$	$12,38 \pm 3,01$
ГП (III група)	$16,12 \pm 5,82$	$13,50 \pm 3,22$

Отже, кількісний вміст NO в РР у жінок в групах з ХКГ і ГП в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом практично не відрізнявся, а у чоловіків в групах з ХКГ і ГП в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом відзначалась тенденція до підвищення цього показника в 1,5 рази.

Крім цього, були відзначені достовірно значимі відмінності між даними кількісного вмісту NO в РР у некурящих осіб молодого віку I і III групи ($p < 0,05$), а також між даними осіб II і III групи ($p < 0,05$) (рис. 5.2). Було встановлено, що у осіб з інтактним пародонтом, які палять, рівень NO в РР був знижений удвічі по відношенню до некурящим, проте в групах з ХКГ і з ГП навпаки - кількісний вміст NO в РР у осіб, що палять по відношенню до некурящих був підвищений в 1,5 і 3,5 разів відповідно. Безпосередньо серед осіб, що палять, спостерігалась тенденція до підвищення кількісного вмісту NO в РР в групах з ХКГ і ГП по відношенню до осіб з інтактним пародонтом в 2,8 і 3,4 рази відповідно.

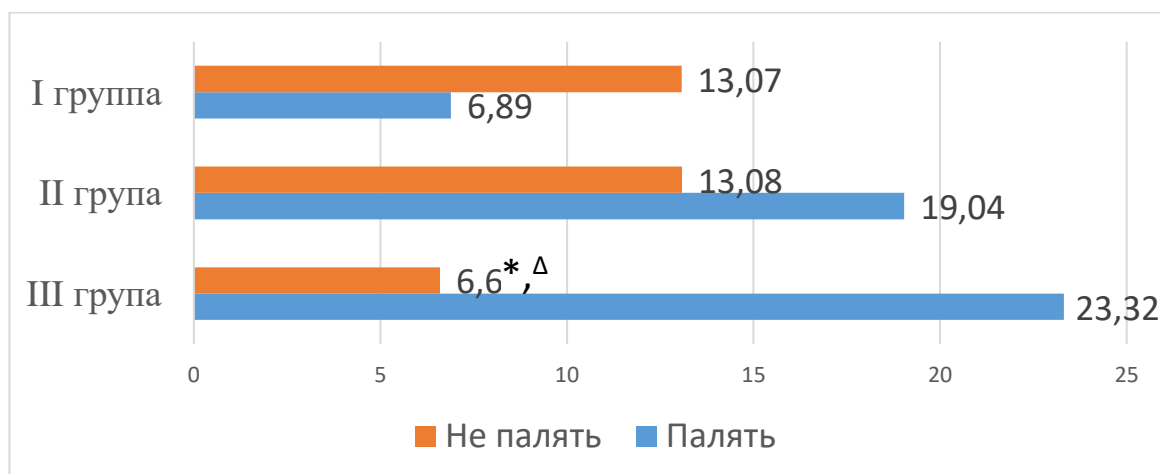


Рис. 5.2 Вплив тютюнопаління на показники кількісного вмісту NO в РР у осіб молодого віку

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників у курців і некурящих серед обстежених осіб III групи щодо осіб з інтактним пародонтом: * - $p < 0,05$; достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб II групи щодо показників осіб III групи: Δ - $p < 0,05$.

Відносно впливу регулярних занять спортом на кількісні показники вмісту в РР NO, то була виявлена тенденція до збільшення концентрації NO в РР у осіб I і II групи, які не займалися спортом, по відношенню до даних осіб молодого віку, які регулярно відвідують спортзал. Однак в III групі була виявлена тенденція до підвищення вмісту в РР NO в осіб, які не мають регулярного спортивного навантаження (рис. 5.3).

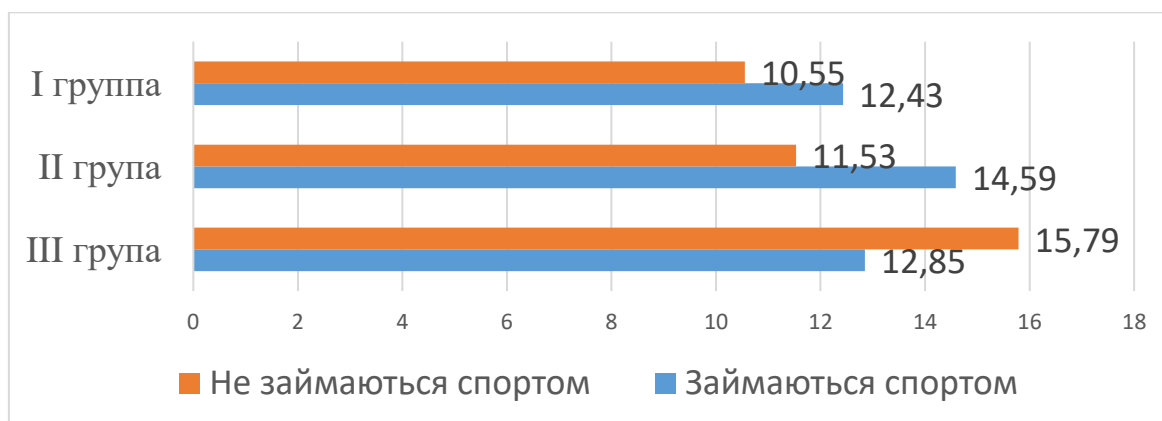


Рис. 5.3 Вплив регулярного фізичного навантаження на показники кількісного вмісту NO в РР обстежених осіб молодого віку

5.2. Зміна вмісту інтерлейкінів в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження

В результаті аналізу вмісту інтерлейкінів в РР осіб молодого віку було встановлено, що середній вміст ІЛ-4 в I групі склав $4,18 \pm 0,67$ пг/мл, в II групі - $2,67 \pm 0,56$ пг/мл, в III групі - $2,42 \pm 0,53$ пг/мл (рис. 5.4).

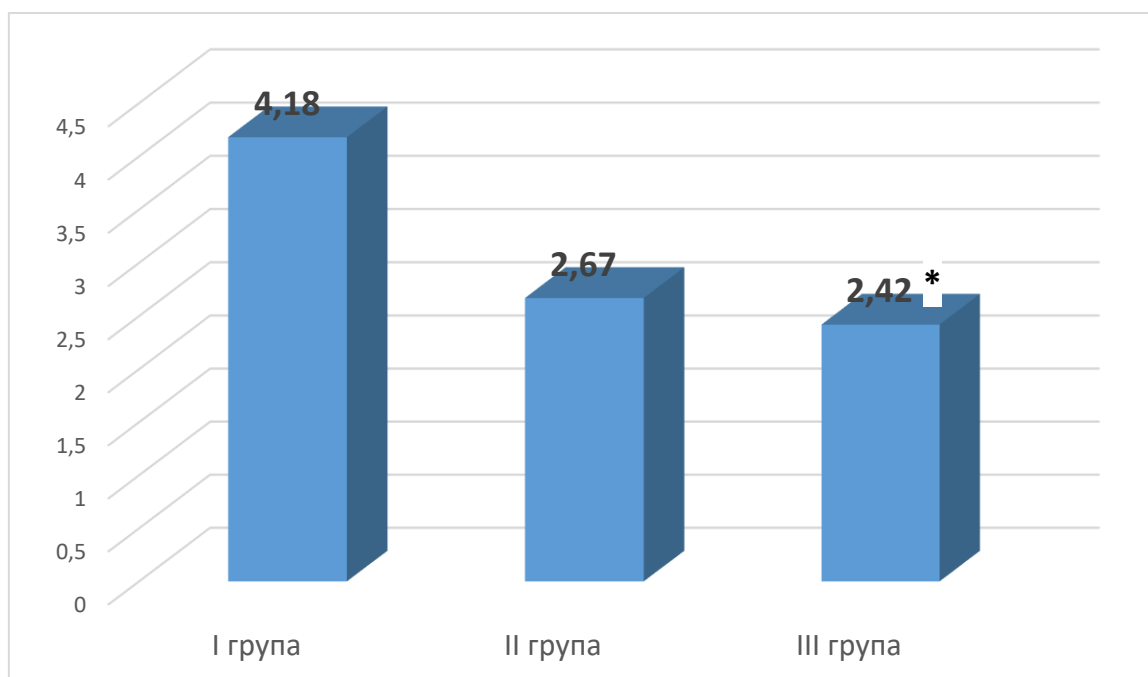


Рис. 5.4 Середній вміст рівня ІЛ-4 в РР в осіб молодого віку з різним пародонтологічним статусом (пг/мл)

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб I і III групи: * - $p < 0,05$

Була виявлена достовірно значуща різниця при порівнянні даних осіб I і III групи ($p < 0,05$), а також відзначалась тенденція до зниження рівня досліджуваного цитокіну у II групі в порівнянні з даними групи осіб з інтактним пародонтом.

Вміст ІЛ-1 β в РР осіб I групи становив $131,34 \pm 26,54$ пг/мл, II групи - $265,44 \pm 34,14$ пг/мл, а III групи - $393,99 \pm 13,96$ пг/мл (рис. 5.5).

Була встановлена достовірно значуща різниця при порівнянні даних осіб I і III групи ($p < 0,001$), I і II групи ($p < 0,05$), а також II і III групи ($p < 0,05$).

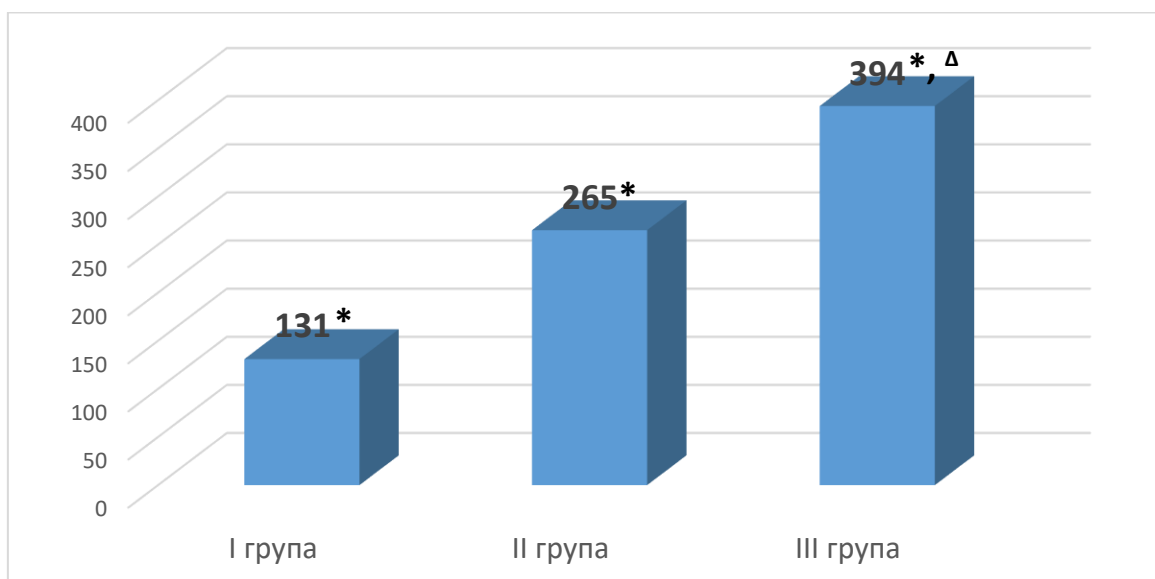


Рис. 5.5 Середній вміст рівня ІЛ-1β в РР в осіб молодого віку з різним пародонтологічним статусом (пг/мл)

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб II і III, I і II групи: * - $p < 0,05$; при порівнянні показників осіб I і III групи: Δ - $p < 0,001$

Провівши біохімічний аналіз по визначенню в РР рівня цитокіну ІЛ-4 серед чоловіків і жінок окремо по групах, були отримані наступні результати: у жінок з інтактним пародонтом середній вміст в РР ІЛ-4 становив $4,52 \pm 0,84$ пг/мл, а у чоловіків - $3,34 \pm 1,06$ пг/мл; в групі з ХКГ середній показник в РР ІЛ-4 у жінок становив $2,98 \pm 0,76$ пг/мл, а у чоловіків - $2,00 \pm 0,69$ пг/мл; середній вміст в РР ІЛ-4 осіб групи з ГП склав $2,08 \pm 0,48$ пг/мл і $3,2 \pm 1,37$ пг/мл у жінок і чоловіків відповідно (рис. 5.6).

Серед осіб I та II групи спостерігалась тенденція до підвищення рівня ІЛ-4 в РР серед жінок, тоді як серед обстежених осіб III групи цей показник був вище у чоловік. В усіх трьох групах статистично значимої різниці даних осіб чоловічої статі у порівнянні з даними осіб жіночої статі виявлено не було.

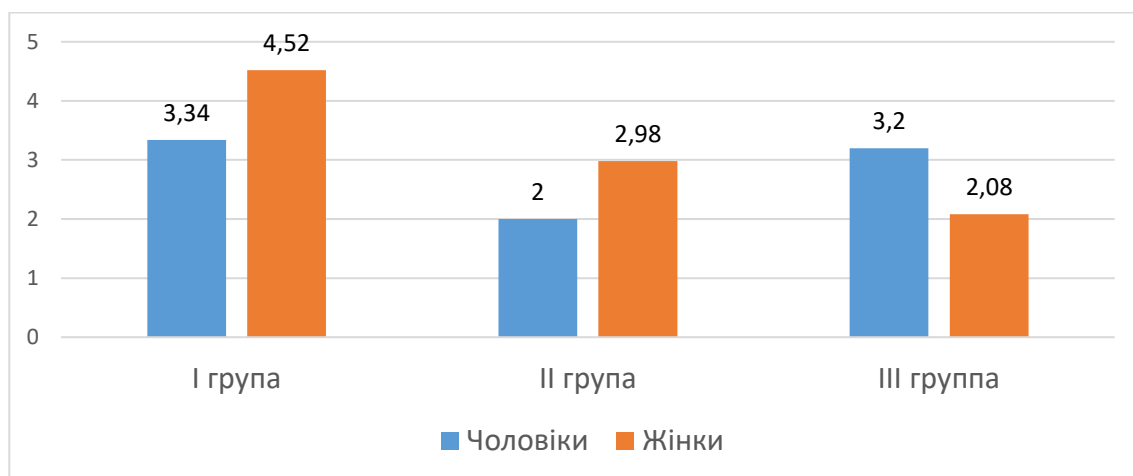


Рис. 5.6 Вміст ІЛ-4 в РР у осіб молодого віку з різним пародонтологічним діагнозом залежно від статі (пг/мл)

Біохімічний аналіз РР по визначенню рівня цитокіну ІЛ-1 β серед чоловіків і жінок окремо по групах показав, що у жінок з інтактним пародонтом середній вміст ІЛ-1 β в РР становив $132,64 \pm 35,06$ пг/мл, а у чоловіків - $128,08 \pm 35,36$ пг/мл, середній вміст ІЛ-1 β в РР групи з ХКГ у жінок склав $287,76 \pm 38,39$ пг/мл, а у чоловіків - $217,63 \pm 69,92$ пг/мл, а в групі з ГП - $407,41 \pm 15,91$ пг/мл і $362,27 \pm 26,85$ пг/мл у жінок і чоловіків відповідно (рис. 5.7).

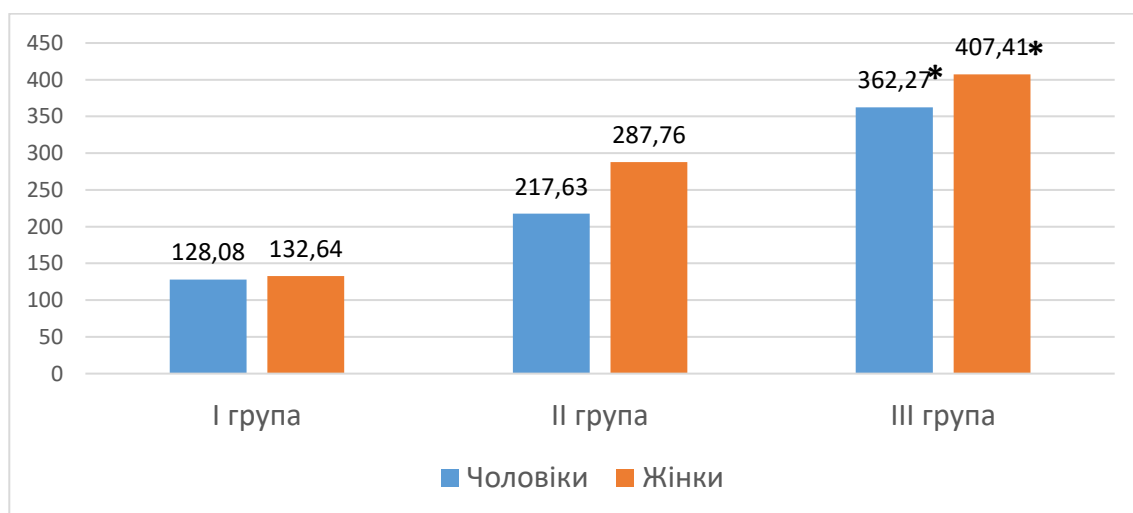


Рис. 5.7 Вміст ІЛ-1 β в РР у осіб молодого віку з різним пародонтологічним діагнозом залежно від статі (пг/мл)

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб I і III групи: * - $p < 0,05$

На основі отриманих даних, була встановлена тенденція до підвищення рівня ІЛ-1 β в РР в два і три рази в осіб з ХКГ і ГП відповідно, по відношенню до групи осіб з інтактним пародонтом.

Далі було вивчено вплив шкідливої звички - тютюнопаління на рівень вмісту цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-4 в РР обстежених осіб молодого віку (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Вплив тютюнопаління на показники цитокінового профілю РР осіб молодого віку з різним пародонтологічним діагнозом (пг/мл)

Діагноз	ІЛ-4		ІЛ-1 β	
	Палять	Не палять	Палять	Не палять
Інтактний пародонт (I група, n=21)	2,18 \pm 0,75	4,65 \pm 0,69	114,69 \pm 42,79	135,26 \pm 31,65
ХКГ (II група, n=22)	1,26 \pm 0,26	2,81 \pm 0,61**	232,27 \pm 93,73**	268,76 \pm 36,94**
ГП (III група, n=37)	2,17 \pm 0,89	2,62 \pm 0,63**	379,64 \pm 21,00**	406,19 \pm 18,72*, Δ

Примітки: Статистично значимі відмінності при порівнянні показників осіб I і III групи з показниками осіб II групи: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$; а також показників осіб I та III групи між собою: Δ - $p < 0,001$

Було відзначено, що в РР осіб II і III групи спостерігається зниження рівня ІЛ-4 у осіб, що палять, при тому, що його рівень достовірно нижче ($p < 0,05$) і серед некурящих в порівнянні з даними осіб I групи. Також було доведено, що у осіб з інтактним пародонтом, які палять, спостерігається тенденція до зниження рівня ІЛ-4 в РР практично в 2 рази по відношенню до некурящим, тоді як суттєвої різниці у вмісті ІЛ-1 β в РР цих осіб виявлено не було.

Щодо рівня в РР ІЛ-1 β , то він був достовірно вище серед осіб II і III групи ($p < 0.05$), незалежно від наявності шкідливої звички - тютюнопаління, в порівнянні з даними осіб I групи. Також було відзначено, що серед некурящих осіб рівень ІЛ-1 β в РР був достовірно вищий в групі осіб з ГП по відношенню до даних групи осіб з ХКГ ($p < 0.001$).

Далі було досліджено вплив регулярних фізичних навантажень (занять спортом) на показники цитокінового статусу РР в осіб молодого віку в залежності від статі (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Вплив занять спортом на показники цитокінового профілю РР осіб молодого віку з різним пародонтологічним діагнозом (пг/мл)

Діагноз	ІЛ-4		ІЛ-1 β	
	Займаються спортом	Не займаються спортом	Займаються спортом	Не займаються спортом
Інтактний пародонт (I група, n=21)	4,01 \pm 0,87	4,63 \pm 0,95	104,61 \pm 20,03	198,17 \pm 46,16
ХКГ (II група, n=22)	2,55 \pm 0,66	2,92 \pm 0,15	301,64 \pm 42,25	187,89 \pm 49,21
ГП (III група, n=37)	3,06 \pm 0,90	1,74 \pm 0,51**	382,76 \pm 21,76*	405,85 \pm 17,42**, Δ

Примітки: Статистично значимі відмінності при порівнянні показників осіб I групи з показниками осіб III групи: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$; а також показників осіб II та III групи між собою: Δ - $p < 0,001$.

Було встановлено, що серед осіб III групи, які не займаються спортом, рівень ІЛ-4 в РР був достовірно нижчим ($p < 0,001$) в порівнянні з даними осіб

I групи. Відносно рівня ІЛ-1 β , то він був достовірно вищим ($p < 0,05$) в РР осіб III групи в порівнянні з даними осіб з інтактним пародонтом незалежно від того, чи мають вони регулярне фізичне навантаження чи ні. Крім того, було відзначено, що рівень вмісту в РР ІЛ-1 β був достовірно вищим ($p < 0,001$) у осіб III групи, які не займаються спортом, в порівнянні з даними осіб II групи.

5.3. Зміна вмісту фактора некрозу пухлин в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження

При визначенні в РР обстежених осіб трьох груп рівня цитокіну - ФНП- α з подальшим аналізом даних було виявлено, що його середній вміст в осіб I групи становив $0,10 \pm 0,03$ пг/мл, II групи - $0,19 \pm 0,05$ пг/мл, а III групи - $2,11 \pm 0,65$ пг/мл (рис 5.8).

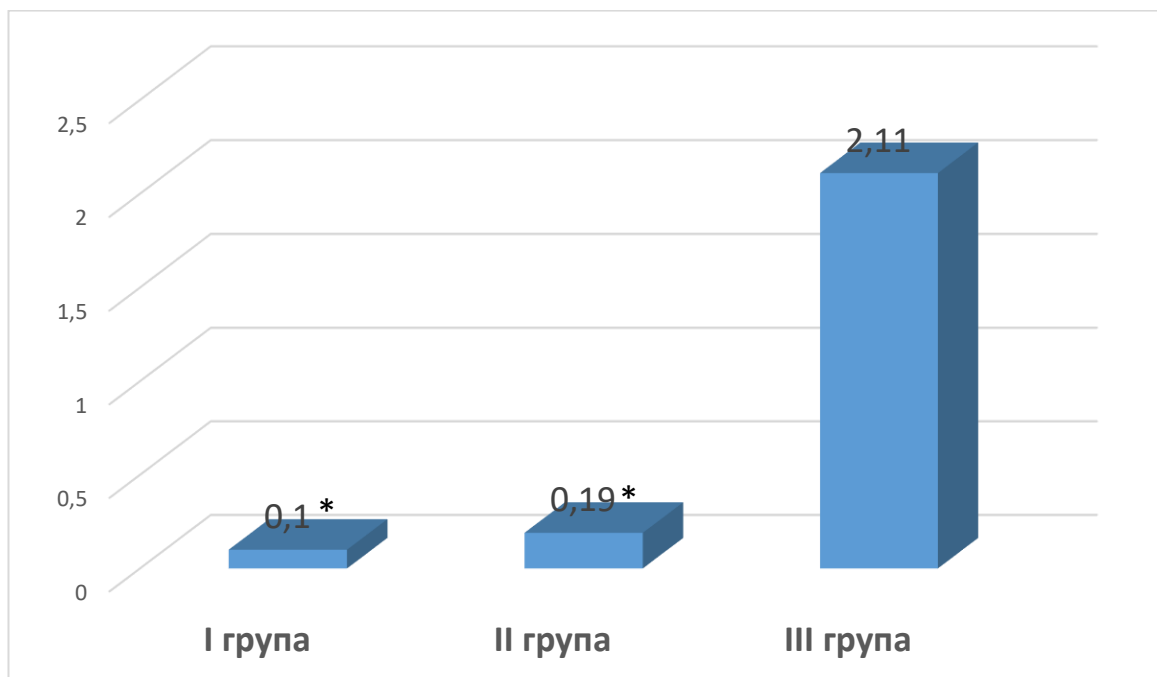


Рис. 5.8 Показники вмісту ФНП- α в РР обстежуваних осіб молодого віку з різним пародонтологічним діагнозом (пг/мл)

Примітки: Статистично значимі відмінності при порівнянні показників осіб I і II групи з показниками осіб III групи: * - $p < 0,0001$

В результаті проведеного статистичного аналізу було виявлено достовірно значуще ($p < 0,0001$) збільшення вмісту в РР ФНП- α в осіб III групи в порівнянні з показниками осіб I і II групи.

Аналіз змісту в РР ФНП- α в залежності від статі показав наступне: при інтактному пародонті в РР у жінок середній вміст ФНП- α склав $0,11 \pm 0,04$ пг/мл, а у чоловіків - $0,06 \pm 0,02$ пг/мл, в групі осіб з ХКГ середній показник у жінок становив $0,20 \pm 0,06$ пг/мл, а у чоловіків - $0,19 \pm 0,08$ пг/мл. А в групі осіб з ГП середній рівень склав $0,96 \pm 0,22$ пг/мл і $1,09 \pm 0,33$ пг/мл у жінок і чоловіків, відповідно (рис. 5.9).

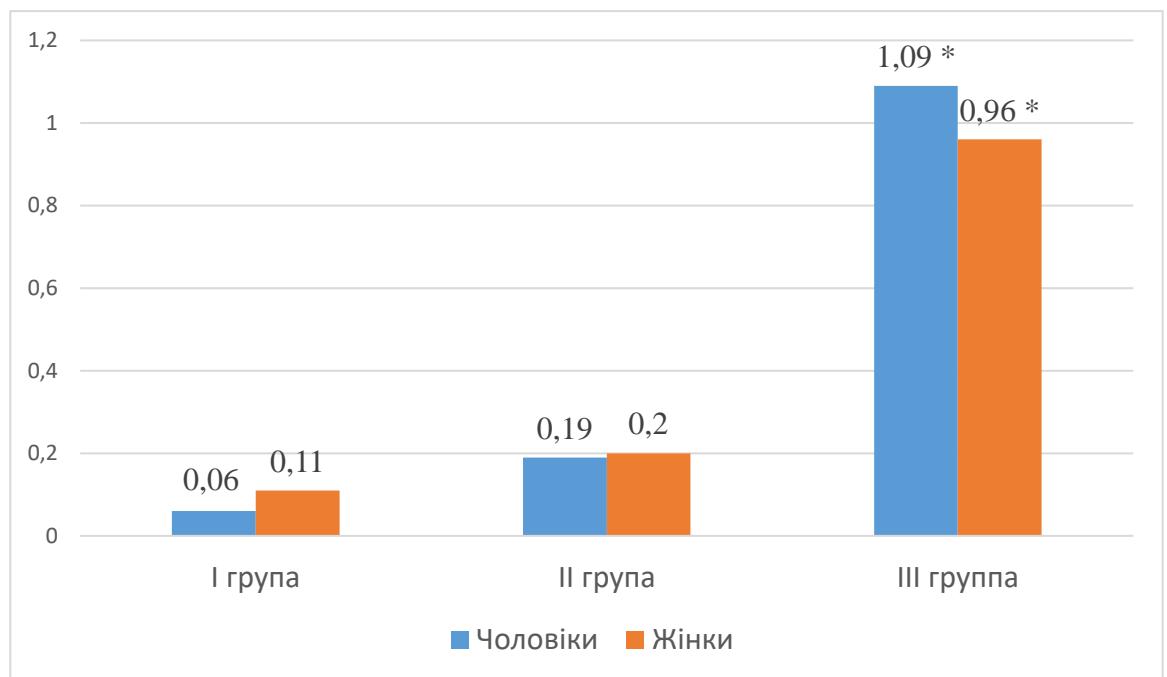


Рис. 5.9 Вміст в РР ФНП- α у обстежених осіб молодого віку з різним пародонтологічним статусом залежно від статі (пг/мл)

Примітки: Статистично значимі відмінності при порівнянні показників осіб I і II групи з показниками осіб III групи: * - $p < 0,05$

Було виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення показників кількісного вмісту ФНП- α в РР осіб III групи в порівнянні з показниками осіб I і II групи як серед чоловіків, так і серед жінок.

Грунтуючись на отриманих даних було встановлено, що в РР рівень ФНП- α був підвищений в групах осіб з ХКГ і ГП в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом у жінок в два і дев'ять разів, відповідно ($p < 0,05$), а у чоловіків в три і більше десяти разів, відповідно ($p < 0,05$) (рис. 5.9).

Представляло інтерес простежити вплив шкідливої звички - тютюнопаління на рівень вмісту в РР цитокіна ФНП- α (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Вплив тютюнопаління на показники кількісного вмісту ФНП- α в РР осіб молодого віку з різним пародонтологічним діагнозом (пг/мл)

Діагноз	ФНП- α	
	Палять	Не палять
Інтактний пародонт (I група, n=21)	0,03 \pm 0,01	0,11 \pm 0,04
ХКГ (II група, n=22)	0,06 \pm 0,01	0,21 \pm 0,05
ГП (III група, n=37)	2,27 \pm 0,87*, Δ	0,64 \pm 0,11*, Δ

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників у курців і некурящих осіб III групи щодо осіб з інтактним пародонтом: * - $p < 0,05$; достовірність відмінностей при порівнянні показників осіб II і III групи: Δ - $p < 0,05$

В результаті проведеного статистичного аналізу, були виявлені достовірно значимі відмінності між даними вмісту в РР ФНП- α в осіб, що палять, I і III групи ($p < 0,05$), а також між наведеними даними осіб, що палять, II і III групи ($p < 0,05$). Аналогічні достовірно значимі відмінності були знайдені і серед некурящих осіб I і III ($p < 0,05$) групи, а також серед осіб II і III ($p < 0,05$) групи.

Крім того, було досліджено вплив регулярних фізичних навантажень (занять спортом) на показники вмісту ФНП- α в РР осіб молодого віку (рис. 5.10).

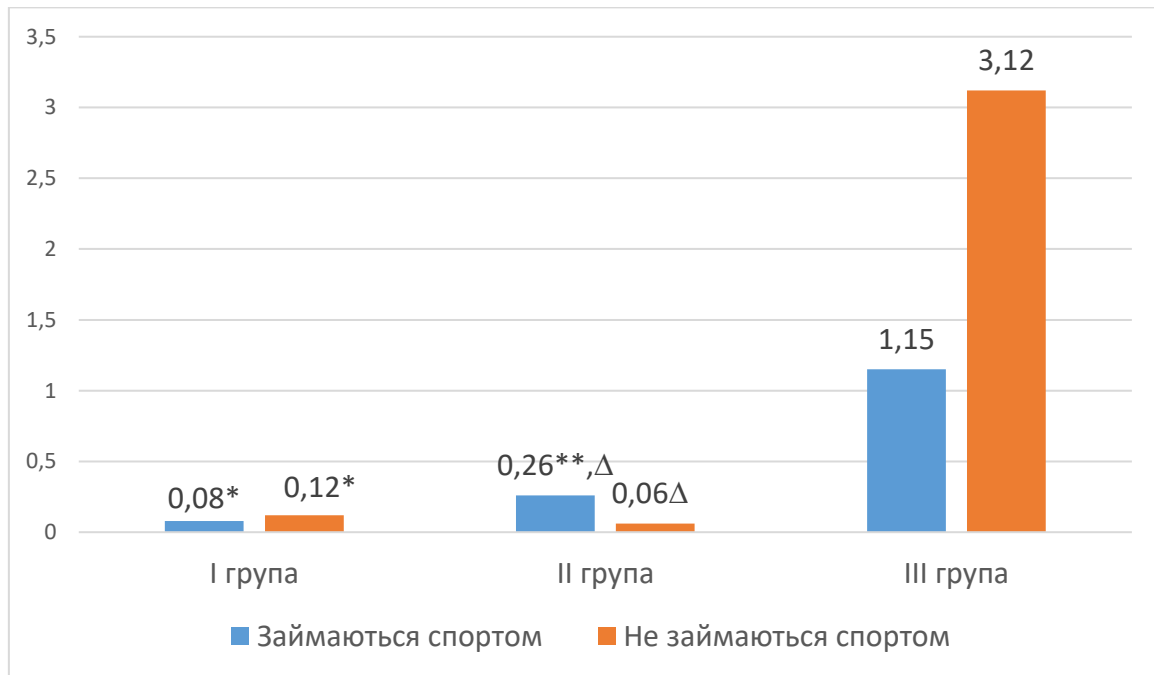


Рис. 5.10 Вплив регулярного фізичного навантаження на показники вмісту ФНП- α в РР осіб молодого віку з різним пародонтологічним статусом (пг/мл)
Примітки: Статистично значимі відмінності при порівнянні показників осіб III групи з показниками осіб I групи: * - $p < 0,05$; показників осіб II і III групи між собою: Δ - $p < 0,05$; а також показників осіб I і II групи - ** - $p < 0,05$

Провівши аналіз даних осіб всіх груп, було відзначено, що рівень вмісту цитокіну - ФНП- α був достовірно вищим ($p < 0,05$) серед осіб з ГП в порівнянні з даними осіб I і II групи. Крім цього, було встановлено, що рівень ФНП- α був достовірно ($p < 0,05$) вищим серед осіб II групи, що займаються спортом, в порівнянні з показниками осіб I групи.

Висновки до розділу 5

1. Кількісний вміст NO в РР осіб молодого віку з ХКГ і ГП серед осіб, які палять, по відношенню до некурящих підвищено в 1,5 і 3,5 разів, відповідно. При цьому серед тих, хто палить, виявлена тенденція до

підвищення в РР вмісту NO у осіб з ХКГ і ГП по відношенню до осіб з інтактним пародонтом в 2,8 і 3,4 рази, відповідно. Отже, підвищення в РР вмісту NO відображає як появу перших симптомів запалення в тканинах пародонта, так і негативний вплив тютюнопаління на розвиток патологічного процесу в тканинах пародонта.

2. Визначення цитокінового профілю за рівнем в РР IL-4 і IL-1 β в осіб молодого віку (18-25 років) має велику діагностичну цінність і відображає стадії розвитку патологічного процесу в пародонті: від інтактного пародонта до ХКГ і ГП початкового, I ступеня. Встановлена прогностична значимість визначення цитокінового профілю (IL-1 β і IL-4) в РР - підстава до їх визначення на етапі діагностики раннього дорентгенологічного періоду розвитку резорбтивного процесу в міжзубних альвеолярних перетинках в осіб молодого віку. Наявність шкідливої звички - тютюнопаління, можна розглядати як фактор ризику розвитку і прогресування запального процесу в тканинах пародонта, при цьому в осіб молодого віку виявлена більш висока чутливість до впливу паління на вміст в РР IL-4. Використання даних про рівень в РР IL-4 і IL-1 β в осіб молодого віку дозволить своєчасно застосовувати комплекс профілактичних заходів, а також контролювати ефективність проведеного лікування.
3. Підвищення в РР осіб обох статей з ХКГ і ГП рівня прозапального цитокіну ФНП- α (у жінок в 2 і 9 разів, $p=0,0003$), у чоловіків в 3 і більше 10 разів, $p=0.0015$) підтверджує його роль в ініціації запальних змін в тканинах пародонта. Визначення в РР осіб молодого віку вмісту NO та прозапального цитокіну - ФНП- α має прогностичну значимість в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в друкованих працях:

1. Білоклицька Г.Ф., Горголь К.О., Кир'яченко С.П. Спосіб прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби

запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років). Патент на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) A61B 5/00 від 25.04.2018, бюлетень №8.

2. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol, Svitlana Kiryachenko. Evaluation of the prognostic significance of the salivary cytokine profile (IL-1 β and IL-4) of oral fluid in the development of initial periodontitis in young people. *Stomatologia Wspolczesna*.- 2018.- №5-6.- P. 24-29.

3. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol. Evaluation of prognostic significance of nitrite and cytokine profile (TNF- α) content in young people (18-25 years) in the development of periodontal tissue diseases. *Stomatologia Wspolczesna*.- 2019.- №1.- P. 36-42.

4. Oksana Kopchak, Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol. Role of Changes in Cytokine Profile in Pathogenesis of Periodontitis. Збірник постерних доповідей міжнародного науково-практичного конгресу «107th FDI World Dental Congress».- San Francisco, California, U.S.A. *International Dental Journal*.- V. 69, Supplement 1.- 2019.- FC022.

РОЗДІЛ 6
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ
РІЗНОЇ СТАТІ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
ТКАНИН ПАРОДОНТА

6.1. Оцінка ролі факторів ризику у виникненні захворювань пародонта в осіб молодого віку з різними генетичними профілями

Крім виконаних досліджень, спрямованих на виявлення в 80 осіб молодого віку з різним пародонтологічним статусом біохімічного фенотипу, було додатково проведено молекулярно-генетичне обстеження цих же осіб.

В результаті оцінки поліморфізму досліджуваних генів серед осіб молодого віку було виявлено наступний розподіл поліморфних варіантів по гену ACE: I/I - 20,00%, I/D - 37,50%, D/D - 42,50%; по гену TNF -а: G308G - 63,75%, G308A - 30,00%, A308A - 6,25%; по гену eNOS: G894G - 40,00%, G894T - 43,75%, T894T - 16,25% (рис. 6.1).

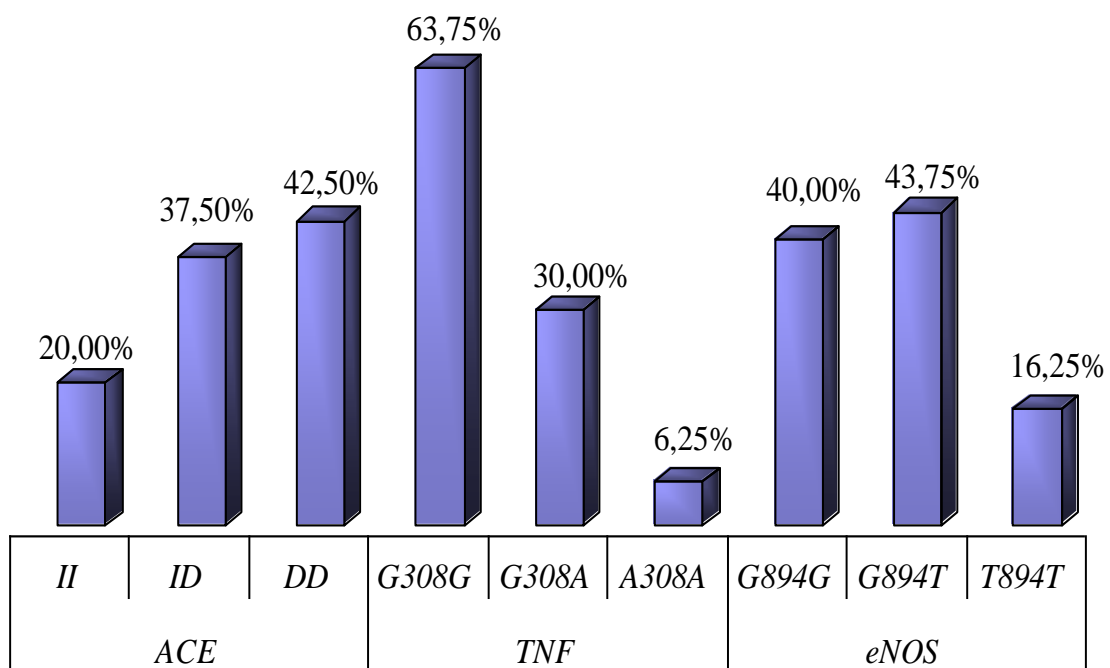


Рис. 6.1 Розподіл частот поліморфних варіантів досліджених генів в осіб молодого віку

Як випливає з отриманих результатів, розподіл поліморфних варіантів достовірно не відрізнявся від результатів, отриманих при популяційних

дослідженнях серед представників української популяції та представників білої раси (проект 1000 геномів) [284].

Результати проведеного комплексного аналізу впливу поліморфних варіантів генів ACE, eNOS, TNF- α на розвиток захворювань пародонта в осіб молодого віку представлені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Розподіл частот поліморфних варіантів досліджуваних генів в осіб з інтактним пародонтом і в групі осіб із захворюваннями пародонта

Поліморфний варіант (ген)	Група осіб з захворюваннями пародонта (n=59)		Група осіб з інтактним пародонтом (n=21)		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ^2	OR	95% CI	p
<i>I/I (ACE)</i>	7	11,86	9	42,86	7,46	0,18	0,06-0,58	0,006
<i>I/D (ACE)</i>	20	33,90	10	47,62	0,73	0,56	0,21-1,55	0,394
<i>D/D (ACE)</i>	32	54,24	2	9,52	10,91	11,26	2,40-52,75	0,001
<i>G894G (eNOS)</i>	32	54,24	13	61,90	0,12	0,73	0,26-2,02	0,725
<i>G894T (eNOS)</i>	22	37,29	7	33,33	0,00	1,19	0,42-3,40	0,953
<i>T894T(eNOS)</i>	5	8,47	1	4,76	0,81	4,17	0,45-38,7	0,368
<i>G308G(TNF-a)</i>	32	54,24	19	90,48	7,30	0,12	0,03-0,58	0,007
<i>G308A(TNF-a)</i>	22	37,29	2	9,52	4,44	5,65	1,20-26,6	0,035
<i>A308A(TNF-a)</i>	5	8,47	0	0	0,73	-	-	0,394

В результаті статистичної обробки отриманих даних була встановлена асоціація поліморфного варіанту D/D гена ACE ($\chi^2 = 10,91$, $p = 0,001$, OR = 11,26 95% CI 2,40-52,75) з розвитком ХКГ і ГП в цілому, що вказує на підвищення ризику розвитку цих захворювань в 11 разів у порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом. При цьому було виявлено протективний ефект поліморфного варіанту I/I гена ACE ($\chi^2 = 7,46$, $p = 0,006$, OR = 0,18 95% CI 0,06-0,58). Асоціації ж поліморфного варіанту I/D гена

АСЕ з розвитком вищезначених захворювань виявлено не було ($\chi^2 = 0,73$, $p = 0,394$, $OR = 0,56$ 95% CI 0,21-1,55). Крім цього, не була встановлена асоціація поліморфних варіантів G894G, G894T і T894T гена eNOS з розвитком ХКГ і ГП в цілому в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом.

Проведений порівняльний аналіз показав, що в осіб молодого віку з поліморфним варіантом G308A гена TNF- α в 5 разів збільшено ризик розвитку захворювань пародонта в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом ($\chi^2 = 4,44$, $p = 0,035$, $OR = 5,65$ 95% CI 1,20-26,6). Крім того, було виявлено достовірне зниження ризику розвитку захворювань пародонта при наявності генотипу G308G гена TNF- α ($\chi^2 = 7,30$, $p = 0,007$, $OR = 0,12$ 95% CI 0,03-0,58).

Поліморфний варіант A308A був виявлений у 13,51% осіб з діагностованим ГП, тоді як у осіб з інтактним пародонтом він не зустрічався, хоча достовірних відмінностей виявлено не було.

У групі осіб молодого віку з ХКГ і ГП була достовірно частіше виявлена алель D гена АСЕ ($\chi^2 = 17,14$, $p = 0,001$, $OR = 4,94$ 95% CI 2,32-10,51), яка підвищувала ризик розвитку захворювань тканин пародонта майже в 5 разів в порівнянні з даними групи осіб з інтактним пародонтом (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Розподіл частот алелей гена АСЕ в осіб молодого віку з діагностованими захворюваннями тканин пародонта і в групі осіб з інтактним пародонтом

Алель	Результати статистичного аналізу			
	χ^2	OR	95% CI	p
I	17,14	0,20	0,10-0,43	0,001
D		4,94	2,32-10,51	

Серед групи осіб молодого віку з захворюваннями тканин пародонта була достовірно частіше виявлена алель 894T ($\chi^2 = 5,80$, $p = 0,016$, $OR = 2,89$

95% CI 1,27-6,57), яка підвищувала ризик розвитку захворювань тканин пародонта майже в 3 рази (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Розподіл частот алелей гена eNOS в осіб молодого віку з захворюваннями тканин пародонта і в групі осіб з інтактним пародонтом

Алель	Результати статистичного аналізу			
	χ^2	OR	95% CI	p
894G	5,80	0,35	0,15-0,79	0,016
894T		2,89	1,27-6,57	

При аналізі даних обстежених осіб молодого віку окремо по групах - група осіб з інтактним пародонтом (I група), ХКГ (II група) та осіб з ГП (III група), були виявлені достовірні відмінності в розподіленні досліджуваних поліморфних варіантів (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Розподіл поліморфних варіантів гена ACE в осіб молодого віку I і III групи

Групи дослідження	ACE (I/D)					
	I/I		I/D		D/D	
	n	%	n	%	n	%
I група	9	42,86	10	47,62	2	9,52
III група	6	16,22	12	32,43	19	51,35

Подальший аналіз отриманих даних, в залежності від стану тканин пародонта, дозволив виявити достовірні відмінності в частотах досліджуваних поліморфних варіантів. При порівнянні даних, отриманих у осіб з інтактним пародонтом і в групі осіб з діагностованим ГП, була встановлена підвищена частота поліморфного варіанту D/D гена ACE ($\chi^2 = 8,42$, $p = 0,004$, OR = 10,03 95% CI 2,04-49,33) з протективною дією поліморфного варіанту I/I гена ACE ($\chi^2 = 4,82$, $p = 0,029$, OR = 0,26 95% CI 0,08-0,88), тоді як статистично значимої різниці за частотою поліморфного

варіанту I/D гена ACE відзначено не було ($\chi^2 = 0,75$, $p = 0,388$, OR = 0,53 95% CI 0,18-1,58).

При порівнянні даних, отриманих у осіб з діагностованим ХКГ і в групі осіб з інтактним пародонтом, була встановлена підвищена частота поліморфного варіанту D/D ($\chi^2 = 9,54$, $p = 0,002$, OR = 13,72 95% CI 2,54-74,13) з протективною дією поліморфного варіанту I/I гена ACE ($\chi^2 = 6,82$, $p = 0,009$, OR = 0,06 95% CI 0,01-0,56). Статистично значимої різниці по частоті розподілу поліморфного варіанту I/D гена ACE в досліджуваних групах виявлено не було ($\chi^2 = 0,19$, $p = 0,661$, OR = 1,59 95% CI 0,47-5,39) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Розподіл поліморфних варіантів гена ACE в осіб молодого віку з ХКГ і групи осіб з інтактним пародонтом

Групи дослідження	ACE (I/D)					
	I/I		I/D		D/D	
	n	%	n	%	n	%
I група	9	42,86	10	47,62	2	9,52
II група	1	4,55	8	36,36	13	59,09

Таким чином, встановлено значення частоти поліморфного варіанту D/D гена ACE у виникненні і розвитку запальних і запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта, поряд з протективним ефектом поліморфного варіанту I/I гена ACE.

Встановлено, що в групі осіб з інтактним пародонтом достовірно переважав поліморфний варіант G894G гена eNOS ($\chi^2 = 6,52$, $p = 0,011$, OR = 0,20 95% CI 0,06-0,63), тоді як у осіб з ГП достовірно частіше зустрічався поліморфний варіант T894T гена eNOS ($\chi^2 = 4,41$, $p = 0,036$, OR = 9,60 95% CI 1,15-80,22). За частотою розподілу генотипу G894T статистично значимої різниці між групами виявлено не було ($\chi^2 = 0,21$, $p = 0,644$, OR = 1,52 95% CI 0,50-4,65) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS в осіб молодого віку з ГП і групи осіб з інтактним пародонтом

Групи дослідження	<i>eNOS (G894T)</i>					
	G894G		G894T		T894T	
	n	%	n	%	n	%
I група	13	61,90	7	33,33	1	4,76
III група	9	24,32	16	43,24	12	32,44

В групі осіб з діагностованим ГП була виявлена достовірно вища частота алеля 894Т ($\chi^2 = 10,39$, $p = 0,001$, $OR = 4,31$ 95% CI 1,81-10,27), тоді як в групі осіб з інтактним пародонтом була достовірно вища частота алеля 894G, що можливо пов'язано з його протективним ефектом в розвитку ГП ($OR = 0,23$ 95% CI 0,10-0,55).

Подібні результати отримані нами і при дослідженні даних групи осіб з ХКГ (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Розподіл поліморфних варіантів гена eNOS в осіб молодого віку з ХКГ і групи осіб з інтактним пародонтом

Групи дослідження	<i>eNOS (G894T)</i>					
	G894G		G894T		T894T	
	n	%	n	%	n	%
I група	13	61,90	7	33,33	1	4,76
II група	10	45,45	12	54,55	0	0,00

При проведенні порівняльного аналізу даних, отриманих в I і II групах, статистично значимої різниці виявлено не було: G894G ($\chi^2 = 0,60$, $p = 0,438$, $OR = 0,51$ 95% CI 0,15-1,73), G894T ($\chi^2 = 1,19$, $p = 0,274$, $OR = 2,40$ 95% CI 0,70-8,26) і T894T ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,981$).

Далі було оцінено вплив поліморфізму G308A гена TNF- α на виникнення і розвиток захворювань тканин пародонта (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Розподіл поліморфних варіантів гена TNF- α в осіб молодого віку з діагностованим ГП і групи осіб з інтактним пародонтом

Групи дослідження	<i>TNF-α (G308A)</i>					
	<i>G308G</i>		<i>G308A</i>		<i>A308A</i>	
	n	%	n	%	n	%
I група	19	90,48	2	9,52	0	0,00
III група	18	48,65	14	37,84	5	13,51

Було встановлено, що в осіб з інтактним пародонтом достовірно частіше зустрічався поліморфний варіант G308G гена TNF- α ($\chi^2 = 8,42$, $p = 0,004$, OR = 0,10 95% CI 0,02-0,49), тоді як в групі осіб з діагностованим ГП переважав поліморфний варіант G308A ($\chi^2 = 4,05$, $p = 0,044$, OR = 5,78 95% CI 1,17-28,68). В III групі також переважав поліморфний варіант A308A гена TNF- α - він був виявлений у 13,51%, тоді як у групі осіб з інтактним пародонтом він не зустрічався, хоча достовірних відмінностей виявлено не було.

Для групи з ХКГ характерним була наявність поліморфного варіанту G308A ($\chi^2 = 4,34$, $p = 0,085$, OR = 5,43 95% CI 1,00-29,61) і, як і при порівнянні групи осіб з діагностованим ГП, наявність поліморфного варіанту G308G достовірно частіше була визначена в групі осіб з інтактним пародонтом ($\chi^2 = 4,34$, $p = 0,085$, OR = 0,18, 95% CI 0,03-0,87) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Розподіл поліморфних варіантів гена TNF- α в осіб молодого віку з ХКГ і групи осіб з інтактним пародонтом

Групи дослідження	<i>TNF-α (G308A)</i>					
	<i>G308G</i>		<i>G308A</i>		<i>A308A</i>	
	n	%	n	%	n	%
I група	19	90,48	2	9,52	0	0,00
II група	14	63,64	8	36,36	0	0,00

Також було встановлено, що в осіб з поліморфним варіантом G308A і наявністю шкідливої звички «тютюнопаління» достовірно частіше

розвивався ГП ($p < 0,05$), тоді як для осіб інших груп такої залежності не виявлено.

6.2. Оцінка ген-генної взаємодії і аналіз ген-факторної взаємодії

Була проведена комплексна оцінка комбінацій поліморфних варіантів досліджених генів в розвитку ГП при порівнянні даних, отриманих в III групі і в групі осіб з інтактним пародонтом (табл. 6.10, 6.11).

Таблиця 6.10

Аналіз можливих комбінацій досліджуваних поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α в осіб молодого віку I і III групи

Комбінації (1)	III група		I група		Результати статистичного аналізу			
	n (2)	% (3)	n (4)	% (5)	χ^2 (6)	OR (7)	95% CI (8)	P (9)
	<i>ACE/ eNOS</i>							
<i>I/I * G894G</i>	2	5,41	4	19,05	1,42	0,24	0,04-1,46	0,234
<i>I/I * G894T</i>	3	8,11	4	19,05	0,66	0,38	0,08-1,87	0,418
<i>I/I * T894T</i>	1	2,70	1	4,76	0,11	0,56	0,03-0,97	0,737
<i>I/D * G894G</i>	4	10,82	8	38,10	4,53	0,20	0,05-0,77	0,033
<i>I/D * G894T</i>	3	8,11	2	9,52	0,09	0,84	0,13-5,47	0,763
<i>I/D * T894T</i>	5	13,51	0	0,00	1,63	-	-	0,202
<i>D/D * G894G</i>	3	8,11	1	4,76	0,00	1,76	0,17-18,1	0,956
<i>D/D * G894T</i>	10	27,02	1	4,76	1,59	5,88	0,62-55,4	0,208
<i>D/D * T894T</i>	6	16,22	0	0,00	2,99	7,41	0,88-62,7	0,084
<i>ACE/ TNF-α</i>								
<i>I/I * G308G</i>	4	10,82	8	38,10	4,53	0,20	0,05-0,77	0,033
<i>I/I * G308A</i>	2	5,41	1	4,76	0,26	1,14	0,10-13,4	0,610
<i>I/I * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D * G308G</i>	7	18,92	9	42,86	2,74	0,31	0,09-1,03	0,098
<i>I/D * G308A</i>	5	13,51	1	4,76	0,36	3,13	0,34-28,7	0,546
<i>I/D * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D * G308G</i>	7	18,92	2	9,52	0,33	2,22	0,42-11,8	0,567
<i>D/D * G308A</i>	7	18,92	0	0	2,91	-	-	0,088
<i>D/D * A308A</i>	5	13,51	0	0	-	-	-	-
<i>eNOS / TNF-α</i>								
<i>G894G * G308G</i>	8	36,36	12	57,14	5,99	0,21	0,06-0,66	0,014
<i>G894G * G308A</i>	1	2,70	1	4,76	0,11	0,56	0,03-9,37	0,737
<i>G894G * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-

Продовження, табл. 6.10

<i>I</i>	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>G894T* G308G</i>	9	24,32	6	28,57	0,00	0,80	0,24-2,69	0,966
<i>G894T *G308A</i>	6	16,22	1	4,76	0,75	3,87	0,43-34,6	0,386
<i>G894T * A308A</i>	1	2,70	0	0	0,08	-	-	0,772
<i>T894T * G308G</i>	1	2,70	1	4,76	0,11	0,56	0,03-9,37	0,737
<i>T894T * G308A</i>	7	18,92	0	0	2,91	-	-	0,088
<i>T894T * A308A</i>	4	10,82	0	0	1,05	-	-	0,307

Таблиця 6.11

Аналіз можливих комбінацій всіх досліджуваних поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α в осіб молодого віку I і III групи

<i>ACE/ eNOS / TNF-α</i>								
Комбінації (1)	III група		I група		Результати статистичного аналізу			
	n (2)	% (3)	n (4)	% (5)	χ^2 (6)	OR (7)	95% CI (8)	P (9)
<i>I/I*G894G*G308G</i>	1	2,70	4	19,05	2,71	0,12	0,01-1,14	0,100
<i>I/I*G894G*G308A</i>	1	2,70	0	0	0,08	-	-	0,772
<i>I/I*G894G*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D*G894G*G308G</i>	4	10,82	7	33,33	0,19	0,59	0,15-2,26	0,664
<i>I/D*G894G*G308A</i>	0	0	1	4,76	0,00	-	-	0,981
<i>I/D*G894G*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D*G894G*G308G</i>	3	8,11	1	4,76	0,23	3,16	0,30-33,1	0,634
<i>D/D* G894G*G308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D*G894G*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/I*G894T* G308G</i>	3	8,11	3	14,28	0,14	0,95	0,17-5,32	0,705
<i>I/I *G894T * G308A</i>	0	0	1	4,76	0,00	-	-	0,981
<i>I/I *G894T * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D * G894T* G308G</i>	3	8,11	2	9,52	0,00	1,50	0,22-10,0	0,956
<i>I/D* G894T* G308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D* G894T* A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D*G894T* G308G</i>	3	8,11	1	4,76	0,00	2,00	0,17-23,9	0,967
<i>D/D*G894T* G308A</i>	6		1	4,76	0,23	3,16	0,30-33,1	0,634
<i>D/D*G894T*A308A</i>	1	2,70	0	0	0,08	-	-	0,772
<i>I/I*T894T* G308G</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/I *T894T *G308A</i>	1	2,70	0	0	0,08	-	-	0,772
<i>I/I *T894T*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D * T894T* G308G</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D* T894T* G308A</i>	5	13,51	0	0	1,63	-	-	0,202

Продовження, табл. 6.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>I/D* T894T* A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D* T894T* G308G</i>	1	2,70	0	0	0,08	-	-	0,772
<i>D/D*T894T* G308A</i>	1	2,70	0	0	0,08	-	-	0,772
<i>D/D* T894T* A308A</i>	4	10,82	0	0	1,05	-	-	0,307

Результатом проведення статистичного аналізу всіх можливих комбінацій поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α серед даних, отриманих при обстеженні осіб III групи в порівнянні з даними групи осіб з інтактним пародонтом, стало визначення статистично значимого ($p < 0,05$) зниження ризику розвитку ГП при наявності комбінації I/I гена ACE і G308G гена TNF- α ($\chi^2 = 4,53$, $p = 0,033$, OR = 0,20 95% CI 0,05-0,74), I/D гена ACE і G894G гена eNOS ($\chi^2 = 4,53$, $p = 0,033$, OR = 0,20 95% CI 0,05-0,74), а також G894G гена eNOS і G308G гена TNF- α ($\chi^2 = 5,93$, $p = 0,014$, OR = 0,21 95% CI 0,06-0,66).

Далі нами була проведена комплексна оцінка комбінацій поліморфних варіантів досліджених генів в розвитку ХКГ при порівнянні даних, отриманих в II групі і в групі осіб з інтактним пародонтом (табл. 6.12, 6.13).

Таблиця 6.12

Аналіз можливих комбінацій досліджуваних поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α в осіб молодого віку I і II групи

Комбінації (1)	II група		I група		Результати статистичного аналізу			
	n (2)	% (3)	n (4)	% (5)	χ^2 (6)	OR (7)	95% CI (8)	P (9)
ACE/ eNOS								
<i>I/I * G894G</i>	1	4,54	4	19,05	1,91	0,15	0,02-1,44	1,167
<i>I/I * G894T</i>	0	0	4	19,05	2,64	-	-	0,101
<i>I/I * T894T</i>	0	0	1	4,76	-	-	-	-
<i>I/D * G894G</i>	5	22,73	8	38,10	0,58	0,48	0,13-1,81	0,444
<i>I/D* G894T</i>	3	13,64	2	9,52	0,00	1,50	0,22-10,0	0,956
<i>I/D* T894T</i>	0	0	0	0,00	-	-	-	-
<i>D/D * G894G</i>	4	18,18	1	4,76	0,80	4,44	0,45-43,5	0,370
<i>D/D * G894T</i>	9	40,91	1	4,76	2,35	6,43	0,75-54,87	0,125

Продовження, табл. 6.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>D/D * T894T</i>	0	0	0	0,00	0,00	-	-	-
<i>ACE/TNF-α</i>								
<i>I/I * G308G</i>	1	4,54	8	38,10	5,42	0,08	0,01-0,69	0,020
<i>I/I * G308A</i>	0	0	1	4,76	0,00	-	-	0,981
<i>I/I * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D * G308G</i>	5	22,73	9	42,86	1,17	0,39	0,10-1,47	0,279
<i>I/D * G308A</i>	3	13,64	1	4,76	0,23	3,16	0,30-33,1	0,634
<i>I/D * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D * G308G</i>	8	36,36	2	9,52	2,96	5,43	1,00-29,61	0,085
<i>D/D * G308A</i>	5	22,73	0	0	3,42	-	-	0,065
<i>D/D * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>eNOS / TNF-α</i>								
<i>G894G*G308G</i>	7	31,82	12	57,14	2,79	0,29	0,08-1,01	0,095
<i>G894G *G308A</i>	3	13,64	1	4,76	0,23	3,16	0,30-33,1	0,634
<i>G894G *A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>G894T* G308G</i>	7	31,82	6	28,57	0,01	1,17	0,32-4,30	0,920
<i>G894T *G308A</i>	5	22,73	1	4,76	0,80	4,44	0,45-43,5	0,370
<i>G894T * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>T894T * G308G</i>	0	0	1	4,76	0,00	-	-	0,981
<i>T894T * G308A</i>	0	0	0	0	0,00	-	-	-
<i>T894T * A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-

Таблиця 6.13

**Аналіз можливих комбінацій всіх досліджуваних поліморфних варіантів
генів ACE, eNOS і TNF- α в осіб молодого віку I і II групи**

Комбінації (1)	II група		I група		Результати статистичного аналізу			
	n (2)	% (3)	n (4)	% (5)	χ^2 (6)	OR (7)	95% CI (8)	P (9)
<i>ACE/ eNOS / TNF-α</i>								
<i>I/I*G894G*G308G</i>	1	4,54	4	19,05	1,91	0,15	0,02-1,44	0,167
<i>I/I*G894G*G308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/I*G894G*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D*G894G*G308G</i>	3	13,64	7	33,33	0,19	0,59	0,15-2,26	0,664
<i>I/D* G894G*G308A</i>	2	9,09	1	4,76	0,00	-	-	0,981
<i>I/D*G894G*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-

Продовження, табл. 6.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>D/D*G894G*G308G</i>	3	13,64	1	4,76	0,23	3,16	0,30-33,1	0,634
<i>D/D*G894G* G308A</i>	1	4,54	0	0	0,00	-	-	0,981
<i>D/D*G894G*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/I*G894T* G308G</i>	0	0	3	14,28	0,14	0,95	0,17-5,32	0,705
<i>I/I*G894T *G308A</i>	0	0	1	4,76	0,00	-	-	0,981
<i>I/I*G894T*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D*G894T*G308G</i>	2	9,09	2	9,52	0,00	1,50	0,22-10,0	0,956
<i>I/D*G894T*G308A</i>	1	4,54	0	0	0,00	-	-	0,981
<i>I/D*G894T* A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D*G894T*G308G</i>	5	22,73	1	4,76	1,59	5,88	0,62-55,38	0,208
<i>D/D*G894T*G308A</i>	4	13,64	1	4,76	0,23	3,16	0,30-33,1	0,634
<i>D/D*G894T*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/I*T894T* G308G</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/I*T894T*G308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/I*T894T*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D*T894T* G308G</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D* T894T*G308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>I/D* T894T*A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D*T894T*G308G</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D*T894T* G308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-
<i>D/D*T894T* A308A</i>	0	0	0	0	-	-	-	-

Було встановлено, що на статистично значиме ($p < 0,05$) зниження ризику розвитку ХКГ впливала комбінація I/I гена ACE і G308G гена TNF- α ($\chi^2 = 5,42$, $p = 0,020$ OR = 0,08 95% CI 0,01-0,69).

Враховуючи результати аналізу комбінацій поліморфних варіантів, на наступному етапі був використаний метод мультифакторній просторової редукції для побудови моделі взаємозв'язку між досліджуваними генами і обчислення їх потенціалів предикції (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

Моделі ген-генної взаємодії у розвитку ГП в осіб молодого віку

Число генів у моделі	Комбінації генів в прогностичній моделі	Точність моделі %
1	TNF- α	56,63
2	ACE*eNOS	68,15
3	ACE*eNOS*TNF- α	63,71

При проведенні порівняння даних групи осіб з діагностованим ГП і групи осіб з інтактним пародонтом було виявлено, що найкращою моделлю є двокомпонентна модель, яка включала гени ACE і eNOS (68,15%), хоча за пермутаційним тестом вона була не достовірною. Для оцінки впливу міжгенних взаємодій на розвиток ГП нами була побудована дендрограма (рис. 6.2).

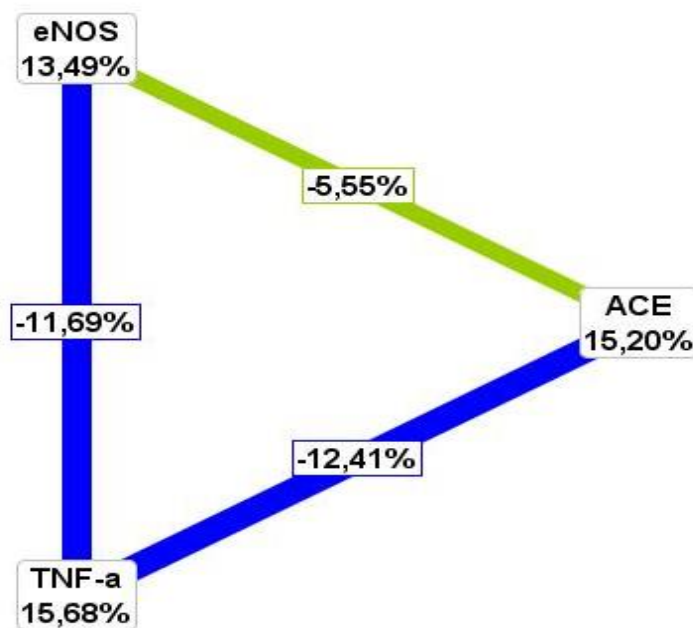


Рис. 6.2 Дендрограма ген-генної взаємодії при генералізованому пародонтиті в осіб молодого віку

Як видно з графічного зображення, показники ентропії були високими для всіх генів: ACE (15,20%) і eNOS (13,49%), а в більшій мірі - для TNF- α (15,68%), хоча між ними був незалежний зв'язок.

При порівнянні обстежених осіб I групи та осіб з діагностованим ХКГ було виявлено, що при наявності генів ACE і TNF- α модель була кращою (76,84%), хоча одно- (74,78%) і трьохкомпонентна (72,19%) моделі мали досить високі показники (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Моделі ген-генної взаємодії у розвитку ХКГ в осіб молодого віку

Число генів у моделі	Комбінації генів в прогностичній моделі	Точність моделі %
1*	ACE	74,78
2**	ACE*TNF- α	76,84
3*	ACE *TNF- α *eNOS	72,19

Примітки: Достовірність відмінностей моделей ген-генної взаємодії: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Побудована нами модель дозволила оцінити вплив міжгенних взаємодій на розвиток ХКГ в осіб молодого віку (рис. 6.3).

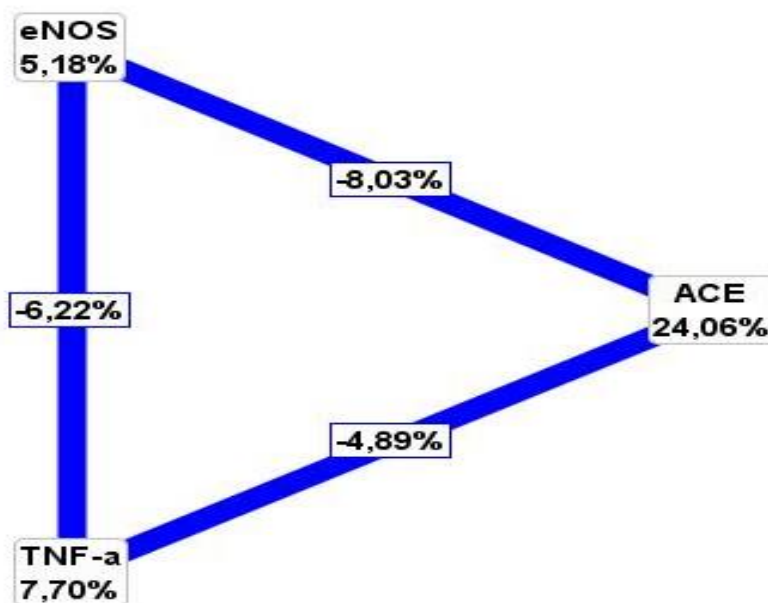


Рис. 6.3 Дендрограма ген-генної взаємодії при хронічному катаральному гінгівіті в осіб молодого віку

Як видно з графічного зображення, високий показник ентропії був виявлений для гена ACE (24,06%), хоча між ним та іншими досліджуваними генами був незалежний зв'язок. Найнижчий показник ентропії був визначений для гена eNOS - 5,18%. При проведенні пермутаційного тесту найбільш статистично значимою виявилась двокомпонентна модель з генами ACE і TNF- α ($p < 0,01$).

З урахуванням результатів генотипування осіб досліджуваних груп, нами було проведено дослідження показників ФНП- α , IL-4, IL-1 β та NO в РР обстежених осіб молодого віку (табл. 6.16).

Було встановлено, що при поліморфному варіанті D/D гена ACE кількісний показник вмісту цитокіну ФНП- α в РР був достовірно ($p < 0,05$) вищим в групі осіб з ГП в порівнянні з даними групи осіб з ХКГ, а також групи осіб з інтактним пародонтом. При цьому поліморфному варіанті була встановлена тенденція до підвищення рівня ФНП- α в РР осіб групи з ХКГ, при порівнянні з даними осіб I групи.

Таблиця 6.16

Вплив поліморфних варіантів гена ACE на рівень біохімічних показників РР в досліджуваних групах в залежності від пародонтологічного статусу (M \pm m)

Показники (1)	Поліморфні варіанти (2)	Діагноз		
		Інтактний пародонт група) (3)	ХКГ (II група) (4)	ГП (III група) (5)
NO	D/D	6,35 \pm 0,26	10,25 \pm 2,04	15,90 \pm 2,42
	I/D	15,58 \pm 2,96	19,46 \pm 4,45	15,42 \pm 2,10
	I/I	9,03 \pm 1,48	10,72 \pm 0,51	6,87 \pm 0,64
ФНП- α	D/D	0,06 \pm 0,02	0,20 \pm 0,07	1,86\pm0,75 *,**
	I/D	0,12 \pm 0,06	0,18 \pm 0,08	3,19\pm0,36 *,**
	I/I	0,08 \pm 0,03	0,18 \pm 0,01	0,75\pm0,20 *
IL-4	D/D	3,82 \pm 0,99	2,21 \pm 0,67	1,75 \pm 0,51
	I/D	4,86 \pm 0,99	3,31 \pm 0,73	2,93 \pm 0,24
	I/I	3,51 \pm 0,95	3,45 \pm 0,21	3,51 \pm 0,40
IL-1 β	D/D	126,91 \pm 36,71	288,89 \pm 33,63	411,73\pm13,77 *,**

Продовження, табл. 6.16

1	2	3	4	5
	I/D	96,76 \pm 24,70	223,89 \pm 32,65	351,05\pm32,56 *
	I/I	170,74 \pm 22,69	293,13 \pm 31,12	423,72\pm26,77 *

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників біохімічного аналізу з урахуванням поліморфних варіантів між даними I і III групи: * - $p < 0,05$; а також між даними II і III групи: ** - $p < 0,05$.

Також було відзначено, що при поліморфному варіанті I/D гена ACE серед осіб III групи кількісний показник ФНП- α в РР був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж серед осіб I і II групи.

Однак, при поліморфному варіанті I/I гена ACE статистично значимі відмінності ($p < 0,05$) були знайдені лише між даними осіб I і III групи, хоча у II групі рівень досліджуваного цитокіну був значно нижче, в порівнянні з даними групи осіб з ГП.

Також була відзначена статистично значима різниця при порівнянні показників кількісного вмісту прозапального цитокіну IL-1 β в РР осіб молодого віку. Було встановлено, що при поліморфному варіанті D/D гена ACE, рівень IL-1 β в РР був достовірно ($p < 0,05$) вищим в групі осіб з ГП в порівнянні з даними осіб I і II групи.

При поліморфних варіантах I/D і I/I гена ACE рівень IL-1 β в РР був достовірно вищим ($p < 0,05$) в III групі у порівнянні з показниками групи осіб з інтактним пародонтом. Була встановлена тенденція до підвищення рівня IL-1 β в РР осіб II групи при вищезначених поліморфних варіантах, при порівнянні з даними осіб I групи.

При поліморфних варіантах D/D і I/D гена ACE була встановлена тенденція до збільшення кількісного показника протизапального цитокіну IL-4 в РР в групі осіб з інтактним пародонтом при порівнянні з даними II і III групи. При цьому, рівень IL-4 в РР при варіанті I/I гена ACE був практично однаковий у всіх трьох групах.

Була встановлена тенденція до підвищення рівня NO в PP при поліморфному варіанті D/D гена ACE - він був найвищим у групі осіб з ГП, при варіантах I/D і I/I - в групі осіб з ХКГ.

В результаті статистичного аналізу показників біохімічного аналізу було встановлено, що при поліморфному варіанті G894G гена eNOS рівень вмісту NO в PP був достовірно ($p < 0,05$) нижчим в III групі в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом (табл. 6.17). Крім цього, була встановлена тенденція до зменшення рівня вмісту NO в PP серед осіб III групи в порівнянні з даними осіб II групи.

При поліморфному варіанті T894T рівень NO в PP був найвищим в групі осіб з діагностованим ГП, але при цьому достовірно не відрізнявся від показників інших груп ($p > 0,05$).

Відносно даних про кількісний вміст ФНП- α в PP обстежених осіб молодого віку, то при поліморфних варіантах G894G і G894T гена eNOS він був достовірно ($p < 0,05$) вищим в III групі як при порівнянні з показниками групи осіб з інтактним пародонтом, так і при порівнянні з даними групи осіб з ХКГ. При варіанті T894T була відзначена тенденція до збільшення рівня ФНП- α в PP осіб групи з ГП.

Таблиця 6.17

Вплив поліморфних варіантів гена eNOS на рівень біохімічних показників PP в досліджуваних групах в залежності від пародонтологічного статусу (M±m)

Показники (1)	Поліморфні варіанти (2)	Діагноз		
		Інтактний пародонт група) (3)	ХКГ (II група) (4)	ГП (III група) (5)
NO	<i>G894G</i>	13,97±2,42	14,32±3,52	6,85±0,39 *
	<i>G894T</i>	7,60±1,60	13,04±3,44	13,96±3,59
	<i>T894T</i>	14,96±3,24	-	20,29±3,86
ФНП- α	<i>G894G</i>	0,11±0,05	0,15±0,06	0,72±0,17 *, **
	<i>G894T</i>	0,06±0,03	0,23±0,07	1,55±0,86 *, **
	<i>T894T</i>	0,10±0,02	-	3,91±2,32

Продовження, табл. 6.17

1	2	3	4	5
IL-4	<i>G984G</i>	2,34 \pm 0,45	2,64 \pm 0,75	2,46 \pm 0,72
	<i>G894T</i>	3,91 \pm 0,74	2,69 \pm 0,85	1,96 \pm 0,61
	<i>T894T</i>	3,33 \pm 0,72	-	2,98 \pm 0,27
IL-1 β	<i>G894G</i>	127,05 \pm 27,11	253,69 \pm 56,13	333,85\pm11,19 *,**
	<i>G894T</i>	158,07 \pm 61,46	275,24 \pm 43,72	355,57\pm22,16 *,**
	<i>T894T</i>	163,02 \pm 0,00	-	362,00 \pm 28,36

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників біохімічного аналізу з урахуванням поліморфних варіантів досліджених генів між I і III групами: * - $p < 0,05$; а також між даними II і III групи: ** - $p < 0,05$.

Рівень протизапального цитокіну IL-4 в РР осіб молодого віку при варіанті *G894G* був практично однаковим у всіх групах, а при поліморфних варіантах *G894T* і *T894T* гена eNOS відзначалась тенденція до збільшення рівня IL-4 в РР в групі осіб з інтактним пародонтом.

Кількісний показник вмісту прозапального цитокіну IL-1 β в РР осіб молодого віку при поліморфних варіантах *G894G* і *G894T* гена eNOS був достовірно вищим ($p < 0,05$) в групі осіб з ГП як при порівнянні з даними II групи, так і при порівнянні з даними осіб I групи. При генотипі *T894T* була виявлена тенденція до збільшення його рівня в РР обстежених осіб III групи.

Було відзначено, що рівень вмісту NO в РР при поліморфному варіанті *G308G* гена TNF- α практично не відрізнявся у всіх трьох групах обстежених осіб молодого віку, тоді як при варіанті *G308A* відзначалась тенденція до його збільшення в II і III групах при порівнянні з даними групи осіб з інтактним пародонтом. Поліморфний варіант *A308A* був знайдений тільки серед обстежених осіб групи з ГП (табл. 6.18).

Встановлено, що при поліморфних варіантах *G308G* і *G308A* гена TNF- α кількісний показник вмісту цитокіну ФНП- α в РР був достовірно ($p < 0,05$) вищим в групі осіб з ГП як при порівнянні з даними II групи, так і в порівнянні з показниками групи осіб з інтактним пародонтом.

Таблиця 6.18

Вплив поліморфних варіантів гена TNF- α на рівень біохімічних показників РР в досліджуваних групах в залежності від пародонтологічного статусу (M \pm m)

Показники (1)	Поліморфні варіанти (2)	Діагноз		
		Інтактний пародонт (І група) (3)	ХКГ (ІІ група) (4)	ГП (ІІІ група) (5)
NO	G308G	11,91 \pm 1,84	12,24 \pm 3,19	11,63 \pm 3,44
	G308A	11,76 \pm 5,45	16,04 \pm 5,15	16,12 \pm 5,38
	A308A	-	-	18,66 \pm 8,29
ФНП- α	G308G	0,13 \pm 0,03	0,17 \pm 0,05	0,64\pm0,12 *,***
	G308A	0,10 \pm 0,04	0,23 \pm 0,09	2,95\pm2,01* , ***
	A308A	-	-	5,08 \pm 2,42
ІЛ-4	G308G	1,32 \pm 0,06	2,23 \pm 0,71	2,21\pm0,61*
	G308A	3,33 \pm 0,95	3,42 \pm 0,92	2,99 \pm 1,12
	A308A	-	-	1,53 \pm 0,91
ІЛ1 β	G308G	159,70 \pm 31,20	250,56\pm42,86**	313,03\pm18,86 *,***
	G308A	245 \pm 45,90	291,50 \pm 59,08	376,09\pm25,70* , ***
	A308A	-	-	375,60 \pm 30,00

Примітки: Достовірність відмінностей при порівнянні показників біохімічного аналізу з урахуванням поліморфних варіантів досліджених генів між даними І і ІІІ групи: * - $p < 0,05$; між даними І і ІІ групи: ** - $p < 0,05$; а також між даними ІІ і ІІІ групи: *** - $p < 0,05$

Відносно кількісного показника вмісту ІЛ-4, то він достовірно відрізнявся лише при поліморфному варіанті G308G гена TNF- α в групі з ГП у порівнянні з показниками осіб І групи.

Показник вмісту прозапального цитокіну ІЛ-1 β в РР при варіанті G308G гена TNF- α був достовірно ($p < 0,05$) вищим в ІІІ групі як по

відношенню до показників осіб II групи, так і по відношенню до даних осіб групи з інтактним пародонтом.

У групі ж осіб з ХКГ рівень вмісту IL-1 β в РР при поліморфному варіанті G308G гена TNF- α був достовірно вищим у порівнянні з даними осіб I групи.

При поліморфному варіанті G308A гена TNF- α рівень IL-1 β в РР був достовірно вищим ($p < 0,05$) також в групі з ГП у порівнянні з даними осіб I та II групи. Поліморфний варіант A308A був визначений лише серед осіб III групи.

6.3. Вплив генотип-фенотипу на розвиток генералізованих захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку різної статі

Для визначення кореляційних взаємозв'язків генотип-фенотип між показниками даних обстежених осіб молодого віку був розрахований парний коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результатом кореляційного аналізу даних осіб I групи стало визначення статистично значущого негативного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками кількісного вмісту в РР IL-1 β і IL-4 ($r = -0,553$; $p = 0,0093$). Це підтверджує той факт, що при підвищенні в РР прозапального цитокіну IL-1 β , рівень протизапального цитокіну IL-4 знижується. Був встановлений статистично значимий кореляційний зв'язок середньої сили гена ACE з показником віку ($r = 0,548$; $p = 0,0100$). Також було встановлено наявність статистично значимого зв'язку середньої сили між наявністю серед обстежених осіб молодого віку шкідливої звички - тютюнопаління та рівнем гігієни порожнини рота ($r = 0,462$; $p = 0,0349$), що свідчить про погіршення гігієнічного стану порожнини рота у осіб, які палять (дод. 5).

В результаті проведеного кореляційного аналізу даних, отриманих в групі осіб з ХКГ, було виявлено наявність статистично значимого зв'язку між наявністю у обстежених осіб шкідливої звички-тютюнопаління та гіршим

рівнем гігієни порожнини рота ($r = 0,499$; $p = 0,0181$), а також більшою поширеністю запального процесу в тканинах пародонта ($r = 0,500$; $p = 0,0178$). Це підтверджує той факт, що у осіб, які палять, запальний процес в тканинах пародонта має більшу поширеність і тяжкість, ніж у некурящих. Тоді як наявність регулярних занять спортом серед обстежених осіб мало статистично значимий негативний кореляційний зв'язок середньої сили з даними індексу РМА і показником інтенсивності кровоточивості ($r = -0,602$; $p = 0,0031$; і $r = -0,651$; $p = 0,0010$ відповідно). З цього випливає, що наявність регулярного фізичного навантаження позитивно впливає на стан тканин пародонта і зменшує прояви запальних процесів в них.

Серед осіб молодого віку II групи була визначена статистично значимий сильний зв'язок між показниками поширеності запального процесу в тканинах пародонта і даними індексу ОНІ-S ($r = 0,746$; $p = 0,0001$). З цього можна зробити висновок, що незадовільна гігієна порожнини рота ускладнює перебіг генералізованих захворювань пародонта, таких як ХКГ (дод. б).

В результаті проведення кореляційного аналізу даних, отриманих у осіб з діагностованим ГП, було виявлено наявність статистично значимого кореляційного зв'язку середньої сили між показником кількісного вмісту в РР ФНП- α і геном TNF- α ($r = 0,449$; $p = 0,0053$), а також наявністю у обстежених осіб шкідливої звички - тютюнопаління ($r = 0,419$; $p = 0,0098$). У зв'язку з цим можна зробити висновок, що у осіб молодого віку, які палять, рівень прозапального цитокіну ФНП- α в РР підвищений, а також що при переважанні частоти мутантних генотипів гена TNF- α експресія цитокіну ФНП- α в РР підвищується.

Був визначений слабкий негативний зв'язок між кількісним показником вмісту в РР IL-1B і показником статі обстежених осіб молодого віку ($r = -0,330$; $p = 0,0464$), що свідчить про збільшення рівня цього прозапального цитокіну в РР серед обстежених осіб жіночої статі.

Серед осіб III групи був встановлений статистично значимий зв'язок слабкої сили гена ACE з геном TNF- α ($r = 0,326$; $p = 0,0487$) і зв'язок середньої сили з наявністю серед обстежених осіб шкідливої звички - тютюнопаління ($r = 0,422$; $p = 0,0093$). У цій же групі був виявлений статистично значимий зв'язок середньої сили гена TNF- α та гена eNOS ($r = 0,633$; $p < 0,0001$), а також зв'язок цього гена з наявністю шкідливої звички - тютюнопаління ($r = 0,614$; $p = 0,0001$).

Наявність шкідливої звички-тютюнопаління також мала статистично значущий кореляційний зв'язок з геном eNOS ($r = 0,699$; $p < 0,0001$) і даними про статеву приналежність обстежених осіб ($r = 0,350$; $p = 0,0340$). Було встановлено достовірно значимий зв'язок середньої сили між показником регулярних занять спортом обстеженими особами молодого віку і даними про статеву приналежність ($r = 0,471$; $p = 0,0268$), а також негативний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем гігієнічного стану порожнини рота ($r = -0,475$; $p = 0,0030$). Це свідчить, що в осіб, що регулярно займаються спортом, рівень гігієнічного стану порожнини рота був кращим.

Провівши кореляційний аналіз показника поширеності запального процесу в тканинах пародонта серед обстежених осіб з діагностованим ГП, був встановлений статистично значущий сильний кореляційний зв'язок з індексом ОНІ-S ($r = 0,766$; $p < 0,0001$), зв'язок середньої сили з ІК, ВЕП і зі збільшенням глибини ПК ($r = 0,429$; $p = 0,0080$, $r = 0,488$; $p = 0,0022$, $r = 0,589$; $p = 0,0001$ відповідно). Дані про гігієнічний стан порожнини рота також мали статистично значимий зв'язок середньої сили з показниками ВЕП і ПК ($r = 0,378$; $p = 0,0210$, $r = 0,542$; $p = 0,0005$ відповідно). У ІК, крім вищеописаних зв'язків, був виявлений кореляційний зв'язок середньої сили з глибиною ПК ($r = 0,467$; $p = 0,0036$). І нарешті дані, що характеризують ВЕП обстежених осіб III групи статистично значимо мали сильний зв'язок з показниками ПК ($r = 0,746$; $p < 0,0001$) і середньої сили зв'язок з даними про глибину рецесій ($r = 0,470$; $p = 0,0034$) (дод. 7).

Висновки до розділу 6

1. В результаті статистичного аналізу отриманих даних було встановлено, що наявність поліморфних варіантів D/D гена ACE, T894T гена eNOS і G308A гена TNF- α призводило до збільшення ризику розвитку ХКГ і ГП серед обстежених осіб молодого віку, тоді як поліморфні варіанти I/I гена ACE, G894G гена eNOS і G308G гена TNF- α мали протективну дію до виникнення і розвитку вищезначених захворювань. Це вказує на прогностичну роль поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α у виникненні і розвитку генералізованих захворювань пародонта запального (ХКГ) та запально-дистрофічного (ГП) характеру в осіб молодого віку.
2. Було відзначено, що комбінації поліморфних варіантів I/I гена ACE і G308G гена TNF- α , I/D гена ACE і G894G гена eNOS, а також G864G гена eNOS і G308G гена TNF- α сприяли зниженню ризику розвитку ХКГ і ГП серед обстежених осіб, що вказує на їх прогностичне значення у ранній доклінічній діагностиці запальних і запально-дистрофічних генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку.
3. Результатом кореляційного аналізу стало визначення статистично значущого ($p < 0,05$) зв'язку наявності шкідливої звички - тютюнопаління з погіршенням гігієнічного стану порожнини рота серед обстежених осіб, зі збільшенням показників запального процесу в тканинах пародонта і підвищенням рівня ФНП- α в РР, що вказує на важливу роль цієї шкідливої звички в розвитку захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку. Крім цього було доведено, що при збільшенні виявлення частостей мутантних генотипів гена TNF- α серед осіб III групи, у них також частіше зустрічались мутантні генотипи генів ACE і eNOS, що може свідчити про вплив поліморфізмів цих генів на розвиток ГП в осіб молодого віку.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в друкованих працях:

1. Белоклицкая Г.Ф., Горголь К.О., Киряченко С.П. Оцінка прогностичної значимості поліморфізму G894T гену eNOS у осіб молодого

віку (18-25 років) у виникненні захворювань тканин пародонта. Вісник стоматології.- 2018.- № 1.- С. 36-41.

2. Белоклицкая Г.Ф., Горголь К.О., Киряченко С.П. Влияние полиморфизма G308A гена TNF- α у лиц молодого возраста (18-25 лет) на возникновение заболеваний тканей пародонта. Вісник стоматології. - 2018.- № 2.- С. 23-28.

3. Белоклицкая Г.Ф., Горголь К.О., Киряченко С.П. Оценка прогностической значимости полиморфизма I/D гена ACE у лиц молодого возраста в возникновении заболеваний тканей пародонта. Вісник морської медицини.- 2018.- № 1 (79).- С. 48-55.

4. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol, Svitlana Kiryachenko. Evaluation of the prognostic significance of G894T polymorphism of eNOS gene, G308A of TNF- α gene and I/D of ACE gene in young people (18-25 years) in the onset of periodontal disease. Stomatologia Wspolczesna.- 2018.- №2.- P. 8-17.

5. Білоклицька Г.Ф., Горголь К.О., Кир'яченко С.П. Спосіб прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років). Патент на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) A61B 5/00 від 25.04.2018, бюлетень №8.

6. G. Biloklytska, K. Gorgol, S. Kyriachenko. Genetic variants of ACE (I/D), TNF- α (308G/A), eNOS (894G/T) as risk indicators of periodontal diseases in young people (18–25 years). Збірник постерних доповідей міжнародного науково-практичного конгресу «EuroPerio-9».- Amsterdam, Netherlands.- European Federation of Periodontology.- 2018.- PR179.

РОЗДІЛ 7

РОЗРОБКА І ВПРОВАДЖЕННЯ АЛГОРИТМА ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ З ПЕРСОНІФІКОВАНИМ КОНТРОЛЕМ ПАРОДОНТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД БІОХІМІЧНОГО ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ З НАДАННЯМ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Нашими попередніми дослідженнями [144,285,286,287], виконаними в результаті комплексного клінічного, рентгенологічного, біохімічного та молекулярно-генетичного обстеження осіб молодого віку, була встановлена прогностична значимість в ініціації та розвитку ХКГ і ГП поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α , а також кількісного вмісту NO, ФНП- α , ІЛ-1В та ІЛ-4 в РР обстежених осіб молодого віку. У зв'язку з цим представляло інтерес провести лонгітудинальне клінічне спостереження тривалістю 12 міс. за 40 особами молодого віку з різним станом тканин пародонта і різними поліморфними варіантами досліджуваних генів.

Точками контрольного обстеження традиційно були обрані 3, 6 і 12 місяці. Після проведення первинного пародонтологічного обстеження всі 40 осіб молодого віку були навчені правилам індивідуального гігієнічного догляду за порожниною рота, а також отримали рекомендації по використанню індивідуальних засобів гігієни. Це повинна була бути зубна паста з протизапальним ефектом, до складу якої входять екстракти ромашки, шавлії і глоду, кальціс, екстракт обліпихи, а також ефірне масло герані; режим гігієни: чистка зубів двічі на день (вранці і ввечері) зубною щіткою середньої жорсткості; після кожного прийому їжі додаткове використання ополіскувача, а також міжзубних йоршиків, індивідуально підібраних лікарем-стоматологом за розміром міжзубних проміжків. Крім того, після аналізу анкет-опитувальників, всім обстеженим було рекомендовано стежити за раціоном харчування (регулярно вживати овочі, фрукти), активно

відвідувати спортивний зал або басейн (боротьба з гіподинамією), а тим, хто палить, було запропоновано відмовитися від шкідливої звички - тютюнопаління.

Аналіз результатів молекулярно генетичного дослідження осіб з ХКГ і ГП дозволив сформуванню 3 варіанти генетичних профілів осіб молодого віку: I - особи з переважанням генотипу D/D гена ACE, присутністю генотипу A308A гена TNF- α та T894T гена eNOS; II - особи з переважанням генотипів G894G гена eNOS, G308G гена TNF- α та відсутністю генотипу D/D гена ACE; III - особи з переважанням генотипу I/D гена ACE, відсутністю генотипів A308A гена TNF- α та T894T гена eNOS. Четвертий варіант генетичного профілю було виявлено в групі осіб з інтактним пародонтом. В цьому випадку переважували генотипи G308G гена TNF- α та G894T гена eNOS, а I/I і I/D гена ACE зустрічалися з однаковою частотою (рис. 7.1).

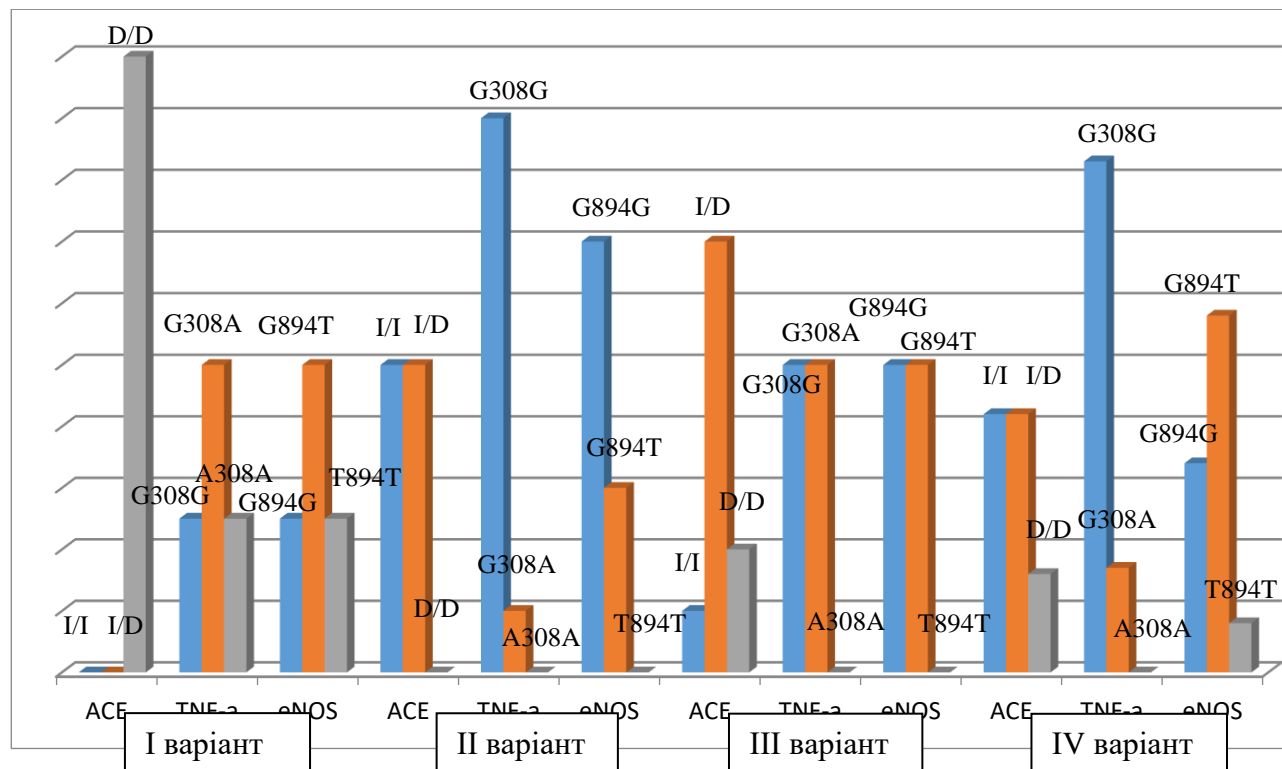


Рис. 7.1 Сформовані варіанти генетичних профілів у обстежених осіб молодого віку з різним пародонтологічним статусом

Примітки: I-III варіанти – обстежені з ХКГ і ГП; IV варіант – обстежені з інтактним пародонтом

Як нами було показано раніше [285,286], саме особи з генотипом D/D гена ACE, T894T гена eNOS і A308A гена TNF- α складають групу ризику розвитку захворювань пародонта.

Подальше клінічне спостереження за особами з різним пародонтологічним статусом, які мають різні варіанти генетичних профілів, протягом 12 міс. дозволило виявити певні зміни як в перебігу ХКГ і ГП, так і стану інтактного пародонта.

Серед осіб з I молекулярно-генетичним профілем при первинному пародонтологічному огляді у 38% був діагностований ХКГ, а у 62% - ГП. В результаті аналізу анкетування було виявлено, що це переважно група курців (62,5%), що віддають перевагу (більше 80%) вуглеводному раціону харчування. Регулярно займались спортом 38%. При цьому, понад 60% відзначали наявність захворювань пародонта в батьків, 25% - у братів і сестер (рис. 7.2).

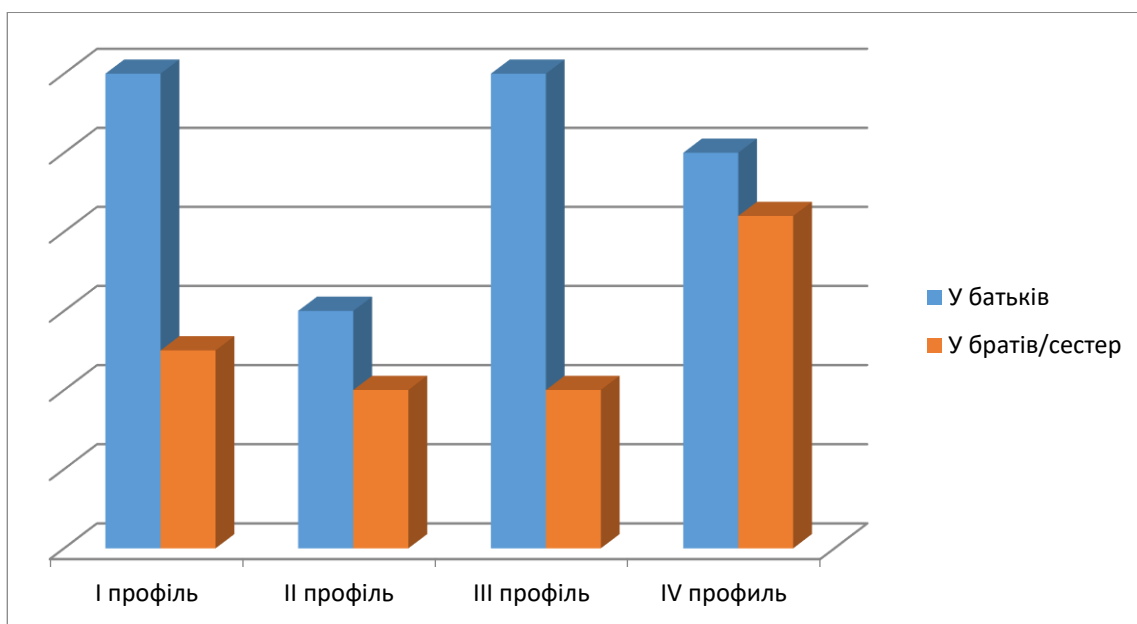


Рис. 7.2 Аналіз даних, отриманих з анкет-опитувальників, щодо поширеності захворювань тканин пародонта серед родичів обстежених осіб молодого віку (18-25 років) з різними молекулярно-генетичними профілями.

Результати пародонтологічного обстеження осіб з I молекулярно-генетичним профілем в контрольних точках - 3 і 12 міс. показали, що в

порівнянні з їх вихідним рівнем індекса ОНІ-S - $1,65 \pm 0,04$ бала, як на тлі стабільно незадовільного гігієнічного стану порожнини рота (індекс ОНІ-S: від $1,68 \pm 0,14$ до $1,74 \pm 0,14$ бала), так і при поліпшенні гігієнічного догляду за порожниною рота (індекс ОНІ-S: від $1,1 \pm 0,07$ до $1,25 \pm 0,09$ бала) активність запальних змін в тканинах пародонта статистично значимо ($p < 0,05$) зростала (табл 7.1). Динаміка індексу РМА: в порівнянні з вихідним - $33,33 \pm 0,33\%$ від $42,33 \pm 0,32$ до $57,67 \pm 0,67\%$ при ХКГ; в порівнянні з вихідним - $47,00 \pm 0,63\%$ від $58,25 \pm 0,19$ до $72,20 \pm 0,20\%$ при ГП. Наростання кровоточивості ясен в порівнянні з вихідним - $0,97 \pm 0,12$ від $1,27 \pm 0,18$ до $1,67 \pm 0,19$ бала при ХКГ і в порівнянні з вихідним $1,52 \pm 0,02$ від $1,80 \pm 0,03$ до $2,54 \pm 0,02$ бала при ГП.

Результати об'єктивного пародонтологічного обстеження в контрольних точках 3 і 6 міс. були практично ідентичні (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Характеристика пародонтального статусу та стану гігієни порожнини рота осіб молодого віку з I варіантом молекулярно-генетичного профілю

Індекси	Діагно з	Первинни й огляд	3 міс.	6 міс.	12 міс.
РМА, %	ХКГ	$33,33 \pm 0,33$	$42,33 \pm 0,32$ *	$43,00 \pm 1,01$ *	$57,67 \pm 0,67$ *
	ГП	$47,00 \pm 0,63$	$58,25 \pm 0,19$ *	$59,40 \pm 0,40$ *	$72,20 \pm 0,20$ *
Індекс кровооточивості , бали	ХКГ	$0,97 \pm 0,12$	$1,27 \pm 0,18$	$1,33 \pm 0,13$	$1,67 \pm 0,19^*$
	ГП	$1,52 \pm 0,02$	$1,80 \pm 0,03^*$	$2,00 \pm 0,03^*$	$2,54 \pm 0,02^*$
Індекс ОНІ-S, бали	ХКГ	$1,65 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,25$	$1,31 \pm 0,20$	$1,48 \pm 0,17$
	ГП	$1,65 \pm 0,15$	$1,68 \pm 0,14$	$1,72 \pm 0,50$	$1,74 \pm 0,14$

Примітки: Достовірність відмінностей в порівнянні з даними, отриманими при первинному огляді: * - $p < 0,05$

При цьому у частині обстежених з раніше діагностованим ХКГ було виявлено ВЕП (2,2-2,8 мм) з появою одиночних ПК (глибиною 2,5-3 мм), а у частині осіб з ГП - збільшення ВЕП від 2,8 до 4,2 мм з глибиною окремих ПК від 3 до 4,5 мм, відповідно.

В результаті аналізу даних анкет-опитувальників було встановлено, що більшість осіб з цим молекулярно-генетичним профілем слідувало даним їм раніше рекомендаціям і змінило свій раціон харчування, збагативши його овочами та фруктами (40%), відвідувало тренажерний зал (50%), а частина з них навіть відмовилась від тютюнопаління (30%) або перейшло (20%) на альтернативні методи (IQOS, електронні сигарети).

Серед осіб з II молекулярно-генетичним профілем при первинному пародонтологічному обстеженні в 50% був діагностований ХКГ, а в 50% - ГП. Шкідлива звичка-тютюнопаління була присутня лише у 10% обстежених, регулярно займались спортом 70% обстежених осіб. Серед дієтичних переваг у осіб з цим молекулярно-генетичним профілем також переважала (80%) вуглеводна їжа. В результаті аналізу даних анкет-опитувальників було відзначено, що 30% відзначали наявність захворювань пародонта у батьків, а у братів чи сестер - 20% (рис. 7.2). В результаті пародонтологічного обстеження осіб з II молекулярно-генетичним профілем через 3, 6 і 12 міс. було показано, що на тлі стабільно незадовільного гігієнічного стану тканин пародонта (індекс ОНІ-S: $1,45 \pm 0,05$, $1,52 \pm 0,04$, $1,82 \pm 0,05$) вираженість запальних змін в тканинах пародонта не прогресувала (60 %), а в деяких випадках (40%) клінічні симптоми запалення навіть не були виявлені (табл. 7.2).

Динаміка індекса РМА в осіб з діагностованим ХКГ в ці терміни при стабільному перебігу: $32,20 \pm 0,20\%$; $27,20 \pm 0,27\%$; $28,00 \pm 0,38\%$; при зниженні активності запального процесу: від $32,20 \pm 0,20$ до $7,80 \pm 0,46\%$. Зниження кровоточивості ясен при стабільному перебігу: від $0,90 \pm 0,07$ до $0,26 \pm 0,03$ бала; при зниженні активності запального процесу: від $0,90 \pm 0,07$ до $0,06 \pm 0,02$ бала (табл. 7.2).

Динаміка індексу РМА в осіб з діагностованим ГП в ці терміни, при стабільному перебігу: $52,20 \pm 0,20\%$; $45,10 \pm 0,39\%$; $43,10 \pm 0,69\%$; при зниженні активності запального процесу від $52,20 \pm 0,20$ до $25,80 \pm 0,55\%$. Зниження кровоточивості ясен при стабільному перебігу від $1,26 \pm 0,07$ до $1,06 \pm 0,06$ бала; при зниженні активності запального процесу від $1,26 \pm 0,07$ до $0,50 \pm 0,06$ бала (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Характеристика пародонтального статусу та стану гігієни порожнини рота осіб молодого віку з II варіантом молекулярно-генетичного профілю

Індекси	Діагно з	Первинни й огляд	3 міс.	6 міс.	12 міс.
РМА, %	ХКГ	$28,40 \pm 0,75$	$32,20 \pm 0,20$ *	$26,20 \pm 0,73$	$19,80 \pm 1,07$ *
	ГП	$55,66 \pm 0,75$	$52,20 \pm 0,20$ *	$33,60 \pm 0,75$ *	$32,80 \pm 0,08$ *
Індекс кровооточивості , бали	ХКГ	$1,12 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,07^*$	$0,60 \pm 0,06^*$	$0,22 \pm 0,05^*$
	ГП	$1,88 \pm 0,12$	$1,26 \pm 0,09$	$1,10 \pm 0,05^*$	$0,70 \pm 0,08^*$
Індекс ОНІ-S, бали	ХКГ	$1,56 \pm 0,05$	$1,38 \pm 0,07$	$1,52 \pm 0,05$	$1,84 \pm 0,07$
	ГП	$1,64 \pm 0,07$	$1,52 \pm 0,08$	$1,58 \pm 0,07$	$1,80 \pm 0,06$

Примітки: Достовірність відмінностей в порівнянні з даними, отриманими при первинному огляді: * - $p < 0,05$

Таким чином, в результаті пародонтологічного обстеження осіб з II молекулярно-генетичним профілем протягом 12 міс. була виявлена в цілому стійка ремісія в перебігу як ХКГ, так і ГП. В результаті аналізу даних анкет-опитувальників було визначено, що отриманих після первинного пародонтологічного обстеження рекомендацій дотримувались тільки 10%

обстежених, тоді як більшість (близько 60%) не змінило свій раціон харчування і не припинило палити, хоча спортом, як і раніше, регулярно займалися близько 70%.

Серед осіб з III молекулярно-генетичним профілем при первинному пародонтологічному обстеженні в 40% був діагностований ХКГ, а в 60% - ГП. В результаті аналізу даних анкет-опитувальників було встановлено, що 60% відзначали наявність захворювань пародонта у батьків, а у братів чи сестер - 20% (рис. 7.2). На момент первинного огляду 10% мали шкідливу привичку – тютюнопаління, займалися спортом - 50%. У осіб з цим молекулярно-генетичним профілем також переважала (58%) вуглеводна їжа. В результаті пародонтологічного обстеження осіб з III молекулярно-генетичним профілем через 3, 6 і 12 міс. було показано, що на тлі достовірного ($p < 0,05$) поліпшення гігієнічного стану порожнини рота в осіб з ХКГ (індекс ОНІ-S: від $0,63 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,02$ бала) і в осіб з ГП (індекс ОНІ-S: від $1,36 \pm 0,06$ до $0,56 \pm 0,02$), у цих осіб не було виявлено клінічних ознак прогресування патологічного процесу як при ХКГ, так і при ГП (табл 7.3).

Необхідно відзначити, що особи з цим молекулярно-генетичним профілем протягом 12 міс., як і раніше, активно займалися спортом (50%), більшість з них змінило свій дієтичний раціон (80%), збагативши його овочами і фруктами, шкідлива звичка - тютюнопаління через 12 міс. не була виявлена взагалі.

Таблиця 7.3

Характеристика пародонтального статусу та стану гігієни порожнини рота осіб молодого віку з III варіантом молекулярно-генетичного профілю

Індекси (1)	Діагноз (2)	Первинний огляд (3)	3 міс. (4)	6 міс. (5)	12 міс. (6)
Індекс РМА, %	ХКГ	$25,50 \pm 0,86$	$23,50 \pm 0,96$	$21,00 \pm 1,73$	$20,00 \pm 0,82$
	ГП	$34,5 \pm 2,80$	$31,33 \pm 2,81$	$29,00 \pm 2,18$	$24,33 \pm 0,61^*$

Продовження, табл. 7.3

1	2	3	4	5	6
Індекс кровоточивості, бали	ХКГ	1,40±0,48	1,25±0,26	1,15±0,17	1,10±0,10
	ГП	2,10±0,22	1,97±0,20	1,80±0,19	1,75±0,02
Індекс ОНІ-S, бали	ХКГ	0,63±0,03	0,56±0,02	0,37±0,01*	0,17±0,01*
	ГП	1,36±0,06	1,03±0,14	0,89±0,12*	0,56±0,02*

Примітки: Достовірність відмінностей в порівнянні з даними, отриманими при первинному огляді: * - $p < 0,05$

У осіб з IV молекулярно-генетичним профілем при первинному пародонтологічному обстеженні був виявлений інтактний пародонт.

В результаті аналізу даних, отриманих з анкет-опитувальників осіб з цим молекулярно-генетичним профілем, наявність шкідливої звички-тютюнопаління було виявлено у 33%, регулярно займалися спортом - 67%, однак раціону харчування, багатому вуглеводами, надавало перевагу 50%. Наявність захворювань пародонта у батьків відзначали 50%, а у братів чи сестер - 42% (рис. 7.2).

Таблиця 7.4

Характеристика пародонтального статусу та стану гігієни порожнини рота осіб молодого віку з IV варіантом молекулярно-генетичного профілю

Індекси (1)	Зміни пародонтального статусу (2)	Первинний огляд (3)	3 міс. (4)	6 міс. (5)	12 міс. (6)
Індекс РМА, %	Погіршення	2,83±0,30	5,07±1,51	11,71±2,16*	19,14±0,46*
	Без змін		2,80±0,37	3,40±0,24	2,40±0,40

Продовження, табл. 7.4

1	2	3	4	5	6
Індекс кровоточивості, бали	Погіршення	0,28±0,03	0,46±0,09	0,97±0,08 *	1,03±0,05 *
	Без змін		0,24±0,02	0,28±0,04	0,26±0,02
Індекс ОНІ-S, бали	Погіршення	0,98±0,09	1,22±0,18	1,48±0,12 *	1,60±0,06 *
	Без змін		0,79±0,10	0,86±0,09	0,71±0,07

Примітки: Достовірність відмінностей в порівнянні з даними, отриманими при первинному огляді: * - $p < 0,05$

Результати пародонтологічного обстеження осіб з IV молекулярно-генетичним профілем через 3, 6 і 12 міс. дозволили встановити погіршення пародонтологічного статусу у 58%, що проявлялось в появі клінічних симптомів запалення у вигляді ХКГ (достовірно значуще ($p < 0,05$) зростання індексу РМА і ІК), починаючи з 6 міс. обстеження (табл. 7.4). Слід зазначити, що при цьому, починаючи з 6 міс. обстеження, у осіб з цим молекулярно-генетичним профілем було виявлено достовірно значуще ($p < 0,05$) погіршення гігієнічного стану порожнини рота (див. табл. 7.4).

В результаті аналізу анкет-опитувальників було показано, що саме ці 58% обстежених не змінили свій раціон харчування, як і раніше, зберігали шкідливу звичку-тютюнопаління і не займалися спортом. При цьому особи, які дотримувалися всіх отриманих раніше рекомендацій (42%) (змінили свій раціон харчування, збагативши його овочами і фруктами, почали займатися спортом, з самого початку не палили), зберегли свій пародонт здоровим.

На підставі проведених клінічних спостережень були зроблені висновки про можливість проведення пародонтологічної диспансеризації осіб молодого віку в залежності від їх молекулярно-генетичного профілю.

З представленого протоколу диспансеризації осіб молодого віку з інтактним пародонтом, ХКГ і ГП початкового, I ступеня тяжкості (рис. 7.3) виходить, що в I диспансерну групу слід включати осіб молодого віку з діагностованим ХКГ або ГП і наявністю в їх молекулярно-генетичному профілі поліморфізму D/D гена ACE, A308A гена TNF- α або T894T гена eNOS. Оскільки особи цієї групи мають найбільший ризик розвитку захворювань тканин пародонта [285,286], їх слід запрошувати на контрольний огляд з метою оцінки пародонтологічного статусу і рівня біохімічних показників в РР (NO, ФНП- α , IL-4 і IL-1B) кожні 3 міс. Вони потребують регулярної професійної гігієни порожнини рота з застосуванням ультразвукових та інструментальних методів. Особам цієї групи можна рекомендувати per os антиоксидантні вітаміни, а також комплекс засобів, що нормалізують кислотно-лужний гомеостаз.

У II диспансерну групу запропоновано включати осіб молодого віку з ХКГ або ГП, в молекулярно-генетичному профілі яких присутній генотип I/I гена ACE, G308G гена TNF- α або G894G гена eNOS. У зв'язку з тим, що особи цієї групи мають найменшу схильність до розвитку захворювань тканин пародонта [285,286], то їх слід запрошувати на контрольний пародонтологічний огляд 1 раз в 6 міс., метою якого буде контроль гігієнічного стану порожнини рота з використанням фарбувальних індикаторів. Особам цієї групи в якості профілактичних засобів можна рекомендувати тільки комплекс антиоксидантних вітамінів, можливо з мікроелементами.

У III диспансерну групу запропоновано включати осіб молодого віку з ХКГ або ГП, в молекулярно-генетичному профілі яких присутній поліморфізм I/D гена ACE, G308A гена TNF- α або G894T гена eNOS.

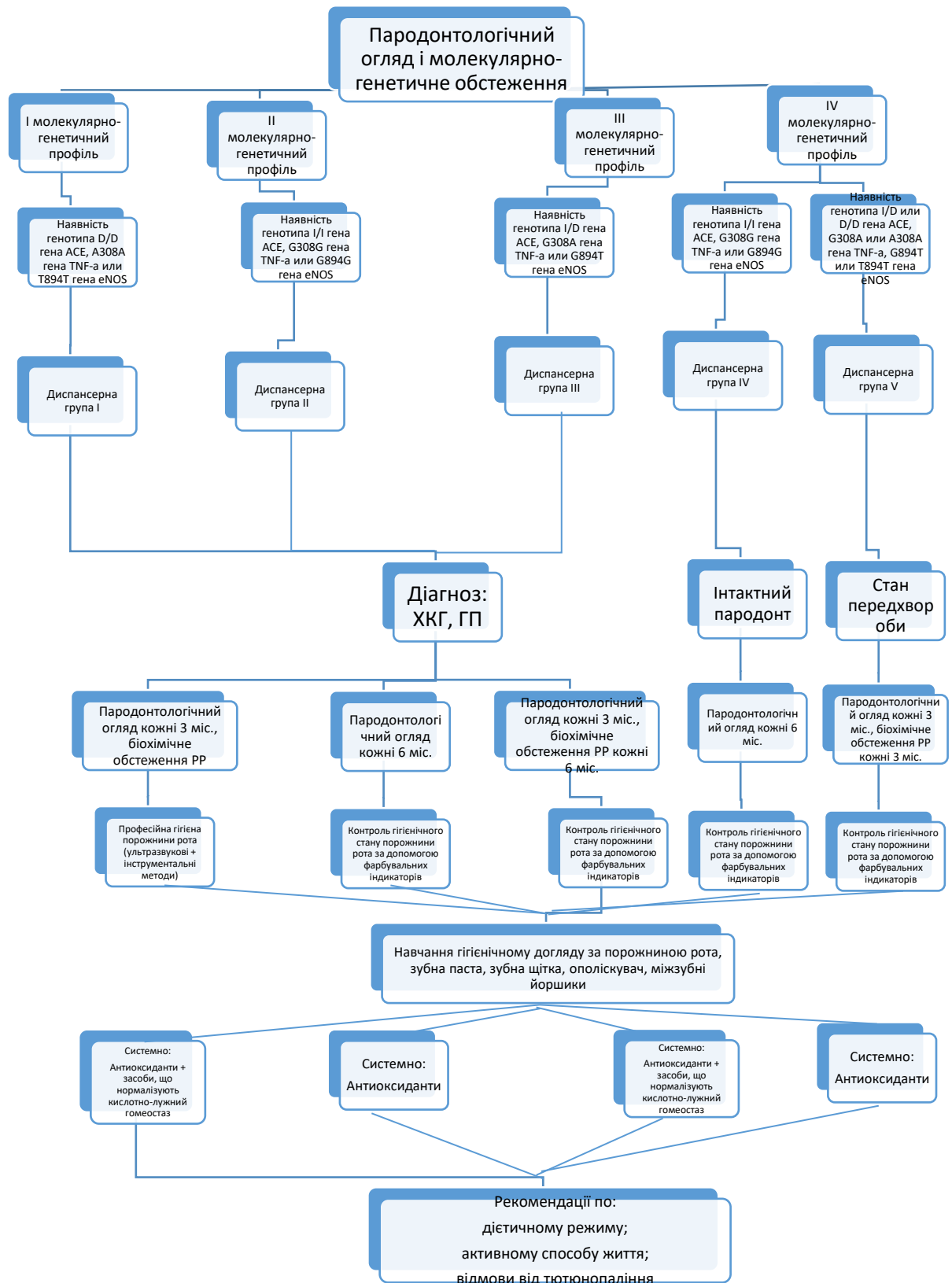


Рис. 7.3 Протокол диспансеризації осіб молодого віку (18-25 років) з інтактним пародонтом, ХКГ і ГП початкового, I ступеня тяжкості

Особам цієї групи можна рекомендувати відвідування лікаря-стоматолога з метою профілактичного пародонтологічного огляду кожні 3 міс. для контролю гігієнічного стану порожнини рота, а біохімічні показники РР слід контролювати кожні 6 міс. В якості системних засобів профілактики їм слід рекомендувати поєднання антиоксидантних вітамінів і комплексу засобів, що нормалізують кислотно-лужний гомеостаз.

У IV диспансерну групу запропоновано включати осіб молодого віку з інтактними тканинами пародонта, в молекулярно-генетичному профілі яких присутній генотип I/I гена ACE, G308G гена TNF- α або G894G гена eNOS. Особи з таким молекулярно-генетичним профілем, як і особи II групи, мають найменший ризик розвитку захворювань тканин пародонта [285,286], тому їх достатньо запрошувати на контрольний пародонтологічний огляд 1 раз в 6 міс. для оцінки гігієнічного стану порожнини рота.

У V диспансерну групу запропоновано включати осіб молодого віку з інтактними тканинами пародонта, у яких в їх молекулярно-генетичних профілях виявлено поліморфізм I/D або D/D гена ACE, G308A або A308A гена TNF- α , G894T або T894T гена eNOS. Оскільки особи з таким молекулярно-генетичним профілем знаходяться в групі ризику ініціації захворювань тканин пародонта [285,286], їм слід рекомендувати пародонтологічний огляд кожні 3 міс. для контролю рівня гігієни порожнини рота і оцінки рівня біохімічних показників в РР. Особам цієї групи в якості превентивних заходів слід рекомендувати антиоксидантні вітаміни.

Серед рекомендацій, актуальних для всіх диспансерних груп - обов'язковий контроль правильності виконання індивідуального гігієнічного догляду за порожниною рота, при необхідності повторне навчання. Призначення пацієнтові зубної пасти і щітки, ополіскувача та вибір йоршика за розміром міжзубного проміжку.

Серед загальних рекомендацій, також актуальних для всіх диспансерних груп - мотиваційні бесіди. Вони спрямовані на роз'яснення ролі в здоровому способі життя збалансованого раціону харчування, багатого натуральними

вітамінами; необхідність відвідування тренажерних залів, басейну - профілактика системної гіподинамії; відмова від паління особам, які мають цю шкідливу звичку.

Висновки до розділу 7:

1. Проведені лонгітудинальні клінічні спостереження тривалістю 12 міс. за динамікою розвитку патологічного процесу в тканинах пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) з різним молекулярно-генетичним профілем дозволили встановити залежність клінічних проявів ХКГ і ГП від індивідуального варіанту генетичного профілю.
2. Проведені лонгітудинальні клінічні спостереження тривалістю 12 міс. за особами молодого віку (18-25 років) з інтактними тканинами пародонта, але з різними варіантами молекулярно-генетичного профілю, дозволили виявити осіб у стані передхвороби з можливістю донозологічного контролю цього стану із застосуванням превентивних заходів.
3. Проведені лонгітудинальні клінічні спостереження тривалістю 12 міс. за особами молодого віку з різним станом тканин пародонта і з різними варіантами молекулярно-генетичного профілю показали, що провідний вплив на пародонтологічний статус має індивідуальний генетичний профіль, а не такі фактори ризику, як характер харчового раціону, гіподинамія, тютюнопаління.
4. Отримані результати лонгітудинального клінічного спостереження за особами молодого віку з різним станом тканин пародонта (інтактний пародонт, ХКГ, ГП) на тлі різних варіантів молекулярно-генетичного профілю дозволили сформулювати новий протокол пародонтологічної диспансеризації для цієї вікової групи.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в друкованих працях:

1. Г.Ф. Белоклицкая, К.О. Горголь. Новый протокол диспансеризации лиц молодого возраста (18–25 лет) с заболеваниями тканей пародонта,

основанный на молекулярно-генетическом профиле. Пародонтологія. 2020 (1), с. 52-57. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-.

2. Г.Ф. Белоклицкая, К.О. Горголь. Диагностическая значимость генетических маркеров в развитии заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста (18-25 лет). Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020; с. 5-7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Висока поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку, розмаїття їх етіологічних чинників, клінічних проявів, замала ефективність первинної і вторинної профілактики стоматологічних захворювань у осіб молодого віку (18-25 років) у теперішній час є однією з найбільш актуальних проблем терапевтичної стоматології [63,64,65,66]. Результати численних досліджень, виконаних в нашій країні і за кордоном, свідчать, що поліморфізм генів впливає на рівень імунних і запальних відповідей, однак відомі дані про залежність розвитку і перебігу захворювань тканин пародонта від генетичних особливостей пацієнтів досить суперечливі [218]. Складний і до кінця не вивчений патогенез генералізованих захворювань пародонта обґрунтував мету і завдання цього дослідження.

На I етапі дослідження було проаналізовано рівень захворюваності тканин пародонта в осіб молодого віку (18 - 25 років) м.Києва. Всього було проаналізовано 170754 медичних карт з використанням методу ретроспективного аналізу медичної документації за період з 2011 по 2016 роки. Була виявлена наступна розповсюдженість пародонтологічної захворюваності серед студентів м.Києва: в 2011 році - захворювання пародонта виявлені у 0,14%; в 2012 році - у 0,13%; в 2013 році - у 0,25%; в 2014 році - у 0,19%; в 2015 році - у 0,19%; за I півріччя 2016 року – у 0,32%. В середньому, протягом року захворювання тканин пародонта були діагностовані лише у 0,18% обстежених. Такі низькі показники захворюваності тканин пародонта у молодих людей суперечать відомим літературним даним [8], згідно яким поширеність захворювань пародонта серед осіб молодого віку (18-25 років) у м. Києві становить від 57,2 до 61,2%.

На II етапі цього дослідження було проведено спеціалізоване пародонтологічне обстеження осіб молодого віку. Під нашим спостереженням перебувало 155 осіб у віці від 18 до 25 років (серед яких

було 64 людини чоловічої статі і 91 - жіночої). Середній вік обстежених склав $20,28 \pm 0,10$ років.

Аналіз результатів пародонтологічного обстеження дозволив виявити захворювання тканин пародонта різного ступеня тяжкості у 73,55%, а інтактний пародонт був виявлений лише у 26,45%. Ці показники були подібні даним, раніше описаними в роботах відомих авторів [8,77,78,288]. З цього слідує висновок, що при проведенні планових профілактичних стоматологічних оглядів осіб молодого віку лікарі-стоматологи не приділяють достатньої уваги оцінці пародонтального статусу.

Обстежені особи молодого віку в залежності від їх пародонтологічного статусу були розподілені на наступні групи: I (26,43%) - особи з інтактним пародонтом; II (23,25%) - особи з ХКГ; III (50,32%) - особи з ГП початкового, I ступеня тяжкості. Серед них довільно були відібрані 80 осіб (24 особи чоловічої статі і 56 - жіночої) для проведення визначення біохімічного фенотипу і дослідження молекулярно-генетичного профілю.

Гігієнічний стан порожнини рота, який оцінювали за допомогою індексу ОНІ-S, було відзначено як задовільний серед всіх обстежених осіб: $1,05 \pm 0,06$ бала - в осіб I групи, $1,06 \pm 0,07$ бала - в осіб II групи і $1,62 \pm 0,07$ бала - в осіб III групи. Однак, при наявності в обстежених шкідливої звички - тютюнопаління, цей показник достовірно ($p < 0,001$) підвищувався до $1,43 \pm 0,06$, $1,51 \pm 0,08$ і $1,86 \pm 0,09$ бала відповідно. Крім цього, провівши кореляційний аналіз з використанням парного коефіцієнта кореляції Спірмена, був встановлений достовірний зв'язок середньої сили між наявністю у обстежених осіб молодого віку шкідливої звички - тютюнопалінням і рівнем гігієни порожнини рота як серед осіб з інтактним пародонтом ($r=0,462$; $p=0,0349$), так і серед осіб з ХКГ ($r=0,499$; $p=0,0181$). Це вказує на негативний вплив куріння на гігієнічний стан порожнини рота.

Було встановлено, що гігієнічний стан порожнини рота був достовірно кращим ($p < 0,05$) серед обстежених I, II і III групи, які регулярно займались спортом ($0,97 \pm 0,07$, $0,92 \pm 0,08$ і $1,37 \pm 0,09$ бала відповідно), ніж серед осіб цих

же груп, які не займались спортом ($1,23 \pm 0,11$, $1,27 \pm 0,12$ і $1,84 \pm 0,08$ бала відповідно). Крім цього, серед осіб з ГП був виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок середньої сили показника наявності регулярних занять спортом та рівня гігієнічного стану порожнини рота ($r = -0,475$; $p = 0,0030$). З цього слідує висновок, що люди, які регулярно займаються спортом, в більшій мірі мотивовані мати більш високу якість життя, включаючи стоматологічне здоров'я.

Серед осіб II групи обох статей був відзначений сильний достовірний кореляційний зв'язок між показниками поширеності запального процесу в тканинах пародонта і даними індексу ОНІ-S ($r = 0,746$; $p = 0,0001$). Крім того, серед обстежених III групи був виявлений достовірний сильний зв'язок індексу РМА з індексом ОНІ-S ($r = 0,766$; $p < 0,0001$), зв'язок середньої сили з ІК ($r = 0,429$; $p = 0,0080$), ВЕП ($r = 0,488$; $p = 0,0022$), а також зі збільшенням глибини ПК ($r = 0,589$; $p = 0,0001$); індексу ОНІ-S з показниками ВЕП ($r = 0,378$; $p = 0,0210$) і ПК ($r = 0,542$; $p = 0,0005$). У ІК, крім вищеописаних зв'язків, був виявлений достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з глибиною ПК ($r = 0,467$; $p = 0,0036$). І нарешті дані, що характеризують ВЕП у обстежених осіб III групи статистично значимо мали сильний кореляційний зв'язок з показниками, що характеризують глибину ПК ($r = 0,746$; $p < 0,0001$), і середньої сили зв'язок з даними про глибину рецесії маргінальних ясен ($r = 0,470$; $p = 0,0034$).

З цього слідує висновок, що стан тканин пародонта первинно залежить від рівня гігієни порожнини рота і тільки потім - від статевої приналежності осіб молодого віку, а незадовільна гігієна порожнини рота ускладнює перебіг генералізованих захворювань пародонта.

Провівши аналіз впливу шкідливої звички - тютюнопаління на пародонтологічний статус обстежених осіб молодого віку було встановлено, що найбільше курців було в III групі обстежених - 72,73% серед чоловіків і 44,44% серед жінок, що свідчить про тенденцію до збільшення курців як серед осіб чоловічої статі, так і серед осіб жіночої статі при прояві перших

клінічних симптомів ГП. У курців II групи індекс РМА був $37,64 \pm 0,89\%$, ІК - $1,22 \pm 0,10$ бала, що статистично значимо ($p < 0,05$) відрізнялось від показників серед некурящих осіб, а також було встановлено наявність достовірного кореляційного зв'язку середньої сили між наявністю шкідливої звички - тютюнопалінням і більшою поширеністю запального процесу в тканинах пародонта ($r=0,500$; $p=0,0178$). Серед обстежених III групи, що мають шкідливу звичку - тютюнопаління, відзначалась достовірно ($p < 0,001$) більш виражена поширеність і інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта ($43,54 \pm 1,09\%$), достовірно ($p < 0,05$) менша інтенсивність кровоточивості ($1,81 \pm 0,07$ бала), достовірно ($p < 0,001$) більша ВЕП ($3,69 \pm 0,07$ мм) і глибина ПК ($3,29 \pm 0,09$ мм), а також спостерігалась тенденція до збільшення показників рецесії маргінальних ясен ($0,40 \pm 0,05$ мм) в порівнянні з даними некурящих обстежених. Серед осіб II групи був виявлений достовірний кореляційний зв'язок середньої сили наявності шкідливої звички - тютюнопаління та більшою поширеністю запального процесу в тканинах пародонта ($r=0,500$; $p=0,0178$). Це підтверджує той факт, що в осіб, що палять, запальний процес в тканинах пародонта має більшу поширеність і тяжкість, ніж у некурящих.

На основі аналізу результатів виконаних досліджень було виявлено, що інтенсивність і поширеність запальних і запально-дистрофічних процесів в тканинах пародонта в осіб молодого віку не залежить від статі, але з появою перших ознак запалення в тканинах пародонта їх інтенсивність пов'язана з наявністю такої шкідливої звички, як тютюнопаління.

В результаті оцінки впливу регулярного спортивного навантаження на пародонтологічний статус обстежених II групи було встановлено, що в осіб молодого віку, які регулярно відвідують спортзал, відзначалось достовірно ($p < 0,001$) зменшення індексу РМА ($24,36 \pm 1,75\%$) у порівнянні з особами, що не займаються спортом, а також був виявлений достовірно значущий негативний кореляційний зв'язок середньої сили наявності регулярних занять спортом з даними індексу РМА і показником інтенсивності кровоточивості

($r=-0,602$; $p=0,0031$; і $r=-0,651$; $p=0,0010$ відповідно). При цьому, ІК був достовірно ($p<0,05$) меншим серед жінок, що регулярно займаються спортом ($1,44\pm 0,11$ бала). Серед осіб III групи, що займаються спортом, індекс РМА ($39,19\pm 1,03\%$), ІК ($1,80\pm 0,08$ бала), глибини ПК ($3,03\pm 0,10$ мм) і ВЕП ($3,42\pm 0,09$ мм) були достовірно ($p<0,05$) меншими в порівнянні з показниками осіб, які не займаються спортом. Очевидно, що наявність регулярного фізичного навантаження позитивно впливає на стан тканин пародонта і зменшує прояви запальних і запально-дистрофічних процесів в них.

Як відомо, розвиток патологічного процесу при генералізованих захворюваннях пародонта супроводжується дисбалансом цитокінів в РР, чітко корелює з тяжкістю патології (стадія, характер перебігу), зі значним підвищенням рівня прозапальних цитокінів (серед найбільш специфічних з шкідливою дією при захворюваннях пародонта ІЛ- 1β і ФНП- α) і одночасним зниженням вмісту протизапального цитокіну, гальмуючого активність деструктивно-запального процесу в пародонті з пригніченням остеопорозу - ІЛ-4 [138,173]. Оскільки мікроциркуляторні порушення та ендотеліальна дисфункція є найважливішими компонентами розвитку генералізованих захворювань пародонта, роль NO в їх патогенезі активно вивчається протягом багатьох років [211].

При визначенні в РР обстежених трьох груп досліджуваних біохімічних показників з подальшим аналізом було виявлено, що їх середній вміст у осіб I групи становив: NO - $11,89\pm 1,70$ мкмоль/л, ІЛ-4 - $4,18\pm 0,67$ пг/мл, ІЛ- 1β - $131,34\pm 26,54$ пг/мл, ФНП- α - $0,10\pm 0,03$ пг/мл; у осіб II групи: NO - $13,62\pm 2,72$ мкмоль/л, ІЛ-4 - $2,67\pm 0,56$ пг/мл, ІЛ- 1β - $265,44\pm 34,14$ пг/мл, ФНП- α - $0,19\pm 0,05$ пг/мл; у осіб III групи: NO - $14,28\pm 2,81$ мкмоль/л, ІЛ-4 - $2,42\pm 0,53$ пг/мл, ІЛ- 1β - $393,99\pm 13,96$ пг/мл, ФНП- α - $2,11\pm 0,65$ пг/мл. Подібна тенденція до зміни біохімічних показників при захворюваннях тканин пародонта підтверджена в роботах багатьох авторів [134,140,141,173,199].

При цьому було відзначено, що вміст NO в РР осіб II і III групи в порівнянні з особами I групи серед жінок достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$), тоді як серед чоловіків простежувалась тенденція до збільшення цього показника в 1,5 рази в осіб II і III групи по відношенню до осіб I групи. При оцінці впливу тютюнопаління на вміст NO в РР було з'ясовано, що цей показник серед некурящих осіб був достовірно ($p < 0,05$) нижчим серед обстежених з ГП, тоді як серед тих, хто палить, він був найвищим і становив $23,32 \pm 5,38$ мкмоль/л. В групах з ХКГ і з ГП кількісний вміст NO в РР осіб, що палять, по відношенню до некурящих був підвищений в 1,5 і 3,5 разів відповідно. Безпосередньо серед осіб, що палять, спостерігалась тенденція до підвищення кількісного вмісту NO в РР в групах з ХКГ і ГП по відношенню до осіб з інтактним пародонтом в 2,8 і 3,4 рази відповідно.

Рівень IL-4 в РР обстежених був достовірно меншим ($p < 0,05$) в осіб з ГП при порівнянні з даними осіб I групи, а також відзначалась тенденція до зниження рівня досліджуваного цитокіну в осіб II групи в порівнянні з даними групи осіб з інтактним пародонтом. Оцінивши вплив тютюнопаління на вміст IL-4 в РР обстежених осіб молодого віку, було з'ясовано, що серед осіб, що палять, II і III групи спостерігається тенденція до зниження рівня IL-4 по відношенню до курящих осіб I групи. Серед осіб з інтактним пародонтом у осіб, що палять, спостерігалась тенденція до зниження рівня IL-4 в РР практично в 2 рази по відношенню до некурящих.

При аналізі даних про вміст IL-1 β в РР обстежених була встановлена достовірно значуща різниця при порівнянні даних осіб I і III групи ($p < 0,001$), I і II групи ($p < 0,05$), а також II і III групи ($p < 0,05$). Найвищий рівень даного цитокіну був визначений серед осіб з ГП ($393,99 \pm 13,96$ пг/мл), найнижчий - серед осіб з інтактним пародонтом ($131,34 \pm 26,54$ пг/мл). Крім цього, серед осіб I групи був встановлений достовірний негативний кореляційний зв'язок середньої сили між показниками вмісту IL-1 β і IL-4 в РР ($r = -0,553$; $p = 0,0093$), що підтверджує той факт, що при підвищенні в РР протизапального цитокіну

IL-4, рівень прозапального цитокіна IL-1 β знижується. Подібні дані підтверджені відомими роботами авторів [289].

Було встановлено, що в порівнянні з даними осіб з інтактним пародонтом, рівень IL-1 β в РР був достовірно ($p < 0.05$) вищим серед осіб II і III групи незалежно від наявності шкідливої звички - тютюнопаління, а також серед некурящих осіб III групи ($p < 0.001$) в порівнянні з даними некурящих осіб II групи.

Особи I групи, які не займаються спортом, мали достовірно ($p < 0,001$) вищий рівень IL-4 в РР, ніж особи з ГП. Рівень IL-1 β в РР був достовірно ($p < 0,05$) вищим серед осіб з ГП в порівнянні з даними осіб з інтактним пародонтом незалежно від регулярних занять спортом, а також він був достовірно ($p < 0,001$) вищим у осіб III групи, які не займаються спортом, в порівнянні з даними осіб з ХКГ.

Вміст в РР ФНП- α в осіб з ГП був достовірно ($p < 0,0001$) вищим в порівнянні з даними осіб I і II групи. Було встановлено, що як серед курців, так і серед некурящих обстежених, найбільш високий рівень ФНП- α в РР був достовірно ($p < 0,05$) виявлений в осіб з ГП при порівнянні з даними осіб з ХКГ і осіб з інтактними тканинами пародонта, тоді як серед осіб III групи був виявлений достовірний кореляційний зв'язок середньої сили між наявністю у обстежених шкідливої звички-тютюнопаління та підвищеним вмістом ФНП- α в РР ($r = 0,419$; $p = 0,0098$). У зв'язку з цим можна зробити висновок, що в осіб молодого віку з генералізованими захворюваннями пародонта, що палять, зокрема з ГП, рівень прозапального цитокіну ФНП- α в РР вищий, ніж серед некурящих. Подібні дані були отримані і при оцінці регулярних занять спортом на вміст ФНП- α в РР - незалежно від наявності регулярних занять спортом найвищий рівень цього цитокіну був достовірно ($p < 0,05$) виявлений серед обстежених III групи по відношенню до осіб I і II груп.

Очевидно, що зміна показників NO, IL-4, IL-1 β і ФНП- α в РР осіб молодого віку свідчить про виникнення перших симптомів запалення в

тканинах пародонта. Наявність шкідливої звички - тютюнопаління, можна розглядати як фактор ризику ініціації і прогресування запальних і запально-дистрофічних процесів в тканинах пародонта, при цьому у обстежених осіб була виявлена більш висока чутливість вмісту в РР ІЛ-4 і NO до впливу куріння, що підтверджує його негативний вплив на розвиток генералізованих захворювань пародонта.

Далі було проведено молекулярно-генетичне обстеження цих же осіб. Було виявлено наступний розподіл поліморфних варіантів по гену ACE: I/I - 20,00%, I/D - 37,50%, D/D - 42,50%; по гену TNF- α : G308G - 63,75%, G308A - 30,00%, A308A - 6,25%; по гену eNOS: G894G - 40,00%, G894T - 43,75%, T894T - 16,25%. Ці дані були подібні до результатів, отриманих при популяційних дослідженнях серед представників української популяції та представників білої раси (проект 1000 геномів) [284].

Встановлена асоціація поліморфного варіанту D/D гена ACE ($\chi^2=10,91$, $p=0,001$, OR=11,26 95% CI 2,40-52,75) з розвитком ХКГ і ГП в цілому вказувала на підвищення ризику розвитку цих захворювань в 11 разів при наявності даного поліморфізму в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом. Достовірно частіше була виявлена алель D гена ACE ($\chi^2=17,14$, $p=0,001$, OR=4,94 95% CI 2,32-10,51), яка підвищувала ризик розвитку генералізованих захворювань пародонта майже в 5 разів при порівнянні з даними осіб I групи. При цьому було виявлено протективний ефект поліморфного варіанту I/I гена ACE ($\chi^2=7,46$, $p=0,006$, OR=0,18 95% CI 0,06-0,58), при наявності якого ризик розвитку ХКГ і ГП знижувався. При порівнянні даних обстежених I і III групи ризик розвитку ГП підвищувався в 10 разів при наявності поліморфізму D/D гена ACE ($\chi^2=8,42$, $p=0,004$, OR=10,03 95% CI 2,04-49,33), наряду з протективним ефектом поліморфізму I/I ($\chi^2=4,82$, $p=0,029$, OR=0,26 95% CI 0,08-0,88).

Подібні дані були отримані і при вивченні поліморфних варіантів гена TNF- α : була встановлена асоціація поліморфізму G308A ($\chi^2=4,44$, $p=0,035$, OR=5,65 95% CI 1,20-26,6) з розвитком ХКГ і ГП в цілому, при наявності

якого серед обстежених ризик розвитку цих захворювань збільшувався в 5 разів. Тоді як достовірне зниження ризику розвитку ХКГ і ГП при наявності у обстежених генотипу G308G гена TNF- α ($\chi^2=7,30$, $p=0,007$, OR=0,12 95% CI 0,03-0,58) свідчило про його протективний ефект. При розподілі обстежених по групах було встановлено достовірне переважання поліморфного варіанту G308A гена TNF- α ($\chi^2=4,05$, $p=0,044$, OR=5,78 95% CI 1,17-28,68) в осіб III групи у порівнянні з особами I групи, що вказує на підвищення ризику розвитку ГП при наявності даного поліморфізму в 4 рази. Тоді як у осіб I групи достовірно частіше був виявлений поліморфний варіант G308G ($\chi^2=8,42$, $p=0,004$, OR=0,10 95% CI 0,02-0,49), що вказує на його протективну дію в розвитку ГП. Серед обстежених II групи було виявлено достовірне превалювання поліморфного варіанту G308A ($\chi^2=4,34$, $p=0,085$, OR=5,43 95% CI 1,00-29,61) в порівнянні з особами I групи, що вказувало на підвищення ризику розвитку ХКГ більш ніж в 5 разів, при цьому поліморфний варіант G308G достовірно частіше зустрічався серед осіб I групи ($\chi^2=4,34$, $p=0,085$, OR=0,18 95% CI 0,03-0,87), що вказує на його протективну дію в розвитку ХКГ. Поліморфізм A308A був виявлений у 13,51% осіб III групи, тоді як серед осіб I групи він виявлений не був.

Поліморфний варіант T894T гена eNOS достовірно частіше був виявлений серед осіб III групи ($\chi^2=4,41$, $p=0,036$, OR=9,60 95% CI 1,15-80,22), при якому ризик розвитку ГП підвищувався майже в 10 раз, в порівнянні з особами I групи, в якій достовірно переважав поліморфний варіант G894G ($\chi^2=6,52$, $p=0,011$, OR=0,20 95% CI 0,06-0,63), що вказує на його протективну дію. Аallel 894T гена eNOS була достовірно частіше виявлена ($\chi^2=5,80$, $p=0,016$, OR=2,89 95% CI 1,27-6,57) серед осіб з генералізованими захворюваннями пародонта в порівнянні з особами з інтактним пародонтом, при наявності якої ризик розвитку захворювань тканин пародонта підвищувався майже в 3 рази. Серед осіб III групи достовірно частіше була виявлена аallel 894T гена eNOS ($\chi^2=10,39$, $p=0,001$, OR=4,31 95% CI 1,81-10,27), превалювання якої вказує на підвищення ризику розвитку ГП у 4 рази,

тоді як в I групі достовірно частіше була виявлена алель 894G (OR=0,23 95% CI 0,10-0,55), що вказує на її протективний ефект в розвитку ГП.

Було встановлено, що при наявності комбінацій поліморфних варіантів I/I по гену ACE і G308G по гену TNF- α ($\chi^2=4,53$, $p=0,033$, OR=0,20 95% CI 0,05-0,74), I/D по гену ACE і G894G по гену eNOS ($\chi^2=4,53$, $p=0,033$, OR=0,20 95% CI 0,05-0,74), а також G894G по гену eNOS і G308G по гену TNF - α ($\chi^2=5,93$, $p=0,014$, OR=0,21 95% CI 0,06-0,66) ризик розвитку ГП серед обстежених був достовірно ($p<0,05$) нижчим, а ризик розвитку ХКГ був достовірно ($p<0,05$) нижчим при наявності комбінацій поліморфних варіантів I/I по гену ACE і G308G по гену TNF- α ($\chi^2=5,42$, $p=0,020$ OR=0,08 95% CI 0,01-0,69), що пояснюється протективною дією комбінацій даних генів.

Аналіз моделі взаємозв'язку між досліджуваними генами і обчислення їх потенціалів предикції, побудованої з використанням методу мультифакторної просторової редукції, показав, що при порівнянні даних осіб I і III групи найкращою моделлю була двокомпонентна модель генів ACE і eNOS (68,15%). Найвищий показник ентропії був для гена TNF- α (15,68%). Між усіма досліджуваними генами був незалежний зв'язок. При порівнянні ж даних осіб I і II групи, достовірно найкращою ($p<0,01$) моделлю була двокомпонентна при наявності генів ACE і TNF- α (76,84%). Найвищий показник ентропії був для гена ACE (24,06%). Також, при побудові даної моделі, між усіма генами був незалежний зв'язок.

Серед осіб з ГП був встановлений кореляційний зв'язок слабкої сили поліморфних варіантів генів ACE і TNF- α ($r=0,326$; $p=0,0487$), зв'язок середньої сили наявності у цих обстежених осіб шкідливої звички - тютюнопаління та поліморфних варіантів гена ACE ($r=0,422$; $p=0,0093$), зв'язок середньої сили поліморфних варіантів генів TNF- α і eNOS ($r=0,633$; $p<0,0001$), а також зв'язок поліморфних варіантів цих генів з наявністю шкідливої звички - тютюнопалінням ($r=0,614$; $p=0,0001$ і $r=0,699$; $p<0,0001$).

У зв'язку з цим можна зробити висновок, що обстежені, які палять та у яких виявлені мутантні генотипи досліджуваних генів, мають найбільш високий ризик розвитку ГП.

Враховуючи результати генотипування, було встановлено, що достовірно ($p < 0,05$) найвищий рівень ФНП-а в РР при поліморфних варіантах I/D і D/D гена ACE був в групі осіб з діагностованим ГП, а також відзначалась тенденція до його підвищення при поліморфному варіанті T894T гена eNOS в групі осіб з ГП. Серед обстежених з ГП була виявлена наявність достовірного кореляційного зв'язку середньої сили між показником вмісту в РР ФНП-а і поліморфними варіантами гена TNF- α ($r = 0,449$; $p = 0,0053$). У зв'язку з цим можна зробити висновок, що при переважанні частоти мутантного генотипу гена TNF- α експресія цитокіну ФНП-а в РР підвищується. Подібні результати були отримані авторами при визначенні у обстежених з генотипом A308A гена TNF- α вмісту ФНП-а в сироватці крові [290].

Рівень IL-1 β в РР був достовірно ($p < 0,05$) найвищим при поліморфному варіанті D/D гена ACE, найвищим при поліморфному варіанті T894T гена eNOS був також в групі осіб з ГП, найнижчий рівень IL-4 в РР при поліморфних варіантах D/D і I/D гена ACE, G894T і T894T гена eNOS був в групі осіб з ГП, найвищий рівень NO в РР був при поліморфному варіанті D/D гена ACE і T894T гена eNOS в групі осіб з діагностованим ГП, поліморфний варіант A308A гена TNF- α був виявлений тільки серед обстежених групи з ГП.

Тоді як рівень ФНП-а в РР при поліморфних варіантах I/I гена ACE, G894G і G894T гена eNOS, G308G і G308A гена TNF- α , IL-1 β при поліморфних варіантах I/D і I/I гена ACE, G894G і G894T гена eNOS, G308G і G308A гена TNF- α достовірно ($p < 0,05$) найнижчим був в групі осіб з інтактним пародонтом, рівень IL-4 в РР достовірно ($p < 0,05$) був найнижчим при поліморфному варіанті G308G гена TNF- α серед осіб з інтактним

пародонтом, при поліморфному варіанті G894G гена eNOS рівень вмісту NO в PP був достовірно ($p < 0,05$) нижчим в групі осіб з ГП.

Для досягнення мети і завдань дослідження було проведено лонгітудинальне клінічне спостереження тривалістю 12 міс. за 40 особами молодого віку з різним пародонтологічним статусом і різними поліморфними варіантами досліджуваних генів. Точками контрольних обстежень були обрані 3, 6 і 12 місяці. Після проведення первинного пародонтологічного обстеження всі 40 осіб молодого віку були навчені правилам індивідуального гігієнічного догляду за порожниною рота, а також отримали рекомендації по використанню індивідуальних засобів гігієни. Крім того, після аналізу анкет-опитувальників всім обстеженим було рекомендовано стежити за раціоном харчування (регулярно вживати овочі, фрукти), активно відвідувати спортивний зал або басейн (боротьба з гіподинамією), а курящим було запропоновано відмовитись від шкідливої звички - тютюнопаління.

На підставі аналізу результатів молекулярно-генетичного дослідження осіб з ХКГ і ГП було сформовано 3 варіанти генетичних профілів: I - особи з переважанням генотипу D/D гена ACE, присутністю генотипу A308A гена TNF- α і T894T гена eNOS; II - особи з переважанням генотипів G894G гена eNOS, G308G гена TNF- α і відсутністю генотипу D/D гена ACE; III - особи з переважанням генотипу I/D гена ACE, відсутністю генотипів A308A гена TNF- α і T894T гена eNOS. IV варіант генетичного профілю було виявлено в групі осіб з інтактним пародонтом. В цьому випадку переважували генотипи G308G гена TNF- α і G894T гена eNOS, а I/I і I/D гена ACE зустрічалися з однаковою частотою, хоча поліморфізм D/D гена ACE, G308A і A308A гена TNF- α і T894T гена eNOS також були присутні в молекулярно-генетичних профілях цих обстежених.

Серед осіб з I молекулярно-генетичним профілем на момент первинного огляду 62,5% курили, більше 80% віддавали перевагу вуглеводній їжі, а спортом займалися 38%. В результаті аналізу даних, отриманих у цих обстежених в контрольних точках - 3 і 12 міс. (результати 3

і 6 міс. були практично ідентичні) було встановлено, що на тлі стабільно незадовільного, а в деяких випадках і трохи кращого гігієнічного стану порожнини рота (індекс ОНІ-S: в порівнянні з вихідним - $1,65 \pm 0,04$ від $1,26 \pm 0,25$ до $1,48 \pm 0,17$ бала при ХКГ і в порівнянні з вихідним - $1,65 \pm 0,15$ від $1,68 \pm 0,14$ до $1,74 \pm 0,14$ бала при ГП) інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта і кровоточивість ясен статистично значимо зростали: індекс РМА - від $42,33 \pm 0,32$ до $57,67 \pm 0,67\%$ в порівнянні з вихідним - $33,33 \pm 0,33\%$ ($p < 0,05$) при ХКГ; від $58,25 \pm 0,19$ до $72,20 \pm 0,20\%$ в порівнянні з вихідним - $47,00 \pm 0,63\%$ ($p < 0,05$) при ГП; ІК - від $1,27 \pm 0,18$ до $1,67 \pm 0,19$ бала в порівнянні з вихідним - $0,97 \pm 0,12$ бала ($p < 0,05$) при ХКГ і від $1,80 \pm 0,03$ до $2,54 \pm 0,02$ бала в порівнянні з вихідним - $1,52 \pm 0,02$ бала ($p < 0,05$) при ГП. При цьому у частини обстежених з раніше діагностованим ХКГ була виявлена ВЕП ($2,2-2,8$ мм) з появою одиночних ПК (глибиною $2,5-3$ мм), а у частини осіб з ГП - збільшення ВЕП від $2,8$ до $4,2$ мм з глибиною окремих ПК від 3 до $4,5$ мм, відповідно.

Більшість осіб з I молекулярно-генетичним профілем дотримувались даним їм раніше рекомендаціям, а погіршення їх пародонтологічного статусу слід пояснити наявністю в їх молекулярно-генетичних профілях поліморфізмів D/D гена ACE, A308A гена TNF- α або T894T гена eNOS.

Серед осіб з II молекулярно-генетичним профілем на момент первинного огляду курили 10% обстежених, 80% надавали перевагу вуглеводній їжі, 70% займалися спортом. В результаті обстеження осіб з II молекулярно-генетичним профілем через 3, 6 і 12 міс. було встановлено, що на тлі стабільно незадовільного гігієнічного стану порожнини рота (індекс ОНІ-S: $1,45 \pm 0,05$, $1,52 \pm 0,04$, $1,82 \pm 0,05$ бала) у 60% обстежених вираженість запальних процесів в тканинах пародонта не прогресувала, а у 40% - клінічні симптоми запалення виявлені не були. Динаміка індексу РМА серед обстежених з ХКГ в контрольні терміни: $32,20 \pm 0,20\%$; $26,20 \pm 0,73\%$; $19,80 \pm 1,07\%$ при порівнянні з вихідним - $28,40 \pm 0,75\%$ ($p < 0,05$). Динаміка ІК серед обстежених з ХКГ: $0,90 \pm 0,07$; $0,60 \pm 0,06$; $0,22 \pm 0,05$ бала при порівнянні

з вихідним - $1,12 \pm 0,02$ бала ($p < 0,05$). Динаміка індексу РМА серед осіб з ГП в контрольні терміни: $52,20 \pm 0,20\%$; $33,60 \pm 0,75\%$; $32,80 \pm 0,08\%$ у порівнянні з вихідним - $55,66 \pm 0,75\%$ ($p < 0,05$). Динаміка ІК серед осіб з ГП: $1,26 \pm 0,09\%$; $1,10 \pm 0,05\%$; $0,70 \pm 0,08\%$ при порівнянні з вихідним - $1,88 \pm 0,12\%$ ($p < 0,05$). На підставі цих даних була виявлена в цілому стійка ремісія протягом 12 міс. в розвитку ХКГ і ГП серед обстежених з II молекулярно-генетичним профілем.

Більшість осіб з II молекулярно-генетичним профілем не дотримувалися рекомендацій, отриманих після первинного обстеження (слідувало їм тільки 10%), близько 60% не змінили свій раціон харчування і не припинили палити, хоча спортом, як і раніше, регулярно займались близько 70%. Поліпшення їх пародонтологічного статусу можна пояснити наявністю в їх молекулярно-генетичних профілях поліморфних варіантів I/I гена ACE, G308G гена TNF- α або G894G гена eNOS.

Серед осіб з III молекулярно-генетичним профілем на момент первинного огляду 10% курили, 58% надавали перевагу вуглеводній їжі, 50% займались спортом. В результаті обстеження осіб з III молекулярно-генетичним профілем через 3, 6 і 12 міс. було встановлено, що на фоні поліпшення гігієнічного стану порожнини рота у осіб з ХКГ (індекс ОНІ-S: $0,56 \pm 0,02$; $0,37 \pm 0,01$; $0,17 \pm 0,01$ бала в порівнянні з вихідним - $0,63 \pm 0,03$ бала ($p < 0,05$)) і в осіб з ГП (індекс ОНІ-S: $1,03 \pm 0,14$; $0,89 \pm 0,12$; $0,56 \pm 0,02$ бали в порівнянні з вихідним - $1,36 \pm 0,06$ бала ($p < 0,05$)), клінічних ознак прогресування патологічного процесу при ХКГ і ГП у цих осіб виявлено не було. Динаміка індексу РМА серед обстежених з ХКГ в контрольні терміни: $23,50 \pm 0,96\%$; $21,00 \pm 1,73\%$; $20,00 \pm 0,82\%$ при порівнянні з вихідним - $25,50 \pm 0,86\%$. Динаміка ІК серед обстежених з ХКГ: $1,25 \pm 0,26$; $1,15 \pm 0,17$; $1,10 \pm 0,10$ бала при порівнянні з вихідним - $1,40 \pm 0,48$ бала. Динаміка індексу РМА серед осіб з ГП в контрольні терміни: $31,33 \pm 2,81\%$; $29,00 \pm 2,18\%$; $24,33 \pm 0,61\%$ у порівнянні з вихідним - $34,5 \pm 2,80\%$ ($p < 0,05$). Динаміка ІК серед осіб з ГП: $1,97 \pm 0,20\%$; $1,80 \pm 0,19\%$; $1,75 \pm 0,02\%$ при порівнянні з вихідним - $2,10 \pm 0,22\%$.

Незважаючи на наявність в молекулярно-генетичних профілях обстежених поліморфізмів I/D гена ACE, G308A гена TNF- α або G894T гена eNOS, поліпшення їх пародонтологічного статусу слід пояснити тим, що більшість осіб з цим молекулярно-генетичним профілем слідували даним їм раніше рекомендаціям, 50 % активно займались спортом, 80% збагатили свій раціон овочами та фруктами, а курити перестали всі обстежені.

Серед осіб з IV молекулярно-генетичним профілем, у яких при первинному обстеженні було виявлено інтактний пародонт, 33% курили, 50% надавали перевагу вуглеводному раціону харчування, 67% регулярно займались спортом. В результаті обстеження осіб з IV молекулярно-генетичним профілем через 3, 6 і 12 міс. було встановлено, що починаючи з 6 міс. у 58%, які не дотримувались даних ним раніше рекомендацій (продовжували курити, не змінили свій раціон харчування, не займались спортом), наступило погіршення пародонтологічного статусу, яке виявлялось в появі клінічних симптомів запалення у вигляді ХКГ (індекс РМА: $5,07 \pm 1,51\%$, $11,71 \pm 2,16\%$, $19,14 \pm 0,46\%$ при порівнянні з вихідним - $2,83 \pm 0,30\%$ ($p < 0,05$); ІК: $0,46 \pm 0,09$, $0,97 \pm 0,08$, $1,03 \pm 0,05$ бала при порівнянні з вихідним - $0,28 \pm 0,03$ бала ($p < 0,05$)). Слід відзначити, що при цьому, починаючи з 6 міс. обстеження, у осіб з цим молекулярно-генетичним профілем було виявлено погіршення гігієнічного стану порожнини рота (індекс ОНІ-S: $1,22 \pm 0,18$, $1,48 \pm 0,12$, $1,60 \pm 0,06$ бала при порівнянні з вихідним - $0,98 \pm 0,09$ бала ($p < 0,05$)). При цьому 42% осіб, які дотримувались всіх отриманих раніше рекомендацій (від початку не курили, збагатили свій раціон харчування овочами і фруктами, займались спортом, динаміка індексу ОНІ-S: $0,79 \pm 0,10$, $0,86 \pm 0,09$, $0,71 \pm 0,07$ бала при порівнянні з вихідним - $0,98 \pm 0,09$ бала), зберегли свій пародонт здоровим (індекс РМА: $2,80 \pm 0,37\%$, $3,40 \pm 0,24\%$, $2,40 \pm 0,40\%$ при порівнянні з вихідним - $2,83 \pm 0,30\%$, ІК: $0,24 \pm 0,02$, $0,28 \pm 0,04$, $0,26 \pm 0,02$ бала при порівнянні з вихідним - $0,28 \pm 0,03$ бала).

Варто відзначити, що 60% осіб з I і III молекулярно-генетичними профілями і 50% - з IV відзначали наявність захворювань тканин пародонта у своїх батьків, тоді як лише 30% осіб з II молекулярно-генетичним профілем відзначали такі захворювання у своїх батьків. Це може вказувати на можливу участь фактора спадковості мутантних генотипів досліджуваних генів при формуванні молекулярно-генетичних профілів, раніше описаного в роботах багатьох авторів [291,292].

На основі проведених клінічних спостережень, в залежності від молекулярно-генетичного профілю, був сформований протокол пародонтологічної диспансеризації осіб молодого віку (18-25 років) з інтактним пародонтом, ХКГ і ГП початкового-I ступеня, що складається з 5 диспансерних груп: I - особи з ХКГ або ГП і наявністю в їх молекулярно-генетичному профілі поліморфізму D/D гена ACE, A308A гена TNF- α або T894T гена eNOS; II - особи з ХКГ або ГП, у яких присутні генотипи I/I гена ACE, G308G гена TNF- α або G894G гена eNOS; III - особи з ХКГ або ГП, у яких присутні поліморфізми I/D гена ACE, G308A гена TNF- α або G894T гена eNOS; IV - особи з інтактними тканинами пародонта, у яких присутні генотипи I/I гена ACE, G308G гена TNF- α або G894G гена eNOS; V - особи з інтактними тканинами пародонта, у яких виявлені поліморфізми I/D або D/D гена ACE, G308A або A308A гена TNF- α , G894T або T894T гена eNOS.

Розроблений протокол диспансеризації осіб молодого віку, що базується на молекулярно-генетичному профілі, дозволяє виявляти осіб в стані передхвороби і дає можливість проведення донозологічного контролю цього стану із застосуванням превентивних заходів, давати оцінку лікувальним і профілактичним заходам на клінічному і біохімічному рівнях, а також, що важливо, здійснювати контроль лікування, що проводиться, і прогнозувати перебіг вже розвинутих генералізованих захворювань пародонта.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної задачі сучасної стоматології - створення системи діагностичних заходів генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) шляхом вивчення на біохімічному і молекулярно-генетичному рівні потенційних маркерів ризику.

На підставі поглибленого вивчення ролі біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку патологічних змін в тканинах пародонта осіб молодого віку (18-25 років) визначено 4 варіанта молекулярно-генетичних профілей із змінами в РР вмісту NO, інтерлейкінів (IL-4, L-1 β) і ФНП- α , що стало підставою для розробки нового способу прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта і впровадженню нового алгоритма диспансеризації з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу.

1. Ретроспективний аналіз 170754 медичних карт в студентській поліклініці м.Києва за 2011-2016 рр. показав низьку (до 1%) поширеність захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років), тоді як в результаті спеціалізованого пародонтологічного обстеження 155 студентів цієї ж вікової групи захворювання пародонта були виявлені у 73,55%, серед них ХКГ - у 31,58%, ГП, початкового, I ступеня - у 66,42%. Постійне заняття спортом позитивно впливає на пародонтальний статус (індекс РМА=43,00 \pm 0,99% проти РМА=39,19 \pm 1,03%). Найбільш значущим локальним фактором ризику в ініціації та розвитку захворювань пародонта є шкідлива звичка - тютюнопаління, яка сприяє більш високій поширеності захворювань тканин пародонта: індекс РМА=43,54 \pm 1,09% проти РМА=38,15 \pm 0,69%.

2. Була встановлена тенденція до підвищення кількісного вмісту NO в РР осіб молодого віку з ХКГ і ГП серед курців по відношенню до тих, хто не палить в 1,5 і 3,5 разів, відповідно. При цьому серед тих осіб, які палять, виявлена тенденція до підвищення в РР вмісту NO серед осіб з ХКГ і ГП по відношенню до осіб з інтактним пародонтом в 2,8 і 3,4 рази, відповідно. Отже, підвищення в РР вмісту NO відображає як появу перших симптомів запалення в тканинах пародонта, так і негативний вплив тютюнопаління на розвиток патологічного процесу в тканинах пародонта.
3. Визначення цитокінового профілю (IL-4 і IL-1 β) в РР осіб молодого віку (18-25 років) відображає стадії розвитку патологічного процесу в пародонті: від інтактного пародонта до ХКГ і ГП початкового, I ступеня (IL-4 - $4,18 \pm 0,67$ пг/мл, $2,67 \pm 0,56$ пг/мл і $2,42 \pm 0,53$ пг/мл відповідно; IL-1 β - $131,34 \pm 26,54$ пг/мл, $265,44 \pm 34,14$ пг/мл і $393,99 \pm 13,96$ пг/мл, відповідно). При цьому виявлена більш висока чутливість до впливу тютюнопаління на вміст в РР IL-4 ($2,18 \pm 0,75$ і $4,65 \pm 0,69$ пг/мл серед осіб, які палять, I групи, $1,26 \pm 0,26$ і $2,81 \pm 0,61$ пг/мл серед осіб, які палять, II групи, $2,17 \pm 0,89$ і $2,62 \pm 0,63$ пг/мл серед осіб, які палять, III групи). Встановлено підвищення в РР осіб обох статей з ХКГ і ГП рівня прозапальних цитокінів ФНП- α (у жінок в 2 і 9 разів, $p=0,0003$), у чоловіків в 3 і більше 10 разів, $p=0.0015$). Використання даних про рівень інтерлейкінів (IL-4, L-1 β) та ФНП- α в РР осіб цієї вікової групи підтверджує їх роль і має прогностичну значимість в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта.
4. Результати виконаних генетичних досліджень показали, що наявність поліморфних варіантів D/D гена ACE, T894T гена eNOS і G308A гена TNF- α призводило до збільшення ризику розвитку ХКГ і ГП серед обстежених осіб молодого віку, тоді як поліморфні варіанти I/I гена ACE, G894G гена eNOS і G308G гена TNF- α мали захисну дію. Це вказує на прогностичну роль поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α в виникненні і розвитку генералізованих захворювань пародонта (ХКГ і ГП) в осіб молодого віку

(Патент України на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) A61B 5/00 від 25.04.2018).

5. На підставі молекулярно-генетичного обстеження осіб молодого віку (18-25 років) з різним станом тканин пародонта з оцінкою ген-генної взаємодії та аналізом ген-факторної взаємодії визначили 4 варіанта молекулярно-генетичних профілей. Комбінації поліморфних варіантів I/I гена ACE і G308G гена TNF-а, I/D гена ACE і G894G гена eNOS, а також G864G гена eNOS і G308G гена TNF-а сприяють зниженню ризику розвитку ХКГ і ГП серед обстежених осіб, що вказує на їх прогностичне значення в ранній доклінічній діагностиці запальних і запально-дистрофічних генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку.
6. Результатом кореляційного аналізу стало визначення статистично значимого ($p < 0,05$) зв'язку шкідливої звички - тютюнопаління з гігієнічним станом порожнини рота ($r = 0,499$) та активністю запального процесу ($r = 0,500$) в тканинах пародонта, а також із підвищенням рівня ФНП-а в РР ($r = 0,419$), що вказує на суттєву роль тютюнопаління у розвитку захворювань пародонта в осіб молодого віку. Зростання частоти виявлення мутантних алелей гена TNF-а та генів ACE ($p < 0,05$; $r = 0,326$) і eNOS ($p < 0,01$; $r = 0,633$) вказують на їх роль в розвитку ГП в осіб молодого віку.
7. Клінічні спостереження протягом 12 міс. за особами молодого віку з різним станом тканин пародонта і з різними варіантами молекулярно-генетичного профілю показали, що провідну роль у розвитку захворювань пародонта має індивідуальний генетичний профіль. Розроблений протокол диспансеризації з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю дозволяє виявити стан передхвороби, а також контролювати динаміку клінічного перебігу ХКГ і ГП з своєчасним застосуванням профілактичних та лікувальних заходів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні планової санації студентської молоді у віці 18-25 років обов'язково визначати пародонтологічні індекси: РМА, глибина ПК, ВЕП, а також оцінювати гігієнічний стан порожнини рота за допомогою індексу ОНІ-S. Проводити опитування з використанням розробленої анкети-опитувальника з метою виявлення місцевих і системних факторів ризику. При виявленні найбільш значимого серед локальних факторів ризику - шкідливої звички тютюнопаління, проводити мотиваційні бесіди про шкоду куріння, необхідність відмови від цієї шкідливої звички.
2. До протоколу лікувально-профілактичних заходів в осіб молодого віку (18-25 років) повинна обов'язково входити професійна гігієна порожнини рота, що проводиться під контролем засобів, що забарвлюють зубну бляшку і мінералізовані зубні відкладення.
3. Кожного студента у віці 18-25 років необхідно навчати правилам гігієнічного догляду за порожниною рота і рекомендувати йому засоби для догляду за порожниною рота виходячи з пародонтального статусу.
4. Визначати в РР осіб молодого віку (18-25 років) вміст NO, цитокінового профілю (IL-4 і IL-1 β), а також рівня прозапального цитокіну ФНП- α , які мають прогностичну значимість в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта.
5. Обов'язково проводити молекулярно-генетичне обстеження осіб молодого віку (18-25 років) як зі здоровим пародонтом, так і з захворюваннями тканин пародонта для визначення поліморфних варіантів генів ACE, eNOS і TNF- α з метою визначення індивідуального варіанта молекулярно-генетичного профілю, що дозволяє визначити ризик розвитку захворювань пародонта на етапі передхвороби або контролювати перебіг існуючого захворювання.

6. Використовувати новий протокол диспансеризації осіб молодого віку (18-25 років) з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю, що дозволить попередити розвиток захворювань пародонта або допоможе досягти тривалої ремісії у розвитку ХКГ або початкового ГП з застосуванням своєчасних превентивних профілактичних підходів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Розенфельд ЛГ, Круглякова ИП. Заболеваемость студентов по данным профилактических осмотров. Медико-социальные и клинико-социальные проблемы общественного здоровья и здравоохранения: Труды Астраханской государственной медицинской академии. 2002; 25:119–122.
2. Ширшова НЕ. Медико-социальные основы профилактики заболеваний пародонта у студенческой молодежи [автореферат диссертации]. Челябинск: Челяб. гос. мед. акад. фед. агент. по здрав-ю и соц. разв-ю; 2007. 26 с.
3. Сідаш ЮВ, Островська ЛЙ, Бублій ТД. Епідеміологічне дослідження стоматологічного статусу студентів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013; 13 (2): 62–65.
4. Кучеренко ВЗ, Розенфельд ИВ. Отношение студенческой молодежи к созданию семьи во время обучения в зависимости от медико-социальных факторов, условий и образа жизни. Проблемы управления здравоохранением. 2004; (3): 47–50.
5. Сахарова ОБ, Кикун ПФ, Гришанов АВ, Горборукова ТВ. Влияние социально-гигиенических факторов на состояние здоровья студентов Дальневосточного федерального университета. Здравоохранение Российской Федерации. 2012; (2): 38–41.
6. Rajiah K, Ving CJ. An assessment of pharmacy students' knowledge, attitude, and practice toward oral health: An exploratory study. J Int Soc Prevent Communit Dent [Internet]. 2014 [cited 2019 Dec 9]; 4: 56–62. Available from: <http://www.jispcd.org/text.asp?2014/4/4/56/144601>
7. Юлдашев ШИ. Клинико-эпидемиологические аспекты стоматологической заболеваемости у подростков и лиц юношеского возраста [автореферат диссертации]. Душанбе: Таджик. гос. мед. ун-т им. Абуали ибни Сино; 2004. 24 с.

8. Антоненко МЮ, Малий ДЮ. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2013; (4): 41–43.
9. Александрова ВБ. Оценка стоматологического здоровья студентов. Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2014; 16 (10): 18–19.
10. Henderson B, Nibali L, Donos N. Periodontal Infectogenomics. J Med Microbiol. 2009 [cited 2019 Dec 17]; 58: 1269–74. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.012021-0#tab2>
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.012021-0>
11. Гажва СИ, Воронина АИ, Шкаредная ОВ. Анализ клинко-иммунологического статуса полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степеней тяжести при использовании антибактериальных средств. Стоматолог - практик. 2010; 7 (194): 72–74.
12. Иорданишвили АК, Тихонов АВ, Арьев АЛ. Возрастная эпидемиология заболеваний пародонта. Пародонтология. 2010; 1(54): 25–28.
13. Орехова ЛЮ, Кудрявцева ТВ, Чеминава НР. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста. Пародонтология. 2014; 19 (2): 3–5.
14. Грудянов АИ. Заболевания пародонта. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. 336 с.
15. Бойченко ОМ, Палій ОВ, Гасюк НВ. Поширеність стоматологічних захворювань у молоді сільської місцевості. Вісник ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”. 2013; 13 (42): 21–23.
16. Хайрова ЭИ, Лебедева СН, Харитоновна ТЛ. Особенности лечения пародонтита в зависимости от клинических проявлений. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. Школа-конференция студентов и молодых ученых «Практическая биомеханика в стоматологии», посвященная

- Всемирному дню стоматологического здоровья (WOHD - 2017). [Интернет]. 2017. [цитировано 2019 дек. 16]; (7): 1422–26. Доступно на: <https://medconfer.com/node/12221>
17. Казакова РВ, Мельник ВС, Білищук МВ. Порівняльний аналіз показників карієсу зубів і захворювань тканин пародонта у підлітків, які проживають у різних екологічних умовах. Новини стоматології. 2013; (1): 78–79.
18. Зелинский МВ, Киселев СН, Ганус АН. Стоматологическое здоровье студентов и основные направления его улучшения. Дальневосточный медицинский журнал. 2015; (4): 91–96.
19. Груздева АА, Куранова АВ, Афанасьева ИИ. Оценка эффективности применения препарата «Траумель С» в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом. *Materialy X Miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Naukowa myst informacyjney powieki – 2014»*. 2014; (23): 44–49.
20. Картышева ЕВ. Особенности клинико-лабораторных показателей и гендерные отличия хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом [автореферат диссертации]. Москва: Первый моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова; 2019. 28 с.
21. Гажва СИ, Пиллипенко КИ, Шкаредная ОВ, Меньшикова ЮВ. Клиническая эффективность консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита различными препаратами. *Клиническая стоматология*. 2011; (3): 34–36.
22. Боровский ЕВ. Как улучшить стоматологическое здоровье россиян? *Стоматолог*. 2006; (12): 5–10.
23. Климова ТН, Крамарь ВО, Крамарь ОГ, Добреньков ДС. Стоматологический статус при нарушениях микроэкосистемы полости рта. *Вестник ВОлгГМУ*. 2013; (48): 75–77.
24. Грудянов АИ, Исаджанян КЕ, Апхадзе АР, Пашкова ГС, Попова ВМ. Результаты сравнительного изучения состава микробной флоры у пациентов

с хроническим генерализованным пародонтитом с использованием различных микробиологических методик (предварительное сообщение). Стоматология. 2014; 93 (5): 28–31.

25. Попова ЕС, Кухаренко ЮВ. Определение степени микроциркуляторных нарушений в пародонте у детей 12-15 лет с зубочелюстными аномалиями методом лазерной доплеровской флоуметрии. Клиническая стоматология: Ежеквартальный ж-л для стоматологов-практиков. 2013; (4): 44–45.

26. Шкурова ТА, Базикян ЭА, Ермольев СН, Куликовская АВ. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с бронхиальной астмой. Российская стоматология. 2015; 8(3):17–21.
<https://doi.org/10.17116/rosstomat20158317-21>

27. Гуленко ОВ, Фарапонова ЕА, Волобуев ВВ, Быкова НИ. Состояние перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта у детей с психоневрологическими нарушениями. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014 [дата обращения: 2019 Дек. 09]; (2): 59–64.

Доступно на: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=4695>.

28. Абасканова ПД. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты мембран эритроцитов, плазмы крови у кроликов с искусственно вызванным пародонтитом и влияние различных методов лечения. Journal of Siberian Medical Sciences. 2011[дата обращения: 2019 Дек. 09]; (1).

Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/perekisnoe-okislenie-lipidov-i-sistemy-antioksidantnoy-zaschity-membran-eritrotsitov-plazmy-krovi-u-krolikov-s-iskusstvenno-vyzvannym>

29. Кухаренко ЮВ, Попова ЕС. Возможность использования фармакологических проб для выявления и оценки эндотелиальной дисфункции сосудов микроциркуляторного русла тканей пародонта. Российский стоматологический журнал. 2013; (2): 19–21.

30. Васильева НА, Булгакова АИ, Солдатова ЕС. Характеристика стоматологического статуса пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Казанский мед.ж. 2017 [дата обращения: 2019 Дек. 09]; (2): 204–210.

Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-stomatologicheskogo-statusa-patsientov-s-vospalitelnymi-zabolevaniyami-parodonta>

31. Фукс ЕИ, Карева ЮА, Гализина ОА, Таболина ЕС. Современные аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2013; 21 (3): 153–160.

DOI: 10.17816/PAVLOVJ20133153-160

32. Деньга ОВ, Ковальчук ВВ, Макаренко ОА. Экспериментальное обоснование профилактики кариеса зубов у детей дошкольного возраста. Вісник стоматології. 2014; (1): 20–24.

33. Skiba AV, Denga OV, Makarenko OA. Dental status and biochemical indicators in oral liquid type II diabetes. J of Educ, Health and Sport [Интернет]. 2015 [дата звернення: 2019 Груд. 09]; 5 (12): 493–502.

Доступно на: <http://pbn.nauka.gov.pl/works/684911>

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.35709>

34. Антоненко МЮ, Сідельнікова ЛФ, Дуднікова МО. Нові можливості підвищення ефективності гігієнічних заходів у комплексній профілактиці стоматологічних захворювань у осіб молодого віку. Новини стоматології [Интернет]. 2011 [дата звернення: 2019 Груд. 09]; (3): 53–56.

Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ns_2011_3_12

35. Прозорова НВ, Мамыкин КЕ. Оценка влияния гигиены полости рта на состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом. Вестник НовГУ. 2015; 2(85): 86–88.

36. Токмакова СИ, Луницына ЮВ. Влияние табакокурения на слизистую оболочку полости рта. Забайкальский медицинский вестник. 2012; (1): 124–130.

37. Тилигузова НА, Кузембаева МА, Пустовит АИ. Курение и пародонтит. *Соврем. стом-я.* 2010; (3): 52–54.
38. Деньга ОВ, Чумакова ЮГ, Вишневская АА. Цитоморфометрическая оценка эффективности озонотерапии в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом. *Вісник стоматології.* 2012; (4): 37–41.
39. Al-Tabib MM, Petrova IV, Farkhutdinov RR, Gerasimova LP. Influence of tobacco smoke on free-radical oxidation in vitro and in vivo. IX International scientific conference of Russian Association of Ozone Therapy. 2013; 3 (2): 15.
40. Герасимова ЛП, Аль-Табиб ММ, Кабирова МФ, Усманова ИН, Фархутдинов РР. Особенности стоматологического статуса у курящих пациентов молодого возраста. *Медицинский Вестник Башкортостана.* 2014; (1): 57–60.
41. Юркевич ВЮ. Проблемы стоматологического здоровья у курильщиков в молодом возрасте. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2013; (1): 108–116.
42. Антоненко МЮ. Досвід прогнозування ефективності лікувально-профілактичних заходів при захворюваннях пародонта. *Наук. вісник Нац. мед. унів-у ім.О.О.Богомольця.* 2013; (2): 98–99.
43. Слободина ЕВ. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний пародонта у подростков и лиц молодого возраста [автореферат диссертации]. Тверь: Твер. гос. мед. акад. фед агент. по здрав-ю и соц. разв; 2008. 23 с.
44. Сафонова АВ, Петрин АН, Арутюнов СД. Ассоциация аллелей генов цитокинов со степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта у человека. *Acta Naturae.* 2011; 3 (8): 123–129.
45. Сафонова АВ. Клинико-генетические предикторы развития заболеваний пародонта [автореферат диссертации]. Москва: Моск. Гос. медико-стом. ун-т; 2012. 26 с.
46. Зорина ОА, Борискина ОА. Взаимосвязь полиморфизма генов некоторых коллагенов с развитием заболеваний пародонта. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2012; 14 (5): 1–3.

47. Почтаренко ВА, Янушевич ОО. Генетика и пародонтология. Трудности большого пути. Стоматология для всех. 2008; (4): 4–6.
48. Зорина ОА, Донников АЕ, Кулаков АА, Борискина ОА, Ребриков ДВ. Взаимосвязь полиморфизма генов коллагенов COL1A1, COL2A1 и COL3A1 с развитием хронического генерализованного пародонтита у россиян. Уральский медицинский журнал. 2011; (3): 5–8.
49. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. Intern. J. of Dent. 2010; (2010): 1–22.
50. Зяблицкая МС, Атрушкевич ВГ, Мкртумян АМ. Роль полиморфизмов гена рецептора витамина D в этиопатогенезе пародонтита. Российский стоматологический журнал. 2012; (5): 53–57.
51. Трофимов ВА, Власова ТИ, Кондюрова ЕВ, Акимов ВВ, Ташина ЕА. Изучение генетических особенностей кодирования антиоксидантных ферментов при хроническом генерализованном пародонтите. Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018; 4 (48): 106–115.
52. Sharma A, Pandey A, Sharma S, Chatterjee I, Mehrotra R, Sehgal A, Sharma JK. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) in Delhi population and comparison with other global populations. Meta Gene. 2014; (2): 134–142.
53. Доржиева НЭ, Витковский ЮА, Судакова ЛР, Дагбаева ОФ. Полиморфизм гена IL-10 (C819T) у больных с воспалительными заболеваниями пародонта в Забайкальском крае //Забайкальский медицинский вестник. 2011; (1): 44–48.
54. Григорович ЭШ, Поморгайло ЕГ, Хомутова ЕЮ, Степанов СС. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов. Стоматология. 2015; 94 (5): 11–16.
55. Саркисян НГ, Ганковская ЛВ, Тузанкина ИА, Свитич ОА, Ронь ГИ, Шершнев ВН. Ассоциация полиморфных маркеров в генах врожденного иммунитета у больных пародонтитом и воспалительными заболеваниями

верхних дыхательных путей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; (1): 67–71.

56. Макеева ИМ, Дорошина ВЮ, Проценко АС. Распространенность стоматологических заболеваний у студенческой молодежи Москвы и потребность в их лечении. Стоматология. 2009; (6): 4–8.

57. Bou CC, Miquel JL, Poisson P. Oral health status of 1500 university students in Toulouse France. Odontostomatol. Trop. 2006; 29 (114): 29–33.

58. Asawa K, Chaturvedi P, Так М. The association between educational achievements, career aspirations, achievement motives and oral hygiene behavior among dental students of Udaipur, India. Ethiop. J. Health Sci. 2014; 24 (4): 291–298.

59. Маляр РВ. Медико-соціальне обґрунтування оптимізації стоматологічної допомоги сільському населенню [автореферат дисертації]. Київ: Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; 2010. 18 с.

60. Медведева МБ. Поширеність та інтенсивність гострого початкового карієсу, сучасні методи його профілактики та лікування в осіб молодого віку [автореферат дисертації]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця; 2006. 19 с.

61. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury J, Dige I, Dommisch H, Ellwood R, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. J Clin Periodontol. 2017; 44 (18): 5–11.

62. Ткаченко АГ. Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку 18-25 років [автореферат дисертації]. Київ: Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця; 2006. 22 с.

63. Хоменко ЛА, Биденко НВ, Остапко ЕИ. Заболевания пародонта у лиц молодого возраста: проблема риска и диагностики. Стоматолог. 2006; (1-2): 54–58.

64. Гонтарь ЕА, Гаврилов АЕ. Изучение влияния психосоматического статуса на интенсивность кариеса зубов. *Вісник стоматології*. 2008; (1): 25.
65. Петрушанко ТО. Епідеміологія захворювань у осіб молодого віку. *Український медичний альманах*. 2000; 3 (2): 204–207.
66. Бучок РА, Беліков ОБ. Поширеність некаріозних уражень твердих тканин зубів серед студентської молоді та причинно-наслідкові зв'язки їх виникнення. *Буков. мед. вісн.* 2012; 16 (64): 26–29.
67. Димитрова АГ. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у студентов НМУ. *Современная стоматология*. 2015; (3): 23–25.
68. Отчет о проведении международной научно-практической конференции «Эпидемиология основных стоматологических заболеваний». *Стоматология*. 2004; (5): 68–70.
69. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000*. 2002; 29: 7–10.
70. Вазиева АК. Анализ распространения патологии зубов и тканей пародонта у различных возрастных и социально-экономических групп населения Республика Северная Осетия-Алания (уровень оказания лечебно-профилактической помощи) [автореферат диссертации]. Москва: Северо-Осетинской государственной медицинской академии; 2014. 28 с.
71. Петраш НВ. Распространенность и особенности течения болезней пародонта у жителей Прикарпатья. *Стоматология*. 1984; (19): 16–19.
72. Лабунец ВА, Фоменко МП, Диева ТВ. Распространенность болезней тканей пародонта у городского и сельского населения Кировоградской области. *Вісник стоматології*. 2004; (3): 20–22.
73. Богату СИ. Сочетанная патология: заболевания пародонта и гастродуоденальной зоны (обзор литературы). *Инновации в стоматологии*. 2017; 3-4 (16): 40–46.
74. Зайцев АВ, Котелевская НВ, Бойченко ОН, Николишин АК. Антагонизм Дюбуа в современных условиях. *Український стоматологічний альманах*. 2016; 1 (1): 33–36.

75. Петрушанко ТА. Адаптационные реакции тканей пародонта у студентов вузов и возможность их коррекции. Вісник стоматології. 1997; 3 (15): 34–35.
76. Кулыгина ВН, Мохаммад АМ. Исследования скорости слюноотделения и состояния кислотно-щелочного равновесия в ротовой полости у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями тканей. Журнал вушних і горлових хвороб. 2014; (3): 70–73.
77. Кулыгина ВН, Мохаммад АМ, Козлова ЛЛ. Результаты исследования распространенности и структуры заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. Український стоматологічний альманах. 2013; (5): 29–31.
78. Борисенко АВ, Воловик ИА. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта. Современная стоматология. 2016; 1: 28–34.
79. Абубакарова ЗЗ. Некоторые аспекты здоровья студентов-медиков. В: Здоровье и образование в XXI веке: материалы V Междунар. науч.-практ. конф.: сб. науч.-практ. ст; 2004; Москва; 2004, с. 19.
80. Рошковский ВМ. Социально-медицинское и экономическое обоснование стоматологической диспансеризации в современных условиях [автореферат диссертации]. Москва: М. гос. мед.-стом. ун-т Росздрава; 2008. 33 с.
81. Кицул ИС, Попова ИН. Состояние региональной системы стоматологической помощи населению и пути ее оптимизации. ГлавВрач. 2006; (2): 87–92.
82. Поляков ВМ. Состояние и пути совершенствования стоматологической помощи юношам допризывного и призывного возрастов (на модели крупного мегаполиса) [автореферат диссертации]. Москва: Нац. научно-иссл. ин-т общ. здор. РАМН; 2007. 26 с.
83. Антоненко МЮ; Сідельнікова ЛФ; Дімітрова АГ. Ранняя диагностика захворювань пародонта у молоді—основа профілактики та превентивного

лікування генералізованого пародонтиту. Наук. вісник Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. 2010; 4: 99–102.

84. Коростылева ЕА. Медико-социальные аспекты совершенствования амбулаторной стоматологической помощи студенческой молодежи [автореферат диссертации]. Екатеринбург: Челяб. гос. мед. акад. фед. агентства по здрав-ю и соц разв.; 2009. 23 с.

85. Reddy V, Bennadi D, Gaduputi S. Oral health related knowledge, attitude, and practice among the pre-university students of Mysore city. J. Int. Soc. Prev. Community Dent. 2014; 4 (3): 154–158.

86. Sanlier N, Ogretir AD. The relationship between stress and eating behaviors among turkish adolescence. World Applied Sciences Journal. 2008; 4 (2): 233–237.

87. Поливаная ЕА, Юшманова ТН, Драчев СН. Уровень знаний в вопросах профилактики стоматологических заболеваний и здорового образа жизни среди студентов в зависимости от специфики образования. Экология человека. 2008; (4): 42–45.

88. Сабгайда ТП, Сергиевская АЛ, Кабанова АВ. Возрастные и социальные особенности отношения населения к профилактике стоматологических заболеваний. Здравоохранение Российской Федерации. 2011; (2): 24–27.

89. Eickholz P, Kaltschmitt J, Verbig J. Tooth loss after active periodontal therapy. 1: patient-related factors for risk, prognosis, and quality of outcome. J. Clin. Periodontal. 2008; 35 (2): 165–74.

90. Крамарь ВС, Чижикова ТС, Кравцова ЕО. Пространственная структура и экологическая значимость микрофлоры полости рта. Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии. 2005; (1): 55–68.

91. Ламонт РДж, Лантц МС. Микробиология и иммунология для стоматологов. Москва: Практическая медицина; 2010. 504 с.

92. Давыдова ТР, Карасенко ЯН, Хавкина ЕЮ. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике. Стоматология. 2001; (2): 23–24.

93. Иванова ЛА. Частота встречаемости неблагоприятных факторов и стоматологический статус у пациентов с дисбиозом полости рта. Институт стоматологии. 2009; (1): 100–101.
94. Котова МБ. Психологические условия обеспечения эффективности профилактики курения у подростков [автореферат диссертации]. Москва: Рос. акад. гос. службы при Президенте РФ; 2008. 23 с.
95. Колесник МА. Влияние табакокурения в молодом возрасте на показатели секретного иммунитета слюны и их коррекция при воздействии сочетанных физических факторов [автореферат диссертации]. Курган: Челяб. гос. мед. акад. ФАЗ и СР; 2009. 46 с.
96. Холбрук ДХ. Табак. Внутренние болезни. Москва; 1994. 4: 173: 460–468.
97. Воложин АИ, Алексеева ИВ, Петрикас АЖ, Румянцев ВА. Патофизиология кислотнощелочного равновесия: Методическое пособие. Москва: ММСИ; 1991. 60 с.
98. Каспина АИ. Заболевания слизистой оболочки рта. Механизмы развития стоматологических заболеваний. СПб.: ЭлбисБ; 2006. С. 98–227.
99. Хитров ВЮ, Заболотный АИ. Галитоз - медицинская и социальная проблема. Практическая медицина. 2009; (33): 12–17.
100. Шептулин АА. Неприятный запах изо рта: причины возникновения, диагностическая и лечебная тактика. Клинич. медицина. 2007; 85 (1): 65–68.
101. Takkenen N. The impact of cardiovascular risk factor long term mortality in elderly. XII World Congress of Cardiology; 1998; Rio de Janeiro. p. 26–30.
102. Ошакбаев КП, Абылайулы Ж, Аманов ТИ, Кожабекова БН. Факторы, ассоциированные с табакокурением. Стоматология. 2008; (3): 11–13.
103. Рахимова ЭИ. Критерии оценки нарушений кровоснабжения тканей десны методом ультразвуковой доплерографии при заболеваниях пародонта (клинико-экспериментальное исследование): [автореферат диссертации]. Москва: Центр. научно-иссл. инст. стом-и МЗ РФ; 2005. 19 с.

104. Муртазина ФФ, Мананова ФТ, Кильдебекова РН. Влияние курения на гемодинамику тканей интактного пародонта и гемореологические показатели крови у лиц молодого возраста. Биология и медицина. 2006; (3): 70–73.
105. Klokkevold PR. Risk Factors. J. Calif. Dent. Assn. 1999; (27): 135–142.
106. Кречина ЕК. Нарушения микроциркуляции в тканях пародонта при его заболеваниях и клиничко-функциональное обоснование методов их коррекции [автореферат диссертация]. Москва: Центр. научно-иссл. инст. стом-и МЗ РФ; 1996. 43 с.
107. Логинова НК. Оценка динамики кровоснабжения тканей челюстно-лицевой области (экспериментально–клиническое обоснование реографических исследований) [автореферат диссертация]. Москва: Центр. научно-иссл. инст. стом-и МЗ РФ; 1984. 43 с.
108. Vongsavan N, Matthews B. Experiments in pigs on the sources of laser Doppler blood-flow signals recorded from teeth. Arch. Oral. Biol. 1998; 41 (1): 97–101.
109. Gleissner C. Gingival microcirculation in acute and chronic gingivitis. J. Dent. Res. 1998; 77: 993.
110. Кухаренко ЮВ, Попова ЕС. Роль микроциркуляторных нарушений в этиопатогенезе заболеваний пародонта у пациентов с патологией прикуса. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 20 (4): 176–180.
111. Крупаткин АИ. Нервная регуляция микрососудистого русла и ее клиническая оценка. Материалы II Всероссийского симпозиума: Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике; 1998; Москва; 1998. с. 28–31.
112. Золотарева ЮБ, Гусева ИЕ. Влияние окклюзионных нарушений на течение воспалительного процесса в тканях пародонта. Стоматология. 2001; (4): 21–23.

113. Цепов ЛМ, Голева НА, Нестерова ММ. Хронический генерализованный пародонтит: от патогенеза к лечению. Дентал Юг. 2010; (9): 32–34.
114. Орехова ЛЮ. Влияние хронической сердечной недостаточности на микроциркуляторное русло органов полости рта и состояние тканей пародонта. Маэстро стоматологии. 2009; (1): 56–59.
115. Diomedì M, Leone G, Renna A. The role of chronic infection and inflammation in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular disease. *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2006; 41(11): 745–53.
116. Еловикова ТМ. Особенности стоматологического статуса больных сахарным диабетом II типа в условиях стационара: гигиенические аспекты. Проблемы стоматологии. 2013; (2): 34–37.
117. Стаценко МЕ, Косицина АФ. Сахарный диабет: Учеб.-метод. пособие. Вып. 1: Этиология, патогенез, клиника, дифференциальный диагноз, принципы лечения. Волгоград: Изд-во ВолГУ; 2002. 64 стр.
118. Горбачева ИА, Орехова ЛЮ, Шестакова ЛА, Михайлова ОВ. Связь заболевания внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта. Пародонтология. 2009; 3 (52): 3–7.
119. Барер Г, Григорян К. Современные аспекты этиологии, патогенеза и пути коррекции пародонтита у больных сахарным диабетом. *Cathedra.* 2006; (2): 44–47.
120. Sellman НН. Kariesrisikotest jetzt auch als DNS-Sonden-Test. *Dental Spiegel.* 2003; (1): 44–45.
121. Socransky SS, Smith C, Haffajee AD. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29: 260–268.
122. Takeuchi Y, Aramaki M, Nagasawa T, Umeda M, Oda S, Ishikawa I. Immunoglobulin G subclass antibody profiles in Porphyromonas gingivalis-associated aggressive and chronic periodontitis patients. *Oral Microbiol. Immunol.* 2006; 21: 314–8.

123. White D, Mayrand D. Association of oral Bacteroides with gingivitis and adult periodontitis. *J. Periodontal. Res.* 1981; 16: 259–265.
124. Е.А. Олейник, Б.В. Трифонов, Е.Г. Денисова. Использование молекулярно-генетических систем для диагностики воспалительных заболеваний пародонта. - научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013; 11 (154): 57–60.
125. Зорина ОА, Аймадинова НК, Басова АА, Ребрнков ДВ. Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска развития пародонтита. *Стоматология.* 2016; 95 (5): 12–18.
126. Янушевич ОО, Дмитриева ЛА, Ревазова ЗЭ, Гуревич КГ, Теблоева ЛМ, Почтаренко ВА, Грудянов АИ. Пародонтит. XXI век. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 480 с.
127. Goth L, Nagy T, Kosa Z, Fejes Z, Bhattoa HP, Paragh G. Effects of rs769217 and rs1001179 polymorphisms of catalase gene on blood catalase, carbohydrate and lipid biomarkers in diabetes mellitus. *Free Radic Res.* 2012; 46: 1249–57.
128. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2005; 39: 91–117.
129. Дмитриева ЛА, Романов АЕ, Царев ВН. Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. 96 с.
130. Царёв ВН, Николаева ЕН, Петрин АН, Ребриков ДВ, Рубанович АВ. Аллельный профиль цитокинов у мужчин с гингивитом и здоровым пародонтом. *Стоматолог.* 2011; (1): 56–61.
131. Holla LI, Fassman A, Augustin P, Halabala T, Znojil V, Vanek J. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Crech population. *Journal of Periodontology.* 2008; 79 (10): 1927–33.

132. Ponnaiyan D, Bhat KM, Bhat GS. Comparison of immuno-phenotypes of stem cells from human dental pulp and periodontal ligament. *International journal Immunopathology Pharmacology*. 2012; (3): 127–134.
133. Stringer S, Sharma P, Dutton M, Jesky M, Ng K, Kaur O, Chapple I et al. The natural history of, and risk factors for progressive Chronic Kidney Disease (CKD): the Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study; rationale and protocol. *BMC Nephrology*. 2013; p. 1495.
134. Малышев МЕ, Бельских ОА, Сорокина АА, Зубор ОИ. Информативность показателей цитокинового профиля сыворотки крови и слюнной жидкости у больных хроническими болезнями почек. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016; (1): 44–49.
135. Борзикова НС. Маркеры воспалительных процессов при болезнях пародонта. *Медицинский совет*. 2015; (2): 78–79.
136. Белоклицкая ГФ, Копчак ОВ. Новые механизмы патогенеза генерализованного пародонтита при кардиоваскулярной патологии. *Стоматология. Эстетика. Инновации*. 2017; (1): 22–31.
137. Давтян ЛЛ, Тарасенко ВО, Цецура НВ, Білоклицька ГФ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Плівка для лікування запальних захворювань пародонта. Патент України № 49945. 2010 трав. 11.
138. Александров ЕИ. Микрофлора и иммунологическая резистентность при кариесе зубов и заболеваниях пародонта на фоне сахарного диабета. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2014; 19 (1): 109–114.
139. Гумилёвский БЮ, Жидовинов АВ, Деревянченко СП. Взаимосвязь иммунного воспаления и клинических проявлений гальваноза полости рта. *Фундаментальные исследования*. 2014; (7-2): 278–281.
140. Шаймарданов ТН, Герасимова ЛП, Чемикосова ТС, Камиллов ФХ. Оценка уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хроническим пародонтитом в зависимости от минеральной плотности кости перед

дентальной имплантацией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (1): 65.

141. Самигуллина ЛИ, Таминдарова РР. Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (3): 488.

142. Александрова ЕВ, Синченко ДН, Макоед ОБ, Левич СВ. Биохимический состав и функции биологических жидкостей ротовой полости в норме и при различных патологических состояниях : учебно-методическое пособие по дисциплине «Биологическая химия» для студентов 2 курса специальности «Стоматология». Запорожье: ЗГМУ; 2017. 103 с.

143. Michael PM. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease. Continuing Education Course. 2013; 1: 1–18.

144. Biloklytska G, Gorgol K., Kyriachenko S. Evaluation of the prognostic significance of the cytokine profile (IL-1 β and IL-4) of oral fluid in the development of initial periodontitis in young people. *Stomatologia wspolczesna*. 2018; (5-6): 24–28.

145. Offenbacher S, Barros SP, Paquette DW, Winston JL, Biesbrock AR, Thomason RG, Gibb RD, et al. *J. Periodontol*. 2009; 80 (1): 1963–1982.

146. Collins A, Lonjou C, Morton NE. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1999; 96 (26): 15173–15177.

147. Почтаренко ВА, Янушевич ОО, Приор К. Генетический статус человека как фактор развития воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2005; 4: 8–11.

148. Schifreen RS, Storts DR, Buller AM. The challenge of using SNPs in the understanding and treatment of disease. *Biotechniques*. 2002. 14-6: 11–14.

149. Weiner MP, Hudson TJ. Introduction to SNPs: discovery of markers for disease. *Biotechniques*. 2002. 4-7: 3–4.

150. Wilkinson RJ, Patei P, Liewelyn M, Hirsch CS, Pasvol G, Snounou G, Davidson RN, et al. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin

- (IL) – 1 receptor antagonist and IL-1 beta on tuberculosis. *J. Exp. Med.* 1999; 189 (12): 1863–1874.
151. Hwang R, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, Yamaoka Y. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2002; 123 (6): 1793–1803.
152. Read RC, Camp NJ, Di Giovine FS, Borrow R, Kaczmarek EB, Chaudhary AG, Fox AJ, et al. An interleukin – 1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* 2000; 182 (5): 1557–1560.
153. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin – 6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* 1998; 102 (7): 1369–1376.
154. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect. Immun.* 2000; 68 (11): 6398–6401.
155. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (9): 1028–1032.
156. Kucukaycan M, Van Krugten M, Pennings HJ, Huizinga TW, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Tumor Necrosis Factor – alpha +489 G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2002; 3 (1): 29.
157. Hohler T, Kruger A, Gerken G, Schneider PM, Meyer KH, Rittner C. A tumor necrosis factor – alpha (TNF-alpha) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; 111 (3): 579–582.
158. Majetschak M, Flohe S, Obertacke U, Schroder J, Staunbach K, Nast-Kolb D, Schade FU, et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann. Surg.* 1999; 230 (2): 207–214.

159. Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, et al. The interleukin – 1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J. Clin. Periodont.* 1997; 24 (1): 72–77.
160. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, Di Giovine FS, Timms J, Duff GW, et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J. Periodontol.* 2000; 71 (2): 156–163.
161. Vardar-Sengul S, Arora S, Baylas H, Mercola D. Expression profile of human gingival fibroblasts induced by interleukin-1beta reveals central role of nuclear factor-kappa B in stabilizing human gingival fibroblasts during inflammation. *J. Periodontol.* 2009; 80 (5): 833–849.
162. Lang MP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J. Periodontal Res.* 2000; 35 (2): 102–107.
163. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G, Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J. Clin. Priodontol.* 2001; 28 (5): 389–396.
164. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2002; 29 (7): 587–591.
165. Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Jr. de Brito RB, De Souza AP, Line SR. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J. Clin. Periodont.* 2003; 30 (5): 438–442.
166. Dalrymple SA, Slattery R, Aud DM, Krishna M, Lucian LA, Murray R. Interleukin-6 is required for a protective immune response to systemic *Escherichia coli* infection. *Infect. Immun.* 1996; 64 (8): 3231–3235.
167. Nibali L, Tonetti MS, Ready DR, Parkar M, Brett PM, Donos N, D'Aiuto F. Interleukin-6 polymorphisms are associated with pathogenic bacteria in subjects with periodontitis. *J. Periodontol.* 2008; 79 (4): 677–683.

168. Pradeep AR, Hadge P, Chowdhry S, Patel S, Happy D. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *J. Oral Sci.* 2009; 51 (2): 261–266.
169. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.* 2006; 21 (4): 256–260.
170. Giedraitis V, He B, Huang W-X, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. *J. Neuroimmunol.* 2001; 112 (1–2): 146–152.
171. Khripko OP, Sennikova NS, Lopatnikova JA, Khripko II, Filipenko ML, Khrapov EA, Gelfgat EL, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-18 gene with production of IL-18 protein by mononuclear cells from healthy donors. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2008 Oct [cited 2019 Dec. 19]; 2008. Article ID 309721. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949051>
DOI: 10.1155/2008/309721
172. Мельничук ГМ. Рівень цитокінів у сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит. *Український медичний часопис.* 2005; (3): 47.
173. Сабирова АИ. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом. *Вестник Киргизско-Российского славянского университета.* 2016; 16 (7): 102–105.
174. Шмидт ДВ. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита [автореферат диссертация]. Пермь: Инст. экологии и генетики м-ов УрО РАН; 2009. 21 с.
175. Gilbert G, He X, Farmer P. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology.* 2000; 141: 3956–3964.
176. Rossomando E, Kennedy J, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch. Oral Biol.* 1990; 35 (6): 431–434.

177. Passoja A, Puijola I, Knuutila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 881–7.
178. Deo V, Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today.* 2010; 29 (9): 60–62.
179. Gilbert G, He X, Farmer P. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/ AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (4): 2695–2701.
180. Мащенко ИС. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонитом. *Современная стоматология.* 2004; (1): 73–75.
181. Доманова ЕТ. Биологические свойства десневой жидкости в патогенезе хронических генерализованных гингивита и пародонтита [автореферат диссертация]. Чита: Чит. гос. мед. акад.; 2015. 23 с.
182. Kobayashi T, Sugita N, Van der Pol WL, Nunokawa Y, Westerdaal NA, Yamamoto K, Van de Winkel JG, et al. The Fc gamma receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. *J. Periodontol.* 2000; 71 (9): 1425–1432.
183. Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, Van der Pol WL, Yasuda K, Kaneko S, Van de Winkel JG, et al. The Fc gamma receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *J. Periodontol.* 2001; 72 (10): 1324–1331.
184. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL. *J. Periodontology.* Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. 1999; 70 (9): 1032–1038.
185. Inagaki K, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. *J. of Periodontol.* 2003; 74 (2): 161–167.
186. de Brito Júnior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP. Polymorphisms in the Vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J. Periodontol.* 2004; 75 (8): 1090–1095.

187. Brett PM, Zygianni P, Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D'Aiuto F, Tonetti M. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J. of Dental Reseach.* 2005; 84 (12): 1149–53.
188. Park KS, Nam JH, Choi J. The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2006; 33 (8): 524–528.
189. Mariko N, Koichi M, Toru N, Ling Z, Keika H, Asako H, Katsunori M, et al. Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men. *Int. J. Med. Sci.* 2007; 4 (4): 216–222.
190. Gunes S, Sumer AP, Keles GC, Kara N, Koprulu H, Bagci H, Bek Y. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *J. Med. Res.* 2008; 127 (1): 58–64.
191. Li S, Yang MH, Zeng CA, Wu WL, Huang XF, Ji Y, Zeng JQ. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *J. of Periodontal Research.* 2008; 43 (3): 360–363.
192. Wang C, Zhao H, Xiao L, Xie C, Fan W, Sun S, Xie B, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and severe chronic periodontitis in a Chinese population. *J. Periodontol.* 2009; 80 (4): 603–608.
193. Tian Y, Xu L, Meng HX, Ren XY, Chen ZB, Zhang L, Liu KN. FBAT analysis of polymorphisms of vitamin D receptor (Taq I and Fok I) in aggressive periodontitis families. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2010; 42 (1): 28–32.
194. Mesa F, Gonzalez A, Souki N, Galindo-Moreno P, Olmo A, O'Valle F, Bravo M. Alveolar bone level is not associated with vitamin D receptor gene polymorphism and bone density in mandible. *Clin. Oral. Investig.* 2011; 16 (2): 371–7.
195. Ehmke B, Kress W, Karch H, Grimm T, Klaiber B, Flemmig TF. Interleukin-1 haplotype and periodontal disease progression following therapy. *J. Clin. Periodontol.* 1999; 26 (12): 810–813.

196. Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2001; 28 (5): 430–435.
197. König J, Ruhling A, Plagmann HC, Meisel P, Kocher T. Influence of interleukin (IL) – 1 composite genotype on clinical variables in non-smoking, well – maintained compliant patients with chronic periodontitis. *Swed. Dent. J.* 2005; 29 (1): 11–16.
198. Gonzales JR, Kobayashi T, Michel J, Mann M, Yoshie H, Meyle J. Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2004; 31 (5): 384–389.
199. Хараева ЗФ, Молова ЛБ. Интерлейкиновый профиль и концентрация нитрат-нитритов в сыворотке крови и пародонтальных карманах больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Иммунология инфекций.* 2017; 19: 137.
200. Hingorani AD, Jia H, Stevens PA. A common variant in exon 7 of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene. *Clin. Sci.* 1995; 88: 21.
201. Фіщук ЛЄ, Горовенко НГ. Поліморфні варіанти гена ендотеліальної NO-синтази у жінок, хворих на рак молочної залози. *Одеський медичний журнал.* 2013; 3 (137): 53–57.
202. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 17478–17488.
203. Белоклицкая ГФ, Копчак ОВ, Стаднюк ЛА, Давидович ОВ. Изменение содержания нитритов в сыворотке крови и ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом с сочетанной кардиоваскулярной патологией под влиянием комплексного лечения. *Вестник стоматологии.* 2017; (3): 16–22.
204. Байдик ОД, Титоренко МА, Сысолятин ПГ. Роль оксида азота (II) и его активных метаболитов в канцерогенезе слизистой оболочки полости рта. *Российский стоматологический журнал.* 2016; (3): 165–168.

205. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004; 109: 1359–1365.
206. Naber CK, Oldenburg O, Frey U. Relevance of the T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. *Circulation*. 2003; 106: 1042.
207. Жадько ДД, Зинчук ВВ. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азоту часть 1. Полиморфный вариант G894T (Glu298Asp, rs1799983). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 1: 5–12.
208. Wang M, Jiang X, Wu W, Zhang D. Association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene with the risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013; 1 (1): 144–150.
209. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005; 12(5): 62–72.
210. Di Nardo Di Maio F, Lohinai Z, D'Arcangelo C. Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp. *Journal of Dental Research*. 2004; 83 (4): 408.
211. Белоклицкая ГФ, Павленко ЭМ. Оценка возрастных особенностей системы оксида азоту в ротовой жидкости при генерализованном пародонтите у геронтологической группы больных и их коррекция. *Инновации в стоматологии*. 2015; (3): 33–35.
212. Барановский АЮ, Марченко НВ, Мительглик УА, Райхельсон КЛ. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема. *Практическая медицина*. 2014; 1 (14): 15–19.
213. Болотских АВ. Частота полиморфизма 308G/A гена TNF- α у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Украинский терапевтический журнал*. 2015; 2: 37–43.
214. Ольшницкая ОВ, Масычева ВИ, Кравченко ИВ, Нургожин ТС, Русак ЮЭ, Гуляев АЕ. Использование субстанции фактора некроза опухоли-альфа

с целью коррекции процессов заживления ран. Вестник новых медицинских технологий. 2014; 21(3): 180–184.

215. Plichta JK, Radek KA. Sugar - coating wound repair: a review of TNF - α and dermatan sulfate in wound healing and their potential application in burn wounds. *J Burn Care Res.* 2012; 33 (3): 299–310.

216. Iwamoto S, Kido M, Aoki N. TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through upregulation of hepatic CCL20 expression. *Clinical Immunology.* 2013; 146 (1): 15–25.

217. Li Y, Chunjang F, Xukai W. A meta analysis of the relation between TNF - α G308A gene polymorphism and heart disease. *Life Science J.* 2014; 11 (4): 204–206.

218. Зорина ОА, Аймадинова НК, Боринская ОА, Шевелев АБ. Исследование регуляции экспрессии ФНО- α и матриксных металлопротеиназ MMP8 и MMP9 в ткани пародонта в норме и при хроническом пародонтите. *Российский стоматологический журнал.* 2016; 20 (3): 125–130.

219. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res.* 2006; 98 (9): 1123–1133.

220. Ройтберг ГЕ, Дорош ЖВ, Аксенов ЕВ, Ушакова ТИ. Влияние полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на формирование синдрома инсулинорезистентности. *Клиницист.* 2013; 2: 14–17.

221. Sydorchuk LP, Ursuliak JV. The Lipid Profile among Patients with Myocardial Infarction Depending on Allelic State of the Genes ACE (I / D) and ENOS (T894G). *European Journal of Medicine.* 2014; 6 (4): 260–268.

222. Пушкарева АЭ, Хусаинова РИ, Валиев РР, Арутюнов ГП, Хуснутдинова ЭК. Роль полиморфных вариантов гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) в формировании различных типов ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинская генетика.* 2016; 6: 11–18.

223. Реброва ТЮ, Муслимова ЭФ, Панова НВ, Серебрякова ВН. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. Российский кардиологический журнал. 2014; 10 (114): 77–81.
224. Семак АН, Снытков ЕВ, Смирнова ЕГ, Мельнов СБ. Вклад полиморфных форм гена ACE в генез рака почки. В: Маскевич СА, Позняк СС, редакторы. Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века: материалы 17-й международной научной конференции; , 2017 мая 18–19; Минск: ИВЦ Минфина; 2017, с. 215–216.
225. En-Zhi J, Zhen-Xia X, Chang-Yan G. Renin-angiotensin-aldosterone polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions. Cell Physiology and Biochemistry. 2012; 29: 443–452.
226. Мовсесян А. Профилактика возрастзависимых заболеваний. Факторы, снижающие риск возникновения: рака, болезней Альцгеймера, Паркинсона, возрастных нарушений зрения, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной системы. Москва: Центрполиграф; 2018. 471 с.
227. Кускаева АВ, Никулина СЮ, Чернова АА, Аксютин НВ. Роль полиморфизма I/D гена ACE в развитии фибрилляции предсердий. Кардиология. 2018; 58 (2): 5–9.
228. Коробка ОВ. Вплив генів ренін-ангіотензинової системи на розвиток асфіксії та її перебіг у доношених новонароджених. Вістник проблем біології і медицини. 2016. 1 (126): 179–184.
229. Годована ОІ. Захворювання пародонту (гінгівіт, пародонтит, пародонтоз). Львів-Тернопіль: Джура; 2009. 200 с.
230. Артющкевич АС, Латышева СВ, Наумович СА, Трофимова ЕК. Заболевания периодонта. Москва: Медицинская литература; 2006. 328 с.
231. Данилевський МФ, Борисенко АВ, Політун АМ. Терапевтична стоматологія. Захворювання пародонта. Том 3. Київ: Медицина; 2008. 614 с.

232. Иванов ВС, Баранникова ИА, Балашов АН. Диагностика состояния пародонта с использованием стандартных показателей (индексов). Учеб. пособие. Москва, 1982. 21 с.
233. Орехова ЛЮ. Заболевания пародонта. Москва: Полимедиапресс; 2004. 432 с.
234. Белоусов НН, Булананов ВИ. Причины широкого распространения тяжелых форм воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. 2005; 3(36): 26–29.
235. Жижина НА, Прохончуков АА. Инициальная роль функциональных изменений сосудов пародонта в патогенезе пародонта. Стоматология. 1981; 4: 81–86.
236. Канкян АП, Леонтьев ВК. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении. Ереван; 1998. 360 с.
237. Курляндский ВЮ. Современные аспекты ортопедического лечения болезней пародонта. Совр-е проблемы заболеваний пародонта. Труды Всесоюзного съезда стоматологов. Москва; 1976. с. 51–61.
238. Morita I, Nakagaki H, Yoshii S, Tsuboi S, Hayashizaki J, Igo J, Mizuno K, et al. Gradients in periodontal status in Japanese employed males. J. Clin. Periodontol. 2007; 34: 952–956.
239. Mastaragelopulos N, Haraszthy VI, Zambon JJ. Erste Beweise einer intressanten Beziehung. Parodontitis und Gafasserkrankungen. 2002; 2: 34–37.
240. Захарченко МП. Проблемы мониторинга здоровья в профилактической медицине. Гигиена и санитария. 2004; (6): 8–10.
241. Пиццутелло Р, Куллинан Дж. Введение в медицинскую рентгенологию. Estman Kodak Company. 1993; с. 49-50.
242. Сивовол СИ. Клинические аспекты пародонтологии. Москва: «Триада - Х»; 2001. 168 с.
243. Копейкин ВН. Ошибки в ортопедической стоматологии. Москва: «Медицина»; 1986. 176 с.

244. Барер ГМ, Овчинникова ИА, Холодов СВ. Неоперативные методы лечения пародонтита. Клиническая стоматология. 2001; (2): 60–62.
245. Орлов ВА, Гиляревский СР. Экономическая оценка эффективности лечения. Здравоохранение Российской Федерации. 1997; (2): 13–16.
246. Gallin JJ, Goldstein IM, Synderman R. Inflammation: basic principles and clinical correlates. New York: Raven Press Ltd; 1988. 280 p.
247. Ghen M, Vernino A. Root Morphology-Clinical significance in Pathogenesis at Treatment of Periodontal Disease. J. Am dent Assoc. 1980; 101: 627–633.
248. Hujoel PP. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease?. J. Am Dent Assoc. 2002; 133: 31–36.
249. Гаврилов ЕИ, Щербаков АС. Ортопедическая стоматология. Москва: «Медицина»; 1984. 576 с.
250. Копейкин ВН. Ортопедическое лечение заболеваний пародонта. Москва: «Триада-Х»; 1998. 175 с.
251. Щербаков АС. Коррекция окклюзии методом пришлифовывания зубов на ранних стадиях заболеваний пародонта. Реабилитация жевательного аппарата. Сб. трудов Санкт-Петербургского ГМУ им. И.П. Павлова. Санкт-Петербург: СПб; 1998. с. 112–115.
252. Каламкаргов ХА. Рациональная методика избирательного пришлифовывания зубов в комплексном лечении заболеваний пародонта и парафункции жевательных мышц. Москва: «Медицина»; 1984. 176 с.
253. Raju S, Pussinen PJ, Sinisalo J, Mattila K, Doğan B, Ahlberg J, Valtonen V, et al. Clarithromycin reduces recurrent cardiovascular events in subjects without periodontitis. *Text. Atherosclerosis*. 2006; 188 (2): 412–419.
254. Вансванов МИ, Талимов КК, Ильясов АМ, Конкашов ЕА, Ильясова АМ. Компьютерно-томографическая диагностика патологии челюстно-лицевой области. Вестник КазНМУ. 2015; (1): 85–89.
255. Lange DE. Прогноз при лечении пародонта. Квинтэссенция. 1991; (5/6): 411–415.

256. Gahleitner A. Magnetic resonance tomography in dental radiology (dental MRI). *Radiologe*. 1999; 12 (39): 1044–1050.
257. Лозбенев СН. Воспалительные заболевания пародонта в условиях хронического психоэмоционального напряжения [автореферат диссертация]. Смоленск; 1998. 20 с.
258. Маев ИВ. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Клиническая медицина*. 2002; (11): 8–13.
259. Nakagawa RI, Guazeli-Amin VH, Hidalgo MM, Trevisan Júnior W, Itano EN. Anti-leukotoxin antibodies against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in serum and saliva samples from patients with localized juvenile periodontitis. *Pesq. Odontol. Brasil*. 2001; 15 (1): 5–11.
260. Armitage GC. Classifying periodontal diseases. A longstanding dilemma. *J. Periodontol*. 2000; 30: 9–23.
261. Балашов АК. Исследование десневой жидкости при заболеваниях пародонта (Обзор литературы). *МРЖ*. 1978; 6: 5–8.
262. Барер ГМ. Десневая жидкость — объективный критерий состояния тканей пародонта. *Стоматология*. 1987; (1): 28–30.
263. Иванов ВС. Заболевание пародонта. Москва: «Медицина»; 1989. 270 с.
264. Цепов ЛМ, Орехова ЛЮ. Иммунная терапия воспалительного заболевания пародонта: иллюзии или реальность? *Пародонтология*. 1999; 2 (12): 3–9.
265. Грудянов АИ, Безрукова ИВ. Быстро прогрессирующий пародонтит. Особенности клинического течения и лечения. *Стоматология*. 2000; (5): 24–27.
266. Тарасенко ЛМ. Особенности адаптации тканей пародонта к острому стрессу. Нарушение механизмов и их коррекция. 1989; 2: 638–639.
267. Воложин АИ, Широков ВЮ. Нарушение реологических свойств крови при хроническом генерализованном пародонтите в сочетании заболеваниями гастродуоденальной области. *Пат. физиол*. 2005; 4: 10–11.

268. Оксас НС. Оценка состояния микроциркуляции тканей пародонта у больных с воспалительными заболеваниями пародонта при использовании карбоната кальция. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007; 1(21): 114–116.
269. Пузин МН, Молчанова ГС, Дымочка МА. Клинико-патогенетические особенности изменения нервной системы при генерализованном пародонтите. Российский стомат. журнал. 2002; 1: 36–39.
270. Ушаков РВ, Царёв ВН. Микрофлора полости рта и её значение в развитии стоматологических заболеваний. Стоматология для всех. 1998; (3): 22–27.
271. Цепов ЛМ, Николаев АИ, Жажков ЕН. К вопросу об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. 2000; 2: 16.
272. Цепов ЛМ, Николаев АИ. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. Москва: «МЕДпрессинформ»; 2002. 192 с.
273. Лемецкая ТИ. Иммунологическая характеристика тканей пародонта и десен при заболеваниях пародонта. Стоматология. 1980; (4): 4–5.
274. Максимова ОП. Оклюзионное редактирование реставрированных зубов. Клиническая стоматология. 2002; 1: 22–24.
275. Максимова ОП, Рыбникова ЕП. Поверх барьеров в стоматологии. Клиническая стоматология. 2003; 3: 20–24.
276. Горбачева ИА, Кирсанов АИ, Орехова ЛЮ. Общесамотические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита. Стоматология. 2001; 1(80): 26–34.
277. Цепов ЛМ. Комплексный подход к диагностике и лечению хронического генерализованного пародонтита. Стоматология. 2001; 1: 35–37.
278. Курякина НВ, Кутепова ТФ. Заболевания пародонта. Москва: «Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА»; 2000. 162 с.
279. Белоусов НН. Основные принципы диагностики, лечения и прогнозирования течения тяжелых форм воспалительных заболеваний

- пародонта [автореферат диссертации]. Тверь: Твер. гос. мед. акад. фед агент. по здрав-ю и соц. разв; 2009. 34 с.
280. Белоклицкая ГФ. Современный взгляд на классификации болезней пародонта. *Соврем. стоматология*. 2007; (3): 59–64.
281. Закиров ТВ. К вопросу об этиологии рецессии десны. *Проблемы стоматологии*. 2005; 1: 9–13.
282. Кристалеv ПВ. Качественное открытие и фотоколориметрическое определение нитритов фенотиразином. *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов*. 1959. 102: 160–163.
283. Alison M, Marylyn R. Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene - gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Hum Genomics*. 2006; 2 (5): 318–328.
284. Савченко ВГ. Геном человека: этические вызовы и риски. *Наука и инновации*. 2010; 12 (94): 36–40.
285. Biloklytska G, Gorgol K. Evaluation of the prognostic significance of G894T polymorphism of eNOS gene, G308A of TNF- α gene and I/D of ACE gene in young people (18-25 years) in the onset of periodontal disease. *Stomatologia Współczesna*. 2018; (2): 8–17.
286. Білоклицька ГФ, Горголь КО, Кир'яченко СП. Спосіб прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років). Патент на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) А61В 5/00 від 25.04.2018, бюлетень №8.
287. Biloklytska G, Gorgol K. Evaluation of prognostic significance of nitrite and cytokine profile (TNF- α) content in young people (18-25 years) in the development of periodontal tissue diseases. *Stomatologia Wspolczesna*. 2019 (1): 36–42.
288. Димитрова АГ, Дикова ИГ, Мялковский КО. Динамика распространенности и особенности структуры заболеваемости пародонта у лиц молодого возраста. *Современная стоматология*. 2017; (4): 32–35.

289. Крючков ДЮ, Романенко ИГ, Джерелей АА. Лечение генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; (2): 116–125.
290. Байгозина ЕА, Куликов ИВ. Полиморфизм гена ФНО- α g (-308)→а и его роль в возникновении и исходе нозокомиальной пневмонии. Кубанский научный медицинский вестник. 2010; (8): 24–27.
291. Кубанова АП, Зотова ТЮ, Азова ММ, Аит АА. Влияние полиморфизма гена ACE на течение артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. Вестник новых медицинских технологий. 2016; 23 (4): 66–70.
292. Хохлов АЛ, Поздняков НО, Мирошников АЕ, Царева ИН, Могутова ИС, Комаров ДП. Полиморфизм генов eNOS и AGTR2 как фактор риска развития ишемической болезни сердца. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015; (9-10): 46–50.

Додатки

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Білоклицька ГФ, Горголь КО. Ведущие местные факторы риска в развитии воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. *Стоматология. Эстетика. Инновации.* 2017; (2): 203-214. *(Особистий внесок – зібрав матеріал, провів аналіз та узагальнення результатів і підготував статтю до друку).*
2. Белоклицкая ГФ, Горголь КО, Кирыченко СП. Оцінка прогностичної значимості поліморфізму G894T гену eNOS у осіб молодого віку (18-25 років) у виникненні захворювань тканин пародонта. *Вісник стоматології.* 2018; 1: 36-41. *(Особистий внесок – брав участь в плануванні досліджень, зборі матеріалу, провів аналіз та узагальнення результатів та підготував статтю до друку).*
3. Белоклицкая ГФ, Горголь КО, Кирыченко СП. Влияние полиморфизма G308A гена TNF- α у лиц молодого возраста (18-25 лет) на возникновение заболеваний тканей пародонта. *Вісник стоматології.* 2018; 2: 23-28. *(Особистий внесок – зібрав матеріал, провів аналіз та узагальнення результатів і підготував статтю до друку).*
4. Белоклицкая ГФ, Горголь КО, Кирыченко СП. Оценка прогностической значимости полиморфизма I/D гена ACE у лиц молодого возраста в возникновении заболеваний тканей пародонта. *Вісник морської медицини.* 2018; 1(79): 48-55. *(Особистий внесок – зібрав матеріал, провів аналіз та узагальнення результатів і підготував статтю до друку).*
5. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol, Svitlana Kiryachenko. Evaluation of the prognostic significance of G894T polymorphism of eNOS gene, G308A of TNF- α gene and I/D of ACE gene in young people (18-25 years) in the onset of periodontal disease. *Stomatologia Wspolczesna.* 2018; (2): 8-17. *(Особистий внесок – брав участь в плануванні досліджень, зборі матеріалу, провів аналіз та узагальнення результатів та підготував статтю до друку).*

6. Білоклицька ГФ, Горголь КО, Кир'яченко СП. Спосіб прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років). Патент на корисну модель. Реєстраційний номер G01N 33/48 (2006.01) А61В 5/00 від 25.04.2018, бюлетень №8. *(Особистий внесок – зібрав матеріал, провів аналіз та узагальнення результатів і підготував статтю до друку).*
7. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol, Svitlana Kiryachenko. Evaluation of the prognostic significance of the salivary cytokine profile (IL-1 β and IL-4) of oral fluid in the development of initial periodontitis in young people. *Stomatologia Wspolczesna*. 2018; (5-6): 24-29. *(Особистий внесок – брав участь в плануванні досліджень, зборі матеріалу, провів аналіз та узагальнення результатів та підготував статтю до друку).*
8. Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol. Evaluation of prognostic significance of nitrite and cytokine profile (TNF- α) content in young people (18-25 years) in the development of periodontal tissue diseases. *Stomatologia Wspolczesna*. 2019; (1): 36-42. *(Особистий внесок – брав участь в плануванні досліджень, зборі матеріалу, провів аналіз та узагальнення результатів та підготував статтю до друку).*
9. Горголь КО. Структура заболеваемости и влияние локальных факторов риска на развитие заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019; (33): 164-172.
10. G. Biloklytska, K. Gorgol, S. Kyriachenko. Genetic variants of ACE (I/D), TNF- α (308G/A), eNOS (894G/T) as risk indicators of periodontal diseases in young people (18–25 years). *Збірник постерних доповідей міжнародного науково-практичного конгресу «EuroPerio-9»*.- Amsterdam, Netherlands. European Federation of Periodontology -. 2018. PR179. *(Особистий внесок – зібрав матеріал, провів аналіз та узагальнення результатів і підготував до друку).*

11. Oksana Kopchak, Galyna Biloklytska, Kostiantyn Gorgol. Role of Changes in Cytokine Profile in Pathogenesis of Periodontitis. Збірник постерних доповідей міжнародного науково-практичного конгресу «107th FDI World Dental Congress».- San Francisco, California, U.S.A. International Dental Journal.- V. 69, Supplement 1.- 2019.- FC022. *(Особистий внесок – провів аналіз та узагальнення результатів і підготував до друку).*
12. Белоклицкая ГФ, Горголь КО. Диагностическая значимость генетических маркеров в развитии заболеваний тканей пародонта у лиц молодого возраста (18-25 лет). Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020; 5-7. *(Особистий внесок – брав участь в плануванні досліджень, зборі матеріалу, провів аналіз та узагальнення результатів та підготував до друку).*
13. Белоклицкая ГФ, Горголь КО. Новый протокол диспансеризации лиц молодого возраста (18–25 лет) с заболеваниями тканей пародонта, основанный на молекулярно-генетическом профиле. Сучасна стоматологія. 2020; (1): 52-57. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-. *(Особистий внесок – зібрав матеріал, провів аналіз та узагальнення результатів і підготував статтю до друку).*

Додаток 2

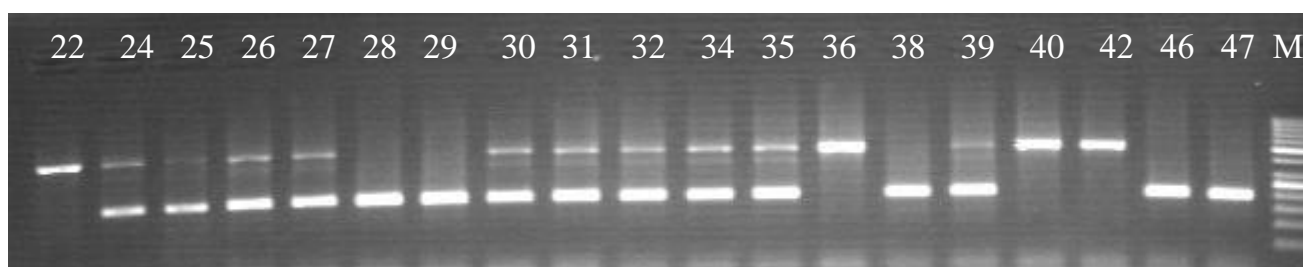
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та були обговорені на міжнародних і вітчизняних конгресах і конференціях: Симпозіум молодих вчених та лікарів-стоматологів «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань: від наукових розробок до практичного впровадження в клінічну практику» (Київ, Україна, 18-19 жовтня, 2018), Міжнародний стоматологічний конгрес «Унікальне поєднання сучасних наукових досягнень і практики в стоматології» (Київ, Україна, 25-27 квітня, 2018), Congress «EuroPerio 9» (Amsterdam, The Netherlands, 20–23 June, 2018), Стоматологічний симпозіум (Київ, Україна, 25 квітня, 2019),

Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «YOUNG SCIENCE 2.0» (Київ, Україна, 19 лютого, 2020), XIII Конгрес з міжнародною участю «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА» (Київ, Україна, 21-22 травня, 2020).

Додаток 3

ЕЛЕКТРОФОРЕГРАМА ФРАГМЕНТІВ ГЕНУ АСЕ У 2% АГАРОЗНОМУ ГЕЛІ

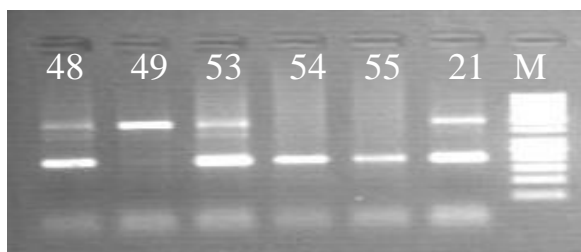


Генотип I/I – зразки 22, 36, 40, 42;

Генотип I/D – зразки 24, 25, 26, 27, 30-35, 39;

Генотип D/D – зразки 28, 29, 38, 46, 47

М – маркер молекулярної ваги

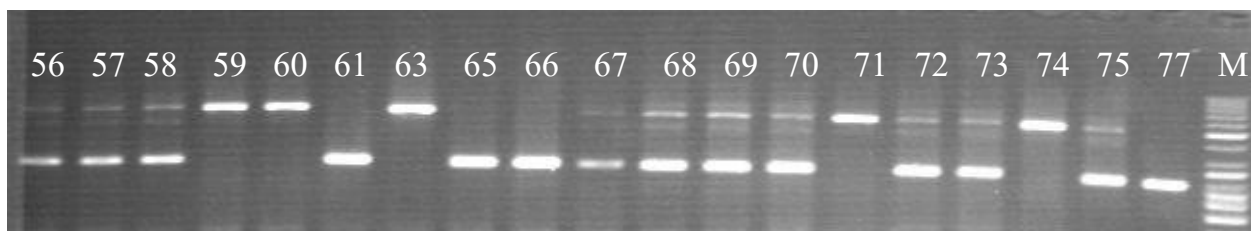


Генотип I/I – зразки 49;

Генотип I/D – зразки 48, 53, 21;

Генотип D/D – зразки 54, 55

М – маркер молекулярної ваги

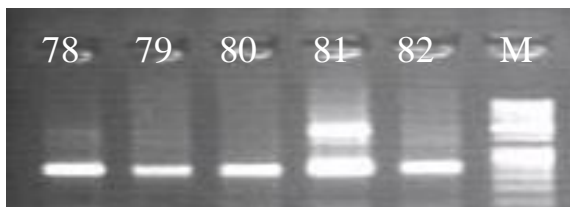


Генотип I/I – зразки 59, 60, 63, 71, 74;

Генотип I/D – зразки 56, 57, 58, 67,68, 69, 70, 72, 73, 75;

Генотип D/D – зразки 61, 65, 66, 77

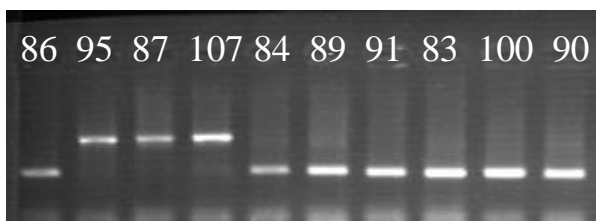
М – маркер молекулярної ваги



Генотип I/D – зразки 81;

Генотип D/D – зразки 78, 79, 80, 82

М – маркер молекулярної ваги



Генотип I/I – зразки 95, 87, 107;

Генотип D/D – зразки 86, 84, 89, 91, 83,100, 90

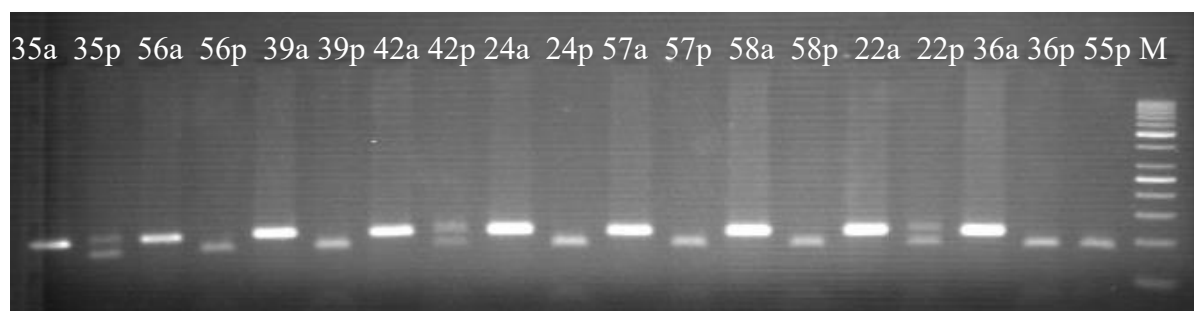
I/I – 190 п.н.

I/D – 490, 190 п.н.

D/D – 490 п.н.

Додаток 4

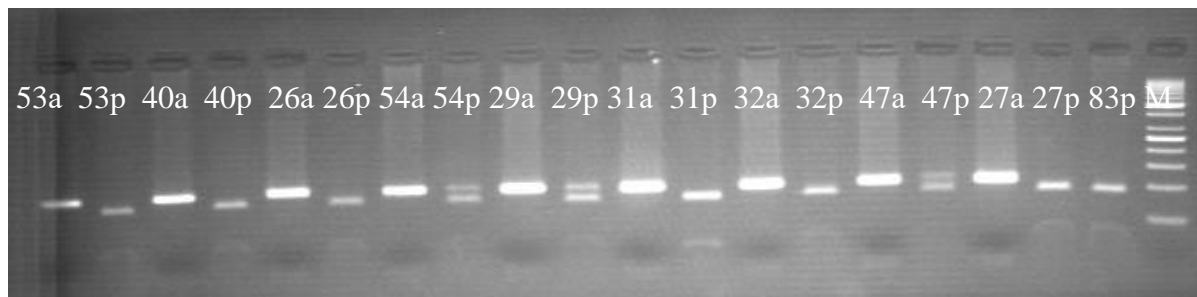
ЕЛЕКТРОФОРЕГРАМА РОЗПОДІЛУ АМПЛІФІКОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ ГЕНУ *TNF- α* В 3% АГАРОЗНОМУ ГЕЛІ



Генотип G/G – зразки 56, 39, 24, 57, 58, 36, 55;

Генотип G/A – зразки 35, 42, 22;

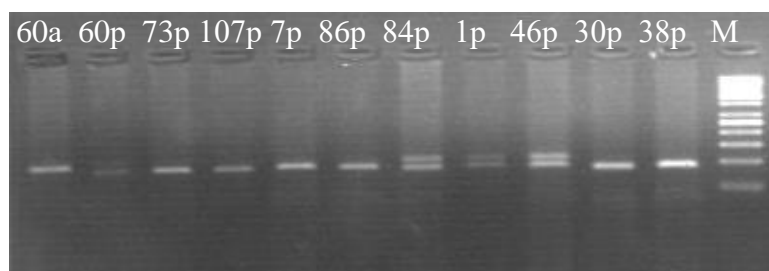
М – маркер молекулярної ваги



Генотип G/G – зразки 53, 40, 26, 31, 32, 27, 83;

Генотип G/A – зразки 54, 29, 47;

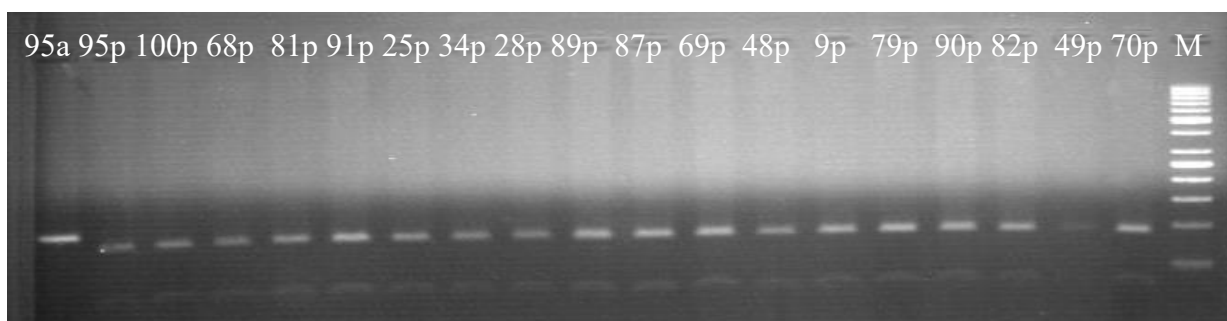
М – маркер молекулярної ваги



Генотип G/G – зразки 60, 84, 1, 46;

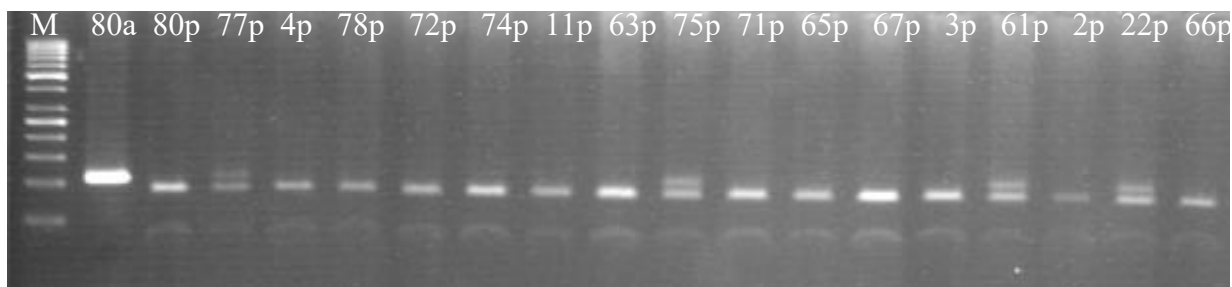
Генотип G/A – зразки 73, 107, 7, 86, 30, 38;

М – маркер молекулярної ваги



Генотип G/G – зразки 95, 100, 68, 81, 91, 25, 34, 28, 89, 87, 69, 48, 9, 79, 90, 82, 49, 70;

М – маркер молекулярної ваги



Генотип G/G – зразки 80, 4, 78, 72, 74, 11, 63, 71, 65, 67, 3, 2, 66;

Генотип G/A – зразки 77, 75, 61, 22;

M – маркер молекулярної ваги

«a» – ампліфікаційні зразки

«p» - відповідні рестрикційні фрагменти

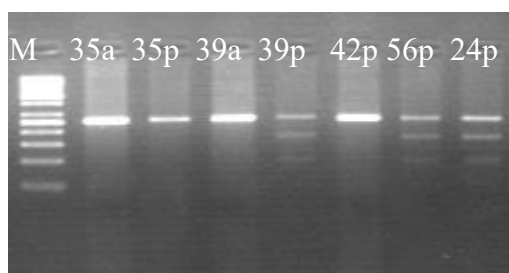
G/G – 87, 20 п.н.

G/A – 107, 87, 20 п.н.

A/A – 107 п.н.

Додаток 5

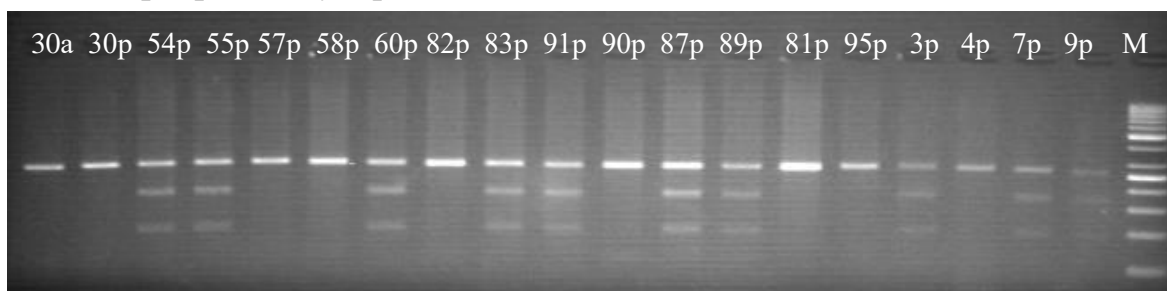
ЕЛЕКТРОФОРЕГРАМА РОЗПОДІЛУ АМПЛІФІКОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ ГЕНУ *ENOS* В 3% АГАРОЗНОМУ ГЕЛІ



Генотип G/G – зразки 35;

Генотип G/T – зразки 39, 56, 24;

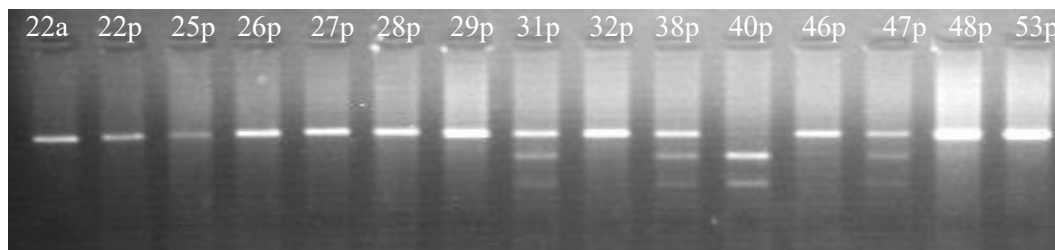
M – маркер молекулярної ваги



Генотип G/G – зразки 30, 57, 58, 82, 90, 81, 95, 4;

Генотип G/T – зразки 54, 55, 60, 83, 91, 87, 89, 3, 7, 9;

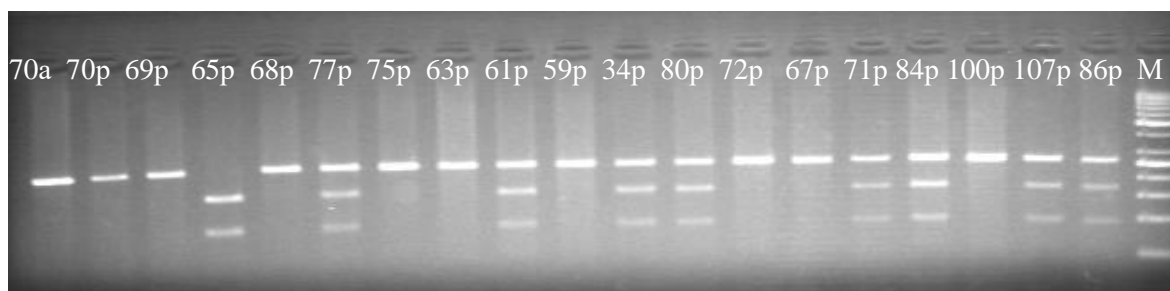
М – маркер молекулярної ваги



Генотип G/G – зразки 22, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 46, 48, 53;

Генотип G/T – зразки 31, 38, 47;

Генотип T/T – зразок 40

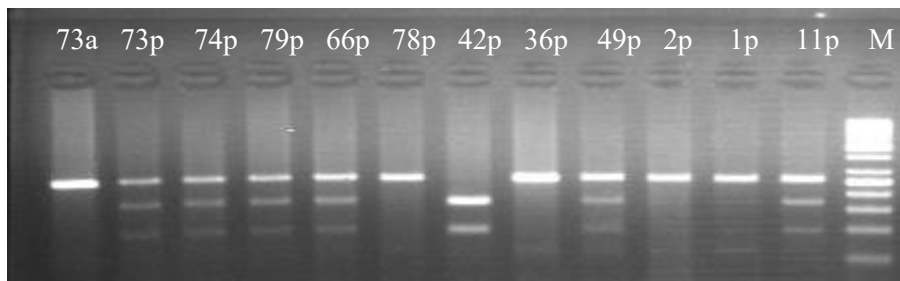


Генотип G/G – зразки 70, 69, 68, 75, 63, 59, 72, 67, 100;

Генотип G/T – зразки 77, 61, 34, 80, 71, 84, 107, 86;

Генотип T/T – зразок 65

М – маркер молекулярної ваги



Генотип G/G – зразки 78, 36, 2, 1;

Генотип G/T – зразки 73, 74, 79, 49, 11;

Генотип T/T – зразок 42

М – маркер молекулярної ваги

«*a*» – ампліфікаційні зразки

«*p*» - відповідні рестрикційні фрагменти

GG – 248 п.н.

GT – 2478, 158, 90 п.н.

TT – 158, 90 п.н.