

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БАЛІЦЬКА ОКСАНА ЮРІЇВНА

УДК:612.015.1/-017.1-02:616.314.18-002.4-06:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ОКСИДАЦІЙНИХ ТА ІМУНО-
ЦИТОКІНОВИХ ПОРУШЕНЬ В РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ ПРИ
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

221 – стоматологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

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

_____ Баліцька О.Ю.

Науковий керівник: Бондаренко Юрій Іванович, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Балицька О.Ю. Патогенетична роль оксидативних та імунно-цитокінових порушень в розвитку пародонтиту при цукровому діабеті – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 Стоматологія (22 Охорона здоров'я) – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає в обґрунтуванні тактики лікування хворих на генералізований пародонтит та цукровий діабет 2 типу на основі патогенетичних змін оксидативних, клітинних і гуморальних ланок адаптивного імунітету та імунітокінових порушень з урахуванням кореляційних зв'язків між ними.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу спостерігалась висока поширеність генералізованого пародонтита, котра була вища, ніж в осіб порівняльної групи в 1,5 раза ($(83,92 \pm 3,22) \%$ проти $(56,25 \pm 5,53) \%$, відповідно, $p < 0,01$). У структурі хронічного генералізованого пародонтиту переважали розвинуті форми (ГП II – III), частота яких перевищувала у 5,1 раза аналогічні дані у групі порівняння, $p < 0,01$. Клінічні симптоми перебігу хронічного генералізованого пародонтиту свідчили про прогресуючий характер захворювання, який діагностували у 63,21 % обстежених проти 39,37 % осіб порівняльної групи. Більш тяжкий перебіг хронічного генералізованого пародонтиту підтверджувався більш високими оцінками пародонтологічних і гігієнічних

індексів, котрі були вище стосовно даних у порівняльній групі: за індексами РМА – в 1,3 раза, ПІ – в 1,2 раза, Ікр ясен – в 1,13 раза, ОНІ – S – в 1,15 раза, $p < 0,01$.

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом встановлена підвищена активність процесів вільнорадикального окиснення, яка характеризувалася зростанням вмісту АФО та концентрації дієнових і трієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів на фоні напруження антиоксидантних резервів.

У протіканні захворювань пародонта у хворих із цукровим діабетом 2 типу важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення на фоні порушення функціонування системи антиоксидантного захисту організму. При цьому генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу супроводжується пригніченням функціональних можливостей антиоксидантного захисту з одночасно максимальним зростанням білкової і ліпідної пероксидації.

Встановлено статистично значиме зменшення рівня CD3+ клітин у крові, як узагальнюючого показника Т-клітинної ланки адаптивного імунітету, і CD4+, як головного регулятора імунної відповіді у всіх групах обстеження по відношенню до аналогічних показників контрольної групи. Найнижчі рівні CD3+ і CD4+ виявлено у 4-й групі, де CD3+ і CD4+ зменшувалися, відповідно, у 2,3 і 1,4 раза порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

Розвиток клітинноопосередкової імуносупресії у пацієнтів із генералізованим пародонтитом в поєднанні з ЦД 2 типу підтверджується зниженням імунорегулятивного індексу (CD4+/CD8+) у крові хворих 2-ї обстежуваної групи на 15,0 % і 4-ї групи – на 13,4 %, стосовно контролю ($p < 0,05$).

Генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу проявляється дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і

підвищенням з фенотипом CD22+, який не є винятково місцевою реакцією, а супроводжується різноспрямованими змінами в ланках системного імунітету. При генералізованому пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу суттєвих змін зазнає гуморальна ланка адаптивної імунної системи, про що свідчить підвищення у сироватці крові концентрації імуноглобулінів класів A, M, G і циркулюючих імунних комплексів.

Встановлено переважання цитокинемії у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на фоні цукрового діабету 2 типу (концентрація TNF α вища у 2,98 рази, IL-1 β – у 2,46 рази й IL-6 – у 2,86 рази, стосовно контролю).

Результати проведених досліджень вказують на однотипні зміни рівнів протизапальних інтерлейкінів у досліджуваних групах, зокрема, відсутність змін при захворюваннях пародонта та статистично значиме зниження концентрації IL-4 й IL-10 у хворих із цукровим діабетом 2 типу та поєднанням двох досліджуваних патологій.

У процесі розвитку і перебігу у хворих цукрового діабету 2 типу відбувається зміщення цитокинового балансу в бік прозапальних медіаторів та при ГП на фоні ЦД 2 типу – із максимальним переважанням прозапальних медіаторів над протизапальними, порівняно з іншими групами обстеження.

У процесі розвитку у хворих генералізованого пародонтиту, поєданого з цукровим діабетом 2 типу підвищується інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення у ротовій рідині із зростанням концентрації ТБК-активних продуктів та окисномодифікованих білків більш значно відносно системних проявів у кровотоці. При генералізованому пародонтиті на фоні цукрового діабету 2 типу активність СОД вища відносно контролю, проте нижча (на 29,1 %) даних у хворих на генералізований пародонтит. Активність каталази у хворих на генералізований пародонтит та при його поєднанні з цукровим діабетом 2 типу нижча (на 63,6 %) стосовно контролю ($p < 0,001$).

Найбільш значні зміни гуморального адаптивного імунітету як в сироватці крові, так і в ротовій рідині виникають у хворих при поєднанні ГП та ЦД 2 типу. При цьому рівень sIgA у ротовій рідині нижчий від хворих з ЦД 2 типу (на 490,0 %) і ГП (на 50,0 %), а значення Ig G вищі від хворих з ЦД 2 типу (на 105,7 %) і ГП (на 46,2 %). Отримані дані свідчать про те, що локальні зміни імунного захисту у ротовій рідині мають виражений характер, а поєднання ГП та ЦД 2 типу зумовлює найбільш значні зміни.

Аналіз змін про- і протизапальних цитокінів у ротовій рідині груп обстеження свідчить про порушення імунорегуляторних механізмів у тканинах ротової порожнини. Серед цитокінів в різних біологічних рідинах найвищий рівень становить IL-1 β та найнижчий IL-4 у ротовій рідині пацієнтів з поєднаним ЦД 2 типу та ГП, а у сироватці крові різниця становить відповідно 166,8 % і 24,7 %.

У хворих на генералізований пародонтит на тлі ЦД 2 типу встановлені сильні позитивні кореляційні зв'язки між значеннями РМА та вмістом sIgA ($r=0,76$), індексом кровоточивості ясен та рівнем IL-1 β ($r=0,81$), $p<0,01$, $p_1<0,05$, у ротовій рідині. Сильними позитивними кореляційними зв'язками характеризувалось співвідношення IL-1 β та sIgA ($r=0,89$) та IL-10 і sIgA ($r=0,82$), p , $p_1<0,01$. При цьому у хворих на ГП на тлі ЦД 2 типу простежувався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між пародонтальними індексами та решти вивчених біохімічних та імунологічних показників. Виявлений кореляційний зв'язок дозволяє в подальшому диференційовано підходити до лікування ГП у хворих з ЦД 2 типу.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного дослідження патогенетичних закономірностей розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу уперше доведено ініціюючу і провідну роль процесів вільнорадикального окиснення та порушення системи антиоксидантного захисту організму в їх взаємообтяжливому перебігу. При цьому генералізований пародонтит на

фоні цукрового діабету 2 типу супроводжується напруженням антиоксидантних резервів з одночасно максимальним зростанням протеїнової і ліпідної пероксидації як у сироватці крові, так і в ротовій рідині, що стверджується вірогідними взаємозв'язками між пародонтологічними показниками і показниками оксидативного стресу.

Доповнено дані щодо особливостей клітинного і гуморального адаптивного імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу, які характеризуються дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD16+, що підтверджується зниженням імунорегулятивного індексу (CD4+/CD8+) у крові хворих стосовно контролю ($p < 0,05$).

Підтверджено та доповнено, що розвиток патологічних змін у ротовій рідині як фактора природного імунітету у хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу, залежить переважно від інтенсивності перебігу генералізованого пародонтиту.

Уточнено та доповнено позитивні кореляційні зв'язки середньої сили у хворих порівняльної групи з ГП: між вмістом IL1 β та sIgA ($r=0,46$), Ig G ($r=0,32$), ТБК-АП ($r=0,36$), $p < 0,05$ та між рівнем IL10 та sIgA ($r=0,48$), Ig G ($r=0,34$), ТБК-АП ($r=0,39$), $p < 0,05$, у ротовій рідині.

Виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL1 β та sIgA ($r=0,89$) та IL10 та sIgA ($r=0,82$), $p, p_1 < 0,01$, у ротовій рідині обстежених основної групи (ЦД 2 типу + ГП). У даної групи хворих визначали позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між значеннями IL1 β та Ig G ($r=0,43$), $p < 0,01$, $p_1 < 0,05$, ТБК-АП ($r=0,37$), $p < 0,05$, $p_1 > 0,05$ і даних IL10 та Ig G ($r=0,45$), $p, p_1 < 0,05$, ТБК-АП ($r=0,40$), $p < 0,05$, $p_1 > 0,05$.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо особливостей вільнорадикального окиснення, антиоксидантного захисту, клітинної й гуморальної ланок адаптивного імунітету, цитокіногенезу та їх

співставимість в крові і ротовій рідині розширюють наукові знання щодо механізмів коморбідного перебігу генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу.

Основні положення дисертаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні терапевтичної стоматології, патологічної фізіології, ендокринології студентам медичних закладів вищої освіти, а також у роботі науково-дослідних лабораторій за даною проблематикою.

Ключові слова: генералізований пародонтит, цукровий діабет 2 типу, ротова рідина, імунологічний стан.

ANNOTATION

Balitska O.Yu. Pathogenetic role of oxidative and immuno-cytokine disorders in the development of periodontitis in diabetes. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Ph.D. thesis, specialty 221 «Dentistry» (22 «Health Care»). Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, 2021.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 2021.

The thesis provides theoretical generalization and new solution to the current scientific problem, which is to clarify the role of oxidative, cellular and humoral links of adaptive immunity and immunocytokine disorders in the mechanisms of development and course of generalized periodontitis in patients with type 2 diabetes.

As a result of the conducted researches it was established that in patients with chronic generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes mellitus there was a high prevalence of generalized periodontitis, which was 1,5 times higher than in the comparative group ($(83,92 \pm 3,22) \%$ vs. $(56,25 \pm 5,53) \%$, respectively, $p < 0,01$). The structure of chronic generalized periodontitis was

dominating by developed forms (GP II - III), the frequency of which exceeded 5,1 times similar data in the comparison group, $p < 0,01$. Clinical symptoms of chronic generalized periodontitis indicated a progressive nature of the disease, which was diagnosed in 63,21 % of subjects compared to 39,37 % of people in the comparison group. The more severe course of chronic generalized periodontitis was confirmed by higher scores of periodontal and hygienic indices, which were higher than the data in the comparison group: by PMA indices – 1,3 times, PI – 1,2 times, index of bleeding gums – 1,13 times, OHI - S – 1,15 times, $p < 0,01$.

In patients with generalized periodontitis, increased activity of free radical oxidation processes was found, which was characterized by an increase in the content of AFO and the concentration of diene and triene conjugates and TBA-active products against the background of antioxidant reserves.

In the course of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus, an important role is played by the processes of free radical oxidation against the background of dysfunction of the antioxidant defense system of the body. In this case, generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes mellitus is accompanied by suppression of the functionality of antioxidant protection with the maximum increase in protein and lipid peroxidation.

There was a statistically significant decrease in the level of CD3 + cells in the blood as a generalized indicator of T-cell adaptive immunity, and CD4 + as the main regulator of the immune response in all experimental groups relative to similar indicators of the control group. The lowest levels of CD3 + and CD4 + were found in the 4th experimental group, where CD3 + and CD4 + decreased by 2.3 and 1.4 times, respectively, compared with the control group ($p < 0.001$).

The development of cell-mediated immunosuppression in patients with generalized periodontitis in combination with type 2 diabetes is confirmed by a decrease in the immunoregulatory index (CD4 + / CD8 +) in the blood of patients

of the 2nd experimental group by 15.0 % and 4th group - by 13.4 %, for control ($p < 0.05$).

Generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes mellitus is manifested by an imbalance of subpopulations of T and B lymphocytes with a decrease in the main populations of lymphocytes with phenotype - CD3 +, CD4 +, CD8 + and increase with CD22 + phenotype, which is not exclusively local reaction, but accompanied by divergent. In generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes, the humoral link of the adaptive immune system undergoes significant changes, as evidenced by the increase in serum concentrations of immunoglobulins of classes A, M, G and circulating immune complexes.

The predominance of cytokinemia in patients with generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes mellitus (TNF α concentration is 2.98 times higher, IL-1 β - 2.46 times and IL-6 - 2.86 times, relative to control).

The results of the studies indicate similar changes in the levels of anti-inflammatory interleukins in the study groups, in particular, no changes in periodontal disease and a statistically significant decrease in IL-4 and IL-10 in patients with type 2 diabetes and a combination of the two pathologies.

In the process of development and course in patients with type 2 diabetes there is a shift of cytokine balance towards proinflammatory mediators and in GP on the background of type 2 diabetes - with the maximum predominance of proinflammatory mediators over anti-inflammatory, compared with other research groups.

During the development of generalized periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus, the intensity of free radical oxidation processes in the oral fluid increases with increasing concentration of TBA-active products and oxidatively modified proteins more significantly relative to systemic manifestations in the bloodstream.

In generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes mellitus, the activity of antioxidant protection system is higher relative to control, but lower (by 29.1 %) data in patients with generalized periodontitis. Catalase activity in patients with generalized periodontitis and in its combination with type 2 diabetes is lower (by 63.6 %) relative to control ($p < 0.001$).

The most significant changes in humoral adaptive immunity in both serum and oral fluid occur in patients with a combination of GP and type 2 diabetes. The level of sIgA in the oral fluid is lower than in patients with diabetes mellitus (by 490.0 %) and GP (by 50.0 %), and the values of Ig G are higher than in patients with diabetes mellitus 2 (by 105.7 %) and GP 46.2 %). The data obtained indicate that local changes in immune protection in the oral fluid are pronounced, and the combination of GP and type 2 diabetes causes the most significant changes.

Analysis of changes in pro- and anti-inflammatory cytokines in the oral fluid of the experimental groups indicates a violation of immunoregulatory mechanisms in the tissues of the oral cavity. Among cytokines in different biological fluids, the highest level is IL-1 β and the lowest IL-4 in the oral fluid of patients with combined type 2 diabetes and GP, and in serum the difference is 166.8 % and 24.7 %, respectively.

In patients with generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes, strong positive correlations were found between PMA values and sIgA content ($r = 0.76$), gum bleeding index and IL-1 β level ($r = 0.81$), $p < 0.01$, $p < 0.05$, in oral fluid. The ratio of IL-1 β and sIgA ($r = 0.89$) and IL-10 and sIgA ($r = 0.82$), $p < 0.01$ was characterized by strong positive correlations. At the same time, a positive correlation of medium strength between periodontal indices and other studied biochemical and immunological parameters was observed in patients with GP on the background of type 2 diabetes. The identified correlation allows further differentiated approach to the treatment of GP in patients with type 2 diabetes.

The scientific novelty of the research results. Based on a comprehensive study of pathogenetic patterns of development and course of generalized periodontitis in patients with type 2 diabetes for the first time proved the initiating and leading role of free radical oxidation and disruption of the body's antioxidant defense system in their mutually burdensome course. In this case, chronic periodontitis on the background of type 2 diabetes mellitus is accompanied by tension of antioxidant reserves with the maximum increase in protein and lipid peroxidation in both serum and oral fluid, which is confirmed by the probable relationship between periodontal indicators and indicators of periodontitis.

It was supplemented data on the features of cellular and humoral adaptive immunity in patients with generalized periodontitis on the background of type 2 diabetes mellitus, which are characterized by an imbalance of subpopulations of T and B lymphocytes with a decrease in the main populations of lymphocytes with phenotype - CD3 +, CD4 +, CD8 + and increased with confirmed by a decrease in the immunoregulatory index (CD4 + / CD8 +) in the blood of patients relative to control ($p < 0,05$).

Updated and supplemented the probable interactions between periodontal changes and local humoral immunity (negative links between PMA-sIgA and IR-sIgA, as well as direct links between PMA-IgG and IR-IgG) in generalized periodontitis on the background of diabetes mellitus 2 type under the condition of significant changes in the humoral part of the adaptive immune system in both blood and oral fluid.

It was confirmed and supplemented that the development of pathological changes in the oral fluid as a factor of natural immunity in patients with generalized periodontitis combined with type 2 diabetes depends mainly on the intensity of generalized periodontitis.

Positive correlations of average strength in patients of the comparative group with GP were clarified and supplemented: between the content of IL1 β and sIgA

($r = 0.46$), Ig G ($r = 0.32$), TBA-AP ($r = 0.36$), $p < 0.05$ and between the level of IL10 and sIgA ($r = 0.48$), Ig G ($r = 0.34$), TBA-AP ($r = 0.39$), $p < 0.05$, in oral fluid.

A strong positive correlation was found between the level of IL1 β and sIgA ($r = 0.89$) and IL10 and sIgA ($r = 0.82$), $p, p_1 < 0.01$, in the oral fluid of the examined main group (type 2 diabetes + GP). In this group of patients were determined positive correlations of medium strength between the values of IL1 β and Ig G ($r = 0.43$), $p < 0.01$, $p_1 < 0.05$, TBA-AP ($r = 0.37$), $p < 0.05$, $p_1 > 0.05$ and IL10 and Ig G data ($r = 0.45$), $p, p_1 < 0.05$, TBA-AP ($r = 0.40$), $p < 0.05$, $p_1 > 0.05$.

The practical significance of the attained results. The obtained data on the features of free radical oxidation, antioxidant protection, cellular and humoral parts of adaptive immunity, cytokinogenesis and their comparability in blood and oral fluid expand scientific knowledge on the mechanisms of comorbid generalized periodontitis and type 2 diabetes.

The main provisions of the Ph.D. thesis can be used in the educational process in the teaching of therapeutic dentistry, pathological physiology, endocrinology to students of medical institutions of higher education, as well as in the work of research laboratories on this issue.

Keywords: generalized periodontitis, type 2 diabetes mellitus, oral fluid, immunological condition.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ. Роль імуноцитокінових порушень у патогенезі пародонтиту асоційованого з цукровим діабетом (огляд літератури). Polish Science Journal. 2018;(3):43-51. *(Здобувачкою проаналізовано літературу, проведено клініко-лабораторне дослідження захворювань, усі обстеження, статистичний аналіз і обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).*

2. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Активність процесів пероксидації ліпідів у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. Вісник наукових досліджень. 2018;(3):98-101. *(Здобувачкою проаналізовано літературу, проведено клініко-лабораторне дослідження захворювань, усі обстеження, статистичний аналіз і обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).*

3. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Роль активної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу. Клінічна стоматологія. 2018;(3):5-11. *(Здобувачкою проаналізовано літературу, проведено клініко-лабораторне дослідження захворювань, усі обстеження, статистичний аналіз і обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).*

4. Баліцька ОЮ. Особливості змін рівня протизапальних інтерлейкінів у крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(149):331-4.

5. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Активність гуморальної ланки адаптивної імунної системи у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. Клінічна стоматологія. 2019;(3):62-7. *(Здобувачкою проаналізовано літературу, проведено клініко-лабораторне дослідження захворювань, усі обстеження, статистичний аналіз і обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).*

6. Балицкая ОЮ, Бондаренко ЮИ, Антонишин ИВ, Габор ГГ. Ассоциация между провоспалительными цитокинами и хроническим генерализованным пародонтитом у больных сахарным диабетом 2 типа. Azerbaijan medical journal. 2019;(4):19-24. *(Здобувачкою проаналізовано літературу, проведено клініко-лабораторне дослідження захворювань, усі*

обстеження, статистичний аналіз і обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).

7. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. Клінічна стоматологія. 2020;(4):73-9. *(Здобувачкою проаналізовано літературу, проведено клініко-лабораторне дослідження захворювань, усі обстеження, статистичний аналіз і обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Баліцька ОЮ. Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали XI наук.-практ. конф. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2018 жовт. 04-05; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2018, с. 4.

9. Баліцька ОЮ. Роль оксидативного стресу у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом і цукровим діабетом 2 типу. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: Матеріали VII пленуму українського наукового товариства патофізіологів та наук.-практ. конф. 2018 жовт. 11-12; Полтава, Полтава: Українська медична стоматологічна академія; 2018, с.6-7.

10. Баліцька ОЮ. Особливості процесів пероксидації у плазмі крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом і цукровим діабетом 2 типу. В: Шульгай А, редактор. Укрмедкнига. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; 2019, с. 4.

11. Баліцька ОЮ, Бурик РМ, Бондаренко ЮІ. Патогенетична роль змін цитокіногенезу при запальному процесі в тканинах пародонтального комплексу та цукровому діабеті 2 типу. В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали XII наук.-практ. конф. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2020, с.11-12. *(Здобувачкою проаналізовано літературу, проведено клініко-лабораторне дослідження захворювань, усі обстеження, статистичний аналіз і обробку результатів, підготовлено матеріали до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ (огляд літератури).....	26
1.1 Генералізований пародонтит та цукровий діабет 2 типу: особливості перебігу, поширення та фактори ризику	26
1.2 Патогенетичні фактори в розвитку генералізованого пародонтиту ...	30
1.3 Провідні етіологічні та патогенетичні фактори в розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень	35
1.4 Патогенетичний взаємозв'язок між цукровим діабетом 2 типу й генералізованим пародонтитом	39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	46
2.1 Дизайн дослідження.....	46
2.2 Загальна характеристика груп дослідження.....	49
2.3. Клінічні методи обстеження хворих з хронічним генералізованим пародонтитом.	51
2.4 Лабораторні методи дослідження.	54
2.5 Статистичні методи обробки цифрових даних	56
РОЗДІЛ 3 СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	58
3.1 Поширеність хронічного генералізованого пародонтиту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу	58
3.2 Індексна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.....	64
РОЗДІЛ 4 ПОРУШЕННЯ ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У КРОВІ ТА РОТОВІЙ РІДИНІ В	

МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ.....	73
4.1 Активність процесів пероксидації ліпідів у плазмі крові хворих з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу.....	73
4.2 Стан системи антиоксидантного захисту плазми крові пацієнтів з генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу.....	81
4.3 Активність процесів пероксидації ліпідів та білків у ротовій рідині хворих у перебігу генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу.....	87
4.4 Особливості змін показників системи антиоксидантного захисту в ротовій рідині хворих при поєднанні генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу.....	90
РОЗДІЛ 5 ПОРУШЕННЯ КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ІМУНОЦИТОКІНОГЕНЕЗУ У БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ.....	94
5.1 Стан клітинного імунітету у хворих з генералізованим пародонтитом, цукровим діабетом 2 типу та їх поєднанням.....	94
5.2 Зміни показників гуморального адаптивного імунітету пацієнтів з генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу.....	99
5.3 Зміни концентрації прозапальних цитокінів у крові хворих з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу.....	103
5.4 Зміна рівня протизапальних інтерлейкінів у крові хворих з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу.....	107
5.5 Особливості змін вродженого місцевого імунітету порожнини рота пацієнтів з поєднанням генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу.....	111

5.6 Особливості змін про- та протизапальних цитокінів у ротовій рідині хворих з поєднанням генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу.....	114
5.7 Кореляційні взаємозв'язки між пародонтологічними змінами і показниками оксидативного стресу, гуморального імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу	117
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	125
ВИСНОВКИ.....	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	153
ДОДАТКИ.....	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АОС – антиоксидантна система

АФО – активні форми кисигену

ГП – генералізований пародонтит

ДК – дієнові кон'югати

КАТ – каталаза

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК–АП – продукти перекисного окиснення ліпідів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою

ТК – трієнові кон'югати

ІЛ – інтерлейкін

ОМП – окисні модифікації протеїнів

ПІ – пародонтальний індекс

ПК – пародонтальна кишенья

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ФНП – фактор некрозу пухлини

ЦД– цукровий діабет

Ікр – індекс кровоточивості ясенних сосочків

РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

ВСТУП

Актуальність теми. Генералізований пародонтит на даний час є однією із актуальних проблем теоретичної і практичної медицини через значну поширеність захворювання, несприятливий вплив на організм людини, а також недостатню ефективність існуючих методів лікування [1]. За даними ВООЗ, близько 90 % дорослого населення розвинутих країн світу має ті чи інші прояви даного захворювання. У різних регіонах України від 92 до 98 % осіб у віці понад 40 років страждають від пародонтиту [2, 3]. Результати опитування NHANES показали, що у Сполучених Штатах Америки на пародонтит страждає 46 % населення віком понад 35 років, із них 8 % мають тяжку форму захворювання [4]. Особливого значення проблема пародонтиту набуває у зв'язку з останніми дослідженнями щодо його асоціації та прогресуванням хронічних соматичних захворювань [5-7]. За даними літературних джерел [8, 9], цукровий діабет є вагомим фактором ризику розвитку запальних захворювань ротової порожнини. Результати проведених досліджень продемонстрували двосторонній зв'язок між цукровим діабетом та пародонтитом із більш серйозним руйнуванням тканин пародонта у хворих на діабет та поганим контролем рівня глікемії у пацієнтів із діабетом у поєднанні з пародонтитом [10]. Можливі механізми, що лежать в основі цього зв'язку, на даний час вивчаються та залишаються дещо суперечливими. У літературних даних зазначено, що пародонтит може погіршити рівень глікемії за рахунок інсулінорезистентності, при цьому корекція інфекції пародонта позитивно впливає на концентрацію глюкози [11]. З іншого боку, результати подібних досліджень не показали значного покращення рівня глюкози крові у пацієнтів, яким лікували пародонтит [10, 12]. Комплексний аналіз патогенетичних ланок, що залучені у перебіг генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу, може допомогти з'ясувати патогенетичні зв'язки між цими захворюваннями, що стане підґрунтям до

диференційованого підходу при лікуванні досліджуваної коморбідної патології.

Зв'язок теми дисертації з державними програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом планової науково-дослідної роботи Навчально-наукового інституту моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Системні та органічні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція (№ державної реєстрації 0116U003390), в якому Баліцька Оксана Юріївна зазначена як співвиконавиця названого дослідження.

Мета дослідження – обґрунтування тактики лікування хворих на генералізований пародонтит та цукровий діабет 2 типу на основі патогенетичних змін оксидативних, клітинних і гуморальних ланок адаптивного імунітету та імуноцитокінових порушень з урахуванням кореляційних зв'язків між ними.

Завдання дослідження.

1. Визначити поширеність та інтенсивність дистрофічно – запальних уражень тканин пародонта у хворих на цукровий діабет 2 типу.
2. Дослідити активність процесів пероксидації ліпідів та протеїнів, а також стан системи антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
3. Оцінити показники ліпідної та протеїнової пероксидації, антиоксидантної системи захисту ротової рідини при поєднаному перебігу генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу.

4. Визначити характер змін клітинного й гуморального адаптивного імунітету в крові та ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.

5. Проаналізувати зміни концентрації цитокінів у крові та ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу.

6. З'ясувати характер взаємозв'язків між показниками цитокінового спектру і показниками оксидативних та імунних порушень при пародонтиті, поєднаному з цукровим діабетом 2 типу.

Об'єкт дослідження: генералізований пародонтит, асоційований із цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження: показники активності процесів білкової і ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту, клітинної та гуморальної ланок адаптивного імунного захисту, цитокінового профілю у крові та ротовій рідині хворих на пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу.

Методи дослідження: анамнестичні (ЦД 2 типу в анамнезі), загальноклінічні (стоматологічне обстеження з визначенням пародонтальних та гігієнічних показників), рентгенологічні, лабораторні (інтенсивність ліпідної і білкової пероксидації, системи антиоксидантного захисту, показники гуморального адаптивного імунітету, цитокіновий профіль), математико-статистичні (обробка отриманих цифрових результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного дослідження патогенетичних закономірностей розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу уперше доведено ініціюючу і провідну роль процесів вільнорадикального окиснення та порушення системи антиоксидантного захисту організму в їх взаємообтяжливому перебігу. При цьому генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу супроводжується напруженням антиоксидантних резервів з одночасно максимальним зростанням

протеїнової і ліпідної пероксидації як у сироватці крові, так і в ротовій рідині, що стверджується вірогідними взаємозв'язками між пародонтологічними показниками і показниками оксидативного стресу.

Доповнено дані щодо особливостей клітинного і гуморального адаптивного імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу, які характеризуються дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD16+, що підтверджується зниженням імунорегулятивного індексу (CD4+/CD8+) у крові хворих стосовно контролю ($p < 0,05$).

Уточнено та доповнено позитивні кореляційні зв'язки середньої сили у хворих порівняльної групи з ГП: між вмістом IL1 β та sIgA ($r=0,46$), Ig G ($r=0,32$), ТБК-АП ($r=0,36$), $p < 0,05$ та між рівнем IL10 та sIgA ($r=0,48$), Ig G ($r=0,34$), ТБК-АП ($r=0,39$), $p < 0,05$, у ротовій рідині.

Виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL1 β та sIgA ($r=0,89$) та IL10 та sIgA ($r=0,82$), $p, p_1 < 0,01$, у ротовій рідині обстежених основної групи (ЦД 2 типу + ГП). У даної групи хворих визначали позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між значеннями IL1 β та Ig G ($r=0,43$), $p < 0,01$, $p_1 < 0,05$, ТБК-АП ($r=0,37$), $p < 0,05$, $p_1 > 0,05$ і даних IL10 та Ig G ($r=0,45$), $p, p_1 < 0,05$, ТБК-АП ($r=0,40$), $p < 0,05$, $p_1 > 0,05$.

Підтверджено та доповнено, що розвиток патологічних змін у ротовій рідині як фактора природного імунітету у хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу, залежить переважно від інтенсивності перебігу генералізованого пародонтиту.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо особливостей вільнорадикального окиснення, антиоксидантного захисту, клітинної й гуморальної ланок адаптивного імунітету, цитокіногенезу та їх співставимість в крові і ротовій рідині розширюють наукові знання щодо

механізмів коморбідного перебігу генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу.

Основні положення дисертаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні терапевтичної стоматології, патологічної фізіології, ендокринології студентам медичних закладів вищої освіти, а також у роботі науково-дослідних лабораторій за даною проблематикою.

Результати проведених досліджень упроваджено в навчальний процес на кафедрах терапевтичної, дитячої стоматології, патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету; кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею здобувача. Дисертант самостійно виконала патентно-інформаційний пошук, проаналізувала вітчизняну та зарубіжну наукову літературу з досліджуваної проблеми, самостійно провела набір пацієнтів у групи спостереження, а також практично здорових осіб у групу контролю, статистичну обробку отриманих даних, науковий аналіз та узагальнення результатів досліджень; разом з науковим керівником сформулювала основні наукові положення і висновки дисертації, написала й оформила дисертаційну роботу. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднено на XI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 4-5 жовтня 2018 р.), VII пленуму українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція (Полтава, 11-12 жовтня

2018 р.), XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.), XII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, із яких 5 статей у вітчизняних фахових наукових виданнях, затверджених МОН України, 1 – в іноземному періодичному виданні, що індексуються у наукометричній базі SCOPUS, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського союзу, а також 4 – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота представлена на 185 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, що містить 221 бібліографічних описів та додатків. Роботу проілюстровано 26 таблицями та 31 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 33 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ
ОСОБЛИВОСТЕЙ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ
(огляд літератури)

1.1 Генералізований пародонтит та цукровий діабет 2 типу: особливості перебігу, поширення та фактори ризику

За результатами епідеміологічних досліджень, від захворювань тканин пародонта у світі страждає понад 95 % населення старше 45 років, а серед осіб віком 31-44 роки – поширення хвороб пародонта складає понад 75 %. Це свідчить не лише про високі рівні, але й про більш молодший вік пацієнтів, які мають цю патологію [13]. Фахівці зазначають, що здоровий пародонт наявний лише у 12 % населення, а в 53 % мають місце початкові запальні зміни, у 23 % – початкові дистрофічно-запальні зміни та у 12 % є ураження більш тяжчого ступеня, хоча запальні та дистрофічно-запальні процеси у тканинах пародонта на даний час дуже часто виявляють в осіб 25–34 роки (38 і 23 % відповідно) [14, 15]. Серед хвороб тканин пародонта 90 % випадків складають запальні та дистрофічно-запальні захворювання – гінгівіт і пародонтит. Генералізований пародонтит (ГП) – це одне із найпоширеніших захворювань ротової порожнини [16].

Для розвитку і прогресування пародонтиту істотну роль відіграють певні категорії факторів ризику, зокрема модифіковані та немодифіковані [17]. До факторів ризику, що не змінюються, належать вік, етнічна належність, генетичні чинники та чоловіча стать [18]. Результати досліджень постійно вказують на виявлення збільшення поширення та тяжкості пародонтиту з віком [19, 20]. Проте найбільш поширений пародонтит є у чоловіків [21]. Щодо етнічної приналежності, то найменше

поширений пародонтит у білих неіспаномовних американців (40,8 %), потім у неіспаноамериканських азіатів (50,0 %), а найбільше – у латиноамериканців (63,5 %) та неіспаномовних афроамериканців (59,1 %) [19]. Крім того, зазначено, що тяжкий пародонтит у латиноамериканців та афроамериканців чоловічої статі віком ≥ 50 років [19]. У чоловіків гірший пародонтальний статус, ніж у жінок, а також в осіб без вищої освіти (66,9 %) і з низькими доходами. З іншого боку, важлива роль у патогенезі пародонтиту належить модифікованим факторам ризику, таким, як цукровий діабет, тютюнокуріння, вживання алкоголю, малорухливий спосіб життя [22], стрес, остеопороз та вірусна інфекція. [23]. Ці чинники мають підвищений ризик прогресування пародонтиту [24]. Насправді, шанси виникнення хвороб пародонта в курців у чотири – п'ять разів вищі, ніж у тих, хто не курить [25]. Однак інтенсивність тютюнопаління та тяжкість пародонтиту позитивно пов'язані між собою [26]. Тютюнопаління збільшує поширення анаеробного потенціалу пародонтопатогенів, хронічно зменшує кровообіг, впливає на функцію нейтрофілів, підвищує вироблення цитокінів та хемокінів, пригнічує ріст фібробластів, проліферацію та вироблення колагену, знижує продукцію імуноглобуліну G₂ [27]. Генетичні, екологічні та інші набуті чинники також суттєво впливають на розвиток і перебіг хвороб пародонта.

R. C. Page та J. D. Beck виділили ряд факторів ризику розвитку і прогресування пародонтиту, зокрема цукровий діабет, тютюнопаління, низька індивідуальна гігієна і специфічна мікрофлора ротової порожнини, стреси, расові та гендерні особливості [28]. Сучасні погляди на цю проблему дозволили розширити цей список. Багато дослідників довели, що існує взаємозв'язок між запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта і соматичною патологією, зокрема, атеросклерозом, кардіоваскулярними хворобами, ендокринними патологіями, захворюваннями дихальних шляхів і шлунково-кишкового

тракту, опорно-рухової та сечовидільної систем, а також із наявністю спадкового фактора. При цьому ступінь ураження пародонта виявляється тим більше, чим тяжчим і тривалішим є перебіг соматичної патології [29-31]. Від хвороб пародонта страждає близько 98 % населення України, при цьому більше, ніж у половини обстежених (57 %) виявляють супутні захворювання [32]. Розповсюдження хронічного гінгівіту і пародонтиту серед осіб із гастроентерологічними патологіями в середньому складає 7,4 і 90,1 % відповідно, серед хворих із пульмонологічними хворобами – 7,8 і 88,2 % відповідно, серед обстежених із кардіологічними проблемами – 5,9 і 90,8 % відповідно, при показниках 11,2 і 85,8 % – серед соматично необтяжених пацієнтів [33]. Однак найчутливішими є серцево-судинна й ендокринна системи [34-36]. S. S. Oberoi et al. (2016) обстежили 660 осіб із кардіоваскулярними, респіраторними захворюваннями та цукровим діабетом [37]. Стан пародонта у них оцінювали за показником індексу потреби в лікуванні (SPITN). Критерії оцінки SPITN 1; 2 та 3 були найчастіше серед пацієнтів із респіраторними та серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом [37]. A. C. Goulart et al. (2017) обстежили людей молодого та середнього віку, серед яких 82 % були старші 45 років. Патологію тканин пародонта виявили у 63,2 % пацієнтів. Особи із пародонтитом були старшими, частіше хворіли від ожиріння. Серед обстежених із діабетом без патології пародонта було лише 5,1 % [38]. Як зазначають С. Н. Peng et al. (2017), цукровий діабет, особливо у пацієнтів з тяжкою формою пародонтиту, підвищує ризик смертності від кардіоваскулярних хвороб, а стоматологічне лікування знижує частоту серцево-судинних ускладнень, а саме серцевої недостатності та інфаркту міокарда, що позитивно впливає на якість життя та здоров'я людей в цілому [39].

Результати досліджень показали, що діабет є одним з ендокринних захворювань, що впливає на здоров'я ротової порожнини. Цукровий діабет

2 типу (ЦД 2 типу) є багатофакторною метаболічною хворобою, що характеризується гіперглікемією через інсулінову недостатність або інсулінорезистентність [40]. ЦД 2 типу розглядають як хронічне запальне захворювання, зумовлене тривалим порушенням імунної системи, метаболічним синдромом або ожирінням [41]. У сучасній клінічній ендокринології цукровий діабет є однією з найважливіших патологій у зв'язку з високим розповсюдженням, що постійно зростає та частим розвитком ускладнень [42, 43]. Поширення його збільшується у різних куточках світу, а смертність, що виникає унаслідок цього стану, зумовлена порушенням функції судинної системи (особливо мікроангіопатії) та недостатністю функції нирок [44]. Кожного року у світі реєструють 3 млн смертей унаслідок цукрового діабету, а в Україні за останні 10–15 років захворюваність та поширеність цукрового діабету збільшилися у 2 рази [45]. Більш того, за даними Світової федерації діабету, у світі мешкає близько 183 млн осіб із недиагностованим цукровим діабетом, що становить 50 % від діагностованих випадків. Цукровий діабет 2 типу є найпоширенішим типом діабету, від якого страждає 95 % людей, хворих на діабет. Зміна нормальної флори ротової порожнини та збільшення шансів на інфекцію є результатами гіперглікемії та порушень процесів загоєння травмованих слизових оболонок через гіпосалівацію, зміну хімічного складу слини, зниження імунної функції та зміни харчування.

Наукові дані вказують на те, що діабет є фактором ризику розвитку запальних процесів, у тому числі й пародонтиту, тоді як останній може негативно впливати на глікемічний стан пацієнтів із діабетом і підвищувати ризик розвитку ускладнень при діабеті [46, 47]. Генералізований пародонтит є шостим за частотою ускладненням цукрового діабету і може мати підвищений вплив на системні рівні цитокінів у таких хворих [48]. Встановлено, що глікемічний рівень впливає на ступінь тяжкості пародонтиту, зокрема у хворих на цукровий діабет 2

типу з рівнем глікованого гемоглобіну понад 9 % зростає втрата кісткової тканини [49]. І навпаки, тяжкий пародонтит може також впливати на перебіг цукрового діабету. Встановлено, що середня кількість відсутніх зубів серед пацієнтів із цукровим діабетом була вірогідно вища [37]. Результати досліджень показали, що у хворих на цукровий діабет 2 типу та генералізований пародонтит частота таких ускладнень, як нефропатії та ішемічної хвороби серця, вища [50]. Фактично це вказує на двосторонній зв'язок між цукровим діабетом і захворюваннями пародонта, хоча до цього часу залишаються не до кінця зрозумілими механізми цього зв'язку.

1.2 Патогенетичні фактори в розвитку генералізованого пародонтиту

Ротова порожнина – відкритий біотоп, в якому постійно формується унікальна мікроекологічна система, що задає алгоритм утворення захисної біоплівки в інших системах. Саме через біоплівку регулюється імунна відповідь організму на місцевому та системному рівнях [51, 52].

Пародонтит є результатом запальної реакції, що призводить до деструкції тканини пародонта через локальну продукцію прозапальних цитокінів у відповідь на бактеріальну флору та її продукти [53]. У ротовій порожнині людини виявлено понад 700 різних штамів бактерій. *Streptococcus sanguis* (*S. sanguis*), *Streptococcus oralis*, *Actinomyces odontolyticus* та *Actinomyces naeslundii*, як правило, колонізують супрагінгівальні ділянки зуба [17]. На відміну від цього, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces odontolyticus*, *Veillonella parvula* та *Fusobacterium nucleatum* часто колонізують під'ясенну борозну [54]. При хронічному запаленні збільшення утворення пародонтальної кишені пов'язане із супутнім розвитком анаеробної під'ясенної мікробіоти, що складається з анаеробних та мікроаерофільних грамнегативних бактерій [55]. Під'ясенна мікрофлора

при захворюваннях пародонта змінюється переважно від грампозитивної до спірохет, облігатних анаеробів та грамнегативних бактерій, таких, як *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Seimonas noxia*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [54]. Хоча пародонтит, як правило, є полімікробною інфекцією, деякі пероральні бактерії, наприклад *P. gingivalis*, тісно пов'язані з розвитком генералізованого пародонтиту.

Пероральні бактерії можуть ушкоджувати тканини пародонта через дії ензимів та молекул, що руйнують матрицю, і впливають на клітинний гомеостаз [56]. Перехід від гінгівіту до пародонтиту спричиняє поширення запалення на глибші ділянки сполучної тканини. Однак причина, чому це відбувається, недостатньо встановлена. Один із механізмів пов'язаний із наявністю бактерій або їх продуктів, таких як ліпополісахариди в сполучній тканині пародонта. Вони можуть викликати імунну відповідь гіперпродукцією інтерлейкінів, які відіграють важливу роль у регуляції запальних процесів. Необхідно зауважити, що у даний час велику увагу дослідники приділяють впливу запальних цитокінів, що є основною частиною хронічного запалення ротової порожнини [57]. Запалення, спровоковане бактеріальною мікрофлорою, стимулює вироблення вторинних медіаторів, які посилюють запальну реакцію. При запаленні пародонта клітини, волокна й основна речовина пульпи і пародонта втягуються в запальний процес. Одночасно з початком ексудації у вогнищі запалення з'являються нейтрофільні лейкоцити, які мігрують через міжклітинні контакти ендотелію венул і накопичуються в осередку протягом перших 24 год, переважаючи в складі клітинного інфільтрату [58]. Швидка загибель нейтрофільних лейкоцитів у вогнищі призводить до вивільнення гідролітичних ензимів, які підсилюють некроліз тканин до виходу пірогенів і медіаторів, що стимулюють трансформацію моноцитів крові в макрофаги. Вони також починають мігрувати через стінки венул.

Макрофаги накопичуються і зберігаються довше, резорбуючи лейкоцитарний детрит, некротизовані й частково зруйновані гідролітичними ферментами нейтрофілів тканини [59]. При загостренні хронічного пародонтиту характерна рясна клітинна інфільтрація з наявністю порівняно великої кількості гістіоцитів і меншої кількості лімфоцитів у пародонті. При хронічному фіброзному пародонтиті тканина пародонта потовщується. Розміри пародонтальної щілини збільшені, щілина розширена. Нерідко можна виявити гіперцементоз. Невеликі осередки інфільтрації, що містять лімфоцити, розсіяні по всій тканині [60]. У ділянці запалення макрофаги і нейтрофіли виділяють фермент колагеназу, яка сприяє розчиненню колагенових волокон і деструкцію кісткової тканини. Запальний процес супроводжується швидким зростанням кількості бактерій у кореневому каналі. Одночасна наявність цитокінів знижує здатність відновлювати ушкоджену тканину клітинами, такими, як фібробласти, і нарешті, бактеріальні продукти та цей каскад запалення стимулюють остеокластогенез, що призводить до руйнування альвеолярної кістки [61]. Отже, основною патогенетичною ланкою, межею перетворення захисної біоплівки, зубного нальоту, що утворений індигенною мікробіотою ротової порожнини, є подолання представниками мікробіоти епітеліального покриву та поширення запального інфільтрату в сполучній тканині пародонта за зубоясенні з'єднання *sulkus gingivae* [62].

Хронізація запального процесу супроводжується розвитком дисбалансу клітинних і гуморальних реакцій організму, процесів фагоцитозу, дисфункцією імунокомпетентних клітин [63-65]. При генералізованому пародонтиті з хронічним перебігом спостерігається підвищення рівня В-лімфоцитів, що приводять до утворення і циркуляції імунних комплексів, прозапальних цитокінів, розвивається дисімуноглобулінемія. За даними досліджень М. М. Триголоса та співавторів [66], при генералізованому пародонтиті спостерігається достовірне

зменшення вмісту Т-лімфоцитів, а разом з тим рівень IgG підвищується, що свідчить про формування імуносупресивного стану. Це супроводжується розвитком ряду метаболічних порушень, активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів, розвитком оксидативного стресу [67].

Розвиток запальних захворювань завжди тісно пов'язаний з активізацією вільнорадикальних реакцій у тканинах та порушенням функціонування системи антиоксидного захисту, тобто з так званим оксидативним стресом [47]. Тому неконтрольована запальна реакція при пародонтиті може підтримуватися за рахунок оксидативного стресу [68].

Нейтрофіли – це найбільші за кількістю лейкоцити крові, що належать до першої лінії захисту проти бактеріальної інфекції. Після ініціювання реакції патогенною біоплівкою вони стають найпоширенішими запальними клітинами, що збираються в тканинах пародонта та ясен, і, як вважають дослідники, вони є переважаючим джерелом активних форм кисню (АФО) у пародонті [69]. Після стимуляції патогенами нейтрофіли продукують супероксидний аніон-радикал по метаболічному шляху, який називають «респіраторним вибухом», каталізований NADPH-оксидазою під час фагоцитозу [70]. Цей аніон-радикал може виділятися у фагосомальне та позаклітинне середовище, а потім перетворюватися на різні радикальні та нерадикальні похідні, такі як гідрогену пероксид (H_2O_2), гіпохлоридну кислоту (HOCl), гідроксильний радикал ($OH \bullet$) та синглетний кисень (1O_2).

Результати численних досліджень доводять вищу здатність нейтрофілів периферійної крові у хворих на пародонтит продукувати АФО, порівняно з нейтрофілами здорових людей [71, 72]. Результати дослідження Fredriksson et al. показали, що підвищення продукції АФО нейтрофілами у пацієнтів із пародонтитом відбувається через стимуляцію шляху Fc-гамма-рецептор (FcγR), а не через рецептор CR₃-комplementу

або фермент внутрішньоклітинної протеїнкінази С [73]. Дослідження, яке нещодавно провели, показало, що нейтрофіли периферійної крові хворих на генералізований пародонтит виробляють більше позаклітинного супероксиду з або без стимуляції неопсонізованого *F. Nucleatum*, *P. Gingivalis*, а гіперпродукція цього супероксиду знижується при нехірургічній терапії, що свідчить про те, що гіперактивність нейтрофілів пов'язана як із реактивними, так і з конституційними механізмами [72]. Крім того, рівень супероксиду, що виділяється нестимульованими нейтрофілами перед лікуванням генералізованого пародонтиту, має сильний позитивний зв'язок із рівнем С-реактивного протеїну (СРП) в плазмі [72]. Цю кореляцію можна частково пояснити тим фактом, що СРП збільшує рівень супероксидного аніон-радикалу, а отже, підвищує окиснювальний стрес [74]. Існують також дослідження, що дозволяють припустити зв'язок між NADPH-оксидазою, FcγR-поліморфізмом та пародонтитом [75]. Також це свідчить про те, що збільшення продукції АФО при пародонтиті може бути не тільки за рахунок стимуляції патогенами, але й генетично детерміноване [76]. АФО дуже активні й час їх життя надзвичайно короткий. Вони можуть прямо ушкодити тканини і призвести до утворення різних метаболітів пероксидного окиснення ліпідів, ушкодження ДНК та протеїнів, що є маркером оцінки ступеня ушкодження тканин кисневими радикалами. При запальному ураженні зазвичай має місце також гіперекспресія індучибельної форми синтази оксиду азоту (iNOS), що спричиняє продукування надмірної кількості NO, який може відігравати роль важливого ефектора в механізмах розвитку запалення, генерованого бактеріальним ендотоксином. Тобто при запаленні розвивається так званий нітрооксидативний стрес [77]. Із поширенням пародонтиту кисневі радикали, що утворюються місцево при запаленні пародонта, дифундують у кровообіг, що призводить до оксидативного стресу, який може поступово травмувати різні органи. Тому

формування оксидативного стресу, викликане пародонтитом, може негативно вплинути на системне здоров'я [78].

1.3 Провідні етіологічні та патогенетичні фактори в розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень

Цукровий діабет 2 типу характеризується нечутливістю до інсуліну внаслідок інсулінорезистентності, зниженням вироблення інсуліну та можливою недостатністю β -клітин підшлункової залози [79]. Rehman та Akash [80] описують ЦД 2 типу як складний і багатофакторний метаболічний синдром із характерним аномальним метаболізмом вуглеводів, жирів і білків, що призводить до гіперглікемії та гіперліпідемії. Для цукрового діабету 2 типу характерно порушення секреції інсуліну через дисфункцію β -клітини підшлункової залози та порушення дії інсуліну через резистентність до інсуліну [81]. У випадках, коли переважає резистентність до інсуліну, більшість β -клітин зазнає трансформації, здатної збільшити запас інсуліну та компенсувати надмірну та аномальну потребу [82]. В абсолютному вираженні концентрація інсуліну в плазмі зазвичай збільшується, хоча відносно вираженості інсулінорезистентності концентрація інсуліну в плазмі крові недостатня для підтримання нормального гомеостазу глюкози. Враховуючи тісний зв'язок між секрецією інсуліну та чутливістю до дії гормону при складному забезпеченні гомеостазу глюкози, практично неможливо розділити внесок кожного з порушень в патогенез ЦД 2 типу [83]. Резистентність до інсуліну та гіперінсулінемія з часом призводять до порушення толерантності до глюкози.

Вважають, що патологічні зміни насамперед ініціюються початковим дефіцитом секреції інсуліну в поєднанні з периферичною резистентністю до нього [84]. Стійкість до дії інсуліну призводить до порушення

поглинання глюкози периферичними тканинами (м'язова і жирова), зниження надходження глюкози в печінку. Наявне збільшення розщеплення ліпідів при гіперглікемії [85]. Щоб подолати інсулінорезистентність, островкові клітини збільшують кількість секретованого інсуліну. Ендогенна продукція глюкози пришвидшується у пацієнтів із діабетом 2 типу або порушенням глюкози натще. Оскільки це збільшення відбувається при наявності гіперінсулінемії, принаймні на ранній та проміжній стадіях захворювання, печінкова резистентність до інсуліну є рушійною силою гіперглікемії при ЦД 2 типу.

Результати ряду досліджень показали, що запалення низького ступеня пов'язане з ризиком розвитку ЦД 2 типу, а субклінічне запалення сприяє інсулінорезистентності та пов'язане з метаболічним синдромом, який включає гіперглікемію [86]. Хоча механізми, за допомогою яких хронічне запалення стимулює розвиток ЦД 2 типу недостатньо вивчено, однак було помічено, що жирова тканина може синтезувати основні прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-1 та -6 [87]. Встановлено також тісний зв'язок між запаленням та розвитком ускладнень при ЦД 2 типу. Так, діабетична невропатія розвивається як наслідок гіперглікемії, зумовленої метаболічними, ензимними та мікросудинними змінами, пов'язаними з продукцією місцевих прозапальних цитокінів із впливом на нейрони центральної, периферичної та вегетативної нервової систем [88]. Дослідження на тваринах також показали, що при діабетичній ретинопатії експресія мРНК для інтерлейкіну-1 та фактора некрозу пухлини-альфа значно збільшується у сітківці тварин з експериментальним діабетом [89]. Dalla-Vestra et al.[90] повідомили, що пацієнти з ЦД 2 типу та нефропатією мають високі концентрації С-реактивного білка, амілоїду А в сироватці крові, інтерлейкіну-6 та фібриногену [91]. Результати досліджень Nakamura et al. [92] та Navarro et al. [93] показали, що експресія мРНК для фактора

некрозу пухлини-альфа є значно вищою у нирках щурів з експериментальним діабетом. Вважають, що цитокіни є цитотоксичними для клубочкових, мезангіальних та епітеліальних клітин і можуть потенційно спричиняти значне ураження нирок.

Одним із ускладнень ЦД є діабетична остеоартропатія. Це захворювання характеризується рушійними змінами неінфекційного характеру в кістковій тканині внаслідок діабетичних ангіопатій та нейропатій, що прогресують. Ендокринологи за даними клінічних спостережень відмічають, що у 7–77,8 % випадків відбуваються патологічні зміни в кістковосуглобному апараті, які виявляються остеопорозом хребта та кінцівок, а також зниженням щільності кісткової тканини та втратою 10 % і більше мінеральних компонентів. Окрім того, є твердження, що зниження мінерального вмісту кісток стопи виявляється у 100 % хворих на цукровий діабет старшого віку [94]. Зменшення мінерального складу кістки призводить до зниження загальної кісткової маси, а також кортикального та трабекулярного шарів кістки, зменшується рівень кальцію та фосфору в сироватці крові при нормальному рівні паратгормону, 25(OH)D₃, загального та вільного 1,25(OH)₂D₃. Необхідно зазначити, що встановлені зміни не мають прямого зв'язку із рівнем інсуліну та вмістом глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів у крові. Це свідчить, що інсулін не прямо впливає на кісткову резорбцію, але стимулює синтез кісткової матриці, призводить до реплікації та проліферації остеобластів, підвищує клітинну відповідь на паратгормон. Саме абсолютна або відносна недостатність інсуліну, що виявляється помилковим метаболічним контролем, створює умови для розвитку остеопенії [95]. Важливу роль у порушенні мінерального обміну відіграють глюкозурія та гіперглікемія, через які підвищується екскреція із сечею Ca²⁺, Mg²⁺ та фосфору, зменшується тубулярна реабсорбція Mg²⁺ у нирках. Гіпомагніємія знижує секрецію паратгормону та порушує

паратиреоїдну функцію [96]. Можна зробити висновок, що у патогенетичному розвитку діабетичної остеопатії та остеопенії провідну роль відіграють мікро- та макроангіопатії, гіпоінсулінемія, а тому відбувається зменшення активності остеобластів та білкової матриці кістки, зростання активності остеокластів; зміна секреції кальційрегулюючих гормонів та порушення тубулярної реабсорбції у нирках є додатковими чинниками у прогресуванні діабетичної остеоартропатії.

Значну роль у патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень належить оксидативному стресу [97]. Він є одним із факторів, що відіграє роль у патогенезі інсулінорезистентності, порушенні секреції інсуліну, утилізації глюкози, порушенні печінкового обміну глюкози в поєднанні з активацією запальних цитокінів, що провокують запалення та призводять до ЦД 2 типу [80]. Відомо, що оксидативний стрес у β -клітинах підшлункової залози спричиняють високий рівень глюкози, гіперліпідемія та запальні реакції [98]. Вважають, що оксидативний стрес, викликаний гіперглікемією, підвищує рівень прозапальних білків з інфільтрованими макрофагами, що виділяють запальні цитокіни, які призводять до локального та системного запалення [99]. Представлені наукові дані щодо збільшення продукції активних форм кисню (АФО), при цьому оксидативний стрес, спричинений запаленням, розглядається як один із найважливіших факторів розвитку ЦД 2 типу [100]. Зазначено, що β -клітини підшлункової залози за умови ЦД 2 типу зазнають апоптозу, при цьому оксидативний стрес є головним чинником, який викликає апоптотичну загибель β -клітин підшлункової залози [101]. Доведено, що АФО регулюють остеокластну диференціацію і модулюють кістковий гомеостаз, а також проявляють декілька ефектів у різних фізіологічних реакціях, включаючи кісткову резорбцію, диференціацію та проліферацію [102].

1.4 Патогенетичний взаємозв'язок між цукровим діабетом 2 типу й генералізованим пародонтитом

Уперше пародонтит, як ускладнення цукрового діабету, описали ще у 1997 р. [103]. ЦД збільшує ризик розвитку пародонтиту та змінює його ступінь тяжкості [104]. Пацієнти із ЦД можуть швидше мати запалення пародонта, більш глибокі пародонтальні кишені та вищі значення показників нальоту, ніж без нього [105]. Хворі на ЦД мають тенденцію до більш поширеного карієсу зубів, ксеростомії та втрати зубів [106]. У літературі описано раптове руйнування пародонта та більший ступінь тяжкості пародонтиту, що спостерігається у хворих на ЦД із неконтрольованим рівнем глюкози в крові, порівняно з контрольованим рівнем глюкози [107]. Тяжкість, ризик та ступінь пародонтиту також співвідносяться з гіперглікемічним статусом [108]. Необхідно зауважити, що не в усіх пацієнтів спостерігається пряма залежність від терміну хвороби та тяжкості ураження тканин пародонта. Наявні випадки ранньої діагностики ЦД за станом тканин пародонта і слизової оболонки ротової порожнини. Дослідники спочатку в пацієнтів виявили виражений пародонтит із подальшим підтвердження у них сформованого ЦД [109].

Судинні ураження – найбільш важлива ознака ураження органів та систем при ЦД [110, 111]. На сьогодні в патогенезі генералізованого пародонтиту при ЦД провідне місце належить ангіопатії судин пародонта, а при ураженні дрібних судин – диспротеїнемії. Основні клінічні симптоми пародонтиту при ЦД, особливо в період декомпенсації захворювання, автори пояснюють інтоксикацією організму та змінами обмінних процесів, порушення судинної проникності, при якій рух білка і рідини здійснюється в напрямку з крові в тканини [112]. У пацієнтів із ЦД зменшується стійкість стінки капілярних судин ротової порожнини, інтенсивність змін

при цьому залежить від давності захворювання [113, 114]. Як зауважує більшість дослідників, захворювання пародонта при ЦД є місцевим проявом діабетичної мікроангіопатії.

Одним із чинників розвитку запалення в тканинах пародонта при ЦД є зміни їх гемодинаміки [115]. За останні декілька років з'явилися нові відомості про причини виникнення мікроангіопатій. Якщо традиційно вважали, що пусковим механізмом і основним фактором розвитку діабетичних мікроангіопатій є зміни вуглеводного обміну, то із сучасних даних у патогенезі мікроангіопатій провідну роль відіграють саме імунні механізми. На імунний процес судинних уражень вказує зростання кількості активованих Т-лімфоцитів з HLA-RD [116]. У виникненні запалення тканин пародонта відіграють роль зміни місцевого імунітету в порожнині рота через порушення фагоцитозу моноцитами-макрофагами мікроорганізмів порожнини рота. У хворих на цукровий діабет характерний дисбаланс неспецифічних і специфічних факторів місцевого імунітету порожнини рота, що підтверджується зниженням вмісту лізоциму, збільшенням вмісту імуноглобулінів А і G поруч зі зменшенням вмісту імуноглобуліну М у слині пацієнтів. При діабетичних ангіопатіях підвищується концентрація імуноглобуліну IgG. Тому ряд дослідників вважає, що розумне застосування імуносупресорів може затримати прогресування мікроангіопатій [117, 118]. Особливістю перебігу запального процесу в ротовій порожнині при ЦД є рання хронізація процесу [119]. Безсумнівно, що при ЦД пошкоджуються кістки скелета, відповідно кісткова тканина верхньої та нижньої щелеп приєднується до патологічного процесу. Це пояснюється тим, що недостатність інсуліну пригнічує активність остеобластів, призводить до метаболічного ацидозу та підвищує активність остеокластів [120]. Більшість стоматологів стверджує, що на тлі цукрового діабету клінічною особливістю перебігу пародонтиту є переважання запального компонента [121, 122]. На фоні

гіпоксії і зниження стійкості тканин пародонта до дії місцевих несприятливих чинників зростає важливість мікроорганізмів, а висока концентрація глюкози в ясенній рідині у хворих на цукровий діабет сприяє швидкому утворенню зубного каменю і розмноженню мікроорганізмів.

Взаємозв'язок між ЦД і генералізованим пародонтитом може бути двонаправленим. Пародонтит ініціюється бактеріями й при тяжкій формі захворювання дані бактерії можуть потрапляти в кровообіг і спричиняти до так званої безсимптомної бактеріємії. Тому пародонтогенні патогени виявили в гладеньких м'язах коронарних артерій у результаті транзиторної бактеріємії [123]. У дослідженнях описано, що у хворих на пародонтит, особливо тих, які колонізовані грамнегативними бактеріями, зокрема *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* і *Prevotella intermedia*, спостерігають високий рівень сироваткових маркерів запалення, а саме С-реактивного білка, ІЛ-6 і фібриногену, ніж у пацієнтів без пародонтиту [124]. Хвороби пародонта можуть бути фактором ризику посилення гіперглікемії серед пацієнтів із діабетом і можуть підвищувати ризик виникнення діабетичних ускладнень. Пародонтит може ініціювати або підвищувати резистентність до інсуліну як і при ожирінні, посилюючи активацію загальної системної імунної відповіді, ініційовану цитокінами [125, 126]. Враховуючи механізми, які сприяють резистентності до інсуліну, зазначено, що у хворих на ЦД 2 типу і пародонтит підвищений хронічний системний запальний стан, індукований пародонтитом, що може сприяти резистентності до інсуліну через «feed-forward»-механізм, погіршуючи глікемічний контроль. Хвороби пародонта також можуть сприяти підвищенню рівня сироваткових медіаторів запалення через підвищену продукцію *in vitro* фактора некрозу пухлини-альфа (TNF α), інтерлейкіну-1 β та простагландину (PGE2) моноцитами, як було показано у пацієнтів із поєднанням ЦД 2 типу та пародонтиту [127]. Збільшений рівень TNF α змінює внутрішньоклітинне передавання сигналу інсуліну (інгібує

активність тирозинкінази інсулінового рецептора) і пригнічує синтез інсуліночутливого транспортера глюкози, викликаючи синдром резистентності до інсуліну, аналогічного до синдрому резистентності до інсуліну, що притаманний цукровому діабету [128]. Крім того, TNF α приймає участь у розвитку макрофагозалежної цитотоксичності панкреатичних острівців при діабеті [129].

Генералізований пародонтит у хворих на цукровий діабет 2 типу характеризується клінічною неоднорідністю. На фоні незадовільного гігієнічного стану порожнини рота судинні, імунні й інфекційні процеси, які розвиваються, призводять до зниження резистентності тканин пародонта і розвитку вираженого запально-дистрофічного процесу, який характеризується прогресуючою дистрофією всього тканинного комплексу пародонту. При цьому відбувається резорбція кісткової тканини, яка запускається виділенням остеокластів сенсibiliзованими лімфоцитами, прозапальними цитокинами і фосфоліпідами мікроорганізмів. Деструктивні зміни в міжзубних альвеолярних перегородках при латентному перебігу пародонтиту пов'язані з підвищенням кісткової резорбції, що проявляється високою екскрецією кальцію і неорганічного фосфору з сечею, зростанням рівнів вмісту оксипроліну в сечі, і зниженням рівнів кісткоутворення, що підтверджується зниженням рівня остеокальцину в сироватці крові. За умови прогресуючого перебігу пародонтиту деструктивні зміни в міжзубних альвеолярних перегородках пов'язані з високим ступенем резорбції і різким сповільненням процесів кісткоутворення [130]. Варто відмітити встановлену авторами пряму асоціацію між концентраціями прозапальних цитокинів і маркерами кісткової резорбції, що свідчить про вагомий внесок цитокинових механізмів у розвитку остеопоротичного процесу в альвеолярній кістці хворих на генералізований пародонтит [131, 132].

Клінічними ознаками пародонтиту є наявність запально-деструктивного процесу в пародонтальному комплексі, патологічних зубоясенних кишень, наявність над- і підясневих зубних відкладень, зменшення альвеолярного відростка з резорбцією міжзубних перегородок, [133, 134]. Це зумовлює патологічну рухливість і передчасну втрату зубів внаслідок швидкого прогресування запально-дистрофічного процесу [135]. Пародонтальний синдром при ЦД 2 типу проявляється набряклим, яскраво забарвленим, з ціанотичним відтінком, десквамованим ясенним краєм, який легко кровоточить при використанні зонда. Пародонтальні кишені зі значними гнійно-геморагічними виділеннями і грануляціями. Рентгенологічно генералізований пародонтит на тлі ЦД 2 типу проявляється дифузним остеопорозом і кратероподібним руйнуванням кістки навколо зубів [136].

Генералізований пародонтит також може бути підґрунтям ЦД через переміщення грамнегативних бактерій та їх продуктів з біоплівки пародонта в системний кровообіг [137]. У зв'язку з тим, що переважають грамнегативні анаеробні бактерії серед причинних факторів пародонтиту, ульцерований епітелій пародонтальних кишень вважають хронічним джерелом системного потрапляння бактеріальних продуктів, бактерій і запальних медіаторів в організм [138]. Такі медіатори, як TNF α , IL-6 та IL-1 β відіграють велику роль у запаленні тканин пародонта, а тому їх підвищення при пародонтиті може бути опосередковане як «системним виходом» локально вироблених цитокінів [139, 140], так і «безсимптомною бактеріємією/ендотоксемією» [141]. Збільшення рівня сироваткових прозапальних цитокінів при пародонтиті представлено також у роботі [142]. Унаслідок сильної васкуляризації тканин пародонта при його запаленні вони можуть слугувати ендогенною основою TNF α та інших прозапальних медіаторів. Також зауважено, що ці медіатори впливають на ліпідний та вуглеводний метаболізм, особливо після травми або гострої

інфекції. Встановлено, що TNF α порушує метаболізм ліпідів і є антагоністом інсуліну [143]. Антагоністами інсуліну є також IL-6 і IL-1 β [144]. Потенційний вплив збільшених концентрацій системних прозапальних медіаторів у пацієнтів із цукровим діабетом є значним.

Отже, дані що існують, дозволяють стверджувати, що, з одного боку, діабет є важливим фактором у патогенезі захворювань пародонта, а з іншого – пародонтит пов'язаний із високим ризиком розвитку діабетичних ускладнень.

Узагальнюючи результати дослідження, які наведені в цьому розділі, можна зробити наступні проміжні висновки:

1. На підставі проведених наукових досліджень випливає, що захворюваність на генералізований пародонтит у хворих на цукровий діабет 2 типу в Україні і світі зберігається на високому рівні. Незважаючи на широке застосування нових методів діагностики і нагромаджений досвід лікування їх проблема залишається гострою, у тому числі того, що стосується механізмів взаємообтяжливого їх перебігу, а відтак профілактики і лікування.

2. На даний час відсутні достовірні чіткі маркери як для оцінки схильності людини до розвитку генералізованого пародонтиту, так і для з'ясування прогнозу захворювання, і як наслідок, ефективного своєчасного лікування. Зважаючи на невирішеність питання патогенетичної єдності пародонтиту і цукрового діабету, дане питання є актуальним та потребує подальшого поглибленого вивчення механізмів їх взаємозв'язку на основі системного підходу.

3. Відомі знання щодо патогенезу генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу на різних рівнях організації пародонтального комплексу свідчать про існування множинних механізмів розвитку, які визначають клінічний перебіг захворювання, від чого залежить тактика і результати лікування та прогноз.

4. У патогенезі розвитку генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу подальшого вивчення потребують питання, що стосуються ролі оксидативного стресу, глікемічного фактора, клітинного і гуморального адаптивного імунітету та імуноцитокіногенезу.

Матеріали, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях автора [215].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження було проведено на базі ендокринологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради протягом листопада 2017 р. до червня 2018 р. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 62 від 11 січня 2021 р.).

При виконанні роботи керувалися загальними положеннями Гельсінської декларації «Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини» (1975), Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти, Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дисертаційного дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Дослідження лабораторного матеріалу проведено на базі міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії (свідоцтво про технічну компетентність № 132/17 від 29.12.2017 р. до 28.12.2022 р.) Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Усі пацієнти проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені.

Критеріями включення в дослідження були: хворі на генералізований пародонтит (ГП) без та із супутнім цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу), який тривав від 1 року до 5 років, пацієнти дотримувалися рекомендацій лікаря-ендокринолога щодо лікування, рівень глюкози натще не перевищував 7,0 ммоль/л, відсутність загальної соматичної патології (окрім ЦД 2 типу).

Критерії виключення з дослідження становили: пацієнти з тяжкою патологією прикусу та значним патологічним перевантаженням пародонта, захворювання слизової оболонки ротової порожнини, наявність ознак клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевої розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (у тому числі декомпенсований цукровий діабет 2 типу) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, нестабільне захворювання печінки, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі злякисними новоутвореннями, які не перебували у повній ремісії упродовж щонайменше 5 років, вагітність і період лактації, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

Діагноз ЦД 2 типу верифікувався відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2019) [145]. Критерії діагностики ЦД 2 типу базувалися на значенні глікованого гемоглобіну (HbA1c) ($\geq 6,5$ %), який визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора COBAS 6000 (Roche Hitachi, Німеччина).

Із метою виключення вікової множинності патології у контрольну і обстежувану групи включали осіб віком 40-60 років.

Діагноз ГП встановлювали на основі скарг хворих, даних анамнезу, клінічного огляду, визначення пародонтальних індексів відповідно до систематики хвороб пародонта за М.Ф. Данилевським (1994).

Протокол дослідження включав наступні етапи: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення і невключення); пародонтологічне обстеження; визначення лабораторних та інструментальних показників; статистичний аналіз отриманих даних.

Алгоритм дослідження хворих, включених у наукову роботу, представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Етапи наукового дослідження

1 етап	
Показники стану тканин пародонта	Пародонтальний індекс (ПІ) (Рассел А., 1956)
	Індекс Гріна-Вермільйона ОНІ-S (Simplified Oral Hygiene Index, 1964)
	Індекс кровоточивості (Ікр) (A.S. Mazor, 1958)
	Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), (Parma, 1960)
Ендокриноло гічне дослідження	ЦД 2 типу в анамнезі
	Концентрація глюкози натще
	Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) ($\geq 6,5$ %)
2 етап	
Лабораторні дослідження в крові	Показники оксидативних процесів та системи антиоксидантного захисту (активні форми оксигену (АФО), ТБК-АП, ДК, ТК, ОМП370, ОМП430, СОД, каталаза, SH-групи)
	Показники клітинної і гуморальної ланок імунного захисту (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, вміст загального білка, імуноглобуліни класів А, М і G, циркулюючі імунні комплекси)

	Показники цитокінового статусу (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10)
Лабораторні показники ротової рідини	Показники оксидативних процесів та системи антиоксидантного захисту (активні форми кисню (АФО), ТБК-АП, ДК, ТК, ОМП370, ОМП430, СОД, каталаза)
	Показники гуморальної ланки адаптивного імунітету (рівень імуноглобулінів класів А і G)
	Показники цитокінового статусу (TNF α , IL1 β , IL4)
3 етап	
Встановлення взаємозв'язків між досліджуваними показниками	Кореляційні зв'язки між показниками оксидативних процесів, адаптивного гуморального імунітету, цитокінового статусу та пародонтологічними показниками ротової рідини

2.2 Загальна характеристика груп дослідження

З метою з'ясування перебігу генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) в осіб різної статі нами було обстежено 143 пацієнта, віком від 40 до 60 років (основна група), що перебували на стаціонарному лікуванні ендокринологічного відділення Тернопільської університетської лікарні. Тривалість соматичного захворювання складала від 1 до 5 років. З оглянутих осіб 46,15 % склали чоловіки, а процентний відсоток жінок становив – 53,85 %. Найбільшу підгрупу хворих на ЦД 2 типу становили особи обох статей віком 52 – 60 років: 42,42 % – чоловіки та 42,85 % – жінки. Найменша кількість хворих на ЦД 2 типу припадала на віковий інтервал 40 – 45 років: 24,25 % осіб чоловічої статі та 24,68 % хворих жіночої статі (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих на ЦД 2 типу залежно від віку та статі (основна група)

Вікові групи (роки)	Чоловіки		Жінки		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40 – 45	16	24,25	19	24,68	35	24,48
46 – 51	22	33,33	25	32,47	47	32,87
52 – 60	28	42,42	33	42,85	61	42,65
Всього	66	100	77	100	143	100

Задля порівняння поширеності хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на ЦД 2 типу було обстежено 80 осіб різної статі віком від 40 до 60 років без супутніх соматичних захворювань, які проходили лікування на базі приватної стоматологічної клініки. Розподіл хворих порівняльної групи залежно від віку та статі представлено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих порівняльної групи залежно від віку та статі

Вікові групи (роки)	Чоловіки		Жінки		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
40 – 45	8	22,86	10	22,22	18	22,50
46 – 51	12	34,29	15	33,33	27	33,75
52 – 60	15	42,85	20	44,45	35	43,75
Всього	35	100	45	100	80	100

У цілому обстежених поділили на контрольну, основну та порівняльну групи:

Порівняльна (ГП) – $n = 80$, з них у 45 осіб виявлено ГП;

Основна (ЦД 2 типу + ГП) – $n = 143$, з них у 120 пацієнтів виявлено ГП.

Лабораторні дослідження проводили у 120 осіб:

Контрольна – $n = 20$;

Порівняльна (ГП) – $n = 32$;

Порівняльна (ЦД 2 типу) – $n = 32$;

Основна (ЦД 2 типу + ГП) – $n = 36$.

Контрольну групу склали люди без соматичних та стоматологічних захворювань.

2.3 Клінічні методи обстеження хворих з хронічним генералізованим пародонтитом.

На цьому етапі дослідження для з'ясування стану здоров'я кожний пацієнт заповнював карти із загальним і стоматологічним анамнезом [146]. Нами аналізувалися скарги пацієнтів на кровоточивість, зміну кольору, форму та болючість ясен, неприємний запах із рота, рухомість зубів, їх зміщення, виділення з пародонтальних кишень. Звертали увагу на виникнення перших ознак захворювання, характер його перебігу та ефективність лікування, що проводилося на попередніх етапах. В анамнез включали відомості про наявність подібних захворювань у батьків пацієнта, супутні захворювання по органах і системах, шкідливих звичок, способу життя та харчування, алергічні реакції [147].

Після дослідження даних анамнезу, загального огляду, проводили інструментальне обстеження порожнини рота і тканин пародонта, яке розпочинали з огляду стану зубних рядів і твердих тканин зубів. Виявляли місцеві фактори подразнення тканин пародонта, які сприяли виникненню дистрофічно-запального процесу в пародонті, зокрема, зубні відкладення, каріозні порожнини, неповноцінні пломби, травматичну оклюзію, аномалії

прикріплення вуздечок та розміщення окремих зубів, аномалії прикусу, ортопедичні конструкції, фіксували зубну формулу та ін. [148].

Гігієнічний стан ротової порожнин оцінювали за спрощеним індексом гігієни Гріна-Вермільйона – ОНІ-S (Simplified Oral Hygiene Index, 1964). Для цього зафарбовували вестибулярну поверхню 16, 11, 26, 31 і язичну поверхню 46, 36 зубів йодовмісним розчином на відповідних поверхнях досліджуваних зубів. Визначали зубний наліт і камінь, які виражали у балах:

Зубний наліт (DI):

0 – зубний наліт відсутній;

1 – зубний наліт покриває не більше 1/3 поверхні коронки зуба;

2 – зубний наліт покриває від 1/ до 2/3 поверхні зуба;

3 – зубний наліт покриває більше 2/3 поверхні зуба.

Зубний камінь (CI):

0 – зубний камінь не виявлений;

1 – над'ясенний зубний камінь покриває менше 1/3 коронки зуба;

2 – над'ясенний зубний камінь покриває від 1/3 до 2/3 коронки зуба чи є під'ясенний у виді окремих частин;

3 – над'ясенний зубний камінь покриває 2/3 коронки зуба і/чи під'ясенний оточує пришийкову частину зуба.

Обчислення ОНІ-S проводили за формулою 2.1:

$$\text{ОНІ - S} = \frac{\sum \text{зн}}{n} + \frac{\sum \text{зк}}{n}, \quad (2.1)$$

де $\sum \text{зн}$ – сума балів зубного нальоту,

$\sum \text{зк}$ – сума балів зубного каменю,

N – кількість обстежених зубів (6 зубів).

За допомогою ОНІ-S визначили рівень гігієни порожнини рота за наступними критеріями:

0–0,6 балів – добрий рівень гігієни;

0,7–1,6 балів – задовільний;

1,7–2,5 балів – незадовільний;

більше 2,6 балів – поганий.

Для вивчення інтенсивності і поширеності запального процесу в яснах нами застосувалася модифікована методика визначення папілярно – маргінально – альвеолярного індексу (РМА) за С. Парма у відсотках (1960).

При цьому оцінювали стан ясен біля кожного зуба: запалення сосочка (Р) – 1 бал, запалення крайових ясен (М) – 2 бали, запалення альвеолярних ясен (А) – 3 бали.

Оцінка значень індексу РМА виражається у відсотках за формулою 2.2:

$$РМА = \frac{\Sigma \times 100}{3 \times n}, (2.2)$$

де Σ – сума найвищих балів біля кожного зуба;

n – число обстежених зубів.

Значення індексу РМА коливається від 0 до 100 %, де:

25 % – легкий ступінь гінгівіту;

25–50 % – середній ступінь гінгівіту;

більше 50 % – важкий ступінь гінгівіту.

Індекс кровоточивості ясен (Ікр) визначали після зондування за (A.S. Mazor, 1958) в балах – від 0 до 3.

Для проведення рентгенологічного дослідження використовували ортопантомограф Veraviewepocs (Morita, Японія), який є цифровою стоматологічною панорамною рентгенівською установкою з високочастотним рентгенівським генератором. При проведенні панорамної зонограми щелеп максимальний час експозиції становить 16 сек., робочий струм рентгенівської трубки – від 1мА до 10 мА, діапазон напруги рентгенівської трубки – від 60 до 80 кВ. Дослідження пацієнтів за методикою ортопантомографії здійснювалось з показниками експозиції: 65

кВ та 5 мА, в окремих випадках, коли вага дорослого пацієнта становила більше 90 кг – 66 кВ та 5 мА. Ефективна доза опромінення пацієнтів складалася від 13–18 мкЗв.

Методика проведення: пацієнт мав захисний фартух, знімав металеві предмети в ділянці дослідження, піднімалася рама апарату на відповідну висоту, проводилася постановка пацієнта симетрично в фронтальній площині. Пацієнт прикушував позиціонер центральними різцями та притискав язик до піднебіння, щоб видалити повітряний прошарок. При необхідності змінювалися параметри експозиції, пацієнт стояв нерухомо, здійснювалося фокусування та проведення візуального контролю, труба з касетою починала обертатись навколо голови пацієнта зліва направо на 270°, після чого відбувалася обробка отриманого зображення на комп'ютері.

2.4 Лабораторні методи дослідження

Змішану нестимульовану ротову рідину збирали зранку натще у пробірки протягом 5 хв після попереднього полоскання ротової порожнини. Зберігали при -20 °С до проведення аналізів, а перед дослідженням розморожували при кімнатній температурі і центрифугували протягом 15 хв при 3,5 тис. об/хв.

Активність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем активних форм кисню (АФО) у суспензії лейкоцитів, концентрацією дієнових (ДК) і трієнових кон'югатів (ТК) та активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП). Для визначення рівня АФО в суспензії лейкоцитів використовували дихлорфлуоресцеїну діацетат («Sigma Aldrich», USA), який є барвником із заблокованою флуоресценцією [150]. Вміст ДК і ТК визначали методом прямої спектрофотометрії [151]. Принцип методу полягає в тому, що

гідропероксиди екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю мають такий максимум поглинання: ДК при довжині хвилі 232 нм, ТК при довжині хвилі 275 нм.

Для визначення ТБК-АП у сироватці крові та ротовій рідині використовували метод Uchiyama M, Mihara M., що полягає в утворенні фарбованого комплексу при взаємодії продуктів пероксидного окиснення ліпідів з тіобарбітуровою кислотою з максимумом поглинання при 535 нм, за допомогою стандартного набору [152].

Дослідження окиснювальної модифікації білків у сироватці крові й ротовій рідині полягало у здатності утворюватися 2,4-дінитрофенілгідразонів при взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-дінитрофенілгідразаном (2,4-ДНФГ) [153]. Вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначаються при 370 нм відображає концентрацію альдегідо- і кетоніпохідних нейтрального характеру, тоді як вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначаються при 430 нм відображає концентрацію альдегідо- і кетоніпохідних основного характеру.

Визначення показників антиоксидантної системи захисту у сироватці крові та ротовій рідині включало супероксиддисмутазу (СОД) активність за її здатністю інгібувати відновлення нітротетразолію синього [154] і каталазу активність за здатністю гідроген пероксиду утворювати стійкий забарвлений комплекс з молібдатом амонію [155]. При цьому інтенсивність забарвлення цього комплексу залежить від кількості гідроген пероксиду в розчині, тобто від каталазної активності в пробі. Неензимну ланку антиоксидантного захисту оцінювали за вмістом у сироватці крові тіольних груп білків (SH-груп), за реакцією з реактивом Елмана [156].

Дослідження клітинного адаптивного імунітету включало аналіз вмісту CD3+ – Т-лімфоцитів загальних, CD4+ – Т-лімфоцитів-хелперів, CD8+ – Т-лімфоцитів-кілерів, CD16+ – природних кілерів, CD22+ – В-

лімфоцитів загальних та імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+. Метод дослідження клітинного імунітету ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флуоресцентною міткою, з поверхневими антигенами лімфоцитів [157].

Вміст основних класів імуноглобулінів IgA, IgG і IgM у сироватці крові й ротовій рідині встановлювали методом радіальної імунодифузії в гелі з використанням моноспецифічних антисироваток за G. Mancini (Mancini G., 1965) [158]. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові визначали за методом В. Гашкової (1977) у модифікації Ю. Гриневича і співавт. (1986) [159].

Для визначення рівня цитокінів (фактору некрозу пухлин-альфа (TNF α) й інтерлейкінів 1 β , 6, 4 й 10 (IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10) у сироватці крові й ротовій рідині використовували імуноферментний аналіз (набір реактивів фірми «Bio Source Europe S.A.», Бельгія). Абсорбцію проб вимірювали на апараті «Stat Fax Plus», відповідно до протоколу виробника.

2.5 Статистичні методи обробки цифрових даних

Числові дані проведених обстежень опрацьовано статистично, використовуючи програму “Statistica 8” (“StatSoft”, США). Для перевірки на відповідність вибірок даних закону нормального розподілу було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. У зв'язку з відсутністю відповідності даних нормального розподілу на рівні значимості $p < 0,05$ обчислювали середньовибіркові характеристики: медіану (Me), першу і третю квартилі (Q25–Q75). Рівень статистичної значущості відмінностей вибірок оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при досягнутому рівні $p < 0,05$.

Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для встановлення взаємозв'язку і взаємного впливу досліджували кореляційні зв'язки у всіх пацієнтів з встановленим діагнозом цукровий діабет 2 типу (1+3 група), у хворих на генералізований пародонтит (2+3 групи), а також у всіх хворих з вищевказаними захворюваннями для встановлення взаємозалежності. Статистично значущими взаємозв'язки вважали при отриманні значень $p < 0,05$. Зв'язок між величинами оцінювали як прямий (при позитивних значеннях коефіцієнта кореляції r) та зворотній (при негативних значеннях коефіцієнта кореляції r).

РОЗДІЛ 3

СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

3.1 Поширеність хронічного генералізованого пародонтиту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

У результаті проведених досліджень нами встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу поширеність хронічного генералізованого пародонтиту (ГП) становила $83,92 \pm 3,22$ %, та збільшувалась з віком обстежених: від $(80,0 \pm 6,76)$ % у віковому інтервалі 40–45 років до $85,24$ % обстежених віком 52–60 років, $p > 0,05$ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Поширеність хронічного генералізованого пародонтиту залежно від віку у хворих з цукровим діабетом 2 типу (основна група)

Стан тканин пародонта	Вікові групи			Разом
	40 – 45 р. n = 35	46 – 51 р. n = 47	52 – 60 р. n = 61	n = 143
Інтактний пародонт	$\frac{7}{20,0 \pm 6,76}$	$\frac{7}{14,89 \pm 6,06}$	$\frac{9}{14,75 \pm 4,54}$	$\frac{23}{16,08 \pm 3,22}$
З хронічним генералізованим пародонтитом	$\frac{28}{80,0 \pm 6,76}$	$\frac{40}{85,11 \pm 6,06}$	$\frac{52}{85,24 \pm 4,54}$	$\frac{120}{83,92 \pm 3,22}$

Разом з тим розповсюдженість ГП в осіб без ЦД 2 типу порівняльної групи становила $(56,25 \pm 5,53)$ %, що було в 1,5 раза менше стосовно даних у хворих основної групи, $p_1 < 0,01$. При цьому було виявлено, як і у хворих з ЦД 2 типу, зростання розповсюдженості ГП зі збільшенням віку: від

(40,91 ± 10,48) % у 40–45 річних осіб, $p_1 < 0,01$, до (63,33 ± 8,79) % у пацієнтів віком 52–60 років, $p_1 < 0,01$ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Поширеність хронічного генералізованого пародонтиту залежно від віку у хворих без супутніх соматичних захворювань порівняльної групи

Стан тканин пародонта	Вікові групи			Разом
	40 – 45 р. n = 22	46 – 51 р. n = 28	52 – 60 р. n = 30	n = 80
Інтактний пародонт	$\frac{13}{59,09 \pm 10,48}$	$\frac{11}{39,29 \pm 9,22}$	$\frac{11}{36,67 \pm 8,79}$	$\frac{35}{43,75 \pm 5,54}$
З хронічним генералізованим пародонтитом	$\frac{9}{40,91 \pm 10,48}^{\bullet}$	$\frac{17}{60,71 \pm 9,22}^{\bullet\bullet}$	$\frac{19}{63,33 \pm 8,79}^{\bullet\bullet}$	$\frac{45}{56,25 \pm 5,53}^{\bullet}$

Примітка. \bullet – $p_1 < 0,01$; $\bullet\bullet$ – $p < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних основної групи (таблиця 3.1)

Структура хронічного генералізованого пародонтиту у хворих основної і порівняльної груп представлена на рисунку 3.1. З'ясовано, що частота початкових форм ГП в осіб з ЦД 2 типу основної групи була у 2,0 раза менша, ніж у пацієнтів без супутньої патології ((43,75 ± 4,52) % проти (89,06 ± 4,65) %, $p < 0,01$, відповідно). У той же час у досліджуваних основної групи у 5,1 раза частіше діагностували розвинуті форми ГП (ГП II – III ступеня), ніж у осіб порівняльної групи ((56,25 ± 4,52) % проти (10,94 ± 4,65) %, $p < 0,01$)

Аналіз структури ГП у хворих груп дослідження показав (табл. 3.3), що частота ГП початкового ступеня зменшувалась з віком обстежених обох груп дослідження: від (35,17 ± 9,05) % у 40 – 45 річних до (15,0 ± 5,64) % у 46–51

річних пацієнтів основної групи і від $(55,56 \pm 16,56)$ % до $(11,76 \pm 2,94)$ % у хворих порівняльної групи у таких же вікових інтервалах, $p > 0,05$.

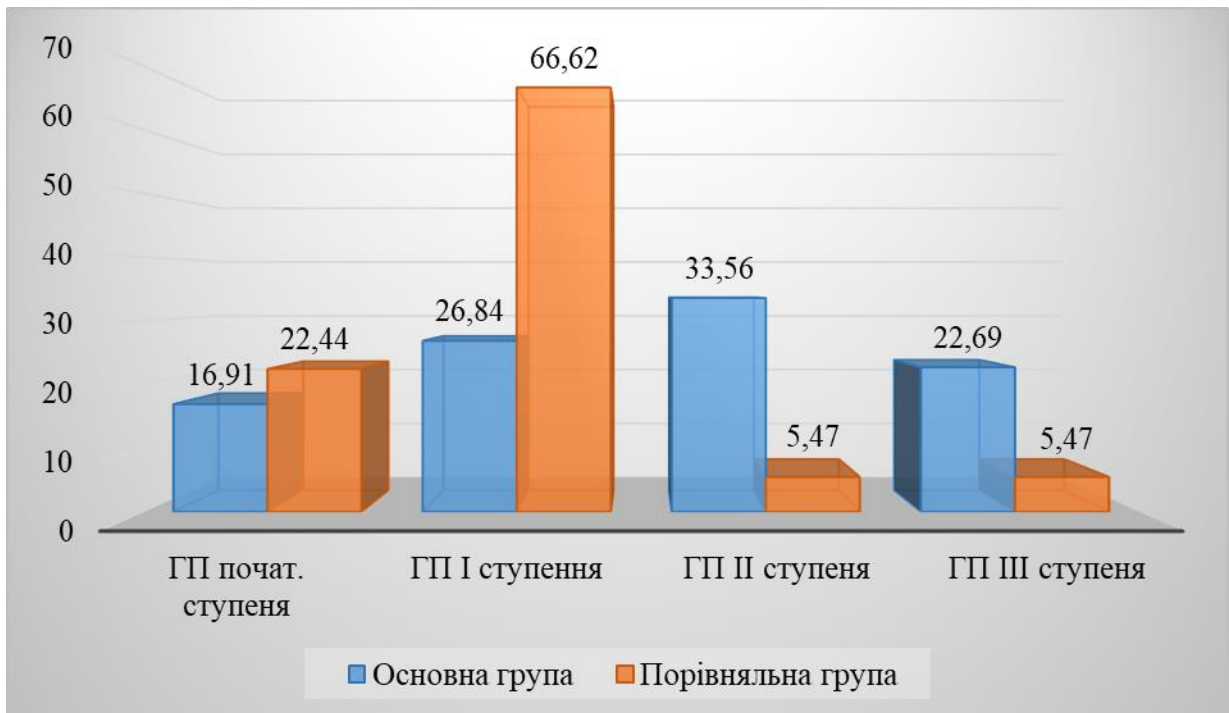


Рисунок 3.1 – Структура хронічного генералізованого пародонтиту у хворих основної і порівняльної груп

Слід зауважити, що у хворих віком 52–60 років обох груп дослідження ГП початкового ступеня не спостерігався.

Поширеність ГП I ступеня у групах дослідження носила неоднорідний характер: визначали незначне зменшення його частоти у хворих з ЦД 2 типу основної групи – від $(28,57 \pm 8,53)$ % хворих, $p > 0,05$, віком 40–45 років до $(26,92 \pm 6,15)$ % у віковому інтервалі 52–60 років, $p < 0,01$. У досліджуваних порівняльної групи, без супутнього ЦД 2 типу, розповсюдженість ГП I ступеня зростала від $(44,44 \pm 16,56)$ % у 40–45 річних хворих до $(78,94 \pm 9,38)$ % у віковому інтервалі 52–60 років.

Таблиця 3.3 – Структура хронічного генералізованого пародонтита у хворих груп дослідження залежно від віку

Стан тканин пародонта	Основна група (ЦД 2 типу +ГП) n = 120			Порівняльна група (ГП) n = 45		
	40 – 45р n = 28	46 – 51р n = 40	52– 60р n = 52	40 – 45р n = 9	46 – 51р n = 17	52– 60р n = 19
ГП почат. ступеня	$\frac{10}{35,71 \pm 9,05}$	$\frac{6}{15,0 \pm 5,64}$	–	$\frac{5}{55,56 \pm 16,56}$	$\frac{2}{11,76 \pm 2,94}$	–
ГП I ступеня	$\frac{8}{28,57 \pm 8,53}$	$\frac{10}{25,0 \pm 6,84}^{\bullet}$	$\frac{14}{26,92 \pm 6,15}^{\bullet}$	$\frac{13}{44,44 \pm 16,56}$	$\frac{13}{76,48 \pm 10,28}$	$\frac{15}{78,94 \pm 9,38}$
ГП II ступеня	$\frac{6}{21,43 \pm 7,75}^{\bullet}$	$\frac{14}{35,0 \pm 7,54}^{\bullet}$	$\frac{23}{44,23 \pm 6,88}^{\bullet}$	–	$\frac{1}{5,88 \pm 1,47}$	$\frac{2}{10,53 \pm 2}$
ГП III ступеня	$\frac{4}{14,19 \pm 6,59}^{\bullet}$	$\frac{10}{25,0 \pm 6,84}$	$\frac{15}{28,85 \pm 6,28}^{\bullet\bullet}$	–	$\frac{1}{5,88 \pm 1,47}$	$\frac{13}{59,09 \pm 10,48}$

Примітка. \bullet – $p_1 < 0,01$; $\bullet\bullet$ – $p < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи.

Привертало увагу, що у пацієнтів порівняльної групи у віці 40–45 років ГП II – ГП III ступеня не діагностували, при цьому поширеність розвинутих форм ГП була вірогідно нижче, ніж в осіб основної групи, $p < 0,01$; $p < 0,05$.

Аналіз об'єктивних симптомів перебігу генералізованого пародонтита у пацієнтів груп дослідження (табл. 3.4) показав, що в осіб з ЦД 2 типу прогресуючий генералізований пародонтит виявляли у 63,21 % обстежених, що було в 1,6 раза більше, ніж у групі порівняння (39,37 %). У той же час повільно прогресуючий генералізований пародонтит спостерігали у 36,79 % хворих основної групи проти 60,63 % осіб групи порівняння.

В основній групі виразна кровоточивість ясен об'єктивізувалась в 1,5 раза частіше ніж у групі порівняння (60,83 % проти 40,0 %). Болючість ясен (58,33 %), гіперемія ясен (71,64 %), патологічна рухомість зубів, що не відповідала ступеню резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків (58,33 %) в осіб з ЦД 2 типу зустрічалась в 1,6 раза частіше, ніж у групі порівняння. Глибина пародонтальних кишень 5 – 6 мм досліджувалась у 70,83 % пацієнтів основної групи, що було в 1,8 раза більше стосовно даних аналогічного параметру у хворих групи порівняння (40,0 %). При цьому гноєвиділення з пародонтальних кишень діагностували у 60,83 % обстежених з ЦД 2 типу проти 35,56 % осіб без супутнього цукрового діабету 2 типу. На користь більш агресивного перебігу ГП у пацієнтів з ЦД 2 типу вказували Rtg – зміни з вогнищами активного остеопорозу, котрі спостерігались в 1,4 раза частіше, ніж в осіб порівняльної групи (61,67 % проти 44,44 %, відповідно).

Таблиця 3.4 – Клінічні симптоми перебігу ГП у хворих груп дослідження

Групи дослідження	Кровоточивість ясен		Болючість ясен		Гіперемія ясен		Гноєвиділення з ясен		Пародонта - льні кишені		Патологічна рухомість		Rtg - зміни
	Виразна	Помірна	Присутня	Відсутня	Виразна	Незначна	Присутнє	Відсутнє	Глибокі (5-6 мм)	Неглибокі (3-4 мм)	Не відповідає ступеню резорбції	Відповідає ступеню резорбції	
Основна група, n= 120	$\frac{73}{60,83}$	$\frac{47}{39,17}$	$\frac{70}{58,33}$	$\frac{50}{41,67}$	$\frac{86}{71,67}$	$\frac{34}{28,33}$	$\frac{73}{60,83}$	$\frac{47}{39,17}$	$\frac{85}{70,83}$	$\frac{35}{29,17}$	$\frac{70}{58,33}$	$\frac{50}{41,67}$	$\frac{74}{61,67}$
Порівняльна група, n= 45	$\frac{18}{40,0}$	$\frac{27}{60,0}$	$\frac{16}{35,56}$	$\frac{29}{64,44}$	$\frac{20}{44,44}$	$\frac{25}{55,56}$	$\frac{16}{35,56}$	$\frac{29}{64,44}$	$\frac{18}{40,0}$	$\frac{27}{60,0}$	$\frac{16}{35,56}$	$\frac{29}{64,44}$	$\frac{20}{44,44}$

3.2 Індексна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

У процесі дослідження нами був проведений аналіз і дана оцінка стану тканин пародонту у хворих з ГП початкового – III ступеня на фоні ЦД 2 типу та осіб групи порівняння з хронічним генералізованим пародонтитом без загально – соматичних захворювань за допомогою папілярно – маргінально – альвеолярного (РМА), пародонтологічного (ПІ) індексів та індексу кровоточивості ясен (Ікр); гігієнічного індексу Гріна – Верміліона (ОНІ-S).

Дослідження охоплювало також 36 пацієнтів на ЦД 2 типу без стоматологічних захворювань та 20 осіб без соматичних і стоматологічних захворювань (контрольна група).

Нами встановлено (табл. 3.5), що в осіб групи дослідження, при ГП початкового ступеня, значення індексу ПІ були мінімальними: $(2,17 \pm 0,03)$ бали в основній та $(2,12 \pm 0,03)$ бали у порівняльній групі і не відрізнялись статичною вірогідністю між собою, $p > 0,05$.

Таблиця 3.5 – Значення пародонтальних індексів у хворих основної і порівняльних груп

Стан тканин пародонту	Групи дослідження					
	Основна група (ЦД 2 типу + ГП), n = 120			Порівняльна група (ГП), n = 45		
	ПІ, бали	РМА, %	Ікр ясен, бали	ПІ, бали	РМА, %	Ікр ясен, бали
1	2	3	3	4	5	6
ГП почат. ст.	$2,17 \pm$ $0,03$	$25,82 \pm$ $1,42 \bullet$	$2,64 \pm$ $0,05 \bullet$	$2,12 \pm$ $0,03$	$18,50 \pm$ $1,15$	$1,15 \pm$ $0,03$

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	3	4	5	6
ГП I ст.	4,72 ± 0,03•	34,20 ± 1,67•	3,08 ± 0,07•	3,41 ± 0,06	26,40 ± 1,23	2,28 ± 0,04
ГП II ст.	4,92 ± 0,05•	58,12 ± 1,90•	2,48 ± 0,06••	3,92 ± 0,07	39,95 ± 1,32	2,06 ± 0,05
ГП III ст.	5,08 ± 0,06•	65,26 ± 2,10•	2,00 ± 0,03•	4,18 ± 0,08	54,80 ± 1,56	2,95 ± 0,06
Середнє значення	4,22 ± 0,04•	45,85 ± 1,77•	2,55 ± 0,05•	3,41 ± 0,06	34,91 ± 1,31	2,26 ± 0,05
Примітка. • – $p < 0,01$; •• – $p < 0,05$ – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи.						

Привертало увагу, що в осіб основної групи при ГП I ступеня (рис. 3.2) значення параметру, котрий аналізувався, зросло до ($4,72 \pm 0,03$ бали та було в 1,4 раза вище, ніж в осіб порівняльної групи, $p < 0,01$).

Максимальні значення індексу ПІ були зафіксовані в осіб обох груп дослідження при ГП II – III ступеня (рис. 3.2, 3.3). При цьому у хворих з ЦД 2 типу значення цього показника були вище стосовно даних у порівнянні: при ГП II та III ступеня – в 1,3 раза, $p < 0,01$.

Значення індексу РМА у групах дослідження зросло зі збільшенням інтенсивності дистрофічно – запальних процесів у тканинах пародонта. Однак у досліджуваних основної групи значення показника котрий аналізувався були суттєво вище, ніж у пацієнтів порівняльної групи: при ГП початкового ступеня – в 1,4 раза, при ГП I ступеня – у 1,3 раза, при ГП III ступеня – в 1,2 раза, $p < 0,01$.



Рисунок 3.2 – Пацієнт П., 50 років, № амб. к. 11, діагноз: ГП I ступеня, ПІ - 4,70 бали, РМА - 33,87 %, Ікр – 3,05 бали

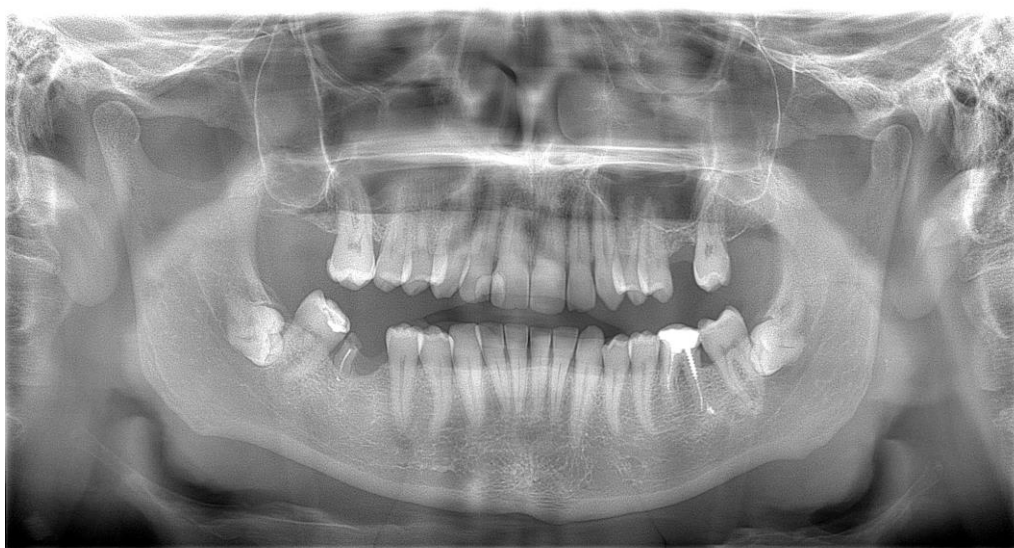


Рисунок 3.2 – Пацієнт П., 52 років, № амб. к. 7, діагноз: ГП II ступеня, ПІ - 4,89 бали, РМА - 57,15 %, Ікр – 2,44 бали



Рисунок 3.3 – Пацієнт Н., 47 років, № амб. к. 16, діагноз: ГП III ступеня, ПІ - 5,03 бали, РМА - 64,67 %, Ікр – 1,98 бали

Значення індексу кровоточивості ясен в осіб з ЦД 2 типу зменшувалось зі збільшенням ступеня тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту, що свідчить про превалювання дистрофічних процесів у тканинах пародонта: від $(2,64 \pm 0,05)$ бали при ГП початкового ступеня до $(2,00 \pm 0,03)$ бали при ГП III ступеня, $p < 0,01$.

В осіб порівняльної групи значення індексу кровоточивості ясен зросло від $(1,15 \pm 0,03)$ бали при ГП початкового ступеня до $(2,95 \pm 0,06)$ бали при ГП III ступеня.

Значення індексу гігієни порожнини рота ОНІ – S збільшувалось зі зростанням ступеня ГП в обох групах дослідження (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Значення індексу ОНІ-S у хворих основної і порівняльної груп

Стан тканин пародонту	Основна група n =120	Порівняльна група n =45
	ОНІ – S, бали	ОНІ – S, бали
ГП початкового ступеня	$2,10 \pm 0,05 \bullet$	$1,56 \pm 0,03$
ГП I ступеня	$2,58 \pm 0,06 \bullet$	$2,34 \pm 0,04$
ГП II ступеня	$2,74 \pm 0,06 \bullet$	$2,48 \pm 0,04$
ГП III ступеня	$2,97 \pm 0,07 \bullet$	$2,70 \pm 0,05$
Середнє значення	$2,60 \pm 0,06 \bullet$	$2,27 \pm 0,04$
Примітка. $\bullet p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи		

Однак у хворих з ЦД 2 типу основної групи значення показника котрий аналізувався перевищували аналогічні у групі порівняння: при ГП початкового – в 1,3 раза, при ГП I – III ступеня – в 1,1 раза, $p < 0,01$.

Аналіз середніх значень індексу РМА показав (рис. 3.4), що максимальні дані цього параметра – $(45,85 \pm 1,77)$ % – спостерігались у хворих з ЦД 2 типу основної групи, які були значно вище, ніж у решті груп хворих: в 1,3 раза – стосовно даних порівняльної групи, у 3,5 раза – по відношенню до даних у хворих на ЦД 2 типу без стоматологічних захворювань та 8,8 раза порівняно зі значеннями цього параметру у осіб без соматичних і стоматологічних захворювань контрольної групи, $p, p_1, p_2 < 0,01$.

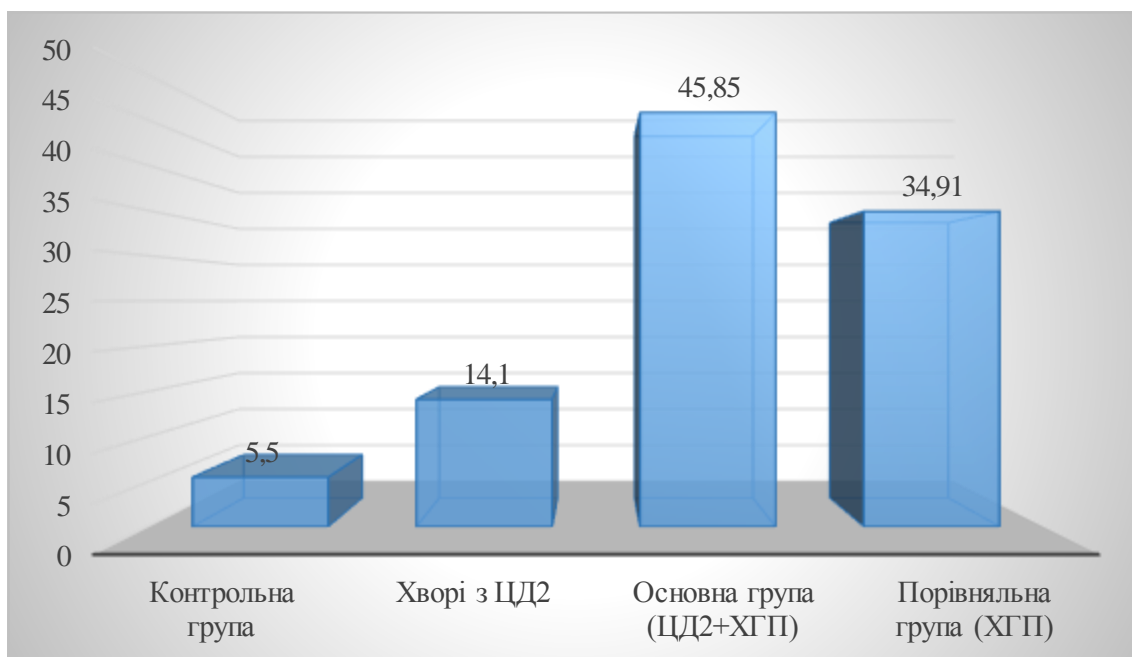


Рисунок 3.4 – Значення індексу RMA у групах дослідження.

Водночас у хворих на ЦД 2 типу основної групи середнє значення індексу ПІ ($4,22 \pm 0,04$ бали) перевищувало аналогічне у осіб порівняльної групи в 1,2 раза; у хворих з ЦД 2 типу без стоматологічних захворювань у 4,6 раза, $p < 0,01$ (рис. 3.5).

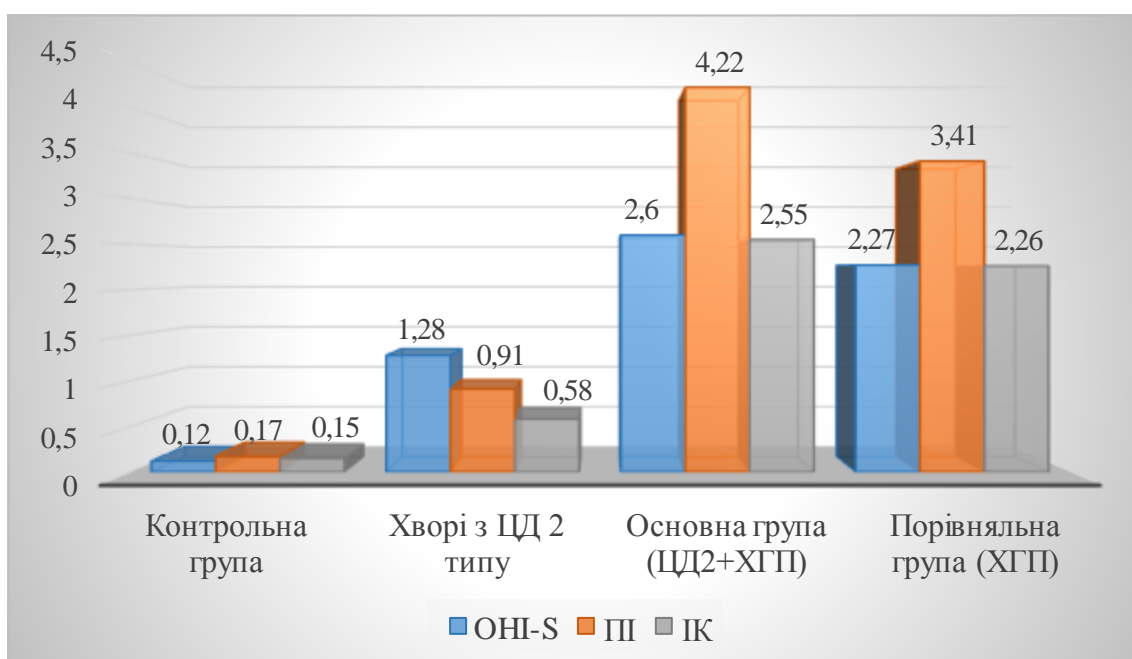


Рисунок 3.5 – Значення пародонтальних (ПІ, Ікр) і гігієнічного (ОHI – S) індексів у хворих груп дослідження

Привертало увагу, що середнє значення індексу кровоточивості ясен у осіб з ГП на тлі ЦД 2 типу було вище, ніж у досліджуваних порівняльної групи в 1,13 раза, у хворих на ЦД 2 типу без стоматологічних захворювань – у 4,3 раза, $p < 0,01$.

Привертало увагу, що у хворих основної групи середнє значення індексу ОНІ – S ($2,60 \pm 0,06$) бали, за критеріями індексу, вказувало на погану гігієну у хворих порівняльної групи ($2,27 \pm 0,04$ бали) – на незадовільну (рис. 3.6), в осіб з ЦД 2 типу без стоматологічних захворювань ($1,28 \pm 0,03$ бали) – на задовільну гігієну порожнини рота.



Рисунок 3.6 – Хворий Д., 51 рік. Незадовільна гігієна ротової порожнини

Резюме до розділу.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів з ГП на тлі цукрового діабету 2 типу спостерігалось:

- Висока поширеність ГП, яка була вища ніж в осіб порівняльної групи в 1,5 раза ($83,92 \pm 3,22$ % проти $56,25 \pm 5,53$ %), відповідно, $p < 0,01$).

- У структурі ГП переважали розвинуті форми (ГП II – III), частота яких перевищувала у 5,1 раза аналогічні дані у групі порівняння, $p < 0,01$.
- Клінічні симптоми перебігу ГП свідчили про прогресуючий характер захворювання, який діагностували у 63,21 % обстежених проти 39,37 % осіб порівняльної групи.
- Більш важкий перебіг ГП підтверджувався більш високими оцінками пародонтологічних і гігієнічних індексів, які були вище стосовно даних у порівняльної групи: за індексами РМА – в 1,3 раза, ПІ – в 1,2 раза, Ікр ясен – в 1,13 раза, ОНІ – S – в 1,15 раза, $p < 0,01$.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [215, 219].

РОЗДІЛ 4

ПОРУШЕННЯ ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У КРОВІ ТА РОТОВІЙ РІДИНІ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

4.1 Активність процесів пероксидації ліпідів у плазмі крові хворих з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу

У сироватці крові груп обстежених пацієнтів було вивчено показники активних метаболітів кисню, пероксидного окиснення ліпідів та протеїнів, зокрема активні продукти тіобарбітурової кислоти, дієнові і трієнові кон'югати, окиснювальну модифікацію протеїнів, показники антиоксидантної системи захисту: СОД, каталазу, SH-групи, стан клітинного і гуморального адаптивного імунітету (популяції Т і В лімфоцитів, імуноглобуліни А, М і G), цитокиновий профіль (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10) з метою встановлення особливостей їх порушень за умови досліджуваних патологій.

Головним ініціатором процесів вільнорадикального окиснення є активні форми кисню (АФО), які відіграють одну з ключових ролей як у рамках нормальної фізіологічної реакції організму, що супроводжується формуванням повноцінної адаптації у відповідь на вплив подразників певної природи, так і етапом у патогенезі ЦД і ГП. Забезпечення вільнорадикального гомеостазу клітин і тканин здійснюється за рахунок рівноваги між процесами генерації активних кисневих метаболітів і системи антиоксидантного захисту, що спрямована на їх знешкодження. В основі розвитку патологічних станів здебільшого лежить порушення між про- і антиоксидантними системами, що веде до розвитку оксидативного стресу.

До вільних кисневих радикалів належать сполуки, які містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю, серед яких є супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал, монооксид (II)нітроген, пероксидний радикал та гідрогену пероксид, який визначали методом проточної цитометрії за допомогою 2,4-дихлорфлуоресцеїну ацетату.

Результати проведених досліджень вказують на зростання відсотка лейкоцитів з надмірною продукцією АФО у всіх досліджуваних групах (табл. 4.1). Так, сумарний рівень АФО у 2-ій групі статистично значимо перевищував у 3,1 раза, у 3-ій – у 2,0 раза і в 4-ій – у 3,5 раза, відносно даних контрольної групи ($p < 0,001$).

Таблиця 4.1 – Рівень активних форм оксигену у лейкоцитах крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
АФО, %	16,70 [15,68;18,10]	50,39* [48,18;52,58]	33,30* [31,73;35,45]	59,19*^# [57,25;61,20]
Примітка 1. * – ймовірність різниці порівняно з контролем, $p < 0,001$. Примітка 2. ^ – ймовірність різниці у порівнянні між показниками 2 і 4 групами, $p < 0,001$. Примітка 3. # – ймовірність різниці у порівнянні між показниками 3 і 4 групами, $p < 0,001$.				

Порівнюючи отримані дані, встановлено найвищі показники АФО у пацієнтів 4-ої групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, які перевищували на 52,7 % результати 2-ої групи і на 155,0 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,01$) (рис. 4.1).

Отримані дані вказують на надмірну активацію вільнорадикальних процесів за рахунок гіперпродукції АФО в усіх обстежуваних групах, що зумовило деструкцію клітинних мембран і їх загибель при досліджуваних патологіях.

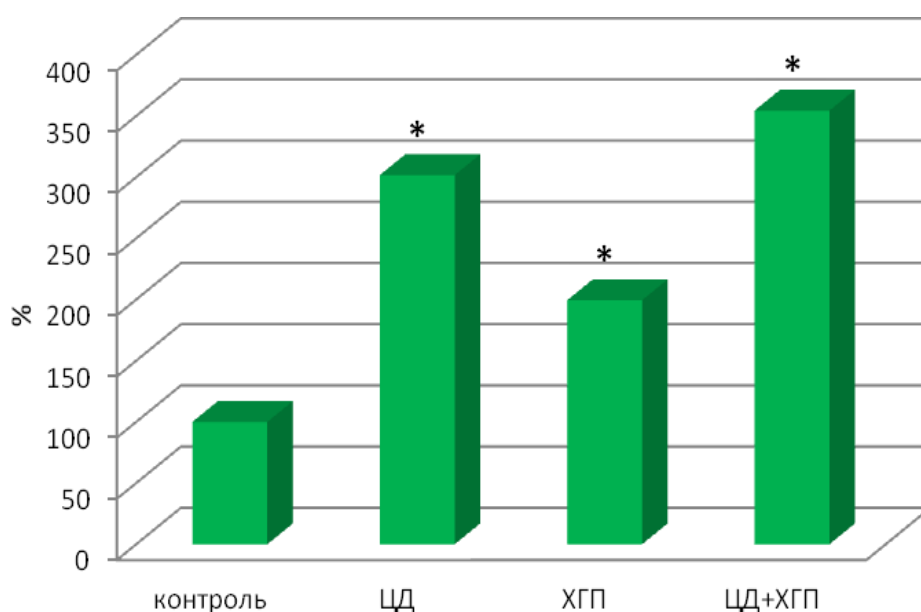


Рисунок 4.1 – Співвідношення рівня активних форм оксигену лейкоцитарної суспензії крові у хворих на ЦД 2 типу та патологічно змінених тканин пародонта (* – ймовірність різниці порівняно з контролем).

Поєднання впливу місцевих і загальних пошкоджуючих факторів на організм, зокрема дія патогенного мікробного фактора як з боку ротової порожнини, так і гіперглікемії при ЦД, що зумовило підвищену активність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та привело до структурної перебудови клітинних мембран і порушень клітинного метаболізму. У результаті оксидативного стресу в організмі накопичуються токсичні продукти ПОЛ, які приводять до значних метаболічних порушень, зміни імунного статусу, порушення функціонування різних систем організму.

Результати проведених досліджень вказують на підвищення рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ (табл. 4.2). Так, рівень ТБК-АП у 2-ій групі статистично значимо перевищував в 1,9 раза, у 3-ій – в 1,6 раза і в 4-ій – у 2,2 раза, сировино даних контрольної групи ($p < 0,001$). Зміни дієнових і трієнових кон'югат мали схожу динаміку. Так, рівень ДК у 2-ій групі статистично значимо перевищував в 1,7 раза, у 3-ій – в 1,4 раза і в 4-ій – у 2,1 раза, а рівень ТК – відповідно у 2,6 раза, в 1,9 раза і в 3,1 раза, відповідно контрольних значень ($p < 0,001$).

Таблиця 4.2 – Зміна показників пероксидного окиснення ліпідів у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
ТБК-АП, мкмоль/л	4,47 [4,26;4,71]	8,69* [8,54;8,91]	7,33* [7,13;7,54]	9,73*^# [9,58;10,08]
ДК, ум.од./л	1,48 [1,12;1,80]	2,53* [2,21;2,88]	2,05* [1,88;2,19]	3,17*^# [2,80;3,40]
ТК, ум.од./л	0,55 [0,48;0,70]	1,45* [1,23;1,64]	1,05* [0,87;1,21]	1,70*^# [1,29;2,10]
Примітка 1. * – ймовірність різниці порівняно з контролем, $p < 0,001$. Примітка 2. ^ – ймовірність різниці у порівнянні між показниками 2 і 4 групами, $p < 0,001$. Примітка 3. # – ймовірність різниці у порівнянні між показниками 3 і 4 групами, $p < 0,001$.				

Порівнюючи отримані дані, встановлено найвищі показники ТБК-АП у пацієнтів 4-ої групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, які перевищували на 23,4 % результати 2-ої групи і на 53,7 % – відповідно 3-ї групи ($p < 0,05$) (рис. 4.2).

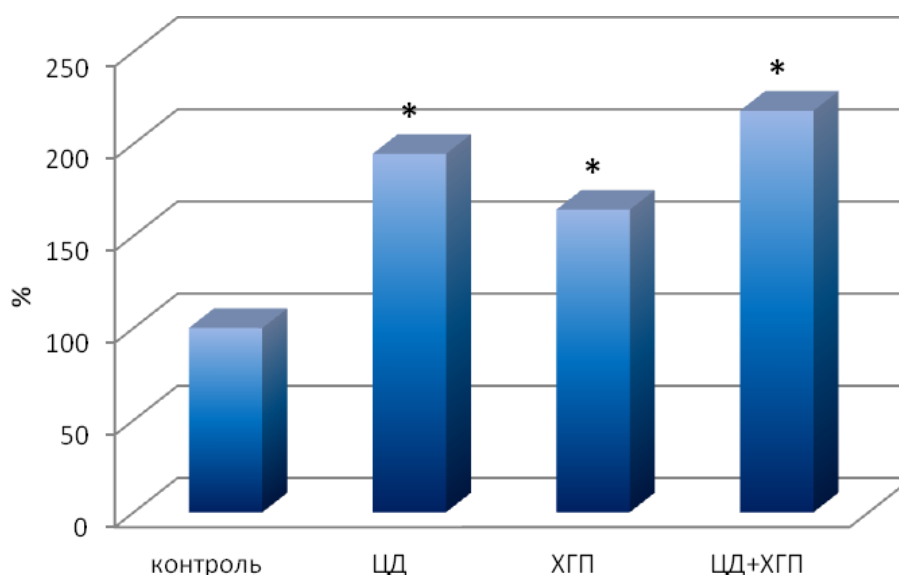


Рисунок 4.2 – Співвідношення показника ТБК-активних продуктів у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – ймовірність різниці порівняно з контролем)

Рівень показників дієнових і трієнових кон'югатів також був найвищий у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта. Так, рівень ДК у пацієнтів 4-ої групи перевищував на 43,3 % результати 2-ої групи і на 75,7 % – 3-ї групи і відповідно рівень ТК на 45,3 % і 117,2 % ($p < 0,01$) (рис. 4.3).

Відомо, що за умов оксидативного стресу пошкоджуються усі біологічні структури, у тому числі, розвиваються процеси неконтрольованої окисної модифікації білків, які зумовлюють фрагментацію й денатурацію протеїнів, а також утворення первинних амінокислотних радикалів, які вступають у вторинну взаємодію із іншими

амінокислотними залишками, що веде до складної картини пошкоджувальної дії АФО на білкові макромолекули.

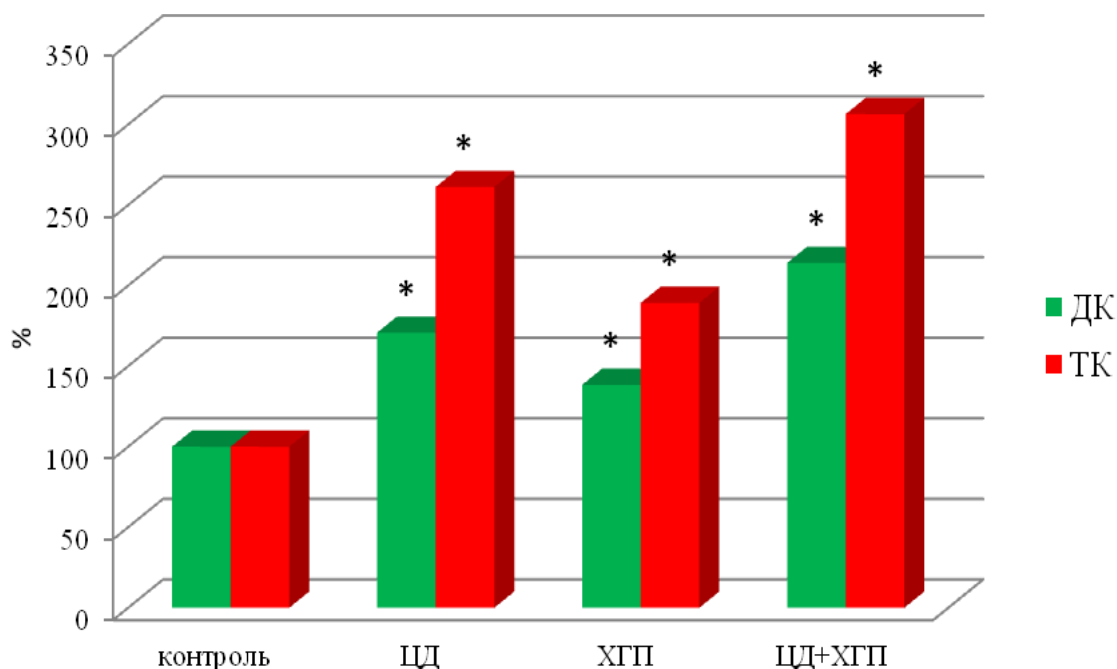


Рисунок 4.3 – Співвідношення показників дієнових і трієнових кон'югатів у крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (*– ймовірність різниці порівняно з контролем)

Результати проведених нами досліджень свідчать про підвищення окисної модифікації як нейтральних, так і лужних амінокислот (табл. 4.3). Так, вміст у сироватці крові 2,4-динітрофенілгідрозонів, які визначаються при 370 нм і відображають концентрацію альдегідо- і кетонітрофенілгідрозонів нейтрального характеру, у 2-й групі статистично значимо перевищував в 1,9 раза і в 4-й – у 2,5 раза, порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,001$). Вміст у сироватці крові 2,4-динітрофенілгідрозонів, які визначаються при 430 нм і відображають концентрацію альдегідо- і кетонітрофенілгідрозонів основного характеру, у 2-й групі статистично значимо перевищував у 2,1 раза, у 3-й групі – в 1,5 раза і в 4-й – у 3,8 раза, порівняно з даними

контрольної групи ($p < 0,01$). Сумарна ОМП також вірогідно перевищувала в обстежуваних групах значення контролю, зокрема, у 2-й групі – на 109,4 %, у 3-й групі – на 34,4 % і в 4-й – на 221,9 % (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
ОМП ₃₇₀ , ммоль/г білка	0,85 [0,76;0,95]	1,60* [1,46;1,90]	0,94 [0,80;1,05]	2,10*^# [1,87;2,38]
ОМП ₄₃₀ , ммоль/г білка	0,55 [0,48;0,60]	1,17* [0,98;1,34]	0,82* [0,78;0,87]	2,08*^# [1,93;2,27]
Сумарна ОМП, ммоль/г білка	0,64 [0,56;0,84]	1,34* [1,10;1,60]	0,86* [0,78;0,98]	2,06*^# [1,87;2,33]
Примітка 1. * – ймовірність різниці порівняно з контролем, $p < 0,001$. Примітка 2. ^ – ймовірність різниці у порівнянні між 2 і 4 групами, $p < 0,001$. Примітка 3. # – ймовірність різниці у порівнянні між 3 і 4 групами, $p < 0,001$.				

Порівнюючи отримані дані, було встановлено, що найвищі показники окисної модифікації білків були у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу. Так, вміст ОМП₃₇₀ у пацієнтів 4-ї групи перевищував на 58,1 % результати 2-ї групи і на 136,0 % – 3-ї групи і відповідно вміст ОМП₄₃₀ – на 163,1 % і 226,6 % ($p < 0,001$) (рис. 4.4).

Наведені вище дані вказують на підвищення активності процесів ліпідної і білкової пероксидації, які запускаються надмірною продукцією

активних форм кисню, у розвитку цукрового діабету 2 типу і генералізованого пародонтиту.

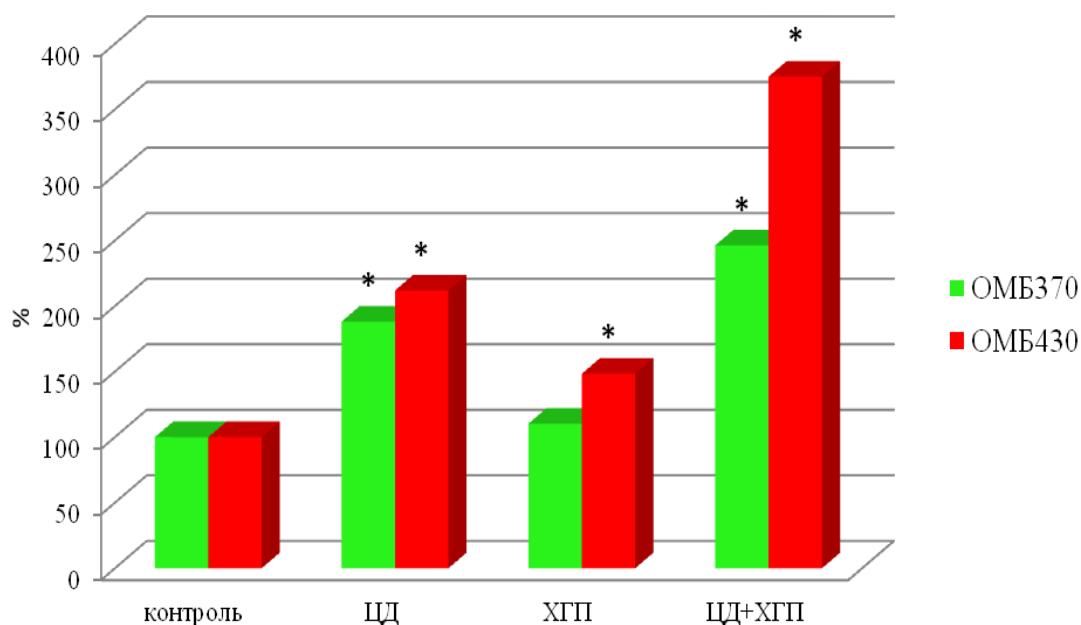


Рисунок 4.4 – Співвідношення показників окисної модифікації нейтральних і лужних амінокислот у крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – ймовірність різниці порівняно з контролем, $p < 0,001$)

На фоні інсулін-незалежного цукрового діабету хронічна гіперглікемія супроводжується підвищенням швидкості автоокиснення глюкози з наступним збільшенням кількості вільних радикалів і розвитком оксидативного стресу [160]. У результаті створюються умови для безперешкодного поширення запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта, тому нерегульована надмірна продукція АФО є важливим патогенетичним фактором формування патології пародонта при ЦД 2 типу.

4.2 Стан системи антиоксидантного захисту плазми крові пацієнтів з генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу

Активність процесів вільнорадикального окиснення залежить не тільки від інтенсивності утворення вільних радикалів, а й від функціонального стану системи антиоксидантного захисту, тобто від її здатності перехоплювати і знешкоджувати радикальні форми кисню. З метою дослідження впливу діабету і пародонтиту на функціональний стан антиоксидантної системи ми визначали активність каталази і супероксиддисмутази, вміст SH-груп у крові хворих на генералізований пародонтит у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та при їх поєднанні.

Результати проведених досліджень вказують на відмінність змін активності супероксиддисмутази і каталази у крові хворих досліджуваних груп (табл. 4.4). Так, активність каталази і супероксиддисмутази у 2-й обстежуваній групі статистично значимо не відрізнялася від показників контрольної групи. У 3-й групі обстеження активність СОД достовірно знижувалася на 14,1 %, стосовно контролю ($p < 0,05$), тоді як активність каталази зростала на 22,7 % ($p < 0,01$). При ГП на фоні ЦД 2 типу активність СОД, як і в 3-й групі, достовірно знижувалася на 18,9 %, стосовно контролю ($p < 0,05$), тоді як активність каталази зростала на 50,8 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи отримані дані, було встановлено, що найвищі показники активності каталази і найнижчі – активності СОД були встановлені у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу. Так, показник активності каталази у досліджуваних 4-ї групи перевищував на 45,2 % результати 2-ї групи і на 28,1 % – 3-ї групи (табл. 4.4; рис. 4.5). У той же час активність СОД 4-ї групи була не тільки нижча даних контролю, але й на 26,8 % результатів 2-ї групи ($p < 0,01$) і практично не відрізнялася від показників 3-ї групи (рис. 3.5). Низькі значення активності СОД, яка виступає першим

бар'єром у захисті клітин від токсичного впливу супероксидного радикалу, вказує на зростання активності вільнорадикальних процесів з розвитком оксидативного стресу у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта.

Таблиця 4.4 – Показники ферментативної ланки антиоксидантної системи у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
СОД, ум.од./л	0,62 [0,56;0,66]	0,67 [0,62;0,72]	0,53* [0,49;0,56]	0,50*# [0,46;0,55]
КТ, мккат/л	0,47 [0,44;0,51]	0,49 [0,44;0,53]	0,57* [0,50;0,63]	0,71*^# [0,68;0,74]
Примітка 1. * – достовірні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$. Примітка 2. ^ – достовірні відмінності між 2 і 4 групами, $p < 0,01$. Примітка 3. # – достовірні відмінності між 3 і 4 групами, $p < 0,01$.				

Низька активність СОД ймовірно зумовлює надмірне нагромадження гідрогену пероксиду, що підтверджено рівнем АФО, та веде до підвищення активності каталази при недостатній участі СОД в нейтралізації надлишкових продуктів ліпопероксидації при генералізованому пародонтиті у хворих на ЦД 2 типу.

Значну роль у підтриманні редокс-потенціалу клітин крові відіграють SH-групи протеїнів, які виконують роль акцепторів гідроксильного радикала (НО•), знижуючи деструктивну і цитотоксичну дію АФО. Як відомо, зміна вмісту SH-груп протеїнів впливає на стан клітинних

мембран, їх проникність і адгезивні властивості, а також на активність ферментів і клітинну проліферацію.

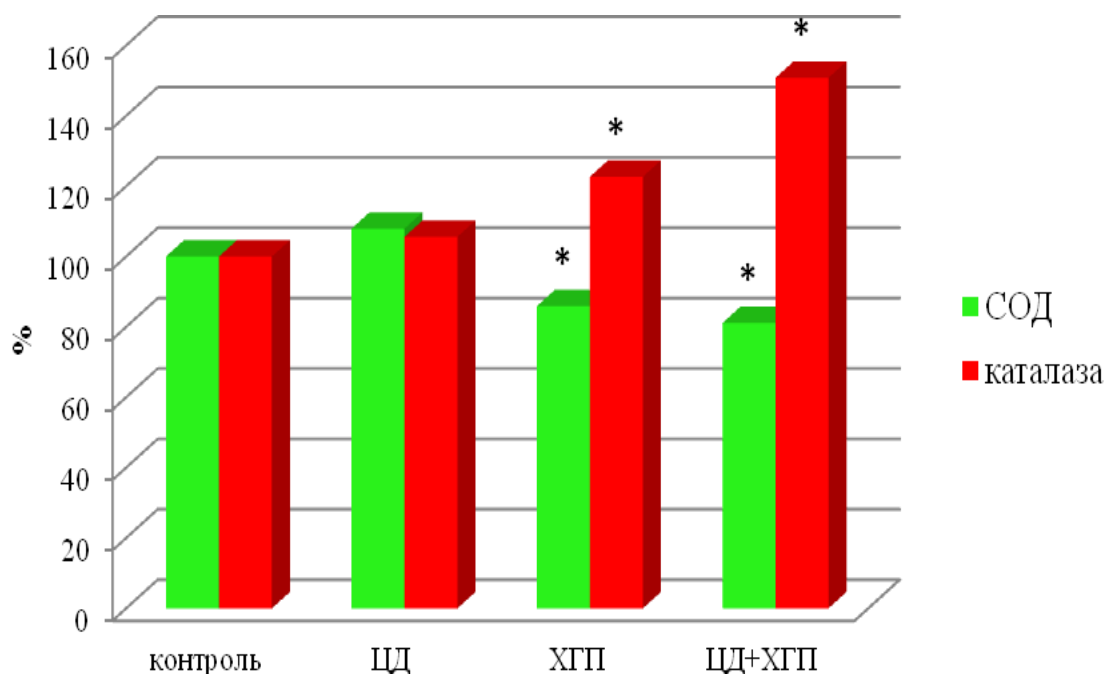


Рисунок 4.5 – Співвідношення показників ферментативної ланки антиоксидантної системи у крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – ймовірність різниці порівняно з контролем).

Результати проведених досліджень вказують на зниження вмісту SH-груп у 2-ї і 4-ї групах (табл. 4.5). Так, досліджуваний показник у 2-й групі був статистично значимо менший на 12,6 % і в 4-й – на 11,3 %, порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про виснаження глутатіонової системи та неможливість метаболізувати токсичні радикали $\text{HO}\cdot$. Зниження вмісту SH-груп може бути пов'язане з підвищенням активності вільнорадикальних процесів, а також зі зростанням окиснення глутатіону.

Порівнюючи отримані дані, виявилось, що найнижчі показники вмісту SH-груп були у пацієнтів 2-ї і 4-ї груп. Слід зазначити, що поєднання генералізованого пародонтиту і ЦД 2 типу зумовлює зменшення вмісту

SH-груп на 12,7 %, стосовно 3-ї групи (рис. 4.6). Це вказує на те, що на фоні ЦД 2 типу розвиток поєднаної патології супроводжується пригніченням функціональних можливостей антиоксидантного захисту.

Таблиця 4.5 – Рівень SH-груп у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
SH-групи, мкмоль/л	583,75 [561,00; 610,25]	510,00* [498,00; 530,00]	592,03 [573,25; 604,00]	518,03*# [498,00; 527,25]
Примітка 1. * – достовірні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$. Примітка 2. # – достовірні відмінності між 3 і 4 групами, $p < 0,05$.				

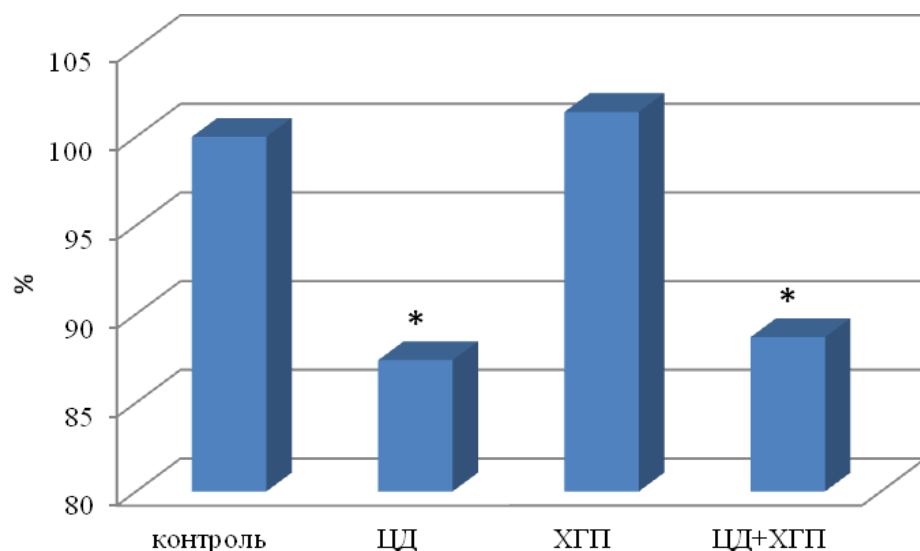


Рисунок 4.6 – Співвідношення вмісту SH-груп у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – ймовірність різниці порівняно з контролем)

Аналізуючи зміни ензимної і неензимної ланок системи антиоксидантного захисту, свідчить про напруження ензимних антиоксидантних процесів з пригніченням функціональних резервів глутатіонової системи (рис. 4.7).

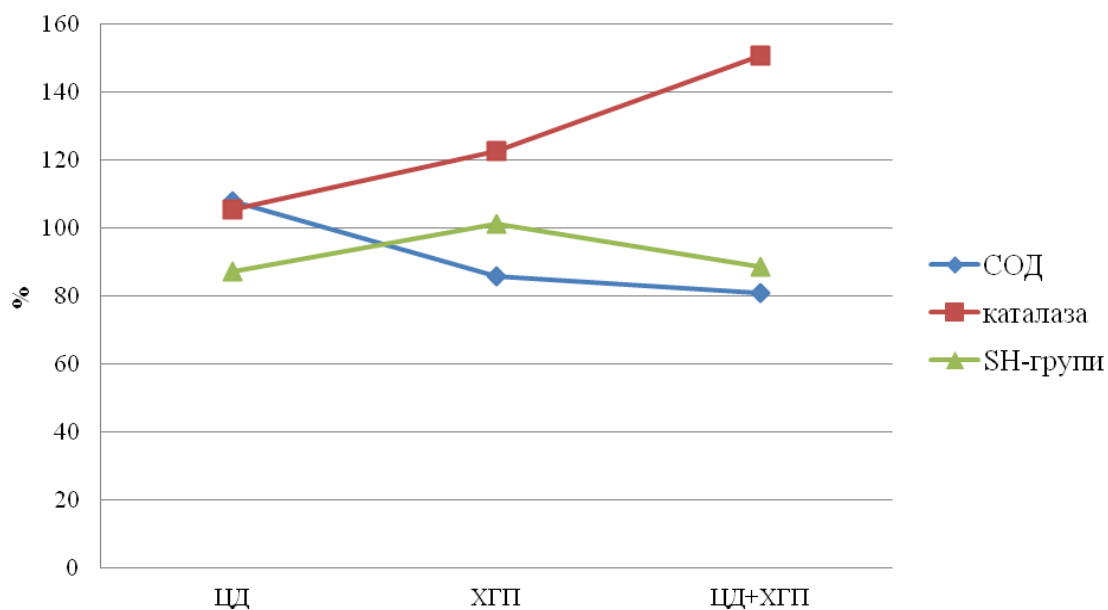


Рисунок 4.7 – Співвідношення показників ензимної і неензимної ланок системи антиоксидантного захисту у крові хворих на ЦД 2 типу і патологію тканин пародонта та при їх поєднанні

Активація ПОЛ при ЦД 2 типу характеризується зростанням АФО та концентрації дієнових і трієнових кон'югатів, і ТБК-активних продуктів на фоні неспроможності антиоксидантної системи, що веде до розвитку оксидативного стресу (рис. 4.8). Подальше накопичення проміжних і кінцевих продуктів білкової і ліпідної пероксидації на фоні ослаблення антиоксидантної системи спостерігається при появі патології тканин пародонта у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Доведено, що джерелом АФО за умов ЦД 2 типу є гіперглікемія, при якій глюкоза, з одного боку, піддається аутоокисненню та генерує агресивний гідроксильний радикал, а з іншого боку, викликає активацію

поліолового шляху перетворення глюкози, що також призводить до підвищення продукції супероксидного аніону, гідрогену пероксиду та зниження відновленого глутатіону внаслідок недостатньої кількості НАД(Ф)Н [161]. Отримані дані підтверджують участь оксидативного стресу в якості патогенетичного компоненту розвитку та прогресування ЦД 2 типу.

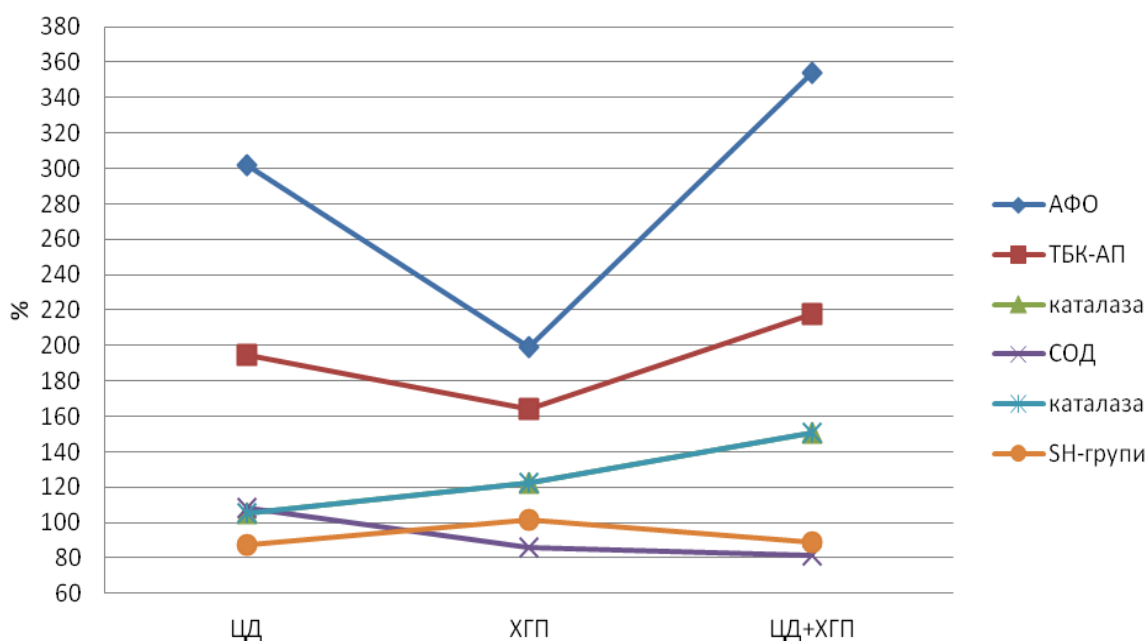


Рисунок 4.8 – Динаміка прооксидантно-антиоксидантних показників у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом встановлена інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення, яка характеризувалася зростанням АФО та концентрації дієнових і трієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів на фоні напруження антиоксидантних резервів (див. рис. 4.8).

ГП на фоні ЦД 2 типу супроводжується пригніченням функціональних можливостей антиоксидантного захисту з одночасно максимальним зростанням білкової і ліпідної пероксидації. Посилення процесів

ПОЛ може призвести до повного виснаження ферментативної ланки АОС, що зумовить неможливість повного знешкодження АФО та призведе до подальшого зростання цитотоксичної дії вільних радикалів у тканинах.

4.3 Активність процесів пероксидації ліпідів та білків у ротовій рідині хворих у перебігу генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу

У ротовій рідині пацієнтів обстежуваних груп було вивчено показники пероксидного окиснення ліпідів та протеїнів, активні продукти тіобарбітурової кислоти, дієнові кон'югати, окиснювальну модифікацію протеїнів, показники антиоксидантної системи захисту: активність СОД, каталази, стан гуморальної ланки адаптивного імунітету (секреторний імуноглобулін А та імуноглобулін G), цитокиновий профіль (TNF α , IL-1 β , IL-4) з метою встановлення особливостей їх порушень за умови досліджуваних патологій.

Результати проведених досліджень виявили підвищення рівня продуктів ліпідної пероксидації в ротовій рідині хворих усіх обстежуваних груп (табл. 4.6). Так, рівень ДК у 2-й групі статистично значимо перевищував в 1,1 раза, у 3-й – в 1,4 раза і в 4-й – у 2,2 раза, відповідно контрольних значень ($p < 0,05$). Рівень ТБК-АП у 2-й групі статистично значимо перевищував в 1,6 раза, у 3-й – у 2,1 раза і в 4-й – у 2,9 раза, сировино даних контрольної групи ($p < 0,01$). Варто відмітити, що рівень показників ліпідної пероксидації був найвищий у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ГП. Так, рівень ДК у пацієнтів 4-ї групи перевищував на 96,8 % результати 2-ї групи і на 57,4 % – 3-ї групи і відповідно рівень ТБК-АП – на 81,5 % і 35,9 % ($p < 0,001$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Зміна показників пероксидного окиснення протеїнів та ліпідів у ротовій рідині хворих у перебігу генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показники	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
ДК, ум.од./л	1,14 [1,41;1,57]	1,56* [1,41;1,77]	1,95* [1,88;2,16]	3,07*^# [2,67;3,13]
ТБК-АП, мкмоль/л	3,48 [3,24;3,67]	5,51* [5,09;6,18]	7,36* [7,17;7,59]	10,00*^# [9,66;10,42]
ОМП ₃₇₀ , ммоль/г протеїна	0,41 [0,35;0,49]	0,66* [0,56;0,76]	0,75* [0,66;0,87]	1,11*^# [0,98;1,55]
ОМП ₄₃₀ , ммоль/г протеїна	0,25 [0,18;0,30]	0,51* [0,39;0,76]	0,69* [0,58;0,78]	1,08*^# [0,96;1,28]
Сумарна ОМП, ммоль/г протеїна	0,32 [0,23;0,41]	0,60* [0,47;0,76]	0,74* [0,64;0,82]	1,09*^# [0,96;1,40]
Примітка 1. * – достовірні зміни порівняно з контролем, p<0,001. Примітка 2. ^ – достовірні зміни у порівнянні між 2 і 4 групами, p<0,001. Примітка 3. # – достовірні зміни у порівнянні між 3 і 4 групами, p<0,001.				

Результати проведених досліджень окиснювальної модифікації білків у ротовій порожнині пацієнтів, включених у дослідження, вказують на підвищення окисної модифікації як нейтральних, так і лужних амінокислот (див. табл. 4.6). Так, вміст 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 370 нм і відображали концентрацію альдегідо- і кетонпохідних

нейтрального характеру, у 2-й групі статистично значимо перевищував у 2,1 раза, у 3-й групі – у 2,8 раза і в 4-й – у 2,7 раза, сировино даних контрольної групи ($p < 0,001$). Вміст у ротовій порожнині 2,4-динітрофенілгідрозонів, що визначалися при 430 нм і відображали концентрацію альдегідо- і кетоніпохідних основного характеру, у 2-й групі статистично значимо перевищував у 2,1 раза, 3-й групі – у 2,8 раза і в 4-й – у 4,4 раза, сировино даних контрольної групи ($p < 0,01$), (табл. 4.6). Порівнюючи отримані дані, було встановлено підвищення окисної модифікації білків у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу. Так, вміст ОМП₃₇₀ у пацієнтів 4-ї групи перевищував на 68,2 % результати 2-ї групи і на 48,0 % – 3-ї групи і, відповідно, вміст ОМП₄₃₀ на 111,8 % і 56,5 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи отримані дані білкової і ліпідної пероксидації в крові і ротовій рідині встановлено переважання досліджуваних показників у крові при ЦД 2 типу, тоді як при ГП та при поєднанні ГП і ЦД 2 типу – у ротовій рідині (рис. 4.9).

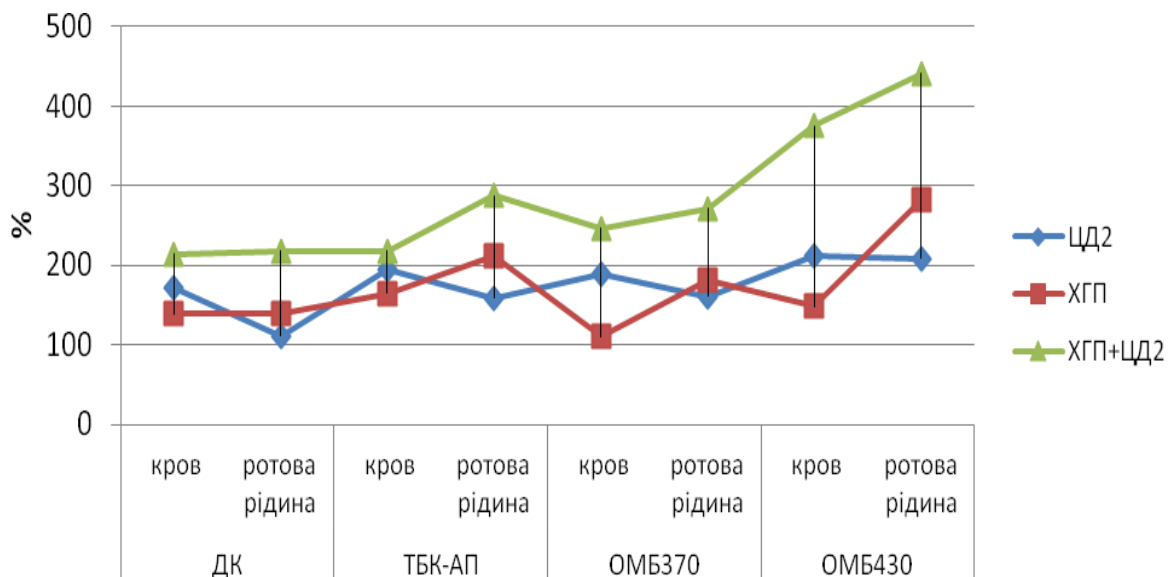


Рисунок 4.9 – Співвідношення показників білкової і ліпідної пероксидації в крові і ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит, цукровий діабет 2 типу та їх поєднання

Найвищі значення показників виявлено у ротовій рідині хворих з поєднанням ГП і ЦД 2 типу, що перевищували, зокрема, ТБК-АП – на 69,9 %, ОМП370 – на 24,4 % і ОМП430 – на 65,8 %, стосовно даних показників у крові.

Отже, у пацієнтів з генералізованим пародонтитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу встановлена інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення на місцевому рівні у ротовій рідині, яка проявлялася зростанням концентрації ТБК-активних продуктів та окисно модифікованих білків, та була більш виражена стосовно системних проявів у кровотоці.

4.4 Особливості змін показників системи антиоксидантного захисту в ротовій рідині хворих при поєднанні генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу

Результати проведених досліджень вказують на відмінність змін активності супероксиддисмутази і каталази у ротовій рідині хворих досліджуваних груп (табл. 4.7). Так, активність каталази і супероксиддисмутази у 2-й обстежуваній групі статистично значимо не відрізнялася від показників контрольної групи. У 3-й групі обстеження активність СОД достовірно підвищилася на 57,8 %, стосовно контролю ($p < 0,05$), тоді як активність каталази знизилася на 63,6 % ($p < 0,01$). При ГП на фоні ЦД 2 типу активність СОД була вірогідно вища відносно контролю, проте на 29,1 % була нижча даних 3-ї обстежуваної групи. Активність каталази у хворих на ЦД 2 типу практично не відрізнялась від контрольних значень, тоді як у хворих 3-ї і 4-ї груп знизилася на 63,6 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи отримані дані в різних біологічних рідинах, було встановлено найвищі показники супероксиддисмутазної активності та

найнижчі каталазної активності були у пацієнтів з ГП у ротовій рідині, тоді як у крові були виявлені протилежні зміни. Варто відмітити, що у хворих на ЦД 2 типу показники ензимної ланки антиоксидантної системи як у крові, так і в ротовій рідині вірогідно не відрізнялися від контрольних значень. При коморбідному перебігу ГП та ЦД 2 типу активність СОД у ротовій рідині була нижче стосовно 3-ї групи, проте залишалася достовірно вищою відносно таких даних у крові та контролю.

Таблиця 4.7 – Активність ензимної ланки антиоксидантної системи у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит та цукровий діабет 2 типу, Ме [Q25–Q75]

Показники	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
СОД, ум.од./л	0,45 [0,32;0,52]	0,41 [0,34;0,51]	0,71* [0,68;0,76]	0,55*# [0,47;0,70]
КТ, мккат/л	0,22 [0,18;0,28]	0,19 [0,16;0,26]	0,08* [0,08;0,08]	0,08*^ [0,07;0,08]
Примітка 1. * – достовірні зміни порівняно з контролем, $p < 0,05$. Примітка 2. ^ – достовірні зміни у порівнянні між 2 і 4 групами, $p < 0,01$. Примітка 3. # – достовірні зміни у порівнянні між 3 і 4 групами, $p < 0,01$.				

У пацієнтів 4-ї групи, як і в хворих 3-ї групи, каталазна активність була найнижчою у ротовій рідині, тоді як у крові хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ГП даний показник був вищий стосовно отриманих результатів у 2-й і 3-й групах (рис. 4.10). Отримані результати вказують на компенсаторну реакцію організму, пов'язану із посиленням активності СОД, проте при цьому порушується здатність розщеплювати пероксиди до

молекулярного кисню і води за рахунок зниження каталазної активності, що підтверджує недостатність антиоксидантного захисту у ротовій рідині.

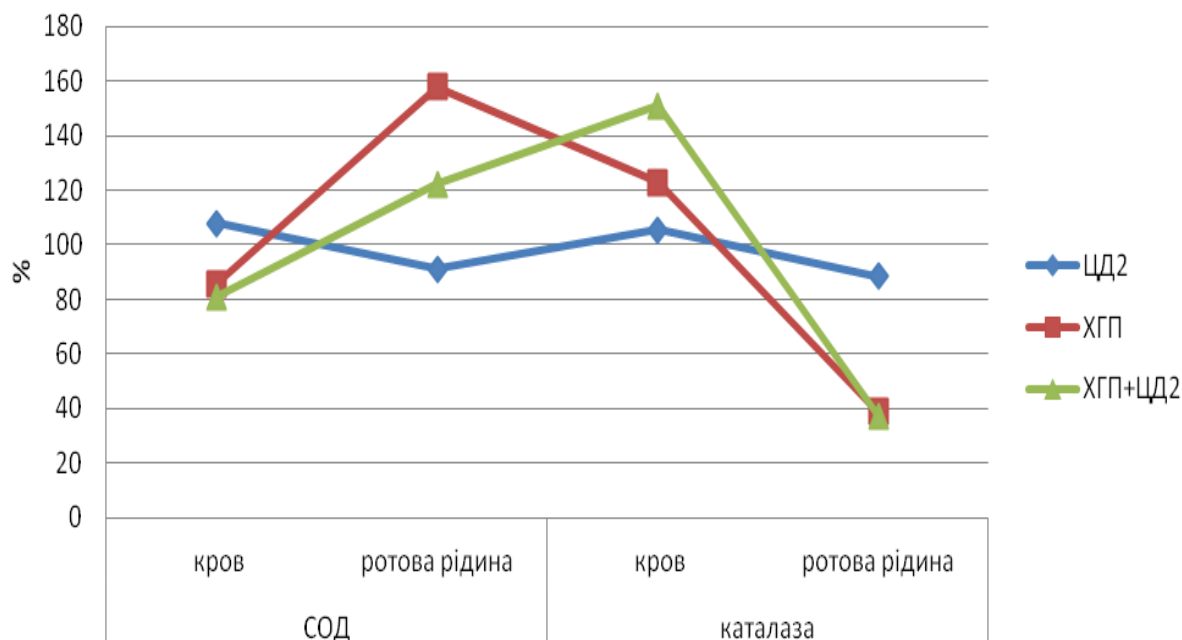


Рисунок 4.10 – Співвідношення показників активності ензимної ланки антиоксидантної системи у крові та ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу.

Узагальнюючи результати дослідження, які наведені в цьому розділі, можна зробити наступні проміжні висновки:

1. У пацієнтів з генералізованим пародонтитом встановлена підвищена активність процесів вільнорадикального окиснення, яка характеризувалася зростанням вмісту АФО та концентрації дієнових і трієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів на фоні напруження антиоксидантних резервів.

2. У протіканні захворювань пародонта у хворих із цукровим діабетом 2 типу важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення на фоні порушення функціонування системи антиоксидантного захисту організму. При цьому генералізований пародонтит на фоні

цукрового діабету 2 типу супроводжується пригніченням функціональних можливостей антиоксидантного захисту з одночасно максимальним зростанням білкової і ліпідної пероксидації.

3. У процесі розвитку у хворих генералізованого пародонтиту, поєданого з цукровим діабетом 2 типу підвищується інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення у ротовій рідині із зростанням концентрації ТБК-активних продуктів та окисномодифікованих білків більш значно відносно системних проявів у кровотоці.

При генералізованому пародонтиті на фоні цукрового діабету 2 типу активність СОД вища відносно контролю, проте нижча (на 29,1 %) даних у хворих на генералізований пародонтит. Активність каталази у хворих на генералізований пародонтит та при його поєднанні з цукровим діабетом 2 типу нижча (на 63,6 %) стосовно контролю ($p < 0,001$).

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [216].

РОЗДІЛ 5

ПОРУШЕННЯ КЛІТИННОЇ І ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ІМУНОЦИТОКІНОГЕНЕЗУ У БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ І ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

5.1 Стан клітинного імунітету у хворих з генералізованим пародонтитом, цукровим діабетом 2 типу та їх поєднанням

У механізмах розвитку запальних процесів ротової порожнини значну роль відіграють імунні реакції місцевого та системного характеру, особливо на тлі інших коморбідних патологій. Існують різні наукові дані щодо участі імунopatологічних реакцій у розвитку ЦД 2 типу [161]. З іншого боку, результати наукових досліджень свідчать про те, що генералізований пародонтит є імунітопосередкованим захворюванням внаслідок комбінованого впливу мікроорганізмів і захисних процесів тканин пародонта [162]. Тому важливо було дослідити показники клітинного і гуморального адаптивного імунітету окремо при генералізованому пародонтиті, цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні.

Згідно з результатами обстежень, які подані в таблиці 5.1, рівні CD3+ клітин у крові, як узагальнюючого показника Т-клітинної ланки імунітету, і CD4+, як головного регулятора імунної відповіді, були вірогідно нижчими у всіх обстежуваних групах по відношенню до аналогічних показників контрольної групи.

У пацієнтів 2-ї групи обстеження показники CD3+ і CD4+, відповідно, були у 2,2 і в 1,4 раза нижче контрольної групи ($p < 0,001$). У пацієнтів 3-ї

обстежуваної групи показники CD3+ і CD4+ також були нижче контрольної групи, відповідно, в 1,2 і 1,1 раза ($p<0,05$).

Таблиця 5.1 – Імунологічні показники крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу Me [Q25–Q75]

Субпопуляції лімфоцитів	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
CD3+, %	71,19 [68,00;77,00]	33,31* [30,75;36,00]	66,38* [59,00;72,00]	31,13*^ [29,00;33,25]
CD4+, %	41,10 [37,50;45,00]	30,33* [29,00;31,00]	36,41* [33,00;40,00]	28,78*# [26,75;31,00]
CD8+, %	24,10 [20,75;27,25]	20,78* [20,00;22,00]	22,59 [20,75;25,00]	19,38*# [17,00;21,00]
CD16+, %	18,50 [16,00;20,00]	22,22* [20,00;24,25]	19,38 [17,75;21,00]	24,16*# [22,00;26,00]
CD22+, %	1,73 [1,59;1,90]	1,47* [1,40;1,58]	1,63 [1,47;1,82]	1,50*# [1,40;1,58]
Примітка 1. * – достовірні відмінності порівняно з контролем, $p<0,001$. Примітка 2. ^ – достовірні відмінності між 2 і 4 групами, $p<0,001$. Примітка 3. # – достовірні відмінності між 3 і 4 групами, $p<0,001$.				

Найнижчі рівні CD3+ і CD4+ виявлено у 4-й обстежуваній групі, де CD3+ і CD4+ зменшувалися, відповідно, у 2,3 і в 1,4 раза у порівнянні з контрольною групою ($p<0,001$). Слід зазначити, що виявлені зміни, які спостерігались у 4-й групі, були достовірно нижчими від аналогічних показників хворих з ХП (CD3+ на 49,0 % і CD4+ на 18,6 %), $p<0,01$ та

практично не відрізнялися від 2-ї групи, що є підтвердженням розвитку імунодепресивного стану у хворих із ХП на тлі ЦД 2 типу (рис. 5.1). Дефіцит Т-хелперної ланки клітинного імунітету (зниження CD4+ Т-лімфоцитів) у хворих на ЦД 2 типу веде до поглиблення імунних порушень за умови приєднання ГП та зумовлює дисбаланс синтезу відповідних прозапальних і протизапальних цитокінів. Відомо, що у механізмах ініціації хронічного запалення лежить імунний дисбаланс Тх1/Тх2 з порушенням у системі цитокінів [163].

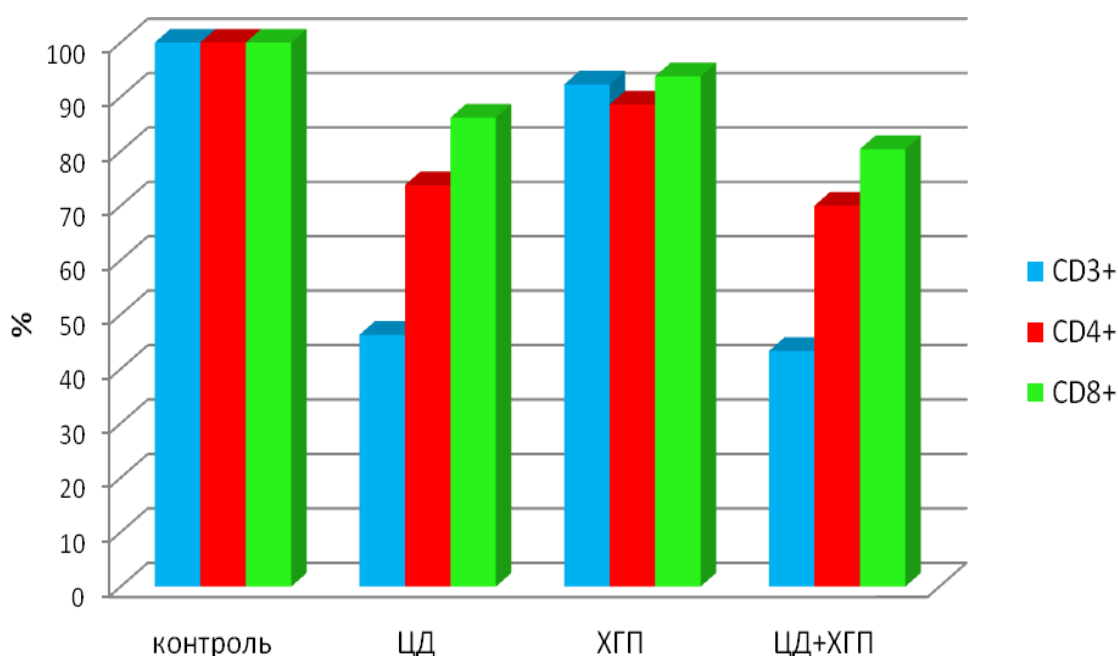


Рисунок 5.1 – Співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу

Вірогідне зниження рівня CD8+ спостерігалось у 2-й обстежуваній групі (в 1,2 раза), стосовно контролю ($p < 0,05$), тоді як у 3-й групі рівень Т-ефекторів статистично значимо не відрізнявся від даних 1-ї групи. Найнижчий рівень CD8+ було виявлено в 4-й групі обстеження, який зменшувався в 1,2 раза у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$). Слід

зазначити, що виявлені зміни у 4-й групі були достовірно нижчими від аналогічних показників хворих з ГП (на 13,4 %), $p < 0,05$ та практично не відрізнялися від 2-ї групи, що вказує на розвиток глибших змін у Т-клітинній ланці імунної відповіді при поєднанні ГП і ЦД 2 типу.

Зміна імунного статусу при ГП на фоні ЦД 2 типу у вигляді зниження основних популяцій ($CD3+$, $CD4+$, $CD8+$) Т-лімфоцитів периферичної крові можна пояснити активною міграцією даних клітин у вогнище ураження, зокрема пародонт.

Розвиток клітинноопосередкованої імуносупресії підтверджується зниженням імунорегулятивного індексу ($CD4+/CD8+$) у хворих із генералізованим пародонтитом у поєднанні з ЦД 2 типу (рис. 5.2). Так, встановлено зниження рівня показника $CD4+/CD8+$ у крові хворих 2-ї обстежуваної групи на 15,0 % і 4-ї групи – на 13,4 %, стосовно контролю ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у пацієнтів з ГП даний показник також мав тенденцію до зниження, проте статистично не відрізнявся від даних 1-ї групи. Отримані дані вказують на розвиток клітинноопосередкованої імуносупресії у хворих на ЦД 2 типу та коморбідну патологію, зокрема ГП.

Аналіз змін рівнів $CD16+$ у групах обстеження вказує на зниження досліджуваного показника у 2-й (на 16,8 %) і 4-й (на 30,4 %) групах, $p < 0,01$. Зниження активності натуральних кілерів свідчить про пригнічення захисних функцій системи клітинного імунітету у хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу (рис. 5.3).

Дослідження рівня $CD22+$ лімфоцитів у групах обстеження вказує на підвищення досліджуваного показника у 2-й (на 20,1 %) і 4-й (на 30,6 %) групах, $p < 0,001$. (рис. 5.4).

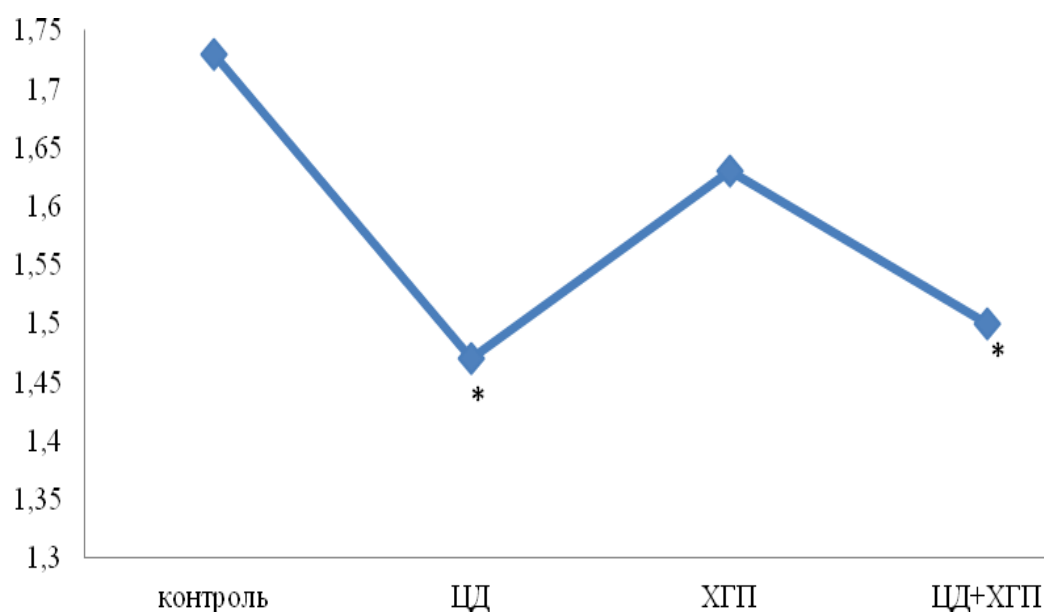


Рисунок 5.2 – Динаміка імунорегулятивного індексу (CD4/CD8) у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем)

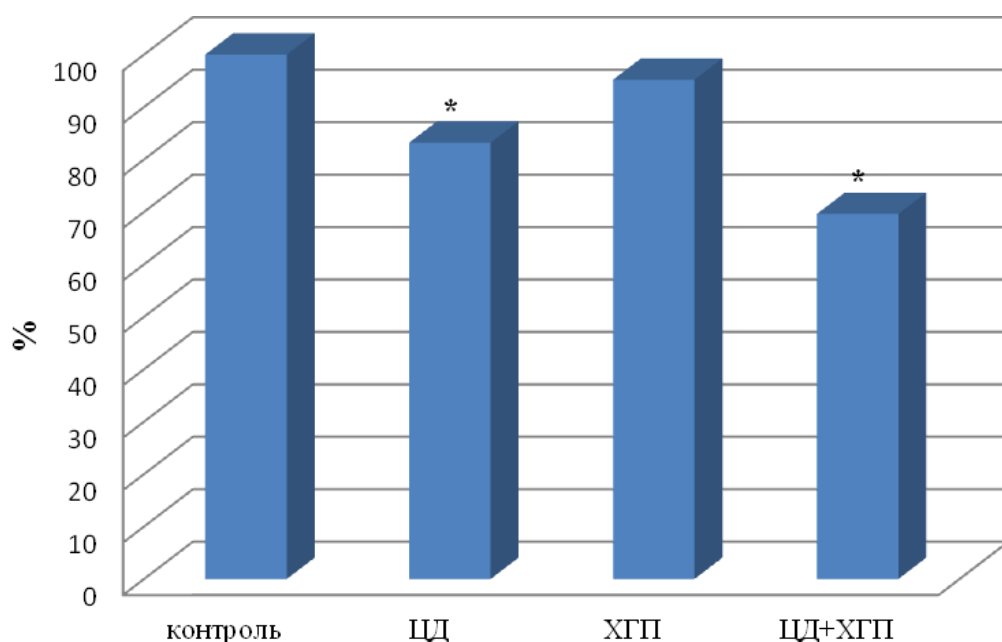


Рисунок 5.3 – Зміни рівнів CD16+ Т-лімфоцитів у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу (* – достовірні зміни порівняно з контролем)

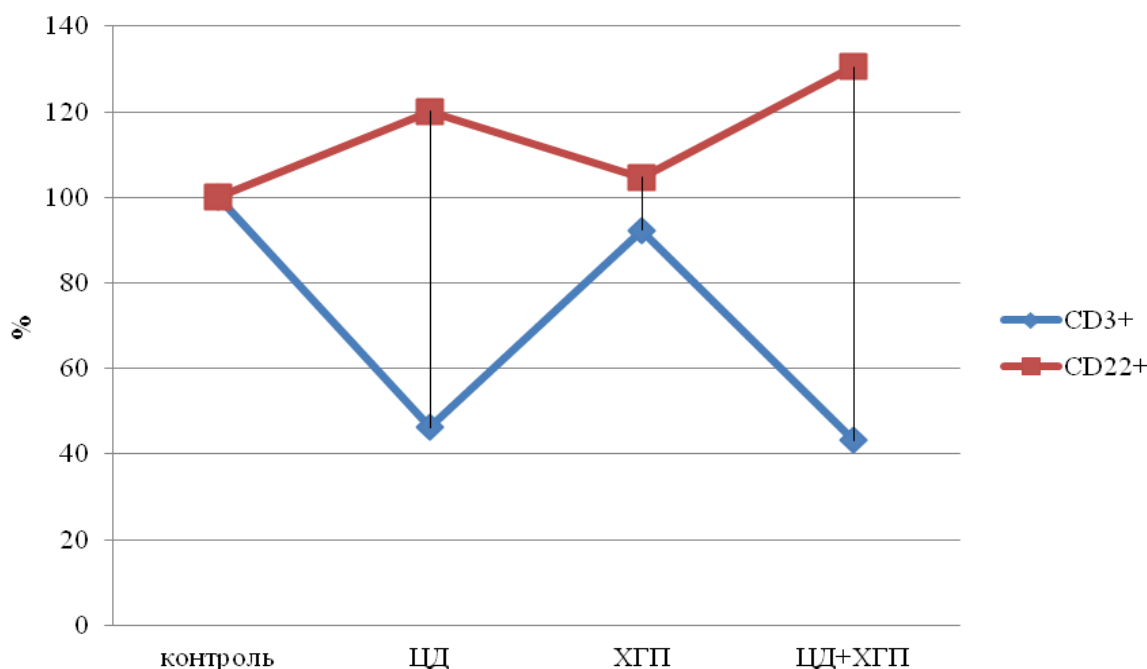


Рисунок 5.4 – Співвідношення CD3+ і CD22+ Т-лімфоцитів у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу

Таким чином, генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу проявляється дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD22+, який не є винятково місцевою реакцією, а супроводжується різноспрямованими змінами в ланках системного імунітету.

5.2 Зміни показників гуморального адаптивного імунітету пацієнтів з генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу

Оцінка імунологічних реакцій організму на дію патогенних чинників починається з визначення вмісту загального білка, оскільки протеїни сироватки крові займають центральне місце у метаболічних процесах, що лежать в основі їх резистентності до дії екзогенних й ендогенних патогенних чинників.

Результати проведених досліджень вказують на дисбаланс фракцій імуноглобулінів за умов досліджуваних патологій (табл. 5.2). Так, рівень Ig А у 2-й групі був вірогідно вищим в 1,7 раза, у 3-й – в 1,6 раза і в 4-й – у 2,0 раза, стосовно даних контрольної групи ($p < 0,001$). Рівень Ig М у 2-й групі був статистично значимо нижчий в 1,2 раза, тоді як у 3-й і 4-й групах він був вірогідно вищий відповідно в 1,7 і 1,2 раза. Рівень Ig G був вірогідно вищий у 2-й та 3-й групах – в 1,3 раза і в 4-й – у 2,0 раза, відносно контрольних значень ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2 – Показники гуморального адаптивного імунітету крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Ме [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
Ig А, г/л	1,83 [1,61;2,10]	3,12* [2,88;3,26]	2,96* [2,85;3,07]	3,73*^# [3,54;4,08]
Ig М, г/л	1,11 [0,83;1,31]	0,90* [0,64;1,17]	1,87* [1,60;2,09]	3,58*# [3,10;4,09]
Ig G, г/л	11,13 [9,19;12,58]	14,47* [13,92;15,07]	14,02* [12,32;15,42]	22,15*^# [20,89;23,22]
Примітка 1. * – достовірні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$. Примітка 2. ^ – достовірні відмінності між 2 і 4 групами, $p < 0,001$. Примітка 3. # – достовірні відмінності між 3 і 4 групами, $p < 0,001$.				

Як свідчать результати досліджень, наведені в рис. 5.5, гуморальна ланка адаптивної імунної системи зазнавала різних змін при ГП і ЦД 2

типу. Найменші зміни виявлено при ГП, тоді як найбільші при поєднанні досліджуваних патологій.

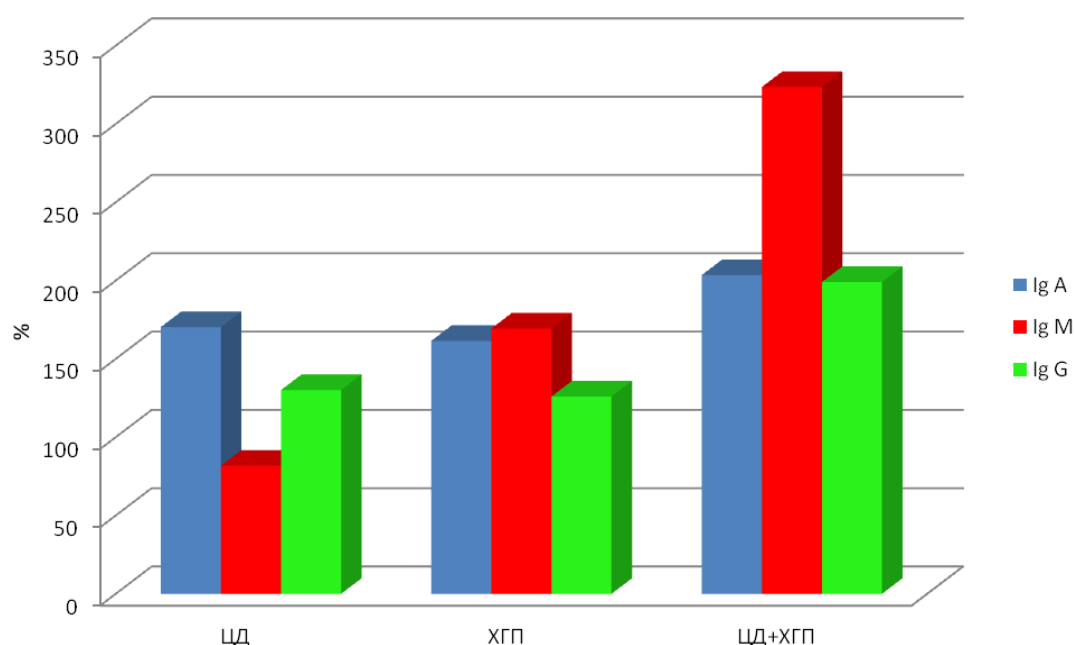


Рисунок 5.5 – Співвідношення різних класів імуноглобулінів у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу

Отримані дані дозволяють припустити, що глибина змін показників гуморальної ланки адаптивної імунної системи при ГП на тлі ЦД 2 типу залежить, насамперед, від концентрації глюкози в крові і тривалості хронічної гіперглікемії. Враховуючи, що за умов хронічної гіперглікемії розвиваються запальні реакції в організмі, це може бути стимулом для посиленого продукування імуноглобулінів при генералізованому пародонтиті на фоні цукрового діабету 2 типу.

Ряд інших дослідників також відзначили, що більш висока концентрація IgA, що спостерігається у пацієнтів з діабетом, може бути результатом імунної відповіді на кінцеві продукти глікозилювання, збільшення і накопичення яких зумовлене стійким високим рівнем глюкози в крові. Зростання рівня IgG серед хворих на цукровий діабет 2

типу може бути результатом хронічної метаболічної дисфункції. Підвищення рівня імуноглобулінів у хворих на цукровий діабет і пародонтит відбувається, найімовірніше, внаслідок стимуляції місцевого продукування імуноглобулінів за умови тривалої активності бактеріальних антигенів при хронічних захворюваннях пародонта.

Про те, що ЦД 2 типу ускладнює перебіг пародонтиту, свідчить і концентрація імунних комплексів (рис. 5.6). Так, у 2-й обстежуваній групі рівень ЦІК становив 123,32 [115,3;130,2] ум.од., у 3-й – 89,45 [81,4;96,7] ум.од. і в 4-й – 175,1 [168,7;186,4] ум.од., що перевищувало контрольні значення, відповідно, у 1,8, 1,3 і 2,6 раза ($p < 0,01$). При цьому найнижчий рівень ЦІК виявлено в групі хворих з ГП, а найвищий – при поєднанні патологій. Так, при поєднаній патології концентрація ЦІК була на 127,0 % вищою ($p < 0,001$), ніж окремо при пародонтиті та на 76,8 % – ніж окремо при діабеті ($p < 0,001$).

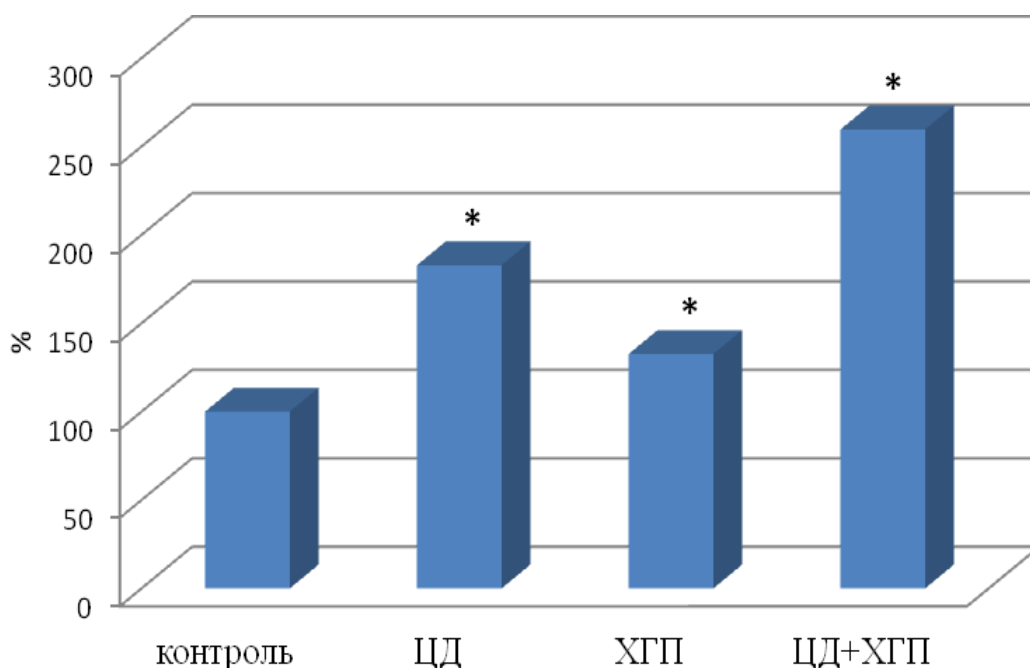


Рисунок 5.6 – Концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу (* – достовірні відмінності порівняно з контролем)

Доведено, що при ГП на тлі ЦД 2 типу відбувається порушення функціональної здатності адаптивної імунної системи, що проявляється зростанням вмісту імуноглобулінів й циркулюючих імунних комплексів у кров'яному руслі.

5.3 Зміни концентрації прозапальних цитокінів у крові хворих з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу

Розвиток запалення у пародонті тісно пов'язаний із системними процесами в організмі, які характеризуються запальною відповіддю [164]. У відповідь на хронічну присутність бактерій зубного нальоту імунозапальна реакція, яка розвивається в тканинах ясен і пародонта, веде до руйнування структурних елементів пародонта і, в кінцевому підсумку, до появи клінічних ознак пародонтиту. Відповідь організму є важливим фактором патогенезу генералізованого пародонтиту з хронічним перебігом. З іншого боку, циркулюючі макрофаги у пацієнтів з діабетом проявляють надмірну запальну відповідь на грамнегативні бактеріальні ліпополісахариди, вивільняючи велику кількість прозапальних посередників, таких як ІЛ-1 β і ФНПа [165]. Враховуючи синергізм та плейотропність дії цитокінів, які приймають участь у запаленні, визначення концентрації лише одного з них не є достатнім для оцінки стану всього цитокінового балансу, доцільніше визначати хоча б по два інтерлейкіна із кожної групи. Тому ми провели дослідження концентрації прозапальних цитокінів у крові хворих на ЦД 2 типу, ГП та при їх поєднанні.

Результати проведених досліджень вказують на відмінності змін концентрації прозапальних цитокінів у досліджуваних групах (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Зміна концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
TNF α , пг/мл	6,22 [5,88;6,34]	17,70* [17,33;18,25]	6,07 [5,83;6,26]	18,55*^# [18,30;19,04]
IL-1 β , пг/мл	3,19 [3,16;3,26]	7,19* [6,97;7,41]	3,29 [3,05;3,65]	7,86*^# [7,11;8,39]
IL-6, пг/мл	4,74 [4,30;5,06]	11,52* [11,05;12,09]	11,93* [11,76;12,19]	13,54*^# [13,48;14,26]
Примітка 1. * – достовірні зміни порівняно з контролем, p<0,001. Примітка 2. ^ – достовірні зміни у порівнянні між 2 і 4 групами, p<0,05. Примітка 3.# – достовірні зміни у порівнянні між 3 і 4 групами, p<0,01.				

Так, концентрація TNF α у 2-й групі статистично значимо перевищував у 2,8 раза і в 4-й – у 3,0 раза, стосовно даних контрольної групи (p<0,001). Зміна концентрації IL-1 β мала схожу динаміку. Так, рівень IL-1 β у 2-й групі статистично значимо перевищував у 2,3 раза і в 4-й – у 2,5 раза, порівняно з контрольними значеннями (p<0,001). Слід зазначити, що концентрація TNF α й IL-1 β у пацієнтів 3-ї групи з ГП достовірно не відрізнялася від результатів 1-ї групи. Зміни концентрації IL-6 характеризувалися статистично значимим підвищенням у всіх обстежуваних групах, стосовно контролю: у 2-й – у 2,4 раза, у 3-й – у 2,5 раза і в 4-й – у 2,9 раза (p<0,001) (див. табл. 5.3).

Порівнюючи отримані дані, встановлено найвищу концентрацію TNF α у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, яка перевищувала на 13,6 %

результати 2-ї групи і на 200,6 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,05-0,001$) (рис. 5.7).

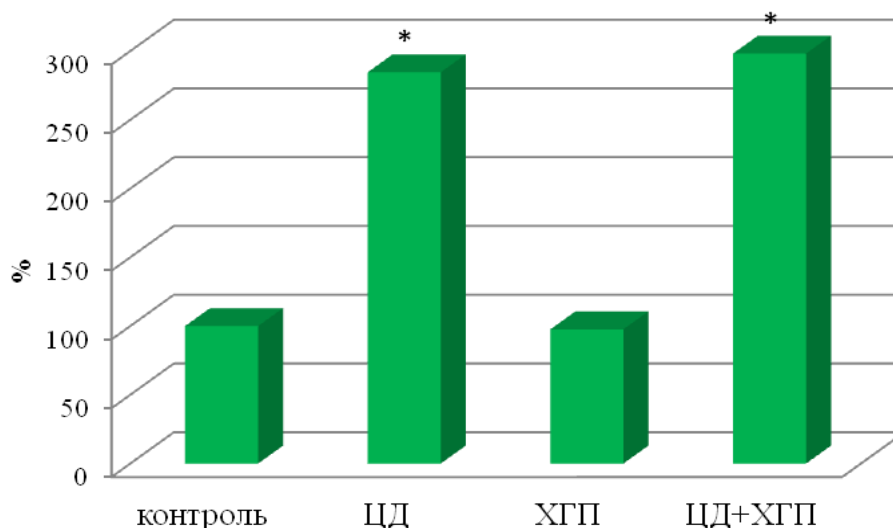


Рисунок 5.7 – Співвідношення концентрації TNF α у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем)

Порівнюючи отримані зміни концентрації IL-1 β також встановлено найвищі її значення у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, яка перевищувала на 20,9 % результати 2 групи і на 143,2 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,05-0,001$) (рис. 5.8).

Концентрація IL-6 зростала у всіх групах, проте найвищі значення були виявлені в 4 групі, які перевищували на 42,5 % результати 2-ї групи і на 33,8 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,001$) (рис. 5.9). Слід зазначити, що у пацієнтів 3-ї групи серед досліджуваних прозапальних цитокінів статистично значимо зростала тільки концентрація IL-6. Відомо, що IL-6 секретується Т-лімфоцитами і макрофагами, та є попередником секреції інших цитокінів при пошкодженні тканин [166]. З іншого боку, IL-6 є головним активатором синтезу практично більшості гостро фазових протеїнів печінки, тоді як IL-1 β і TNF α стимулюють синтез окремих білків

і можуть діяти опосередковано через ІЛ-6 [167]. Варто зауважити, що надлишок ІЛ-6 викликає пошкодження тканин унаслідок автоімунної реакції.

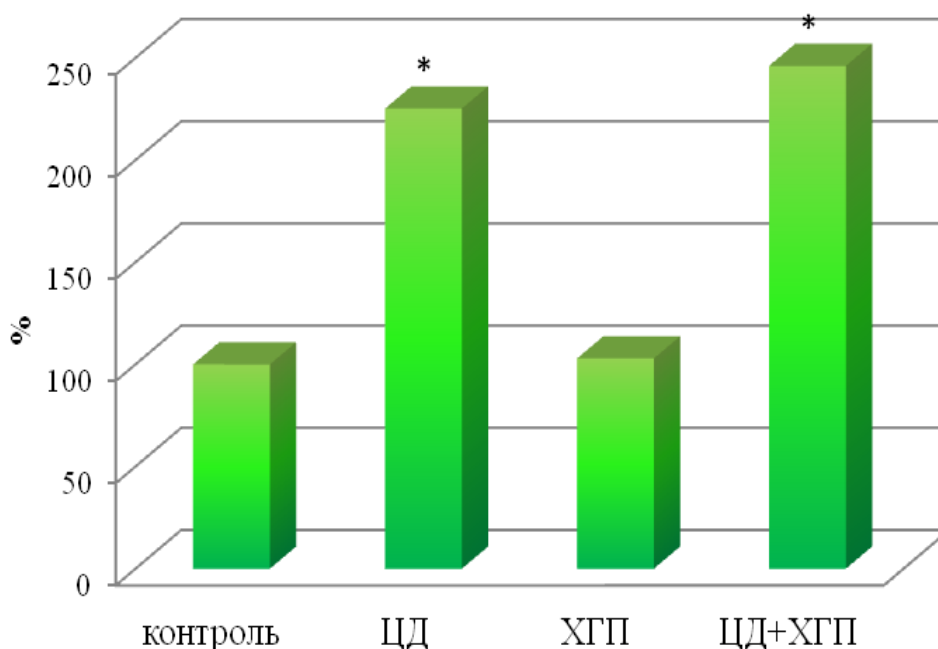


Рисунок 5.8 – Співвідношення концентрації інтерлейкіну 1 β у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем)

Аналізуючи динаміку змін прозапальних цитокінів у пацієнтів обстежуваних груп, встановлено переважання цитокінемії у 4-й групі з обома патологіями стосовно окремих захворювань. Отримані дані свідчать про те, що цукровий діабет 2 типу є фактором ризику розвитку і прогресування ГП. При цукровому діабеті на тлі зниженої резистентності капілярів пародонта та вторинної імуносупресії значно підвищується роль місцевих подразнювальних чинників у розвитку патологічного процесу в пародонті [168].

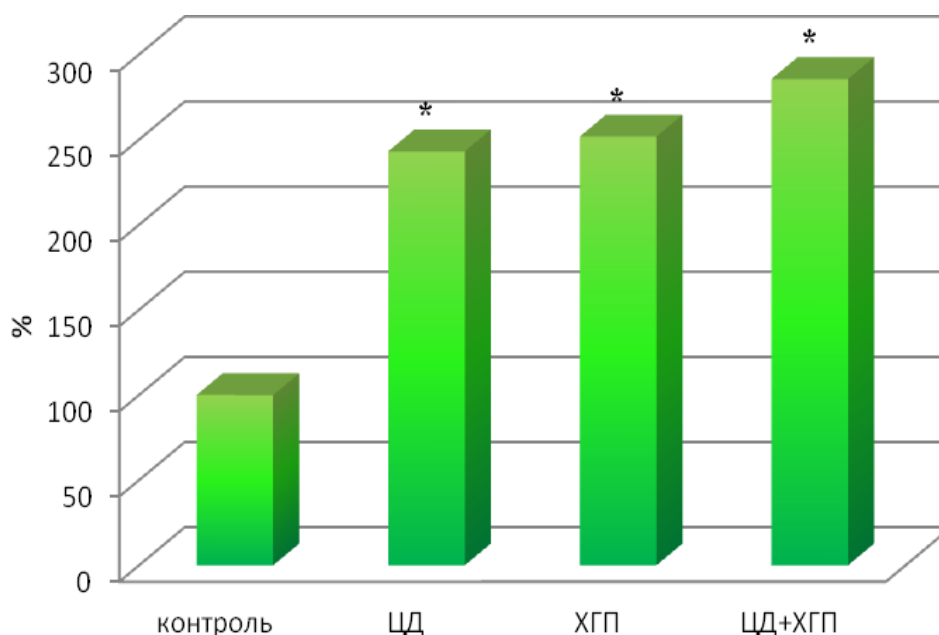


Рисунок 5.9 – Співвідношення концентрації інтерлейкіна-6 у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем)

Надмірна продукція цитокінів на фоні ЦД 2 типу порушує тканинну репарацію, активує кісткову резорбцію. При цьому доведено, що найбільш руйнівну дію на тканини пародонта має $TNF\alpha$ за рахунок активації остеокластогенезу.

5.4 Зміна рівня протизапальних інтерлейкінів у крові хворих з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу

Процеси запалення контролюють не тільки прозапальні, але й протизапальні цитокіни. Сучасні дані вказують на те, що інтерлейкіни 2, 4, 10 й інтерферон- γ визначають тип імунної відповіді при запаленні. Досліджувані протизапальні інтерлейкіни 4 і 10 продукуються Т-хелперами 2 типу та є інгібіторами клітинної імунної відповіді та стимуляторами гуморальної імунної відповіді.

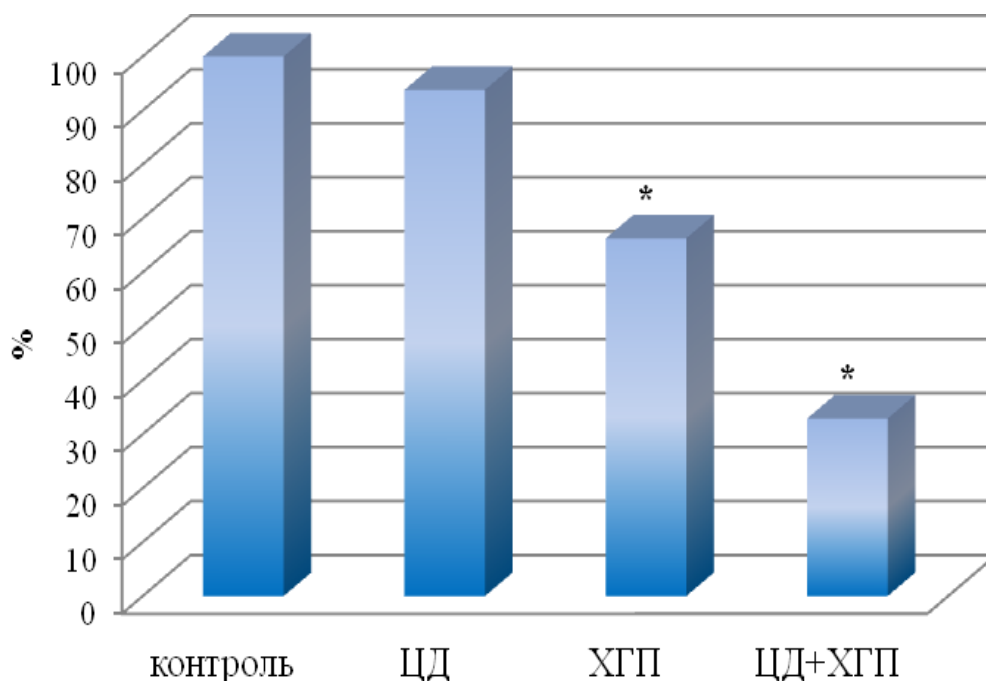
Результати проведених досліджень вказують на однотипні зміни концентрації протизапальних інтерлейкінів у досліджуваних групах (табл. 5.4). Так, концентрація ІЛ-4 у 2-й групі статистично значимо не відрізнялася від контролю, тоді як у 3-й групі була нижча в 1,5 раза і в 4-й – у 3,0 раза, сировино 1-ї групи ($p < 0,001$). Зміна концентрації ІЛ-10 мала схожу динаміку. Так, рівень ІЛ-10 у 2-й групі статистично значимо не відрізнялася від контролю, тоді як у 3-й групі була нижча в 1,2 раза і в 4-й – у 2,5 раза, сировино 1-ї групи ($p < 0,001$). Слід відмітити, що концентрація досліджуваних протизапальних цитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу достовірно не відрізнялася від результатів контролю.

Таблиця 5.4 – Зміна концентрації протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Ме [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
ІЛ-4, пг/мл	4,49 [4,06;4,88]	4,21 [3,63;4,68]	2,98* [2,76;3,25]	1,48*^# [1,12;1,49]
ІЛ-10, пг/мл	8,36 [7,66;8,62]	8,13 [7,12;9,33]	6,79* [6,67;7,19]	3,39*^# [3,10;3,73]
Примітка 1. * – достовірні зміни порівняно з контролем, $p < 0,001$. Примітка 2. ^ – достовірні зміни у порівнянні між 2 і 4 групами, $p < 0,05$. Примітка 3. # – достовірні зміни у порівнянні між 3 і 4 групами, $p < 0,01$.				

Порівнюючи отримані дані концентрації ІЛ-4 також встановлено найнижчі її значення у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, які були

менші на 60,9 % результатів 2-ї групи і на 33,4 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,001$) (рис. 5.10).



Рисунком 5.10 – Співвідношення концентрації інтерлейкіну-4 у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем)

Зміни концентрації ІЛ-4 характеризувалися найнижчими її значеннями також у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, які були менші на 56,7 % результатів 2-ї групи і на 40,6 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,001$) (рис. 5.11).

Отримані дані вказують на те, що зниження концентрації інтерлейкінів 4 і 10 у хворих на ЦД 2 типу та генералізований пародонтит стимулює гуморальну та інгібує клітинну імунну відповідь. Разом з тим дані свідчать, що хронізація пародонтиту на тлі хронічної гіперглікемії відбувається саме за рахунок активації Th2 типу, що пов'язано із синтезом антитіл і формуванням імунопатологічних проявів [169].

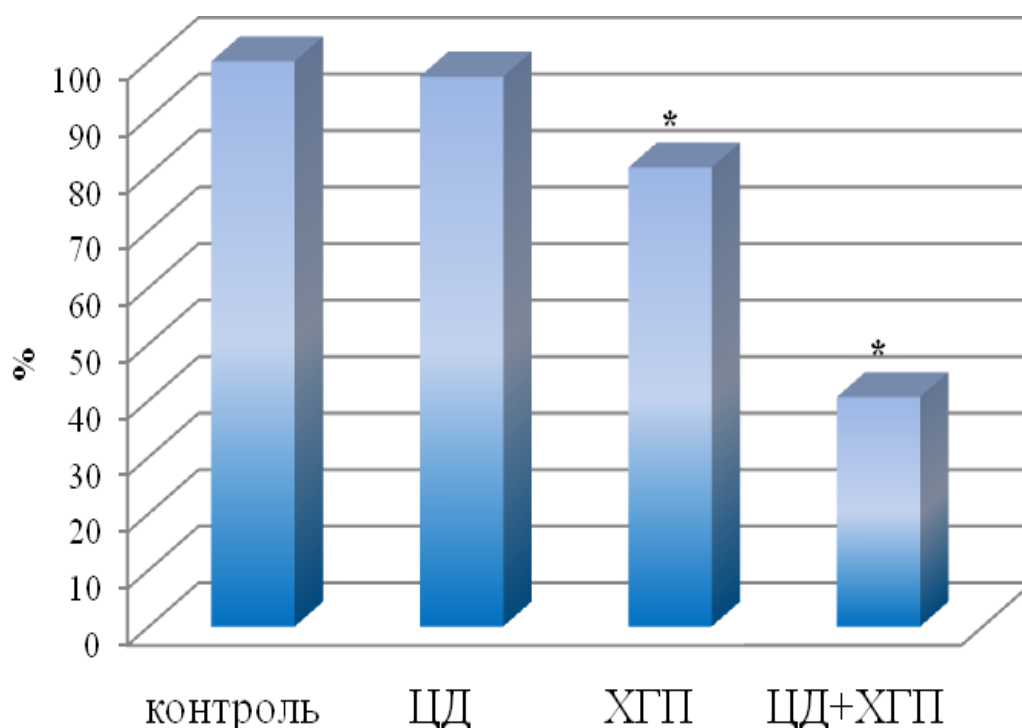


Рисунок 5.11 – Співвідношення концентрації інтерлейкіну-10 у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем)

Враховуючи те, що як про-, так і протизапальні цитокіни залучені до інфекційно-запального процесу на рівні імунних механізмів ефektorної ланки, саме порушення їх рівноваги впливає на перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефektorні імунні механізми [170]. Тому, ми проаналізували співвідношення прозапальних (на прикладі $TNF\alpha$) і протизапальних цитокінів (на прикладі $IL-4$) у обстежуваних групах (рис. 5.12). Отримані дані свідчать про зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних медіаторів у 2-й і 4-й групах. При ГП на фоні ЦД 2 типу запальний процес носить хронічний характер із максимальним переважанням прозапальних медіаторів над протизапальними, порівняно з показником у здорових. Таким чином, одномоментне визначення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів є важливими параметрами для

визначення стану імунної системи як критерію тяжкості перебігу поєднаної патології.

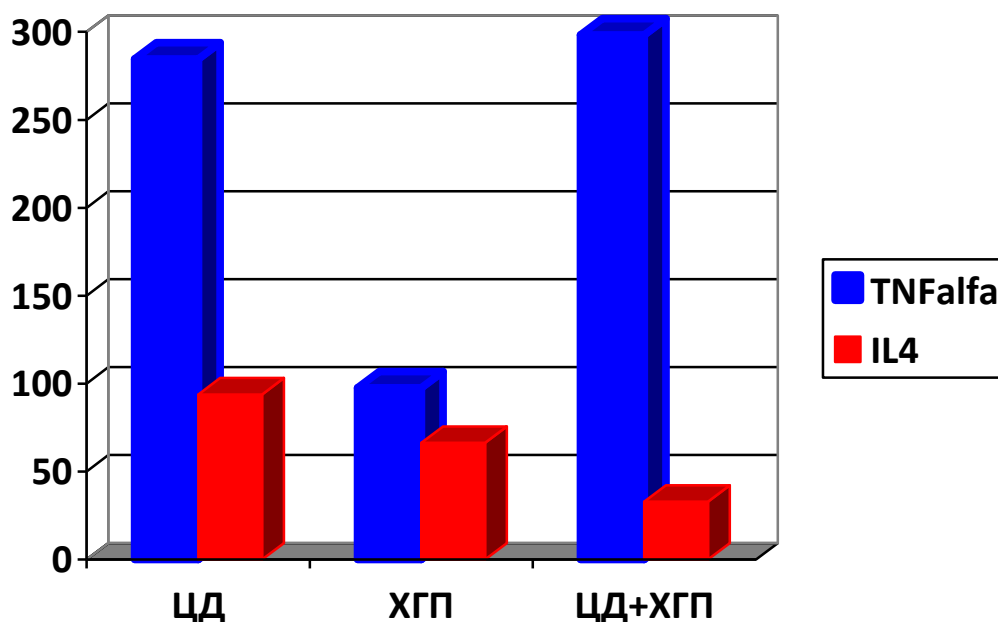


Рисунок 5.12 – Співвідношення про- і протизапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта (%)

5.5 Особливості змін вродженого місцевого імунітету порожнини рота пацієнтів з поєднанням генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу

При дослідженні системи місцевого імунітету порожнини рота важливим є визначення секреторного IgA (sIgA), який виробляється місцево лімфоїдними клітинами, розташованими субепітеліально у слизових оболонках, з'єднавшись з пептидом, що продукується ендотеліальними клітинами капілярів. Встановлено вірогідне зниження рівня sIgA, зокрема, у 2-й групі в 1,27 раза, 3-й – у 4,98 раза і 4-й – у 7,48 раза стосовно даних контрольної групи ($p < 0,01$). Варто відмітити, що

найнижчі значення sIgA зафіксовано в 4-й групі, які вірогідно відрізнялися від даних 2-ї (на 490,0 %) і 3-ї (на 50,0 %) груп. Рівень Ig G був вірогідно вищий у 2-й групі в 1,62 раза, відповідно, у 3-й – у 2,29 раза і в 4-й – у 3,35 раза, відносно контрольних значень ($p < 0,01$). Слід відмітити, що найвищі значення Ig G у ротовій рідині зафіксовано в 4-й групі, які вірогідно відрізнялися від даних 2-ї (на 105,7 %) і 3-ї (на 46,2 %) груп (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Показники гуморального імунітету ротової рідини хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
sIgA, г/л	1,50 [1,41;1,59]	1,18* [1,11;1,22]	0,30* [0,29;0,35]	0,20*^# [0,17;0,22]
IgG, г/л	1,62 [1,57;1,67]	2,63* [2,58;2,69]	3,70* [3,48;3,92]	5,41*^# [5,36;5,51]
Примітка 1. * – достовірні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,01$. Примітка 2. ^ – достовірні відмінності між 2 і 4 групами, $p < 0,01$. Примітка 3. # – достовірні відмінності між 3 і 4 групами, $p < 0,01$.				

Як свідчать результати досліджень, наведені в табл. 5.5, гуморальна ланка імунної системи в ротовій рідині змінювалася по-різному при ГП і ЦД 2 типу. Найменші зміни було виявлено при ЦД 2 типу, тоді як найбільші при поєднанні досліджуваних патологій. Отримані дані дозволяють припустити, що глибина змін показників локальної гуморальної ланки імунної системи при ГП на тлі ЦД 2 типу пов'язана,

насамперед, з локальною відповіддю організму на пародонтопатогенну мікрофлору на фоні системної хронічної гіперглікемії.

Порівнюючи отримані дані в різних біологічних рідинах встановлено вищі показники IgG та нижчі дані sIgA в ротовій рідині, тоді як у крові виявлені протилежні зміни. При цьому найбільш значні зміни адаптивного гуморального імунітету як в сироватці крові, так і в ротовій рідині відмічені у хворих при поєднанні ГП та ЦД 2 типу (рис. 5.13). Отримані дані свідчать про те, що локальні зміни гуморального імунітету у ротовій рідині мають виражений характер, при цьому поєднання ГП та ЦД 2 типу зумовлює найзначиміші його зміни.

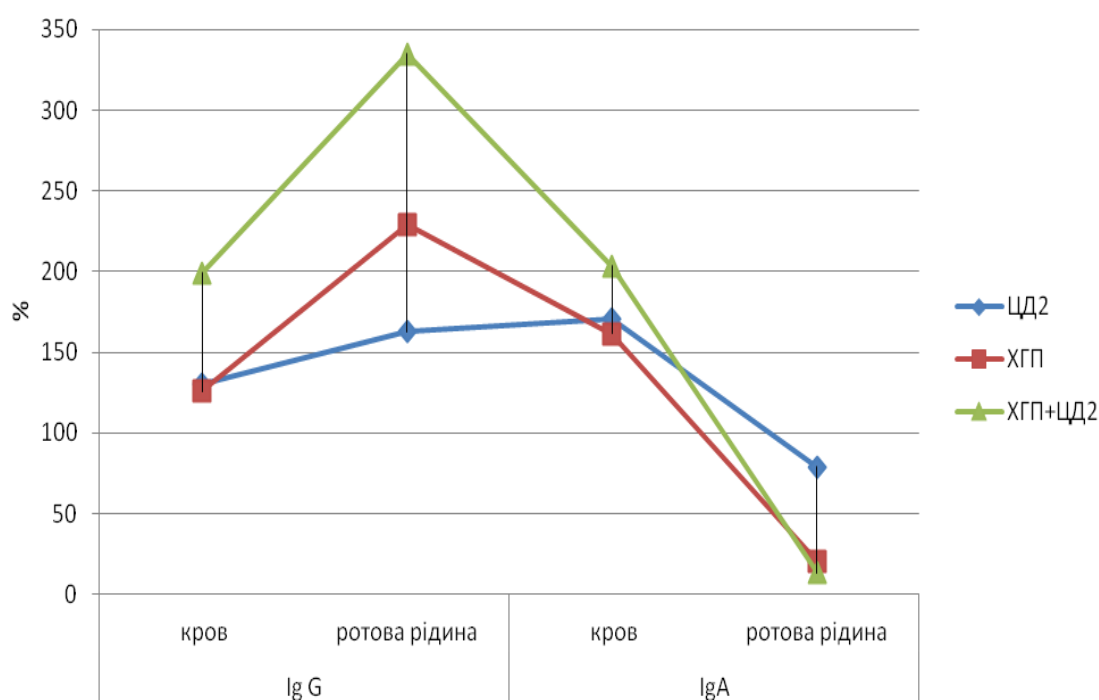


Рисунок 5.13 – Співвідношення показників гуморальної ланки імунітету у крові та ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу (Примітка. у крові представлено IgA, у ротовій рідині – sIgA)

5.6 Особливості змін про- та протизапальних цитокінів у ротовій рідині хворих з поєднанням генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу

Дослідження цитокінів у ротовій рідині має важливе діагностичне значення, оскільки встановлено, що підвищений локальний рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , TNF α виступає основним компонентом будь-якого резорбтивного і запального процесу в м'яких і кісткових структурах [171]. Аналіз змін про- і протизапальних цитокінів у ротовій рідині обстежуваних груп (табл. 5.6) свідчить про порушення імунорегуляторних механізмів у тканинах ротової порожнини.

Таблиця 5.6 – Зміна концентрації про- і протизапальних цитокінів у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету, типу 2, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	Контрольна група n=20	Порівняльна група (ЦД 2 типу), n=36	Порівняльна група (ГП), n=32	Основна група (ЦД 2 типу+ГП), n=32
TNF α , пг/мл	5,96 [5,77;6,38]	7,60* [7,07;8,26]	11,74* [11,52;12,03]	14,51* [^] # [13,96;15,47]
ІЛ-1 β , пг/мл	3,22 [3,01;3,68]	4,82* [4,38;5,58]	7,68* [7,17;8,80]	13,65* [^] # [13,24;14,26]
ІЛ-6, пг/мл	4,16 [3,32;4,55]	4,67* [4,37;4,91]	5,56* [4,85;6,07]	6,12* [^] # [5,93;6,26]
ІЛ-4, пг/мл	5,99 [5,17;6,33]	4,60* [4,30;4,89]	3,25* [2,87;3,50]	2,48* [^] # [2,25;2,63]

Примітка 1. * – достовірні зміни порівняно з контролем, $p < 0,001$.

Примітка 2. [^] – достовірні зміни у порівнянні між 2 і 4 групами, $p < 0,05$.

Примітка 3. # – достовірні зміни у порівнянні між 3 і 4 групами, $p < 0,01$.

Так, концентрація $TNF\alpha$ у 2-й групі статистично значимо перевищувала в 1,3 раза, у 3-й – у 2,0 раза і в 4-й – у 2,4 раза показники контрольної групи ($p < 0,05$). Зміна концентрації $IL-1\beta$ мала схожу динаміку. Так, рівень $IL-1\beta$ у 2-й групі статистично значимо перевищував в 1,5 раза, у 3-й – у 2,4 раза і в 4-й – у 4,2 раза, порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$). Зміни концентрації $IL-6$ характеризувалися статистично значимим підвищенням у всіх обстежуваних групах, стосовно контролю, зокрема, у 2-й – на 20,0 %, у 3-й – на 41,4 % і в 4-й – на 54,0 % ($p < 0,05$). Варто відмітити, що найвищі значення місцевих прозапальних цитокінів зафіксовані у хворих при поєднанні ЦД 2 типу та ГП, тоді як найнижчі показники були у хворих на ЦД 2 типу. Концентрація протизапального $IL-4$ у 2-й групі статистично значимо зменшилася на 20,4 %, у 3-й – на 44,2 % і в 4-й – на 57,9 %, стосовно контролю ($p < 0,05$).

Порівнюючи отримані дані в різних біологічних рідинах, встановлено найвищу концентрацію $IL-1\beta$ та найнижчий рівень $IL-4$ в ротовій рідині пацієнтів з поєднаним ЦД 2 типу та ГП, які відрізнялися від результатів даних показників у сироватці крові, відповідно, на 166,8 % і 24,7 %. При цьому потрібно зазначити, що показники цитокінового статусу хворих на ГП змінювалися більшою мірою у ротовій рідині, тоді як у хворих на ЦД 2 типу – у сироватці крові (рис. 5.14).

Аналіз кореляційних зв'язків між пародонтологічними змінами і показниками оксидативного стресу, адаптивного гуморального імунітету та цитокінового профілю у ротовій рідині пацієнтів з ЦД 2 типу, ГП та їх поєднанням свідчить про вірогідні взаємодії слабкої і середньої сили (табл. 5.7).

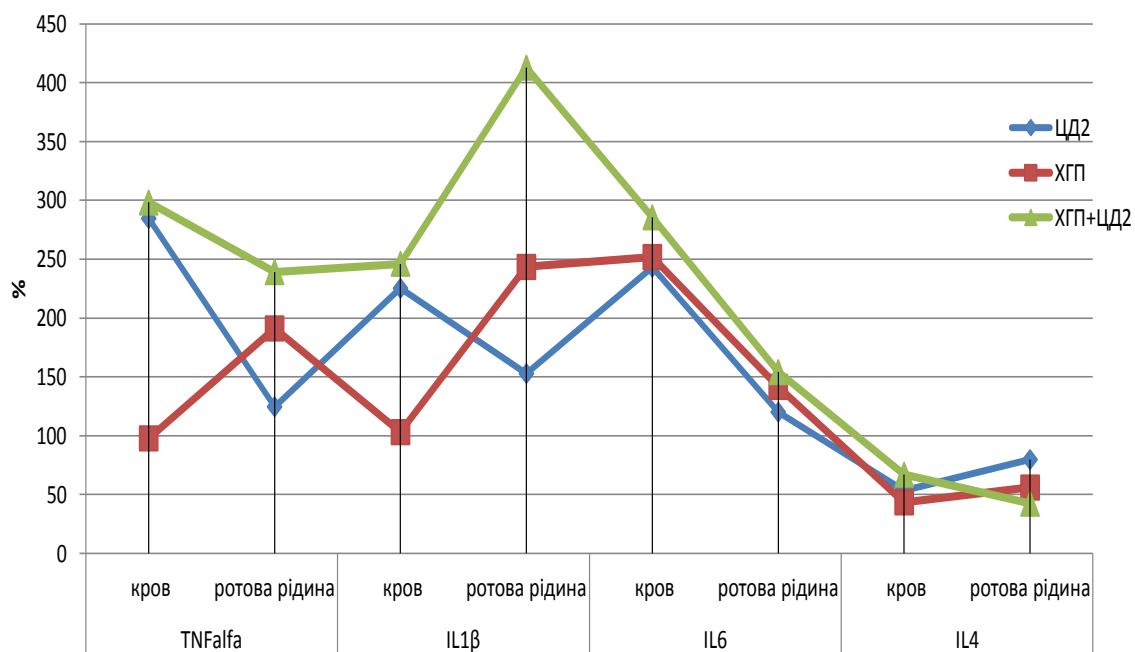


Рисунок 5.14 – Співвідношення показників цитокінового статусу в крові та ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

Таблиця 5.7 – Кореляційні взаємозв'язки між пародонтологічними параметрами і показниками оксидативного стресу в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

Кореляційні зв'язки		Порівняльна група (ЦД 2 типу)	Порівняльна група (ГП)	Основна група (ЦД 2 типу + ГП)
		Коефіцієнт кореляції, r_{xy}		
1		2	3	4
ДК	РМА	0,13; $p > 0,05$	0,30; $p < 0,05$	0,47; $p < 0,01$ $p1 < 0,05$
ТБК-АП		0,16; $p > 0,05$	0,29; $p < 0,05$	0,32; $p < 0,05$

Продовження таблиці 5.7

1		2	3	4
ОМП370		0,08; $p > 0,05$	0,09; $p > 0,05$	0,30; $p < 0,05$ $p1 < 0,05$
ОМП430		0,20; $p > 0,05$	0,32; $p < 0,05$	0,34; $p < 0,05$
ДК	Ікр	0,14; $p > 0,05$	0,46; $p > 0,05$	0,51; $p < 0,01$
ТБК-АП		0,19; $p > 0,05$	0,25; $p < 0,05$	0,32; $p < 0,05$ $p1 < 0,05$
ОМП370		0,15; $p > 0,05$	0,14; $p > 0,05$	0,34; $p < 0,05$ $p1 < 0,01$
ОМП430		0,16; $p > 0,05$	0,19; $p > 0,05$	0,38; $p < 0,05$ $p1 < 0,01$
Примітка. p – достовірність коефіцієнта кореляції; $p1$ – достовірна різниця значень стосовно порівняльної групи (ГП).				

5.7 Кореляційні взаємозв'язки між пародонтологічними змінами і показниками оксидативного стресу, гуморального імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що у хворих порівняльної групи з ЦД 2 типу не виявлено кореляційних зв'язків між значеннями пародонтологічних індексів та показниками оксидативного стресу у ротовій рідині, $p > 0,05$.

У той же час, в осіб порівняльної групи з ГП спостерігали позитивний слабкий кореляційний зв'язок між значеннями індексу РМА та ОМП370 ($r=0,29$; $p < 0,05$). У хворих даної групи встановлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок між значеннями індексу кровоточивості ясен та ТБК-АП ($r=0,25$; $p < 0,05$). При цьому, позитивний кореляційний

зв'язок середньої сили досліджували між значеннями індексу РМА та ДК ($r=0,30$), ТБК-АП ($r=0,32$) і даними індексу кровоточивості ясен та ДК ($r=0,46$), $p<0,01$.

Звертало увагу, що у пацієнтів основної групи (ЦД 2 типу + ГП) спостерігались позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між значеннями біохімічних параметрів та пародонтальних індексів. Водночас, у осіб основної групи (ЦД 2 типу + ГП) значення індексів кореляції було вірогідно вище; між індексом РМА та ДК у 1,6 раза, $p<0,05$, та РМА та ОМП430 у 3,3 раза, $p<0,01$, стосовно даних у групи порівняння (ГП).

При цьому, у хворих основної групи (ЦД 2 типу + ГП) дані індексу кореляції були вище між Ікр ясен та ТБК-АП у 1,3 раза, $p<0,05$, Ікр ясен та ОМП370 – у 2,4 раза, Ікр ясен та ОМП430 – у 2,0 раза, $p<0,01$, стосовно даних у осіб порівняльної групи.

За даними таблиці 5.8 встановлено, що у хворих порівняльної групи (ЦД 2 типу) не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між пародонтологічними індексами і параметрами гуморального імунітету у ротовій рідині.

Водночас у осіб порівняльної групи з ГП простежувався слабкий позитивний кореляційний зв'язок між значеннями індексу РМА та Ig G ($r=0,29$), $p<0,05$ та позитивний зв'язок середньої сили між даними РМА та sIgA ($r=0,42$), $p<0,01$. При цьому, нами встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між значеннями Ікр ясен та sIgA ($r=0,46$), Ig G ($r=0,59$), $p<0,01$, $p>0,05$.

Привертало увагу те, що в осіб основної групи значення індексів кореляції було вірогідно вище по більшості параметрів, що вивчались, $p<0,01$; $0,05$, та вказувало на наявність сильного позитивного кореляційного зв'язку між даними РМА та sIgA ($r=0,76$), $p<0,01$ та позитивного зв'язку середньої сили між значеннями РМА та Ig G ($r=0,51$),

$p < 0,01$. При цьому, встановлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між Ікр ясен та sIgA ($r=0,46$), $p < 0,01$, Ig G ($r=0,59$), $p < 0,01$.

Таблиця 5.8 – Кореляційні взаємозв'язки між пародонтологічними змінами і показниками гуморального імунітету в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

Кореляційні зв'язки		Порівняльна група (ЦД 2 типу)	Порівняльна група (ГП)	Основна група (ЦД 2 типу + ГП)
Коефіцієнт кореляції, r_{xy}				
sIgA	РМА	-0,11; $p > 0,05$	0,42; $p < 0,01$	0,76; $p < 0,01$ $p1 < 0,01$
IgG		0,16; $p > 0,05$	0,29; $p < 0,05$	0,51; $p < 0,01$ $p1 < 0,05$
sIgA	Ікр	-0,18; $p > 0,05$	0,40; $p < 0,01$	0,46; $p < 0,01$ $p1 > 0,05$
Ig G		0,15; $p > 0,05$	0,31; $p < 0,05$	0,59; $p < 0,01$ $p1 > 0,05$
Примітка. p – достовірність коефіцієнта кореляції; $p1$ – достовірна різниця значень стосовно порівняльної групи (ГП).				

У результаті проведених досліджень нами не виявлені суттєві кореляційні взаємозв'язки між даними пародонтальних індексів і цитокінового профілю у ротовій рідині в осіб з ЦД 2 типу порівняльної групи, $p < 0,05$ (табл. 5.9). У той же час, у пацієнтів порівняльної групи з ГП визначили слабкий позитивний кореляційний зв'язок між індексами РМА і вмістом ІЛ-10 ($r=0,28$) та Ікр ясен і вмістом ІЛ-10 ($r=0,27$), $p < 0,05$, у ротовій рідині. При цьому, відмічено позитивний кореляційний зв'язок середньої

сили між значеннями РМА і вмістом ІЛ-1 β ($r=0,38$) та Ікр ясен і вмістом ІЛ-1 β ($r=0,46$), $p<0,05$, у ротовій рідині.

Таблиця 5.9 – Кореляційні взаємозв'язки між пародонтологічними змінами і показниками цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

Кореляційні зв'язки		Порівняльна група (ЦД 2 типу)	Порівняльна група (ГП)	Основна група (ЦД 2 типу + ГП)
Коефіцієнт кореляції, r_{xy}				
ІЛ-1 β	РМА	0,11; $p>0,05$	0,38; $p<0,05$	0,50; $p<0,01$ $p1<0,05$
ІЛ-10		-0,16; $p>0,05$	0,28; $p<0,05$	0,49; $p<0,01$ $p1<0,05$
ІЛ-1 β	Ікр	0,18; $p>0,05$	0,46; $p<0,05$	0,81; $p<0,01$ $p1<0,05$
ІЛ-10		-0,15; $p>0,05$	0,27; $p<0,05$	0,48; $p<0,01$ $p1<0,05$
Примітка. p – достовірність коефіцієнта кореляції; $p1$ – достовірна різниця значень стосовно порівняльної групи (ГП).				

В осіб основної групи (ЦД 2 типу + ГП) значення індексів кореляції по всіх параметрах що вивчались, було максимальним, $p1<0,05$ та відзначалось наявністю середніх позитивних кореляційних зв'язків між індексами РМА і вмістом ІЛ-1 β ($r=0,50$), $p<0,01$, $p1<0,05$, ІЛ-10 ($r=0,49$), $p<0,01$, $p1<0,05$ та Ікр ясен і рівнем ІЛ-10 ($r=0,48$), $p<0,01$, $p1<0,05$, у ротовій рідині. При цьому, встановлено наявність сильного позитивного

кореляційного зв'язку між Ікр ясен і вмістом ІЛ-1 β ($r=0,81$), $p<0,01$, $p1<0,05$, у ротовій рідині.

Вивчення залежностей між показниками цитокинового профілю та оксидативного стресу і гуморального імунітету у ротовій рідині пацієнтів (табл. 5.10), характеризувалось відсутністю кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними показниками у осіб порівняльної групи з ЦД 2 типу.

Таблиця 5.10 – Кореляційні взаємозв'язки між цитокиновим статусом і показниками оксидативного стресу та гуморального імунітету в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

Кореляційні зв'язки		Порівняльна група (ЦД 2 типу)	Порівняльна група (ГП)	Основна група (ЦД 2 типу + ГП)
Коефіцієнт кореляції, r_{xy}				
sIgA	ІЛ1 β	0,13; $p>0,05$	0,46; $p<0,05$	0,89; $p<0,01$ $p1<0,01$
Ig G		0,16; $p>0,05$	0,32; $p<0,05$	0,43; $p<0,01$ $p1<0,05$
ТБК-АП		0,18; $p>0,05$	0,36; $p<0,05$	0,37; $p<0,05$ $p1>0,05$
sIgA	ІЛ10	0,09; $p>0,05$	0,48; $p<0,05$	0,82; $p<0,05$ $p1<0,01$
Ig G		-0,12; $p>0,05$	0,34; $p<0,05$	0,45; $p<0,05$ $p1<0,05$
ТБК-АП		-0,16; $p>0,05$	0,39; $p<0,05$	0,40; $p<0,05$ $p1>0,05$
Примітка. p – достовірність коефіцієнта кореляції.				

Водночас нами встановлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили у хворих порівняльної групи з ГП: між вмістом IL1 β та sIgA ($r=0,46$), Ig G ($r=0,32$), ТБК-АП ($r=0,36$), $p<0,05$ та між рівнем IL10 та sIgA ($r=0,48$), Ig G ($r=0,34$), ТБК-АП ($r=0,39$), $p<0,05$, у ротовій рідині.

При цьому, в обстежених основної групи (ЦД 2 типу + ГП) виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL1 β та sIgA ($r=0,89$) та IL10 та sIgA ($r=0,82$), $p, p_1<0,01$, у ротовій рідині. У даної групи хворих визначали позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між значеннями IL1 β та Ig G ($r=0,43$), $p<0,01$, $p_1<0,05$, ТБК-АП ($r=0,37$), $p<0,05$, $p_1>0,05$ і даних IL10 та Ig G ($r=0,45$), $p, p_1<0,05$, ТБК-АП ($r=0,40$), $p<0,05$, $p_1>0,05$.

Узагальнюючи результати дослідження, які наведені в цьому розділі, можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Встановлено статистично значиме зменшення рівня CD3+ клітин у крові, як узагальнюючого показника Т-клітинної ланки адаптивного імунітету, і CD4+, як головного регулятора імунної відповіді у всіх обстежуваних групах по відношенню до аналогічних показників контрольної групи. Найнижчі рівні CD3+ і CD4+ виявлено у 4-й групі обстеження, де CD3+ і CD4+ зменшувалися, відповідно, у 2,3 і 1,4 раза порівняно з контрольною групою ($p<0,001$).

2. Розвиток клітинноопосередкової імуносупресії у пацієнтів із генералізованим пародонтитом в поєднанні з ЦД 2 типу підтверджується зниженням імунорегулятивного індексу (CD4+/CD8+) у крові хворих 2-ї обстежуваної групи на 15,0 % і 4-ї групи – на 13,4 %, стосовно контролю ($p<0,05$).

3. Генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу проявляється дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD22+, який не є винятково місцевою реакцією,

а супроводжується різноспрямованими змінами в ланках системного імунітету.

4. При генералізованому пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу суттєвих змін зазнає гуморальна ланка адаптивної імунної системи, про що свідчить підвищення у сироватці крові концентрації імуноглобулінів класів А, М, G і циркулюючих імунних комплексів.

5. На основі аналізу динаміки змін прозапальних цитокінів встановлено переважання цитокінемії у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на фоні цукрового діабету 2 типу (концентрація TNF α вища у 2,98 рази, IL-1 β – у 2,46 рази й IL-6 – у 2,86 рази, стосовно контролю).

6. Результати проведених досліджень вказують на однотипні зміни рівнів протизапальних інтерлейкінів у досліджуваних групах, зокрема, відсутність змін при захворюваннях пародонта та статистично значиме зниження концентрації IL-4 й IL-10 у хворих із цукровим діабетом 2 типу та поєднанням двох досліджуваних патологій.

7. У процесі розвитку і перебігу у хворих цукрового діабету 2 типу відбувається зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних медіаторів та при ГП на фоні ЦД 2 типу – із максимальним переважанням прозапальних медіаторів над протизапальними, порівняно з іншими групами обстеження.

8. Найбільш значні зміни гуморального адаптивного імунітету як в сироватці крові, так і в ротовій рідині виникають у хворих при поєднанні ГП та ЦД 2 типу. При цьому рівень sIgA у ротовій рідині нижчий від хворих з ЦД 2 типу (на 490,0 %) і ГП (на 50,0 %), а значення Ig G вищі від хворих з ЦД 2 типу (на 105,7 %) і ГП (на 46,2 %). Отримані дані свідчать про те, що локальні зміни імунного захисту у ротовій рідині мають виражений характер, а поєднання ГП та ЦД 2 типу зумовлює найбільш значні зміни.

9. Аналіз змін про- і протизапальних цитокінів у ротовій рідині обстежуваних груп свідчить про порушення імунорегуляторних механізмів у тканинах ротової порожнини. Серед цитокінів в різних біологічних рідинах найвищий рівень становить ІЛ-1 β та найнижчий ІЛ-4 у ротовій рідині пацієнтів з поєднаним ЦД 2 типу та ГП, а у сироватці крові різниця становить відповідно 166,8 % і 24,7 %.

10. У хворих на генералізований пародонтит на тлі ЦД 2 типу встановлені сильні позитивні кореляційні зв'язки між значеннями РМА та вмістом sIgA ($r=0,76$), індексом кровоточивості ясен та рівнем ІЛ-1 β ($r=0,81$), $p<0,01$, $p_1<0,05$, у ротовій рідині. Сильними позитивними кореляційними зв'язками характеризувалось співвідношення ІЛ-1 β та sIgA ($r=0,89$) та ІЛ-10 і sIgA ($r=0,82$), p , $p_1<0,01$. При цьому у хворих на ГП на тлі ЦД 2 типу простежувався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між пародонтальними індексами та решти вивчених біохімічних та імунологічних показників. Виявлений кореляційний зв'язок дозволяє в подальшому диференційовано підходити до лікування ГП у хворих з ЦД 2 типу.

Наведені результати досліджень у цьому розділі, висвітлені у наукових працях автора [217-221].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами епідеміологічних досліджень, від захворювань тканин пародонта у світі страждає понад 95 % населення старше 45 років, а серед осіб віком 31–44 роки – поширення хвороб пародонта складає понад 75 %. Це свідчить не лише про високий рівень захворюваності, але й про значне зниження віку пацієнтів, які мають цю патологію [13]. Фахівці зазначають, що лише у 12 % населення наявний здоровий пародонт, у 53 % – початкові запальні зміни, у 23 % – початкові дистрофічно-запальні зміни та у 12 % є ураження тяжчого ступеня, хоча запальні та дистрофічно-запальні процеси у тканинах пародонта сьогодні дуже часто виявляють в осіб 25–34 роки (38 і 23 % відповідно) [14, 15]. Серед хвороб тканин пародонта 90 % випадків складають запальні та дистрофічно-запальні захворювання – гінгівіт і пародонтит. Генералізований пародонтит (ГП) – це одне із найпоширеніших захворювань ротової порожнини [16]. Особливого значення проблема генералізованого пародонтиту набуває у зв'язку з останніми дослідженнями щодо його асоціації із виникненням та прогресуванням хронічних соматичних захворювань [5-7]. За даними літературних джерел [8, 9], цукровий діабет є вагомим фактором ризику розвитку запальних захворювань ротової порожнини. Результати проведених досліджень продемонстрували двосторонній зв'язок між цукровим діабетом та пародонтитом із більш серйозним руйнуванням тканин пародонта у хворих на діабет та поганим контролем рівня глікемії у пацієнтів із діабетом у поєднанні з пародонтитом [10]. Можливі механізми, що лежать в основі цього зв'язку, на даний час вивчаються та залишаються дещо суперечливими.

Із літературних даних відомо, що пародонтит може погіршити рівень глікемії за рахунок інсулінорезистентності, при цьому корекція інфекції

пародонта позитивно впливає на концентрацію глюкози [11]. Разом з тим результати інших досліджень не показали значного покращення рівня глюкози крові у пацієнтів, яким лікували пародонтит [10,12]. Комплексний аналіз патогенетичних ланок, що залучені у перебіг генералізованого пародонтиту й цукрового діабету 2 типу, може допомогти пояснити зв'язок між цими захворюваннями, що стане підґрунтям до диференційованого підходу при лікуванні досліджуваної коморбідної патології.

Доведено взаємозв'язок між запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта і соматичною патологією, при цьому існує проблема генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу та є одним із актуальних і повністю не вирішених завдань сучасної стоматології.

На даний час відсутні достовірні маркери як для оцінки схильності людини до розвитку генералізованого пародонтиту, так і для з'ясування прогнозу захворювання, і, як наслідок, ефективного своєчасного лікування. Зважаючи на невирішеність питання патогенетичної єдності пародонтиту і цукрового діабету, дане дослідження є актуальним та потребує подальшого поглибленого вивчення механізмів їх взаємозв'язку на основі системного підходу.

Тому метою даного дослідження було обґрунтування тактики лікування на основі патогенетичних змін оксидативних, імунних та цитокінових порушень у механізмах перебігу досліджуваних патологій та встановити характер взаємозв'язків між показниками цитокінового спектру і показниками оксидативних та імунних порушень при пародонтиті, поєднаному з цукровим діабетом 2 типу.

Головним ініціатором процесів вільнорадикального окиснення є активні форми кисню (АФО), які відіграють одну з ключових ролей як у рамках нормальної фізіологічної реакції організму, що супроводжується

формуванням повноцінної адаптації у відповідь на вплив подразників певної природи, так і етапом у патогенезі ЦД, а також і ГП. Забезпечення вільнорадикального гомеостазу клітин і тканин здійснюється за рахунок рівноваги між процесами генерації активних кисневих метаболітів і системи антиоксидантного захисту, що направлена на їх знешкодження. В основі розвитку патологічних станів здебільшого лежить порушення між про- і антиоксидантної системами, що веде до розвитку оксидативного стресу.

До вільних кисневих радикалів належать сполуки, які містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю, серед яких є супероксидний радикал, гідроксильний радикал, нітроген (II) оксиду, пероксильний радикал та гідрогену пероксид, який ми визначали методом проточної цитометрії за допомогою 2,4-дихлорфлуоресцеїну ацетату.

З патогенетичної точки зору діабет асоціюється з порушенням захисних систем організму, включаючи імунний та антиоксидантний захист, а також з розвитком оксидативного стресу [172]. Наукові дані вказують на те, що діабет є фактором ризику розвитку запальних процесів, у тому числі й пародонтиту, тоді як пародонтит може негативно впливати на глікемічний стан пацієнтів з діабетом і підвищувати ризик розвитку ускладнень при діабеті [46,47].

Результати проведених досліджень вказують, що у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу спостерігалось: висока поширеність ГП, яка була вища, ніж в осіб порівняльної групи в 1,5 раза, ($83,92 \pm 3,22$ % проти $56,25 \pm 5,53$, відповідно, $p < 0,01$). У структурі ГП переважали розвинуті форми (ГП II – III), частота яких перевищувала у 5,1 раза аналогічні дані у групі порівняння, $p < 0,01$. Клінічні симптоми перебігу ГП свідчили про прогресуючий характер захворювання, який діагностували у 63,21 %

обстежених проти 39,37 % осіб порівняльної групи. Більш важкий перебіг ГП підтверджувався більш високими оцінками пародонтологічних і гігієнічних індексів, які були вище стосовно даних у порівняльної групи: за індексами РМА – у 1,3 раза, ПІ – у 1,2 раза, Ікр ясен – у 1,13 раза, ОНІ – S – в 1,15 раза, $p < 0,01$. Отримані результати співпадають з даними [173, 174], які довели високу розповсюдженість дистрофічно – запальних уражень тканин пародонта і більш прогресуючий перебіг ГП при соматичних захворюваннях, зокрема при цукровому діабеті.

Результати проведених досліджень вказують на зростання відсотка лейкоцитів з надмірною продукцією АФО у всіх досліджуваних групах. Порівнюючи отримані дані, встановлено найвищі показники АФО у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, які перевищували на 52,7 % результати 2-ї групи і на 155,0 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,01$). Отримані дані вказують на надмірну активацію вільнорадикальних процесів за рахунок гіперпродукції АФО в усіх обстежуваних групах, що зумовлює деструкцію клітинних мембран і їх загибель при досліджуваних патологіях.

Поєднання впливу місцевих і загальних пошкоджуючих факторів на організм, зокрема дія патогенного мікробного фактора як зі сторони ротової порожнини, так і гіперглікемії при ЦД зумовлює активацію процесів ПОЛ, що веде до структурної перебудови клітинних мембран і порушень клітинного метаболізму, що підтверджено в ряді досліджень [175]. У результаті оксидативного стресу в організмі накопичуються токсичні продукти ПОЛ, які приводять до значних метаболічних порушень, зміни імунного статусу, порушення функціонування різних систем організму.

Результати проведених досліджень вказують на підвищення рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Порівнюючи отримані дані, встановлено найвищі показники ТБК-АП у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні

ЦД 2 типу, які перевищували на 23,4 % результати 2-ї групи і на 53,7 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,05$). Рівень дієнових і трієнових кон'югатів також був найвищий у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта. Підвищення вмісту в крові хворих метаболітів пероксидації ліпідів при ГП можна пояснити гіперпродукцією АФО макрофагами, які скупчуються у вогнищі запалення, що має деструктивний вплив на навколишні клітини [176]. Ряд наукових досліджень також пояснюють механізми розвитку оксидативного стресу при ЦД 2 типу за рахунок аутоокиснення глюкози, яка здатна приєднувати атом кисню з утворенням супероксидного аніону-радикалу, гідроксильного радикалу та гідрогену пероксиду, які здатні пошкоджувати клітини [177]. Зростання ПОЛ при ГП узгоджуються також із даними ряду науковців [178].

Як було встановлено нашими дослідженнями, зростання інтенсивності ліпопероксидації у крові пацієнтів 4-ї групи, ймовірно, пов'язане з поєднаним впливом запалення й гіперглікемії та гліколізацією протеїнів-ензимів, у тому числі, антиоксидантної системи. Варто також відмітити, що у пацієнтів з генералізованим пародонтитом, поєднаним з цукровим діабетом 2 типу встановлена інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення на місцевому рівні у ротовій рідині, яка характеризувалася зростанням концентрації ТБК-активних продуктів та окисномодифікованих білків, та була більш виражена стосовно системних проявів у кровотоці.

Встановлено, що за умов оксидативного стресу АФО пошкоджують усі біологічні структури, у тому числі розвиваються процеси неконтрольованої окисної модифікації білків, які зумовлюють фрагментацію й денатурацію протеїнів, а також утворення первинних амінокислотних радикалів, які вступають у вторинну взаємодію із іншими амінокислотними залишками, що веде до складної картини

пошкоджувальної дії АФО на білкові макромолекули, що підтверджено рядом досліджень [179]. Результати проведених досліджень вказують на підвищення окиснювальної модифікації як нейтральних, так і лужних амінокислот. Так, вміст у сироватці крові 2,4-динітрофенілгідрозонів, що визначалися при 370 нм і відображали концентрацію альдегідо- і кетонітрофенілгідрозонів нейтрального характеру, у 2-й групі статистично значимо перевищували дані контрольної групи ($p < 0,001$). Вміст у сироватці крові 2,4-динітрофенілгідрозонів, що визначалися при 430 нм і відображали концентрацію альдегідо- і кетонітрофенілгідрозонів основного характеру. Сумарна ОМП також вірогідно перевищувала у групах обстеження значення контролю.

Окиснення протеїнів у діабетиків впливає на багато фізіологічних функцій [48, 49]. Підвищений вміст карбонілів білка, а також рівень АОРР у хворих на цукровий діабет лежать в основі доказу важливості конформаційних змін білка в патогенезі діабетичної нефропатії [56]. АОРР, відомі як прозапальні та прооксидантні сполуки, які накопичуються у пацієнтів із діабетом, що старіють, можуть відігравати важливу роль у збільшенні поширеності ендотеліальної дисфункції та подальших серцево-судинних захворювань. АОРР містять велику кількість дитирозинів, які дозволяють зшивати дисульфідні містки та карбонільні групи, і в основному утворюються з хлорованих окиснювачів, хлоридної кислоти та хлорамінів, що є результатом дії мієлопероксидази [57]. Кілька досліджень вказували на те, що показники АОРР та маркери оксидативного стресу зростають у дорослих пацієнтів з діабетом 2 типу з мікро- та макросудинними ускладненнями та без них [45, 54].

Встановлена активація процесів вільнорадикального окиснення в тканинах пародонта обумовлена, насамперед, гіпоксією, яка супроводжує запально-дистрофічний процес в пародонті [180]. Крім того, вільнорадикальна деполімеризація мукополісахаридів і пероксидна

деструкція еластичних волокон ведуть до атеросклерозу судин пародонта [181]. Активація вільнорадикального окиснення має як прямий вплив на тканини пародонта, що веде до атрофії альвеолярного відростка щелепи, так і опосередкований за рахунок порушення ферментативно-видільної функції слинних залоз і зміни якості ротової рідини. Пероксиди ліпідів сприяють агрегації тромбоцитів та тромбоутворенню за рахунок вивільнення із ендотелію тромбоцит-активуючого фактора, що веде до реологічних порушень у тканинах, замикаючи «хибне коло» активації вільно-радикального окиснення [180].

Наведені вище дані вказують на патогенетичну роль підвищеної активності процесів ліпідної і білкової пероксидації, які запускаються надмірною продукцією активних форм кисню, у розвитку цукрового діабету 2 типу і генералізованого пародонтиту. На фоні інсулін-незалежного цукрового діабету хронічна гіперглікемія супроводжується підвищенням швидкості автоокиснення глюкози з наступним збільшенням кількості вільних радикалів і розвитком оксидативного стресу [160]. У результаті створюються умови для безперешкодного поширення запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта, а тому нерегульована надмірна продукція АФО є важливим патогенетичним фактором формування патології пародонта при ЦД 2 типу. Активація вільнорадикального окиснення в структурах пародонта може бути одним з чинників зниження його резистентності до несприятливих впливів, що зумовлює поширення запального процесу, деструкцію колагенових волокон і резорбцію альвеолярного відростка [182].

Активність процесів вільнорадикального окиснення залежить не тільки від інтенсивності утворення вільних радикалів, а й від функціонального стану системи антиоксидантного захисту, тобто від її здатності перехоплювати і знешкоджувати радикальні форми кисню. З метою дослідження впливу діабету і пародонтиту на функціональний стан

антиоксидантної системи ми визначали активність каталази і супероксиддисмутази, вміст SH-груп у крові хворих на генералізований пародонтит та у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і при їх поєднанні. Результати проведених досліджень вказують на відмінність змін активності супероксиддисмутази і каталази у крові хворих досліджуваних груп. Так, активність каталази і супероксиддисмутази у 2-й групі обстеження статистично значимо не відрізнялася від показників контрольної групи. У 3-й обстежуваній групі активність СОД достовірно знижувалася (на 14,1 %), стосовно контролю ($p < 0,05$), тоді як активність каталази зростала на 22,7 % ($p < 0,01$). При ГП на фоні ЦД 2 типу активність СОД, як і в 3-й групі, достовірно знижувалася (на 18,9 %), стосовно контролю ($p < 0,05$), тоді як активність каталази зростала (на 50,8 %; $p < 0,001$).

Порівнюючи отримані дані, було встановлено, що показники активності каталази виявилися найвищими, а найнижчі – активності СОД у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу. Низькі значення активності СОД, яка виступає першим бар'єром у захисті клітин від токсичного впливу вільних радикалів, вказує на зростання активності вільнорадикальних процесів з розвитком оксидативного стресу у хворих на ЦД 2 типу та патологію тканин пародонта. Отримані результати зниження активності СОД відображені також в ряді інших досліджень [183]. Низька активність СОД, ймовірно, зумовлює надмірне нагромадження гідрогену пероксиду, що підтверджено рівнем АФО та веде до підвищення активності каталази при недостатній участі СОД в нейтралізації надлишкових продуктів ліпопероксидації при генералізованому пародонтиті у хворих на ЦД 2 типу.

Варто відмітити, що в ротовій рідині при генералізованому пародонтиті на фоні цукрового діабету 2 типу активність СОД була вірогідно вища від значень контролю, проте на 29,1 % нижча даних хворих

на генералізований пародонтит. Каталазна активність у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит та при його поєднанні з цукровим діабетом 2 типу була нижча на 63,6 % стосовно контролю ($p < 0,001$). Дані наукової літератури підтверджують тісний зв'язок метаболічних порушень у тканинах пародонта на тлі ЦД, що проявляються виснаженням антиоксидантних резервів [184].

Значну роль у підтриманні редокс-потенціалу клітин крові відіграють SH-групи протеїнів, які виконують роль акцепторів гідроксильного радикала ($\text{HO}\cdot$), знижуючи деструктивну і цитотоксичну дію АФО. Як відомо, зміна вмісту SH-груп протеїнів впливає на стан клітинних мембран, їх проникність і адгезивні властивості, що впливає на активність ензимів і клітинну проліферацію. Результати проведених досліджень вказують на зниження вмісту SH-груп у 2-й і 4-й групах, що свідчить про виснаження глутатіонової системи та неможливість метаболізувати токсичні радикали $\text{HO}\cdot$. Зниження вмісту SH-груп може бути пов'язане з підвищенням активності вільнорадикальних процесів, а також зі зростанням окиснення глутатіону.

Порівнюючи отримані дані, встановлено найнижчі показники вмісту SH-груп у пацієнтів 2-ї і 4-ї груп. Слід зазначити, що поєднання генералізованого пародонтиту і ЦД 2 типу зумовлює зменшення вмісту SH-груп на 12,7 %, стосовно 3-ї групи. Н.О. Дорофєєвою та співат. зазначено, що в умовах окисного стресу відбувається глутатіонування SH-груп цистеїну в молекулі ендотеліальної NOS (eNOS) окисненим глутатіоном, що і спричиняє її неспряження [185]. Це вказує на те, що на фоні ЦД 2 типу розвиток поєднаної патології супроводжується зниженням функціонального резерву антиоксидантного захисту.

Проаналізувавши зміни ферментативної і неферментативної ланок системи антиоксидантного захисту, можна відмітити пригнічення і виснаження її, особливо глутатіонової системи. Активація ПОЛ при ЦД 2

типу проявлялася зростанням АФО та концентрації дієнових і трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів на фоні зниженої активності антиоксидантної системи, що приводило до розвитку оксидативного стресу. Подальше накопичення проміжних і кінцевих продуктів білкової і ліпідної пероксидації на фоні ослаблення антиоксидантної системи спостерігалось при розвитку патологічних змін у тканинах пародонта у хворих на цукровий діабет 2 типу. Враховуючи результати і наших досліджень можна погодитися з тим, що джерелом АФО за умов ЦД 2 типу є гіперглікемія, при якій глюкоза, з одного боку, піддається аутоокисненню та генерує агресивний гідроксильний радикал, а з іншого боку, викликає активацію поліолового шляху перетворення глюкози, що також призводить до підвищення продукції супероксидного аніону, гідрогену пероксиду та зниження відновленого глутатіону внаслідок недостатньої кількості НАД(Ф)Н [186]. Отримані дані підтверджують участь оксидативного стресу в якості патогенетичного компоненту розвитку та прогресування ЦД 2 типу.

У механізмах розвитку запальних процесів ротової порожнини значну роль відіграють імунні реакції місцевого та системного характеру, імуноцитокіногенез, особливо на тлі інших коморбідних патологій. Існують різні наукові дані щодо участі імунопатологічних реакцій у розвитку ЦД 2 типу [161]. З іншого боку, результати наукових досліджень свідчать про те, що генералізований пародонтит є імуноопосередкованим захворюванням внаслідок комбінованого впливу мікроорганізмів і захисних процесів тканин пародонта [162]. Тому доцільно було дослідити показники клітинного і гуморального адаптивного імунітету окремо при генералізованому пародонтиті, цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні. Згідно результатів обстежень, рівні CD3+ клітин у крові, як узагальнюючого показника Т-клітинної ланки імунітету та CD4+, як головного регулятора імунної відповіді, були вірогідно нижчими у всіх

обстежуваних групах по відношенню до аналогічних показників контрольної групи. Найнижчі рівні CD3+ і CD4+ виявлено у 4-й обстежуваній групі. Слід зазначити, що виявлені зміни, які спостерігались у 4-й групі, були достовірно нижчими від аналогічних показників у хворих з ГП та практично не відрізнялися від 2-ї групи, що є підтвердженням розвитку імунодепресивного стану у хворих із ГП на тлі ЦД 2 типу. Дефіцит Т-хелперної ланки клітинного імунітету (зниження CD4+ Т-лімфоцитів) у хворих на ЦД 2 типу веде до поглиблення імунних порушень за умови приєднання ГП та зумовлювало дисбаланс синтезу відповідних прозапальних і протизапальних цитокінів. Відомо, що у механізмах ініціації хронічного запалення лежить імунний дисбаланс T_H1/T_H2 з порушенням у системі цитокінів [163].

Розвиток клітинноопосередкового імунодефіциту підтверджується зниженням імунорегулятивного індексу (CD4+/CD8+) у хворих із генералізованим пародонтитом у поєднанні з ЦД 2 типу. Слід зазначити, що у пацієнтів з ГП даний показник також мав тенденцію до зниження, проте статистично не відрізнявся від даних 1-ї групи. Отримані дані вказують на розвиток клітинноопосередкованої імунодепресії у хворих на ЦД 2 типу та коморбідну патологію, зокрема ГП. Зниження активації натуральних кілерів свідчить також про зниження захисних функцій системи клітинного неспецифічного імунітету у хворих на генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету, типу 2.

Дослідження рівня CD22+ лімфоцитів у групах обстеження вказує на підвищення досліджуваного показника у 2-й (на 20,1 %) і 4-й (на 30,6 %) групах, $p < 0,001$. Таким чином, генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу проявляється дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD22+, який

не є винятково місцевою реакцією, а супроводжується різноспрямованими змінами в ланках системного імунітету.

Отже, у хворих на ЦД 2 типу дефіцит Т-хелперної ланки адаптивного клітинного імунітету веде до поглиблення імунних порушень та зумовлює дисбаланс синтезу відповідних прозапальних і протизапальних цитокінів. Наукові дані свідчать про те, що за умови запального навантаження при хронічних захворюваннях із втягненням у патологічний процес прозапальних цитокінів виявляються й значні періодонтальні порушення [187]. Відомо, що в порожнині рота постійно присутні бактерії, які безпосередньо контактують у складі зубної бляшки з тканинами пародонта і здатні виробляти велику кількість біологічно активних речовин: ліполісахаридний токсин, лейкотоксини, колагенази, гідролітичні протеази та інші. Згідно результатів сучасних наукових досліджень, встановлено, що ушкодження тканин пародонта відбувається не безпосередньо від токсичності бактеріальних факторів, а від здатності бактеріальних компонентів впливати на імунну відповідь [188]. Тому можна припустити, що розвиток пародонтиту у пацієнтів 4-ї групи є наслідком гіперактивності та дизрегуляції імунної системи при ЦД 2 типу.

Системні зміни при цукровому діабеті можуть викликати локальні патологічні порушення, у тому числі й зміни гуморальної адаптивної імунної відповіді, які мають вагоме значення у розвитку пародонтиту.

Результати проведених досліджень вказують на дисбаланс фракцій імуноглобулінів за умов досліджуваних патологій. Так, рівень Ig A, у 2-й групі був вірогідно вищим в 1,7 раза, у 3-й – в 1,6 раза і в 4-й – у 2,0 раза, стосовно даних контрольної групи ($p < 0,001$). Рівень Ig M у 2-й групі був статистично значимо нижчий в 1,2 раза, тоді як у 3-й і 4-й групах він був вірогідно вищий відповідно в 1,7 і 1,2 раза. Рівень Ig G був вірогідно вищий у 2-й та 3-й групах – в 1,3 раза і в 4-й – у 2,0 раза, відносно

контрольних значень ($p < 0,05$). Як свідчать результати досліджень, гуморальна ланка адаптивної імунної системи змінювалася при ГП і ЦД 2 типу по-різному. Найменші зміни виявлено при ГП, тоді як найбільші при поєднанні досліджуваних патологій. Отримані дані дозволяють припустити, що глибина змін показників гуморальної ланки імунної системи при ГП на тлі ЦД 2 типу залежить, насамперед, від концентрації глюкози в крові і тривалості хронічної гіперглікемії. Враховуючи, що за умов хронічної гіперглікемії розвиваються запальні реакції в організмі, це може бути стимулом для посиленого продукування імуноглобулінів при генералізованому пародонтиті з хронічним перебігом на фоні цукрового діабету 2 типу.

Інші дослідники також відзначили, що більш висока концентрація IgA, що спостерігається у пацієнтів з діабетом, може бути результатом імунної відповіді на кінцеві продукти глікозилювання, збільшення і накопичення яких зумовлене стійким високим рівнем глюкози в крові. Крім того, повідомляється, що IgA є неспецифічним маркером у розвитку діабетичних ускладнень [189]. Зростання рівня IgG серед хворих на цукровий діабет 2 типу може бути результатом хронічної метаболічної дисфункції з супутнім низьковираженим запаленням [190].

Підвищення рівня імуноглобулінів у хворих на цукровий діабет і пародонтит відбувається, найімовірніше, внаслідок стимуляції місцевого продукування імуноглобулінів за умови тривалої активності бактеріальних антигенів при хронічних захворюваннях пародонта. Kranthi J. та співавт. повідомляють, що збільшення концентрації Ig M при поєднанні ЦД і ГП пов'язане з посиленою відповіддю імунної системи на діабетичний статус при пародонтиті [191]. Підвищена частота пародонтиту у хворих на цукровий діабет свідчить про те, що зміна імунної відповіді може сприяти розвитку пародонтиту у пацієнтів з діабетом [192].

Про те, що ЦД 2 типу ускладнює перебіг пародонтиту, свідчить і концентрація імунних комплексів, при цьому найнижчий рівень ЦК виявлено в групі хворих з ГП, а найвищий – при поєднанні патологій. Так, при поєднаній патології концентрація ЦК була на 127,0 % вищою ($p < 0,001$), ніж при окремо взятому пародонтиті та на 76,8 %, ніж при окремо взятому діабеті ($p < 0,001$).

Найбільш значні зміни гуморального імунітету як в сироватці крові, так і в ротовій рідині відмічені у хворих при поєднаному перебігу ГП та ЦД 2 типу, зокрема, ротовій рідині рівень sIgA був вірогідно нижчий даних 2-ї (на 490,0 %) і 3-ї (на 50,0 %) груп, тоді як значення Ig G були вірогідно вищими даних 2-ї (на 105,7 %) і 3-ї (на 46,2 %) груп. Отримані дані свідчать про те, що локальні зміни гуморального імунітету в ротовій рідині мають виражений характер, при цьому поєднання ГП та ЦД 2 типу обумовлюють найбільш значні порушення.

Секреторний IgA складає дві третини антитіл класу IgA організму людини і викликає опсонізацію та аглютинацію мікроорганізмів, має бактеріостатичну дію, запобігає адгезії мікроорганізмів до епітелію, нейтралізує бактеріальні токсини [193]. При цьому sIgA не активує систему комплементу, тому на рівні слизової оболонки рота захисні механізми протікають при розвитку мінімальних запальних реакцій. При цьому sIgA швидко витрачається і не здатний замінити дефіцит фагоцитарної ланки імунної системи в умовах ГП. sIgA опосередковано, через активацію фагоцитів, веде до лізису бактерій, запобігає колонізації ними слизових оболонок та поверхні зубів, нейтралізує віруси [194]. Тому низький вміст sIgA у пацієнтів з ЦД 2 типу та ГП свідчить про хронічний перебіг пародонтиту та дефіцит фагоцитарної ланки вродженого імунітету. Антитіла класу IgG забезпечують тривалий гуморальний адаптивний імунітет при запаленні і при переході гострого запалення в хронічне

частина В-клітин переключається на їх продукцію [195], що представлено збільшенням рівня IgG в нашому дослідженні.

Розвиток запалення у пародонті тісно пов'язаний із системними процесами в організмі, які характеризуються запальною відповіддю [164]. У відповідь на хронічну присутність бактерій зубного нальоту імунозапальна реакція, яка розвивається в тканинах ясен і пародонта, веде до руйнування структурних елементів пародонта і, в кінцевому підсумку, до появи клінічних ознак пародонтиту. Відповідь організму є важливим фактором патогенезу генералізованого пародонтиту. З іншого боку, циркулюючі макрофаги у пацієнтів з діабетом проявляють надмірну запальну відповідь на грамнегативні бактеріальні ліпополісахариди, вивільняючи велику кількість прозапальних посередників, таких як ІЛ-1 β і ФНПа [165]. Враховуючи синергізм та плейотропність дії інтерлейкінів, які приймають участь у запаленні, визначення концентрації лише одного з них не є достатнім для оцінки стану всього цитокінового балансу, доцільніше визначати хоча б по два інтерлейкіни із кожної групи. Тому ми провели дослідження концентрації прозапальних цитокінів у крові хворих на ЦД 2 типу, ГП та їх поєднання.

Дослідження, що стосуються взаємозв'язку між діабетом і продукцією цитокінів одноядерними клітинами, показали, що мононуклеари хворих на цукровий діабет активно виробляли ІЛ-1 β . Отже, вплив діабету на макрофаги та моноцити крові детермінує гіперзапальну відповідь і потенційну схильність тканин до руйнування [196]. Оскільки рідина ясенних борозен є трансудатом сироватки, то збільшений рівень прозапальних медіаторів у сироватці прямо впливає на вміст цих медіаторів у рідині ясенних борозен [197]. Рівень прозапальних медіаторів у пародонті також залежить від глікемічного контролю діабету. При обстеженні осіб з діабетом і пародонтитом виявлено, що у тих хворих, в яких рівень глікованого гемоглобіну перевищував 8 %, концентрація ІЛ-1 β

в рідині ясенних борозен була майже у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з рівнем глікованого гемоглобіну меншим 8 % [198]. Типовим результатом таких змін при цукровому діабеті є запалення пародонта, деструкція сполучної тканини і втрата кісткової маси.

Результати проведених досліджень вказують на відмінності змін концентрації прозапальних цитокінів у досліджуваних групах. Так, концентрація TNF α у 2-й групі статистично значимо перевищував у 2,8 раза і в 4-й – у 3,0 раза, стосовно даних контрольної групи ($p < 0,001$). Зміна концентрації IL-1 β мала схожу динаміку. Зміни концентрації IL-6 характеризувалися статистично значимим підвищенням у всіх обстежуваних групах, стосовно контролю. Порівнюючи отримані дані, встановлено найвищу концентрацію TNF α й IL-1 β у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу. Концентрація IL-6 зростала у всіх групах, проте найвищі значення були виявлені у 4-й групі, що перевищували на 42,5 % результати 2-ї групи і на 33,8 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,001$). Слід зазначити, що у пацієнтів 3-ї групи серед досліджуваних прозапальних цитокінів статистично значимо зростала тільки концентрація IL-6. Відомо, що IL-6 секретується Т-лімфоцитами і макрофагами, та є попередником секреції інших цитокінів при пошкодженні тканин [166]. З іншого боку, IL-6 є головним активатором синтезу практично більшості гостро фазових протеїнів печінки, тоді як IL-1 β і TNF α стимулюють синтез окремих білків і можуть діяти опосередковано через IL-6 [167]. Варто зауважити, що надлишок IL-6 викликає пошкодження тканин унаслідок автоімунної реакції.

Аналізуючи динаміку змін прозапальних цитокінів у пацієнтів обстежуваних груп, встановлено переважання цитокінемії у 4-й групі з обома патологіями, стосовно окремих захворювань. Отримані дані свідчать про те, що цукровий діабет 2 типу є фактором ризику розвитку і прогресування ГП. При цукровому діабеті на тлі зниженої резистентності

капілярів пародонта та вторинного імуносупресивного стану значно підвищується роль місцевих патогенних чинників у розвитку патологічного процесу в пародонті [169].

З іншого боку, хронічне запалення, яке розвивається при генералізованому пародонтиті на фоні цукрового діабету ускладнює перебіг діабету. Вже відомо, що ожиріння, атеросклероз, діабет пов'язані з хронічним запаленням. Зсув фенотипу моноцитів/макрофагів може призвести до гіперпродукції прозапальних цитокінів у відповідь на пародонтальну інфекцію у пацієнтів з діабетом [199]. Надмірна продукція цитокінів на фоні ЦД 2 типу порушує тканинну репарацію, активує кісткову резорбцію. При цьому доведено, що найбільш руйнівну дію на тканини пародонту має TNF- α за рахунок активації остеокластогенезу [200].

Процеси запалення контролюють не тільки прозапальні, але й протизапальні цитокіни. Сучасні дані вказують на те, що інтерлейкіни 2, 4, 10 й інтерферон- γ визначають тип імунної відповіді при запаленні. Досліджувані протизапальні інтерлейкіни-4 і 10 продукуються Т-хелперами 2 типу та є інгібіторами клітинної адаптивної імунної відповіді та стимуляторами гуморальної адаптивної імунної відповіді.

Результати проведених досліджень вказують на однотипні зміни концентрації протизапальних інтерлейкінів у досліджуваних групах в сироватці крові. Так, концентрація IL-4 у 2-й групі статистично значимо не відрізнялася від контролю, тоді як у 3-й групі була нижча в 1,5 раза і в 4-й – у 3,0 раза, порівняно з 1-ї групи ($p < 0,001$). Зміна концентрації IL-10 мала схожу динаміку. Так, рівень IL-10 у 2-й групі статистично значимо не відрізнялася від контролю, тоді як у 3-й групі була нижча в 1,2 раза і в 4-й – у 2,5 раза, порівняно з 1-ї групи ($p < 0,001$). Слід відмітити, що концентрація досліджуваних протизапальних цитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу достовірно не відрізнялася від результатів контролю. Порівнюючи

отримані зміни концентрації ІЛ-4 також встановлено найнижчі її значення у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу, які були менші на 60,9 % результатів 2-ї групи і на 33,4 %, відповідно, 3-ї групи ($p < 0,001$). Зміни концентрації ІЛ-4 характеризувалися найнижчими її значеннями також у пацієнтів 4-ї групи з ГП на фоні ЦД 2 типу.

Отримані дані вказують на те, що зниження концентрації інтерлейкінів-4 і 10 у хворих на ЦД 2 типу та генералізований пародонтит стимулює гуморальну та інгібує клітинну адаптивну імунну відповідь. Отримані дані вказують, що хронізація пародонтиту на тлі хронічної гіперглікемії супроводжується саме активацією Th2 типу, яка пов'язана із синтезом антитіл і формуванням імунopatологічних проявів [207].

Варто відмітити той факт, що хоча традиційно ІЛ-4 вважають протизапальним цитокином, у дослідженні Acharya A. B. та співавт. вказують позитивний кореляційний зв'язок зниженої концентрації ІЛ-4 з фактором некрозу пухлин - альфа за умови ГП і ЦД [201]. Отже, остаточна протизапальна дія ІЛ-4 за умови ГП на фоні ЦД не виникає.

Відомо, що ІЛ-10 контролює продукцію TNF- α , ІЛ-6 та інших медіаторів. Дослідження Hua Y. та співавт. доводять, що ІЛ-10 пов'язаний з ризиком цукрового діабету 2 типу [202]. Теоретично більш високі рівні ІЛ-10 повинні викликати підвищення регуляції активності тирозинкінази рецептора інсуліну, що викликає зниження ліполізу шляхом протидії регулюванню ефектів TNF- α і ІЛ-6 [203]. Тому високі рівні ІЛ-10 могли б забезпечити захист від ЦД 2 типу, тоді як низькі рівні ІЛ-10, які виявлені також у нашому дослідженні, можуть виступати чинником прогресування діабету.

Враховуючи те, що як про-, так і протизапальні цитокини залучені до інфекційно-запального процесу на рівні імунних механізмів ефекторної ланки, саме порушення їх рівноваги впливає на перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми [170]. Тому ми

проаналізували співвідношення прозапальних (на прикладі TNF α) і протизапальних цитокінів (на прикладі IL4) у обстежуваних групах. Отримані дані свідчать про зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних медіаторів у 2-й і 4-й групах. При ГП на фоні ЦД 2 типу запальний процес носить хронічний характер із максимальним переважанням прозапальних медіаторів над протизапальними, порівняно з показником у здорових. Таким чином, одномоментне визначення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів є важливими параметрами для визначення стану імунної системи як критерію тяжкочтсті перебігу поєднаної патології.

Аналіз змін про- і протизапальних цитокінів у ротовій рідині груп обстеження свідчить про порушення імунорегуляторних механізмів у тканинах ротової порожнини. Співставляючи рівень цитокінів в різних біологічних рідинах, встановлено найвищу концентрацію IL-1 β та найнижчий рівень IL-4 у ротовій рідині пацієнтів з поєднаним ЦД 2 типу та ГП, які відрізнялися від результатів цих показників у сироватці крові, відповідно, на 166,8 % і 24,7 %.

Встановлено, що пародонтогенна мікрофлора активує у пародонті макрофаги, які забезпечують синтез цитокінів, найчастіше TNF- α , IL-1 β і IL-6 [204]. Крім того, відомо, що пародонтит викликає підвищення рівня IL-6 і TNF α , спричиняючи стійкість до інсуліну [205]. Бактерійні токсини також можуть активувати Т-лімфоцити для продукції IL-1 β , який проявляє запальну й катаболічну активність, а також має важливе значення у руйнуванні тканин пародонта, спричинених колагенолітичними ензимами, зокрема, металопротеїнази [206]. Підвищення вмісту IL-1 β як за умови пародонтиту, так і при поєднанні ГП з ЦД 2 типу у ротовій рідині, за даними літератури, ймовірно, порушує механізми зворотного зв'язку, які обмежують запалення, що веде до формування масивних кишень у ділянці зубоясенної борозни і деградації тканин пародонта [207]. Одним з

основних медіаторів прогресування запалення у тканинах пародонта вважається ФНП- α , який підвищується у ротовій рідині при дистрофічно-запальному процесі [208]. Його підвищення також веде до запально індукованої втрати кісткової тканини при ГП. Ці дані підтверджують важливу патогенетичну роль активації локального синтезу прозапальних цитокінів у ротовій рідині у формуванні і підтриманні активної запальної реакції в тканинах пародонта та ініціації резорбтивного процесу в альвеолярній кістці [209]. За даними Білоклицької Г.Ф. та співавт. етіологічним фактором у розвитку ГП є змінена пародонтопатогенна мікрофлора ПК, проникнення якої в тканини пародонта здатне запускати каскад реакцій, що ініціюють виділення інтерлейкінів, що ініціюють ендотеліальну дисфункцію [210].

Дослідження Скиби О.В. вносять нові дані у розуміння особливостей стоматологічного статусу у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. Дослідження структурно-метаболических змін в тканинах порожнини рота при цукровому діабеті 2 типу Скибою О.В. проводились лише на експериментальній моделі діабету, змодельованого введенням протаміну сульфату [211]. На даний час ретроспективні когортні дослідження довели високу токсичність даного препарату без пояснення прямої дії або післядії протаміну сульфату на органи і тканини організму [212], тому отримані зміни в сироватці крові, слизовій оболонці щоки та печінці, представлені в роботах Скиби О.В., можуть виникати як результат токсичної дії протаміну сульфату на тканини організму щурів або ж бути ланкою поліорганного ураження при цукровому діабеті 2 типу. Клінічні дослідження у хворих на цукровий діабет 2 типу у дослідженнях Скиби О.В. використовувалися для оцінки схильності до стоматологічної патології шляхом молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму

генів детоксикації (Cyp3A4, GSTM1) і генів жирового обміну (FTO, PPARGC1A, LPL,).

Отримані нами результати вказують на підвищення білкової та ліпідної пероксидації поруч із зростанням активності супероксиддисмутази та зниженням активності каталази у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2, що співпадає з результатами Скиби О.В. щодо порушення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік оксидативного стресу. Проте, основним завданням нашого дослідження було встановити характер взаємозв'язків між показниками цитокінового спектру і показниками оксидативних та імунних порушень при пародонтиті, поєднаному з цукровим діабетом 2 типу, з метою оптимізації патогенетичного підходу до лікування поєданого перебігу генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу. При цьому встановлено, що у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу виявляються взаємодії між пародонтологічними змінами і показниками оксидативного стресу, гуморального адаптивного імунітету та цитокінового статусу, проте розвиток патологічних змін у ротовій рідині як фактора природного імунітету у хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу, залежить переважно від інтенсивності перебігу генералізованого пародонтиту.

Дослідженням пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу займався також проф. Гудар'ян О.О., який встановив характер імунних порушень за умови поєднаної патології, зокрема, пригнічення місцевого гуморального та системного клітинного імунітету організму [213]. Науковцем доведено, що у хворих на коморбідний перебіг ГП та ЦД 2 типу в ротовій рідині знижується концентрація sIgA, та підвищується концентрація IgM і IgG, що

співставимо з нашими результатами. Ми також порівняли отримані результати гуморального імунітету в різних біологічних рідинах для можливості оцінки змін в ротовій рідині по даних гуморального імунітету в крові. Отримані нами дані свідчать про те, що локальні зміни гуморального імунітету у ротовій рідині мають виражений характер, при цьому поєднання ГП та ЦД 2 типу зумовлює найзначиміші його зміни, при цьому зміни в крові не відображають реальні зміни в тканинах пародонта.

Також дослідження Гудар'яна О.О. та колег свідчать про зростання прозапальних цитокінів у ротовій рідині хворих на поєднаний перебіг хронічного пародонтиту та ЦД 2 типу, що співпадає з результатами наших досліджень. При цьому науковці пов'язують з активним перебігом інфекційно-запального процесу в пародонтальному комплексі та вираженими резорбтивними порушеннями в альвеолярних структурах кісткової тканини [214]. Для встановлення спільних механізмів поєднаної патології ГП та ЦД 2 типу та їх взаємозв'язків, нами встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL1 β та sIgA та IL10 та sIgA у ротовій рідині обстежених основної групи (ЦД 2 типу + ГП), а також позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між значеннями IL1 β та Ig G, ТБК-АП і даних IL10 та Ig G, ТБК-АП. Отримані нами результати розширюють існуючі наукові дані щодо спільних механізмів коморбідного перебігу ГП та ЦД 2 типу, що є передумовою для призначення адекватного патогенетично обґрунтованого лікування.

Отримані дані свідчать про те, що патологічні зміни пародонта у хворих на ЦД 2 типу, які оцінювали за індексом кровоточивості та папілярно-маргінально-альвеолярним індексом, обумовлені як системними, так і локальними оксидативними, імунологічними і запальними порушеннями.

Узагальнена схема представлена на рисунку 6.1.

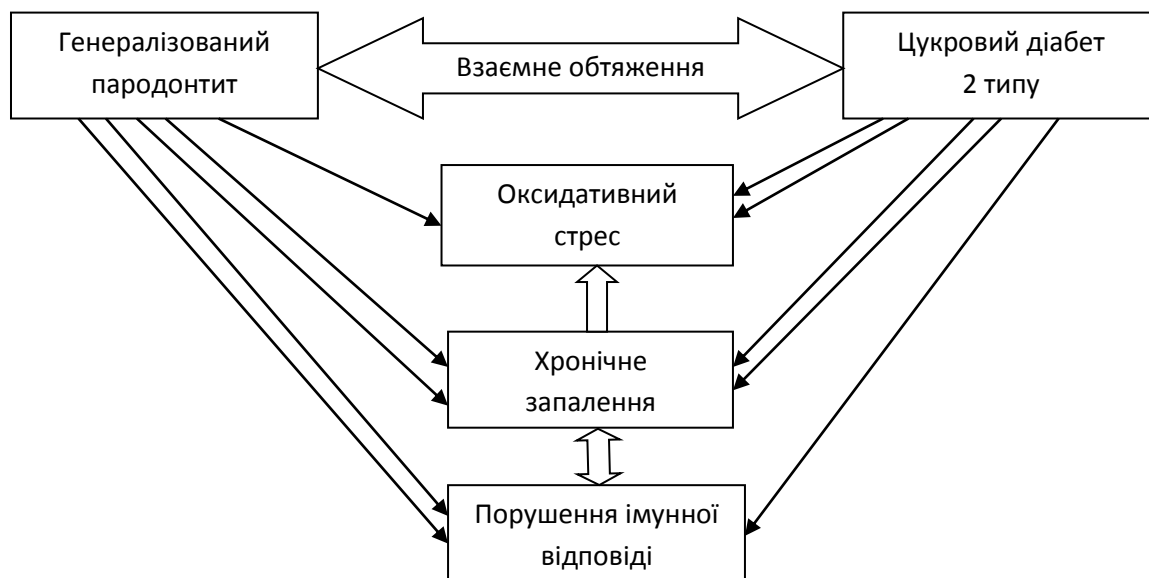


Рисунок 6.1 – Схема взаємного обтяження коморбідного перебігу генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, яке полягає у з'ясуванні закономірностей порушень оксидативних, клітинних і гуморальних ланок адаптивного імунітету та імуноцитокіногенезу у механізмах розвитку та перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу.

1. У хворих з цукровим діабетом 2 типу захворюваність на хронічний генералізований пародонтит в 1,5 раза вища, ніж в осіб без соматичної патології ($(83,9 \pm 3,2) \%$ проти $(56,2 \pm 5,5) \%$, $p < 0,01$), з превалюванням розвинутих форм генералізованого пародонтиту прогресуючого характеру, що підтверджується перевищенням параклінічних індексів (РМА – в 1,3 раза, ПІ – в 1,2 раза, Ікр. ясен та ОНІ - S – в 1,14 раза, $p < 0,01$).

2. Перебіг генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом 2 типу, супроводжується підвищеною активністю процесів вільнорадикального окиснення, які характеризуються зростанням активних форм кисню (на 254,4 %) концентрації дієнових (на 43,3 %) і трієнових (на 45,3 %) кон'югатів, ТБК-активних продуктів (на 117,7 %), сумарних окисномодифікованих протеїнів (на 221,9 %), низької активності супероксиддисмутази (на 18,9 %), рівня SH-груп (на 11,3 %) та підвищеної активності каталази (на 50,8 %) у сироватці крові.

3. Підвищення концентрації ТБК-активних продуктів (на 187,4 %) та сумарних окисномодифікованих протеїнів (на 240,6 %) поруч із зростанням активності супероксиддисмутази (на 22,2 %) та зниженням активності каталази (на 63,6 %) у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 свідчить про зниження вродженого імунітету, зокрема, бар'єрних властивостей слизової ротової порожнини.

4. Генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу характеризується дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+ (у 2,3 раза), CD4+ (в 1,4 раза), CD8+ (в 1,2 раза) і підвищенням з фенотипом CD16+ (в 1,3 раза), що свідчить про пригнічення клітинного адаптивного імунітету і також підтверджується зниженням імунорегулятивного індексу (CD4+/CD8+) на 13,4 % у крові хворих, стосовно контролю ($p < 0,05$).

5. У розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу сприяють порушення гуморальної адаптивної ланка імунної системи, свідченням чого є підвищення вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А (у 2,0 раза), М (в 1,2 раза), G (у 2,0 раза) і циркулюючих імунних комплексів та зниження у ротовій рідині рівня sIgA в 7,5 раза і відхищення у 3,3 раза рівня IgG.

6. Зміни імуноцитокіногенезу у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на фоні цукрового діабету 2 типу свідчить про системність патогенетичних процесів, обумовлених зростанням концентрації у сироватці крові TNF- α (у 2,98 раза), IL-1 β (у 2,46 раза), IL-6 (у 2,86 раза) та зниження рівня IL-4 (у 3,0 раза) та IL-10 (у 2,5 раза), стосовно контролю. Подібна динаміка цитокінового статусу у ротовій рідині, зокрема, підвищення концентрації IL-1 β (на 166,8 %) та зниження рівня IL-4 (на 24,7 %), тобто такого ж спрямування, що й і в сироватці крові.

7. У хворих на генералізований пародонтит на тлі ЦД 2 типу встановлені сильні позитивні кореляційні зв'язки між значеннями РМА та вмістом sIgA ($r=0,76$), індексом кровоточивості ясен та рівнем IL-1 β ($r=0,81$), $p < 0,01$, $p_1 < 0,05$, у ротовій рідині. Сильними позитивними кореляційними зв'язками характеризувалось співвідношення IL-1 β та sIgA ($r=0,89$) та IL-10 і sIgA ($r=0,82$), p , $p_1 < 0,01$. При цьому у хворих на ГП на

тлі ЦД 2 типу простежувався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між пародонтальними індексами та решти вивчених біохімічних та імунологічних показників. Виявлений кореляційний зв'язок дозволяє в подальшому диференційовано підходити до лікування ГП у хворих з ЦД 2 типу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Впровадження в практику результатів досліджень розв'язує важливе наукове питання підвищення ефективності діагностики і профілактики захворювань пародонта при цукровому діабеті 2, що ґрунтуються на з'ясуванні закономірностей оксидаційних, імунних та цитокінових порушень.

1. З метою оптимізації діагностики, лікування та розробки спільних програм курації хворих з цукровим діабетом 2 типу у поєднанні з генералізованим пародонтитом рекомендується міждисциплінарна інтеграція лікарів стоматологів та ендокринологів.

2. Рекомендується використовувати лабораторні показники ротової рідини як малоінвазивний метод дослідження у даної когорти хворих з метою визначення предикторів розвитку дистрофічно – запальних уражень тканин пародонта.

3. Пародонтологічні показники (РМА та Ікр) у хворих на поєднаний перебіг генералізованого пародонтиту та цукрового діабету 2 типу відображають вираженість оксидаційних, імунних та цитокінових порушень.

4. У хворих з цукровим діабетом 2 типу, при наявності генералізованого пародонтита початкового – III ступеня, застосовувати препарати місцевої дії, скеровані на покращення оксидаційних та протизапальних процесів.

5. У пацієнтів на генералізований пародонтит без та з цукровим діабетом 2 типу у комплексному лікуванні для досягнення ремісії і попередження ускладнень рекомендується застосовувати комбіновану терапію:

- Місцево:

- ✓ Ініціальна пародонтальна терапія (навчання догляду за ротовою порожниною, санація, професійна гігієна порожнини рота);
- ✓ Ротові ванночки і полоскання.
- Загально:
 - ✓ Лікування ЦД 2 типу згідно рекомендацій лікаря-ендокринолога;
 - ✓ Вітамінотерапія;
 - ✓ Імуномодуюча та антиоксидантна терапія.

Контроль ефективності лікування хворих з ГП без та з ЦД 2 типу рекомендується здійснювати щорічно.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лучинський МА, Пясецька ЛВ, Лучинська ЮІ. Пародонтальний статус осіб молодого віку залежно від психофізіологічного стану. Клінічна стоматологія. 2018;2:21-5.
2. Белоклицкая ГФ, Павленко ЭМ. Пародонтологический статус людей пожилого и старческого возраста. Современная стоматология. 2013;(2):117-9.
3. Соколова П, Герман СІ, Герман СА. Деякі питання поширеності та структури дефектів зубних рядів у населення України. Укр стоматол альманах. 2013;(6):116-9.
4. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. J Periodontol. 2015;86(5):611-22.
5. Lee J-H, Choi J-K, Jeong S-N, Choi S-H. Charlson comorbidity index as a predictor of periodontal disease in elderly participants. J Periodontal Implant Sci. 2018 Apr;48(2):92-102.
6. LaMonte MJ, Genco RJ, Hovey KM, Wallace RB, Freudenheim JL, Michaud DS, et al. History of periodontitis diagnosis and edentulism as predictors of cardiovascular disease, stroke, and mortality in postmenopausal women. J Am Heart Assoc 2017;6:e004518.
7. Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, Cockwell P, Chapple IL. Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. J Clin Periodontol. 2016;43:104-13.
8. Shah A. Periodontitis – A Review. Med Clin Rev. 2017;3(3):14.
9. Llambés F, Arias-Herrera S, Caffesse R. Relationship between diabetes and periodontal infection. World J Diabetes. 2015 Jul 10;6(7):927-35.

10. Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84:S106-12.
11. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jul 6;145(1):31-5.
12. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol*. 2013;84:958-73.
13. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol 2000*. 2012 Feb;58(1):10-25.
14. Costa FO, Susin C, Cortelli JR, Almeida Pordeus I. Epidemiology of periodontal disease. *Int J Dent*. 2012;2012:848641.
15. Heaton B, Dietrich T. Analytic epidemiology and periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2012 Feb;58(1):112-20.
16. Алимова МЯ, Максимовская ЛН, Персин ЛС, Янушевич ОО. Стоматология: международная классификация болезней: клиническая характеристика нозологических форм. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 203 с.
17. Гасюк НВ, Клітинська ОВ, Погорецька ХВ, Гурандо ВР. Роль генетичних факторів у розвитку захворювань тканин пародонта у підлітків. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;4 (153):17-22.
18. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914-20.
19. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015;86(5):611-22.

20. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
21. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex differences in destructive periodontal disease: a systematic review. *J Periodontol*. 2010;81(10):1379-89.
22. Merchant AT, Pitiphat W, Rimm EB, Joshipura K. Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(9):891-8.
23. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):59-94.
24. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2012;83:1449-54.
25. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol*. 1995;66(1):239.
26. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994;65(3):260-7.
27. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cŃrĜΣĜ smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol 2000*. 2007;44: 178-94.
28. Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J*. 1997 Apr;47(2):61-87.
29. Fernandez-Solari J, Barrionuevo P, Mastronardi CA. Periodontal disease and its systemic associated diseases. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:153074.
30. John V, Alqallaf H, De Bedout T. Periodontal Disease and Systemic Diseases: An Update for the Clinician. *J Indiana Dent Assoc*. 2016 Winter;95(1):16-23.

31. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 AprJun;11(2):72-80.
32. Дрогомирецька МС, Мірчук БМ, Дєньга ОВ. Розповсюдженість зубно-щелепних деформацій і захворювань тканин пародонта в дорослих у різні вікові періоди. *Укр стоматол альманах*. 2010;1(2):51-7.
33. Ашуров ГГ, Исмоилов АА. Незульматы оценки состояния тканей пародонта у больных с общесоматической патологией. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2012(4):10-2.
34. Вейсгейм ЛД, Люмкис ЕВ. Состояние вопроса о влиянии соматических заболеваний на клинику и лечение пародонтитов. *Новое в стоматологии*. 2004;(6):75-6.
35. Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):15-24.
36. Amano A, Inaba H. Cardiovascular diseases and periodontal diseases. *Clin Calcium*. 2012 Jan;22(1):43-8.
37. Oberoi SS, Harish Y, Hiremath S, Puranik M. A cross-sectional survey to study the relationship of periodontal disease with cardiovascular disease, respiratory disease, and diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol*. 2016 JulAug;20(4):446-52.
38. Goulart AC, Armani F, Arap AM, Nejm T, Andrade JB, Bufarah HB, et al. Relationship between periodontal disease and cardiovascular risk factors among young and middle-aged Brazilians. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017 May-Jun;135(3):226-33.
39. Peng CH, Yang YS, Chan KC, Kornelius E, Chiou JY, Huang CN. Periodontal treatment and the risks of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Intern Med*. 2017;56(9):1015-21.

40. Marushchak M, Lisnianska N, Krynytska I, Chornomydz I. The mechanisms of apoptosis initiation in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes. *Georgian Medical News*. 2017;(270):125-30.

41. Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017:ID 6494795.

42. Савицький ІВ, Сарахан ВМ, Кузьменко ІА, Якимчук НВ. Експериментальне дослідження цукрового діабету: особливості методик моделювання. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;6(8):41-5.

43. Шкребнюк РЮ, Бандрівський ЮЛ. Зміни вмісту метаболітів азоту та ендотеліну-1 в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 1 типу з кардіоміопатією. *Клінічна стоматологія*. 2016;4:24-7.

44. Nikbin A, Bayani M, Jenabian N, Khafri S, Motallebnejad M. Oral health-related quality of life in diabetic patients: comparison of the Persian version of Geriatric Oral Health Assessment Index and Oral Health Impact Profile: A descriptive-analytic study. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 Feb 4;13(1):32.

45. Марущак МІ, Антонічев ММ, Мазур ЛП. Механізми формування метаболічних порушень при діабетичному стеатогепатиті. *Сучасна гастроентерологія*. 2013;2:30-4.

46. Колодницька ГБ, Калинський МІ, Корда ММ. Застосування інгібітора прозапальних цитокінів лікопіду при пародонтиті на фоні цукрового діабету. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2013;3(45):75-8.

47. Колодницька ГБ, Корда ММ. Перебіг ліпополісахаридного запалення ясен при інсулінозалежному цукровому діабеті. *Медична хімія*. 2011;3(48):91-5.

48. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Systemic Cytokines in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(2):182-8.

49. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2010;33:1037-43.
50. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*. 2010;37:53-8.
51. Liu Y-L, Nascimento M, Burne RA. Progress toward understanding the contribution of alkali generation in dental biofilms to inhibition of dental caries. *International Journal of Oral Science*. 2012;4:135-40.
52. Yoshida Y, Palmer RJ, Yang J, Kolenbrander PE, Cisar JO. Streptococcal receptor polysaccharides: recognition molecules for oral biofilm formation. *BMC Oral Health*. 2006;6(Suppl 1):12.
53. Mesia R, Gholami F, Huang H. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2016;4:e000260.
54. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001;183(12):3770-83.
55. Tanner A, Maiden M, Macuch P, Murray L, Kent R Jr. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):85-98.
56. Andrade A, Santos EM, Carmo AF, Freitas RA, Galvão HC. Analysis of tryptase-positive mast cells and immunoexpression of MMP-9 and MMP-13 in periapical lesions. *Int Endod J*. 2017;50:446-54.
57. Terlizzi M, Colarusso C, Popolo A, Pinto A, Sorrentino R. IL-1 α and IL-1 β -producing macrophages populate lung tumor lesions in mice. *Oncotarget*. 2016;7:58181-92.
58. Yang N-Y, Zhou Y, Zhao H-Y, Liu X-Y, Sun Z, Shang J-J. Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth. *BMC Oral Health*. 2018;18:124.

59. Тронстад Л. Клиническая эндодонтия: пер. с англ. М: МЕДпресс-информ; 2006. 286 с
60. Ricucci D, Pascon EA, Ford TR. Epithelium and bacteria in periapical lesions / D. Ricucci. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral. Radiol. Endod. 2006;101(2):239-249.
61. Crocombe LA, Brennan DS, Slade GD, Loc DO. Is self interdental cleaning associated with dental plaque levels, dental calculus, gingivitis and periodontal disease? J Periodontal Res. 2012 Apr; 47(2):188-97.
62. Непорада КС, Микитенко АО, Янковський ДС, Ширококов ВП, Димент ГС. Хронічний генералізований пародонтит як наслідок порушення біоплівки біотопу порожнини рота. Современная стоматология. 2013;3:22-5.
63. Волкова ТН, Жданова ЕВ, Брагин АВ. Анализ эффективности аппаратных методов лечения деструктивных форм периодонтита. Проблемы стоматологии. 2011;4:32-4.
64. Голдобин ДД, Локтионов АЛ, Лазарев АИ, Конопля НА. Коррекция системных иммунометаболических нарушений при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения. Фундаментальные исследования. 2015;1:2038-42.
65. Jakovljevic A, Knezevic A, Karalic D, Soldatovic I, Popovic B, Milasin J, Andric M. Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings. Aust Endod J. 2015;41(2):72-7.
66. Триголос НН, Фирсова ИВ, Македонова ЮА, Старикова ИВ, Алешина НФ. Состояние иммунологической реактивности и вегетативной регуляции у больных с хроническим верхушечным периодонтитом. Эндодонтия today. 2015;3:25-7.
67. Герелюк ВІ, Кобрин ОП, Кукурудз НІ, Павелко НМ, Кобрин НТ.. Стан неспецифічної резистентності, вираженість запального процесу та інтоксикації у хворих на генералізований пародонтит. Клінічна стоматологія. 2015;3-4:113.

68. Gharbi A, Hamila A, Bouguezzi A, Dandana A, Ferchichi S, Chandad F, et al. Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. *BMC Oral Health*. 2019;19:225.
69. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*. 2017 Nov 13;8:910.
70. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43:160-232.
71. White P, Cooper P, Milward M, Chapple I. Differential activation of neutrophil extracellular traps by specific periodontal bacteria. *Free Radic Biol Med*. 2014;75 (Suppl 1):S53.
72. Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2016;43:652-8.
73. Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergström KG, Asman BE. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. *J Periodontol*. 2003 Feb; 74(2):219-24.
74. Ling MR, Chapple IL, Creese AJ, Matthews JB. Effects of C-reactive protein on the neutrophil respiratory burst in vitro. *Innate Immun*. 2014 May; 20(4):339-49.
75. Dimou NL, Nikolopoulos GK, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Fcγ3 receptor polymorphisms and their association with periodontal disease: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2010 Mar; 37(3):255-65.
76. Giannopoulou C, Krause KH, Müller F. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. *Semin Immunopathol*. 2008 Jul; 30(3):273-8.
77. Беденюк ОС, Корда ММ. Роль оксидативного і нітрооксидативного стресу в патогенезі генералізованого пародонтиту на фоні хронічного гастриту. *Медична та клінічна хімія*. 2016;18(4):111.

78. Tomofuji T, Irie K, Sanbe T, Azuma T, Ekuni D, Tamaki N, et al. Periodontitis and increase in circulating oxidative stress. *Japanese Dental Science Review*. 2009;45:46-51.
79. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
80. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *J Cell Biochem*. 2017 Nov; 118(11):3577-85.
81. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In *Standards of Medical Care in Diabetes—2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S52-9.
82. Baynes HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015;6:541.
83. Kumar PJ, Clark M. *Textbook of Clinical Medicine*. Pub: Saunders, London, UK; 2002. p. 1099-1121.
84. Botero D, Wolfsdorf JJ. Diabetes mellitus in children and adolescents. *Arch Med Res*. 2005;36:281-90.
85. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal*. 2012;27(4):269-73.
86. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019 Jun 15;11(3):45-63.
87. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:961-7.
88. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics in North America*. 2013;42(4):747-87.

89. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B, Koizumi K, Döhmen S, Adamis AP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression. *FASEB J*. 2002;16:438-40.
90. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi AM, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type-2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:S78-S82.
91. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Tesh GH. Intracellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1711-22.
92. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diab*. 1993;42:450-6.
93. Frohlich M, Imhol A, Berg G. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population based study. *Diabetes Care*. 2000;23:1835-9.
94. Ялочкина ТО, Пигарова ЕА. Сахарный диабет и консолидация переломов. Ожирение и метаболизм. 2013;2:19-21.
95. Lozano D, Fernández-de-Castro L, Portal-Núñez S. The C-terminal fragment of parathyroid hormone-related peptide promotes bone formation in diabetic mice with low-turnover osteopaenia. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162(6):1424-38.
96. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2001;17(3):175-80.
97. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107:1058-70.
98. Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 beta in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:314-21.
99. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Investig*. 2005;115:1111-9.

100. Donath MY, Dalmas É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab.* 2013;17:860-72.
101. Piro S, Anello M, Di Pietro C, Lizzio MN, Patanè G, Rabuazzo AM, Vigneri R, Purrello M, Purrello F. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress. *Metabolism.* 2002;51:1340-7.
102. Agidigbi TS, Kim C. Reactive Oxygen Species in Osteoclast Differentiation and Possible Pharmaceutical Targets of ROS-Mediated Osteoclast Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3576.
103. Mealey BL, Oates TW, American Academy of Periodontology. *J Periodontol.* 2006 Aug; 77(8):1289-303.
104. Chavarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7(2):107-27.
105. Makkar H, Reynolds MA, Wadhawan A, Dagdag A, Merchant AT, Postolache TT. Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health. *Pteridines.* 2018 Feb;29(1):124-63.
106. Pradhan S, Goel K. Interrelationship between diabetes and periodontitis: a review. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2011 Jul-Sep;51(183):144-53.
107. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30(3):182-92.
108. Watanabe K, Cho YD. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol.* 2014 Aug;59(8):855-70.
109. Якимець ММ. Оцінка пародонта, слинних залоз, слизової оболонки порожнини рота у хворих на цукровий діабет. *Вісник наукових досліджень.* 2008;1:62-4.

110. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes*. 2017;9(5):434-49.

111. Fadini GP, Albiero M, Bonora BM, Avogaro A. Angiogenic abnormalities in diabetes mellitus: mechanistic and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5431-44.

112. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology 2000*. 2018;78(1):59-97.

113. Ткаченко ПІ. Стан органів порожнини рота і фізико-хімічних властивостей ротової рідини у хворих на цукровий діабет типу 2. *Український стоматологічний альманах*. 2012;1:23-7.

114. Вырмаскин СИ, Федорина ТА, Трунин ДА, Кириллова ВП. Морфологическая характеристика тканей пародонта у больных сахарным диабетом после хирургического лечения с использованием эрбиевого лазера. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;2(2):283-7.

115. Aspriello SD, Zizzi A, Lucarini G. Vascular endothelial growth factor and microvessel density in periodontitis patients with and without diabetes. *Journal of Periodontology*. 2009;80(11):1783-9.

116. Rettori E, De Laurentiis A, Dees WL. Host neuro- immuno-endocrine responses in periodontal disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(29):4749-59.

117. Anil S. Immunoglobulin concentration in gingival tissue of type 2 diabetic patients with periodontitis. *Indian Journal of Dental Research*. 2006;17(4):151-4.

118. Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M, Iwamoto Y. Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of International Academy of Periodontology*. 2001;3(4):104-11.

119. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2011;7(12):738-48.

120. Григорян КР, Григорян ОР, Никонова ТВ, Горельшеа ВА, Барер ГМ. Влияние нарушения костного метаболизма на состояние тканей пародонта у мужчин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1 типа и пути коррекции. *Остеопороз и остеопатии*. 2006;3:14-22.

121. Marigo L. Diabetes mellitus: biochemical, histological and microbiological aspects in periodontal disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2011;15(7):751-8.

122. Lima SM, Grisi DC, Kogawa EM. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *International Endodontic Journal*. 2013;46(8):700-9.

123. Inomata M, Ishihara Y, Matsuyama T, Imamura T, Maruyama I, Noguchi T, et al. Degradation of vascular endothelial thrombomodulin by arginine- and lysine-specific cysteine proteases from *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol*. 2009;80(9):1511-7.

124. Deo V, Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis : role of cytokines in host response. *Dent. Today*. 2010;29(9):60-9.

125. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions. Update on association and risks. *Clin Periodontol*. 2008;35(S-8):398-409.

126. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:135-41.

127. Malik G, Lehl G, Talwar M. Association of periodontitis with diabetes mellitus: a review. *Journal a/Medical College Chandigarh*. 2011;1(1):10-4.

128. Lee HR, Jun HK, Kim HD, Lee S-H, Choi B-K. *Fusobacterium nucleatum* GroEL induces risk factors of atherosclerosis in human microvascular endothelial cells and ApoE(-/-) mice. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27(2):109-23.

129. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol.* 2013;63(1):149-64.

130. Hujoel P, Zina L, Cunha-Cruz J, López R. Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review. *J Oral Sci.* 2013;121:2-6.

131. Murakami S, Bartold M., Meyle J, Agarwal R, Anagnostou F, Bakalyan V, et al. Consensus paper. Periodontal regeneration – fact or fiction? *J Int Acad Periodontol.* 2015;17(1):54-6.

132. Lalla E, Papapanou P. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases, part 2. *Nature Reviews Endocrinology.* 2012;1:328-37.

133. Мащенко ИС, Гударьян АА, Шандыба СИ. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах на пародонте у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вісник стоматології.* 2013;4:29-35.

134. Mashchenko IS, Gudaryan AA, Shandyba SI.. Prevention and complex treatment of inflammatory character complications in surgical interventions on periodont in patients with diabetes mellitus type 2. *Український медичний альманах.* 2014;17(2):9-14.

135. Гударьян АА, Шандыба СИ. Выбор остеопластических материалов для костной регенерации при лечении генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медичні перспективи.* 2014;19(4):135-40.

136. Дикова ИГ, Захарова СМ, Ревенок БА. Обоснование методов профилактики и лечения заболеваний пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД). *Современная стоматология.* 2013;1:32-4.

137. Engbretson S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Gbic J. Plasma levels of tumour necrosis factor- α in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2007;34:18-24.

138. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced

apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinology*. 2004;145(1):447-52.

139. Do T, Devine D, Marsh P. Oral biofilms : molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2013;28(5):11-9.

140. Belstrøm D, Damgaard C, Nielsen CH, Holmstrup P. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes Infect*. 2012;14(5):411-8.

141. Douglass CW. Risk assessment and management of periodontal disease. *J Amer. Dent Assoc*. 2006;137(3):27-32.

142. Duchnowicz P, Koter M, Duda W. Damage of erythrocyte by phenoxyacetic herbicides and their metabolites. *Pest Biochem Physiol*. 2002;74(1):1-7.

143. Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):841-51.

144. McCue MC, Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, Dengel DR. Evaluation of gender differences in endothelium-independent dilation using peripheral arterial tonometry. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(2):94-8.

145. American Diabetes A. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):S103-23.

146. Косенко КН, Деньга ОВ. Стратегия профилактически основных стоматологических заболеваний с учетом их эпидемиологических и биологических особенностей Украины. *Вісник стоматології*. 2009;4:24-5.

147. Заболотний ТД, Борисенко АВ. Генералізований пародонтит. Львів: ГалДент; 2011. 240 с. Заболотний ТД, Борисенко АВ. Запальні захворювання пародонта. Львів: ГалДент; 2013. 205 с.

148. Борисенко АВ. Терапевтична стоматологія. К: Медицина; 2008. 490 с. Грудянов АИ. Заболевания пародонта. М: Мед. информ. агентство; 2009. 336 с.

149. Куцевляк ВФ, Лахтін ЮВ. Індексна оцінка пародонтального статусу. Навч.-метод. посібник. Суми; 2002. 81 с.
150. Bass DA, Parce JW, Dechatelet LR, Szejda P, Seeds MC, Thomas M. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. *J Immunol.* 1983;130(4):1910-7.
151. Волчегорский ИА, Налимов АГ, Яровинский БГ, Лифшиц РИ. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр мед химии.* 1989;1:127-30.
152. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978;86:271-8.
153. Арчаков АИ, Михосоев ИМ. Модификация белков активным кислородом и их распад. *Биохимия.* 1998;54(2):179-85.
154. Чевари С, Чаба И, Секей Й. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале. *Лабораторное дело.* 1985;11:678-81.
155. Королюк МА, Иванова АИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело.* 1988;1:16-9.
156. Веревкина ИВ, Точилкин АИ, Попова НА. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты. *Современные методы в биохимии.* М: Медицина; 1977. с. 223-228.
157. Bunders M, Cortina-Borja M, Newell ML. Age-related standards for total lymphocyte, CD4+ and CD8+ T cell counts in children born in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(7):595-600.
158. Mancini G, Garbonare A, Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. *Immunochemistry.* 1965;2:235.

159. Haskova V, Kastik J, Riha L, Matl I, Rovenský J. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation. *Immunol Forsch.* 1978;154(4):399-406.

160. Pacher P, Beckman J. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315-424.

161. Мерецька ІВ. Вплив нового гіпоглікемічного рослинного збору на стан імунного статусу при цукровому діабеті. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;4(60):251-3.

162. Борисенко АВ. Біохімічне обґрунтування комплексного лікування генералізованого пародонтиту науковцями кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. *Терапевтическая стоматология.* 2014;2:12-20.

163. Просекова ЕВ, Деркач ВВ, Шестоковская ТН, Нетесова СЮ, Иванова ЮВ. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса. *Иммунология.* 2007;3:157-61.

164. Дуда КМ, Кліщ ІМ, Марущак МІ, Вонс БВ. Рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів за умов гострого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2. 2013;4(104):318-21.

165. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Mölvig J, Worsaae H, Abbal M, et al. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol.* 1993;23(1):224-31.

166. Иоффе ИВ, Храброва ЕП, Ляшенко ЕА. Исследование концентрации иммунорегуляторных цитокинов сыворотки при аутоиммунных тиреопатиях. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2013;8(2):143-6.

167. Tanaka T, Kishimoto T. Immunotherapeutic Implication of IL-6 Blockade. *Immunotherapy.* 2012;4(1):87-105.

168. Тімохіна ТО, Линовицька ОВ, Тімохіна ВО. Роль цитокінів в перебігу генералізованого пародонтиту у вагітних. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016;3(96):54-7.

169. Шальмін ОС, Разнатовська ОМ. Роль прозапальних цитокінів та клітин лейкоцитарної формули крові у формуванні імунних реакцій при хіміорезистентному туберкульозі легень. Сучасні медичні технології. 2014;2:83-9.

170. Сміян ОІ, Василюшин ХІ, Бинда ТП. Динаміка інтерлейкінів 4 та 8 у дітей переддошкільного і дошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;4(3):18-22.

171. Радчук ВБ, Гасюк НВ, Клітинська ОВ, Бородач ВО, Майструк ПО. Аналіз рівня прозапальних цитокінів в ротовій та ясенній рідині залежно від виду одонтопрепарування під металокерамічні конструкції. Україна. Здоров'я нації. 2018;4(52):98-102.

172. Volchegorskii IA, Kornilova NV, Butiugin IA. Comparative analysis of «lipid peroxidation-antioxidant protection» system status in saliva of patients with slight and moderate stages of chronic parodontitis. Stomatologiya. 2010;89(6):24-7.

173. Скиба АВ, Терешина ТП. Диабет и заболевания пародонта. Інновації в стоматології. 2014;1:51-7.

174. Герелюк ВІ. Клінічний стан тканин пародонту у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі системної антибіотикотерапії у зв'язку з супутньою виразковою хворобою шлунку. Галицький лікарський вісник. 2013;20(2):71-4.

175. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetes complications. Sultan Qaboos Univ J. 2012;12:5-18.

176. Patel SP, Raju PT. Resistin in serum and gingival crevicular fluid as a marker of periodontal inflammation and its correlation with single-nucleotide polymorphism in human resistin gene at -420. *Contemp Clin Dent*. 2013;4(2):192-7.

177. Дрель ВР. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нитративного стресу. *Біологічні студії*. 2010;4(2):141-58.

178. Чудинова ТН. Обоснование и тактика применения средств метаболической коррекции в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных с полиморбидной патологией внутренних органов [автореферат]. Санкт-Петербург; 2015. 17 с.

179. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(5):10497-538.

180. Щерба ВВ, Криницька ІЯ, Черкашин СІ, Мачоган ВР, Стойкевич ГВ, Корда ММ. Стан пероксидного окиснення ліпідів у щурів з пародонтитом на фоні гіпер- та гіпотиреозу. *Світ медицини та біології*. 2018;2(64):185-9.

181. Годована ОІ. Аспекти етіології та патогенезу запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонту. *Новини стоматології*. 2010;(3):69-73.

182. Романенко ІГ, Крючков ДЮ. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития. *Крымский терапевтический журнал*. 2011;1:60-7.

183. He K, Li X, Chen X, Ye X, Huang J, Jin Y, et al. Evaluation of antidiabetic potential of selected traditional Chinese medicines in STZ-induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;137(3):1135-42.

184. Winning L, Linden GL. Periodontitis and systemic disease: association or causality? *Curr. Oral Health Rep*. 2017;4(1):1-7.

185. Дорофеева НО, Воробйов ГГ, Черепаха ІЮ, Корнелюк ОІ, Сагач ВФ. Ендотеліальний моноцитаактивуючий фактор II поліпшує серцеву функцію та

розслаблення судин при цукровому діабеті 1-го типу. Фізіологічний журнал. 2017;63(6):3-8.

186. Горшунська МЮ. Оксидативний стрес у хворих на цукровий діабет 2 типу: зв'язок з характеристиками розвитку, прогресування та ускладнень (огляд літератури та власні результати). Проблеми ендокринної патології. 2012;3:113-24.

187. El-Shinnawi U, Soory M. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2013;7(3):169-88.

188. Ebersole JL, Dawson 3rd DR, Morford LA, Peuyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: «double indemnity» inprotecting the host. *Periodontol 2000.* 2013;62(1):163-202.

189. Rodriguez-Segade S, Camina MF, Carnero A, Lorenzo MJ, Alban A, Quinteiro C, et al. High serum IgA concentrations in patients with diabetes mellitus: agewise distribution and relation to chronic complications. *Clin Chem.* 1996;42(7):1064-7.

190. Asare-Anane H, Botchey CPK, Ofori EK, Boamah I, Crabbe S, Asamoah-Kusi K. Altered immunoglobulins (A and G) in Ghanaian patients with type 2 diabetes. *SAGE Open Medicine.* 2018 Mar 26;6:2050312118762042.

191. Kranthi J, Sudhakar KNV., Kulshrestha R, et al. Comparison of the serum immunoglobulin IgM level in diabetic and nondiabetic patients with chronic periodontitis. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2013;14(5):814-18.

192. Al-Ghurabi BH, Aldhafer ZA, Al-Azawy VSA, Talal S. Estimation of humoral immunological parameters among chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Natural Sciences Research.* 2015;5(10):127-31.

193. Чорній АВ, Шманько ВВ. Дослідження місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів із первинним гіпотиреозом поєднаним із захворюваннями тканин пародонта. *ScienceRise: Medical Science.* 2016;10(6):59-62.

194. Nazaryan RS, Tkachenko MV, Kovalenko NI. Local immunity disorders of oral cavity in children with cystic fibrosis. *J Clin Exp. Med Res.* 2017;5(1):614-23.
195. Кузенко ЄВ, Романюк АМ. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез: монографія. Суми: Сумський державний університет; 2016. 137 с.
196. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol.* 1999;70(12):1429-34.
197. Salvi GE, Yalda B, Collins JG. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol.* 1997;68(2):127-35.
198. Jindal A, Parihar AS, Sood M, Singh P, Singh N. Relationship between severity of periodontal disease and control of diabetes (Glycated hemoglobin) in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Oral Health* 2015;7:17-20.
199. Nagpal R, Yamashiro Y, Izumi Y. The two-way association of periodontal infection with systemic disorders: An overview. *Mediators Inflamm* 2015;2015:793898.
200. Grover HS, Luthra S. Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17:292-301.
201. Anirudh BA, Srinath T, Muddapur MV, Kulkarni RDh. Tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and -6 in the serum of health, chronic periodontitis, and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(5):509-13.
202. Hua Y, Shen J, Song Y, Xing Y, Ye X. Interleukin-10 -592C/A, -819C/T and -1082A/G Polymorphisms with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e66568.
203. Anirudh BA, Srinath T, Muddapur MV. Evaluation of serum interleukin-10 levels as a predictor of glycemic alteration in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(4):388-92.

204. Yin L, Chung WO. Epigenetic regulation of human beta-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. *Mucosal Immunol.* 2011;4(4):409-19.

205. Kurumbail R, Kiefer JR, Marnett LJ. Cyclooxygenase enzymes: Catalysis and inhibition. *Current Opinion in Structural Biology.* 2001;11(6):752-60.

206. Negrato CA, Tarzia O, Jovanović L, Chinellato LEM. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(1):1-12.

207. Щерба ВВ, Криницька ІЯ, Корда ММ. Зміни цитокінового профілю в щурів з пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу. *Медична та клінічна хімія.* 2019;21(2):36-43.

208. Iqbal PS, Khan SN, Haris M. Assessment of systemic inflammatory markers in patients with aggressive periodontitis. *Journal International Oral Health.* 2015;7:48-51.

209. Мамонтова ТВ, Шульженко ОЮ, Силенко ЮІ, Калашніков ДВ. Цитокіновий профіль у осіб, що користуються частковими знімними протезами з різних базисних матеріалів. *Світ медицини та біології.* 2013;3-2(40):52-4.

210. Білоклицька ГФ, Копчак ОВ, Воробйова ГМ. Зміни цитокінового профілю і вмісту анти-НSP60 антитіл різної специфічності при генералізованому пародонтиті. *Укр. стоматол. альманах.* 2016;1(1):24-8.

211. Скиба ОВ. Патогенетичні аспекти профілактики та лікування стоматологічних захворювань при цукровому діабеті [автореферат]. Київ; 2016. 32 с.

212. Miklosz J, Kalaska B, Podlasz P, Chmielewska-Krzesińska M, Zajączkowski M, Kosinowski A et al. Cardiovascular and Respiratory Toxicity of Protamine Sulfate in Zebrafish and Rodent Models. *Pharmaceutics.* 2021;13:359. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030359>

213. Гудар'ян ОО. Обґрунтування диференційованих методів лікування генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті 2 типу [автореферат]. Полтава; 2008. 22 с.

214. Гударьян АА, Машенко ИС, Шандыба СИ. Генерализованный пародонтит у больных сахарным диабетом 2 типа (тактика и особенности хирургического лечения): монографія. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет; 2019. 157 с.

215. Бондаренко ЮІ, Баліцька ОЮ. Роль імуноцитокінових порушень у патогенезі пародонтиту асоційованого з цукровим діабетом (огляд літератури). Polish Science Journal. 2018;3:43-51.

216. Бондаренко ЮІ, Баліцька ОЮ, Габор ГГ. Активність процесів пероксидації ліпідів у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. Вісник наукових досліджень. 2018;3:98-101.

217. Бондаренко ЮІ, Баліцька ОЮ, Габор ГГ. Роль активної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу. Клінічна стоматологія. 2018;3:5-11.

218. Баліцька ОЮ. Особливості змін рівня протизапальних інтерлейкінів у крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(149):331-4.

219. Бондаренко ЮІ, Баліцька ОЮ, Габор ГГ. Активність гуморальної ланки адаптивної імунної системи у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. Клінічна стоматологія. 2019;3:62-7.

220. Балицкая ОЮ, Бондаренко ЮИ, Антонишин ИВ, Габор ГГ. Ассоциация между провоспалительными цитокинами и хроническим генерализованным пародонтитом у больных сахарным диабетом 2 типа. Azerbaijan medical journal. 2019;(4):19-24.

221. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. Клінічна стоматологія. 2020;(4):73-9.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ. Роль імуноцитокінових порушень у патогенезі пародонтиту асоційованого з цукровим діабетом (огляд літератури). Polish Science Journal. 2018;(3):43-51.

2. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Активність процесів пероксидації ліпідів у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. Вісник наукових досліджень. 2018;(3):98-101.

3. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Роль активної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу. Клінічна стоматологія. 2018;(3):5-11.

4. Баліцька ОЮ. Особливості змін рівня протизапальних інтерлейкінів у крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом та цукровим діабетом 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(149):331-4.

5. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Активність гуморальної ланки адаптивної імунної системи у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. Клінічна стоматологія. 2019;(3):62-7.

6. Балицкая ОЮ, Бондаренко ЮИ, Антонишин ИВ, Габор ГГ. Ассоциация между провоспалительными цитокинами и хроническим генерализованным пародонтитом у больных сахарным диабетом 2 типа. Azerbaijan medical journal. 2019;(4):19-24.

7. Баліцька ОЮ, Бондаренко ЮІ, Габор ГГ. Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. Клінічна стоматологія. 2020;(4):73-9.

8. Баліцька ОЮ. Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали XI наук.-практ. конф. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2018 жовт. 04-05; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2018, с. 4.

9. Баліцька ОЮ. Роль оксидативного стресу у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом і цукровим діабетом 2 типу. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: Матеріали VII пленуму українського наукового товариства патофізіологів та наук.-практ. конф. 2018 жовт. 11-12; Полтава, Полтава: Українська медична стоматологічна академія; 2018, с.6-7.

10. Баліцька ОЮ. Особливості процесів пероксидації у плазмі крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом і цукровим діабетом 2 типу. В: Шульгай А, редактор. Укрмедкнига. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; 2019, с. 4.

11. Баліцька ОЮ, Бурик РМ, Бондаренко ЮІ. Патогенетична роль змін цитокіногенезу при запальному процесі в тканинах пародонтального комплексу та цукровому діабеті 2 типу. В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали XII наук.-практ. конф. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2020, с.11-12.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

- XI науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 4-5 жовтня, 2018 р.) *(доповідь, публікація)*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 15-17 квітня, 2019 р.) *(доповідь, публікація)*;
- VII пленум українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція (Полтава, 11-12 жовтня 2019 р.) *(публікація)*.
- XII науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 29-30 жовтня, 2020 р.) *(доповідь, публікація)*.

ДОДАТОК В.1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Тернопільського Національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д.ф.н., проф. Кліш І.М.
15 лютого 2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.

Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Аспірант – О.Ю. Баліцька

2. **Джерела інформації:**
Бондаренко ЮІ, Баліцька ОЮ, Габор ГГ. Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. Клінічна Стоматологія. 2020;(4):73–9.
doi:10.11603/2311-9624.2020.4.11722

При хронічному пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу достовірних змін зазнає локальна гуморальна ланка імунної системи, зокрема, у ротовій рідині рівень sIgA знижується в 7,5 раза поруч із зростанням рівня IgG у 3,3 раза проти контролю. Зміни цитокінового статусу на місцевому рівні характеризуються вірогідним зростанням концентрації TNF α , IL1 β й IL6 та зниженням рівня IL4 у ротовій рідині, стосовно даних здорових осіб.

3. **Впроваджено:** На кафедрі дитячої стоматології Тернопільського Національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
4. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патогенетичні механізми розвитку захворювань тканин пародонта”.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів Баліцької О.Ю. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
6. **Термін впровадження:** 2021 рік.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
8. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри дитячої стоматології
Тернопільського Національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор



О.В. Авдєєв

ДОДАТОК В.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Тернопільського Національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д.б.н., проф. Кліш І.М.
“12” _____ 2021 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

- Назва пропозиції для впровадження:** Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу.
Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
Аспірант – О.Ю. Баліцька
- Джерела інформації:**
Бондаренко ЮІ, Баліцька ОЮ, Габор ГГ. Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу. Клінічна Стоматологія. 2018;(3):5–11. doi:10.11603/2311-9624.2018.3.9337

Свідченням розвитку клітинноопосередкової імуносупресії у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом в поєднанні з ІЦД 2 типу є зниженням імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), зокрема у хворих на цукровий діабет 2 типу (на 15.0 %) і у хворих з поєднанням діабету і пародонтиту (на 13.4 %), стосовно контролю (p<0,05).

Хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу супроводжується дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD22+, який не є винятково місцевою реакцією, а супроводжується різноспрямованими змінами в клітинній ланці адаптивного імунітету.

- Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського Національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологічні механізми розвитку захворювань тканин пародонта”.
- Результати впровадження:** Використання результатів Баліцької О.Ю. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу.
- Термін впровадження:** 2021 рік.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського Національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор

О.В. Денефіль

ДОДАТОК В.3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Тернопільського Національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д.б.н., проф. Кліш І.М.
2021 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
Аспірант – О.Ю. Баліцька
2. **Джерела інформації:**
Бондаренко ЮІ, Баліцька ОЮ, Габор ПГ. Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. Клінічна Стоматологія. 2020;(4):73–9.
doi:10.11603/2311-9624.2020.4.11722

При хронічному пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу достовірних змін зазнає локальна гуморальна ланка імунної системи, зокрема, у ротовій рідині рівень sIgA знижується в 7,5 раза поруч із зростанням рівня IgG у 3,3 раза проти контролю. Зміни цитокинового статусу на місцевому рівні характеризуються вірогідним зростанням концентрації TNF α , IL1 β й IL6 та зниженням рівня IL4 у ротовій рідині, стосовно даних здорових осіб.

3. **Впроваджено:** На кафедрі терапевтичної стоматології Тернопільського Національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
4. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патогенетичні механізми розвитку захворювань тканин пародонта”.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів Баліцької О.Ю. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
6. **Термін впровадження:** 2021 рік.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
8. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри терапевтичної стоматології
Тернопільського Національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор

М.А. Лучинський

ДОДАТОК В.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Аспірант – О.Ю. Баліцька
3. **Джерела інформації:** Бондаренко Ю.І., Баліцька О.Ю., Габор Г.Г. Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. Клінічна Стоматологія. 2020;(4):73–9. doi:10.11603/2311-9624.2020.4.11722

При хронічному пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу вірогідних змін зазнає локальна гуморальна ланка імунної системи, зокрема, у ротовій рідині рівень sIgA знижується в 7,5 раза поруч із зростанням рівня IgG у 3,3 раза проти показників здорових осіб. Зміни цитокинового статусу на місцевому рівні характеризуються вірогідним зростанням концентрації TNF α , IL1 β й IL6 та зниженням рівня IL4 у ротовій рідині, стосовно даних контрольної групи.

4. **Впроваджено:** На кафедрі терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологічні механізми розвитку захворювань тканин пародонта”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Баліцької О.Ю. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
7. **Термін впровадження:** 2021 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри терапевтичної стоматології
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, доцент

Батіг В.М.

ДОДАТОК В.5



доц. Геруш І.В.
2021 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Аспірант – О.Ю. Баліцька
3. **Джерела інформації:**
Бондаренко Ю.І., Баліцька О.Ю., Габор Г.Г. Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу. Клінічна Стоматологія. 2018;(3):5–11. doi:10.11603/2311-9624.2018.3.9337
 - Свідченням розвитку клітинноопосередкової імуносупресії у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом в поєднанні з ЦД 2 типу є зниженням імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), зокрема у хворих на цукровий діабет 2 типу (на 15,0 %) і у хворих з поєднанням діабету і пародонтиту (на 13,4 %) стосовно контролю ($p < 0,05$).
 - Хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу супроводжується дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD22+, який не є винятково місцевою реакцією, а супроводжується різноспрямованими змінами в клітинній ланці адаптивного імунітету.
4. **Впроваджено:** На кафедрі терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологічні механізми розвитку захворювань тканин пародонта”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Баліцької О.Ю. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу.
7. **Термін впровадження:** 2021 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри терапевтичної стоматології
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, доцент

Батіг В.М.

ДОДАТОК В.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчальної роботи
Вінницького національного
медичного університету ім.М.І.Пирогова
проф.Гумінський Ю.В.
2021 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Аспірант – О.Ю. Баліцька
3. **Джерела інформації:**
Бондаренко Ю.І., Баліцька О.Ю., Габор Г.Г. Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу. Клінічна Стоматологія. 2018;(3):5–11. doi:10.11603/2311-9624.2018.3.9337
 - Свідченням розвитку клітинноопосередкової імуносупресії у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом в поєднанні з ЦД 2 типу є зниженням імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), зокрема у хворих на цукровий діабет 2 типу (на 15,0 %) і у хворих з поєднанням діабету і пародонтиту (на 13,4 %), стосовно контролю (p<0,05).
 - Хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу супроводжується дисбалансом субпопуляцій Т і В лімфоцитів зі зниженням вмісту основних популяцій лімфоцитів з фенотипом – CD3+, CD4+, CD8+ і підвищенням з фенотипом CD22+, який не є винятково місцевою реакцією, а супроводжується різноспрямованими змінами в клітинній ланці адаптивного імунітету.
4. **Впроваджено:** На кафедрі терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологічні механізми розвитку захворювань тканин пародонта”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Баліцької О.Ю. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу.
7. **Термін впровадження:** 2021 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри терапевтичної стоматології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор

Шінкарук-Диковицька М.М.

ДОДАТОК В.7



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з навчальної роботи
Вінницького національного
медичного університету ім.М.І.Пирогова
проф.Гумінський Ю.В.
15 листопада 2021 року

АКТ ВІПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.
Аспірант – О.Ю. Баліцька
3. **Джерела інформації:**
Бондаренко Ю.І., Баліцька О.Ю., Габор Г.Г. Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. Клінічна Стоматологія. 2020;(4):73–9.
doi:10.11603/2311-9624.2020.4.11722

При хронічному пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу вірогідних змін зазнає локальна гуморальна ланка імунної системи, зокрема, у ротовій рідині рівень sIgA знижується в 7,5 раза поруч із зростанням рівня IgG у 3,3 раза проти показників здорових осіб. Зміни цитокинового статусу на місцевому рівні характеризуються вірогідним зростанням концентрації TNF α , IL1 β й IL6 та зниженням рівня IL4 у ротовій рідині, стосовно даних контрольної групи.

4. **Впроваджено:** На кафедрі терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами "Патофізіологічні механізми розвитку захворювань тканин пародонта".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Баліцької О.Ю. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокинового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.
7. **Термін впровадження:** 2021 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри терапевтичної стоматології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор

Шінкарук-Диковицька М.М.