

СТОМАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Шинкевич В.І.

УДК: 616-002.2+616.314.18-002.2

ХРОНІЧНИЙ ПАРОДОНТИТ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ІНШИХ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ*

Шинкевич В.І.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Понимание сущности зубного налета/биопленки и ответа на нее со стороны макроорганизма хозяина обеспечивает необходимую основу для понимания хронического пародонтита и его взаимосвязей с общими хроническими воспалительными заболеваниями человека, а также для обоснования лечения. Статья поможет читателю понять не только механизмы воздействия зубного налета при пародонтите, но и почему эффективная борьба с ним может улучшить общее здоровье, а также причины большей или меньшей индивидуальной склонности к пародонтиту за счет внутренних или системных факторов. Проанализированы основные направления лечения хронического пародонтита, среди которых снятие зубных отложений и антибиотикотерапия остаются первой линией и составляют одновременно профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, внутрибольничных пневмоний и неблагоприятного влияния на беременность.

Ключевые слова: хронический пародонтит, системное воспаление, лечение, профилактика, пародонтопатогенная микробная биопленка, генетический дисбиоз

Хронічний пародонтит (ХП) розвивається внаслідок порушеної відповіді макроорганізму на пародонтопатогенні представники під'ясенної мікробіоти [9] і, разом із супутнім гінгівітом, становить найпоширеніше хронічне запальне захворювання у людини. Недавнє обстеження дорослого населення США показало поширеність ХП 47% серед дорослих [28]. Пародонтит має багатофакторну етіологію, у вигляді поєднання загальних генетичних варіант, які змінюють реакцію на під'ясенну мікрофлору, що веде до початку і прогресування захворювання [9]. Пародонтопатогенними наразі називають грамнегативні бактерії: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*. ХП робить внесок у посилення системного запалення за рахунок впливів бактерій, що потрапляють у тканини, гемо- та лімфоциркуляцію через пародонтальні кишені [4]. Ці бактерії активують гострофазові реакції печінки, імунні клітини, зокрема, нейтрофіли, що призводить до «оксидативного стресу». Підтверджено, що саме запальна відповідь макроорганізму «господаря» на бактерії і їх продукти викликає ці порушення. Така відповідь відбувається на низькому рівні, але триває роками й посилює загальне, системне запалення, що є основою розвитку багатьох захворювань, пов'язаних з віком [2, 13].

Європейські вчені передбачають найближчим часом зростання поширеності тяжких форм пародонтиту внаслідок збільшення населення у світі, пов'язаного з подовженням тривалості життя і зменшенні видален-

ня зубів з 1990 по 2010 рік. Тяжкі форми пародонтиту складатимуть проблему для суспільної охорони здоров'я, а також епідеміологічний перехід до неінфекційних захворювань, що визначається вже зараз в багатьох країнах [30].

Зв'язок між хронічним пародонтитом і системними запальними захворюваннями підозрюють давно, але років 20 тому пародонтит розглядався як наслідок чи навіть прояв таких захворювань та/або станів таких як психоемоційний стрес, куріння, ІХС, вік. Сьогодні детально встановлено, що і ХП порушує загальний стан, наприклад при діабеті, або виступає фактором ризику, зокрема, атеросклерозу [2].

Докази взаємозв'язків між хронічним пародонтитом і діабетом наступні. Діабет 2-го типу розвивається на фоні системного запалення, що призводить до ослаблення функції β-клітин підшлункової залози, апоптозу і резистентності до інсуліну. Сучасні дані підтверджують посилення системного запалення (біомаркери гострої фази і оксидативного стресу), що розвивається внаслідок потрапляння мікроорганізмів і факторів вірулентності з пародонту в циркуляцію, забезпечуючи тим самим ймовірний механізм негативного впливу ХП на діабет та його ускладнення. Епідеміологічні дані послідовно і надійно доводять, що важкий пародонтит негативно впливає на глікемічний контроль при цукровому діабеті та глікемію у пацієнтів без діабету. Крім того, у пацієнтів з цукровим діабетом, існує пряма кореляція між тяжкістю пародонтиту та ускладненнями діабету. Нові докази демонструють,

* Цитування при атестації кадрів: Шинкевич В.І. Хронічний пародонтит як фактор ризику інших хронічних запальних захворювань людини // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 49–53.

що пацієнти з пародонтитом важкого ступеня мають підвищений ризик діабету. Дослідження по лікуванню: рандомізовані клінічні випробування чітко відображають, що пародонтальна терапія приводить до зменшення на 0,4% HbA1C за три місяці, цей клінічний ефект еквівалентний додатковому застосуванню другого препарату у фармакотерапії діабету [14].

Докази взаємозв'язків між хронічним пародонтитом і серцево-судинними захворюваннями наступні. При ХП бактерії з пародонтальних кишень потрапляють у кровотоки та активують запальну імунну відповідь за кількома механізмами. На тваринних моделях продемонстровано, що запальна реакція сприяє формуванню, визріванню і загостренню атеросклеротичних бляшок. Узгоджені епідеміологічні дані відображають, що пародонтит є ризиком для розвитку у майбутньому серцево-судинних захворювань, незалежно від інших супутніх й сприятливих факторів. Дослідження по лікуванню надають помірні докази, що пародонтальна терапія зменшує системне запалення, що підтверджується зниженням С-реактивного білку і рівня оксидативного стресу, й призводить до поліпшення клінічних та біохімічних показників функції судинного ендотелію [4, 13].

Докази взаємозв'язків між хронічним пародонтитом та несприятливими наслідками при вагітності полягають в наступному. Пародонтопатогенні мікроорганізми, потрапляючи у кровообіг, досягають оточуючого середовища плода, де запускають запальні та імунні реакції, що впливають на фетоплацентарний блок. Ці бактерії можуть, також, потрапляти до печінки, спричиняючи продукцію прозапальних факторів, які потім потрапляють до плоду. Епідеміологія, відображена в клінічних дослідженнях: низька вага при народженні, дострокові пологи і прееклампсія були пов'язані з наявністю пародонтиту у матері (за умов врівноваження всіх інших факторів ризику). Проте, ступінь асоціативних зв'язків між ХП і несприятливими результатами вагітності коливається між дослідженнями, а деякі автори не знаходять їх взагалі. Неоднорідність даних пояснюється відмінностями в організації досліджень, різними популяціями і різними методами оцінки і класифікації захворювань пародонту. Результати клінічних досліджень показали, що, загалом, зняття зубних відкладень, що проводилися протягом другого триместру вагітності, з або без антибактеріальної терапії, дещо поліпшували несприятливі наслідки вагітності, такі як передчасні пологи і низьку вагу новонародженого. Але деякі клінічні дослідження повідомляли про значний сприятливий ефект, можливо, що у певних популяціях вагітних пародонтальна терапія справді необхідна. Причинами неузгодженості результатів різних досліджень може бути те, що взаємозв'язки між пародонтитом і наслідками вагітності є більш складними, ніж сучасне розуміння, також на результати дослідження могли впливати тип та час лікування й способи відбору пацієнтів.

Пародонтит та інші захворювання. Існують припущення про зв'язок між захворюваннями пародонту і хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів, хронічними захворюваннями нирок, ревматоїдним артритом, когнітивними порушеннями, ожирінням, метаболічним синдромом і деякими видами раку. На сьогоднішній день ґрунтовно доведено, що мікроорганізми біоплівки пародонтальних кишень здатні викликати внутрішньолікарняну пневмонію у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції ле-

гень. Докази полягають у тому, що виявлені респіраторні патогени мають походження з ротової/пародонтальної біоплівки, які могли бути аспіровані пацієнтами з певними ризиками в умовах стаціонару, що призводить до внутрішньолікарняної пневмонії. Епідеміологічні дані підтримують роль ротової/пародонтальної біоплівки, яка становить резервуар респіраторних патогенів у пацієнтів з поганою гігієною порожнини рота та ХП. Дослідження режимів лікування (контрольовані рандомізовані випробування) відображають чітку роль гігієни порожнини рота у попередженні внутрішньолікарняної пневмонії у стаціонарних хворих [13].

Спільні запально-деструктивні механізми для хронічного пародонтиту і системних запальних захворювань можуть бути опосередковані матриксними металопротеїназами (ММП), сериновими протеїназами ПМЯЛ-походження, плазміногеном, фагоцитарним механізмом, механізмами RANKL-активації остеобластів [31], NFκB [2] та ін. Так, клінічно-значимими є поліморфізм 5A(-1612)6A) гену ММП-3, поліморфізм С(-799)Т гену ММП-8 та поліморфізм С(-1562)Т гену ММП-9, які зустрічаються достовірно частіше і серед хворих на серцево-судинні захворювання, і на ревматоїдний артрит, і на ХП [8]. Певні поліморфізми гену ІЛ-1 пов'язують одночасно з пародонтитом і діабетом [10].

Інші зв'язки ХП із системними запальними захворюваннями підозрюють на основі даних про вивчення мікробних біоплівок людини і відповідей макроорганізму на них ще до їх проникнення крізь бар'єрні тканини – слизові та шкірні покриви, тобто це локальна колонізація, селекція та накопичення певних видів бактерій [26].

Досить давно визнано, що людина є, так званим, «супра-організмом» [32] і 90% клітин нашого організму – це бактеріальні клітини, які вважаються нормальною мікрофлорою. Наприклад, в кишечнику мікробіом у 150 разів перевершує власний геном людини. Зазвичай, поняття «мікробні хвороби» включає в себе інфекції, такі як віспа, туберкульоз або ВІЛ, викликані певним патогенним вірулентним мікроорганізмом, і, як правило, передаються від людини до людини. Деякі мікроорганізми чи їх штами можуть викликати більш ніж одне захворювання (наприклад кишкова паличка, що викликає інфекцію шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, а також менінгіт). Проте, деякі бактерії, їх L-форми, віруси і т.д. можуть спричинити одне й те саме захворювання у чутливих осіб, наприклад, ревматоїдний артрит [12].

Нещодавно визначено групу станів, що розвиваються, ймовірно, в результаті дисбіозу, або, альтернативно характеризуючи, в результаті нерозпізнання чи порушеної відповіді на нормальну мікрофлору, серед них: запальне захворювання кишечника, псоріаз, бактеріальний вагіноз і запальні захворювання пародонту (ЗЗП). Ці чотири хвороби, як припускають, мають спільні риси з боку їх епідеміології, патогенезу, генетики і мікробіологічних знахідок [19]. Загальною рисою цих захворювань є те, що вони не звичайні інфекції, викликані окремими видами бактерій, але є результатом дисбіозу, тобто зміни нормальної мікрофлори, або нерозпізнання нормальної мікрофлори в різних середовищах організму. Можливо припустити, що призводять до цих захворювань або генетичні дефекти у системі розпізнавання та шляхах реагування на патогенні мікроорганізми, або змінена мікробна ко-

лонізація, або нездатність розпізнати нормальну мікрофлору. Для визначення цих механізмів і застосовують термін «генетичний дисбіоз», що лежить в основі концепції інфектогеніки [25], яка наразі розглядає два різних шляхи: розпізнавання бактерій і проліферація бактерій.

Бактеріальне розпізнавання. Ссавці мають широкий спектр рецепторів розпізнавання паттернів (pattern-recognition receptors, PRR), які розпізнають еволюційно-консервативні компоненти мікроорганізмів, так звані патоген-асоційовані молекулярні шаблони або паттерни (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). До них відносяться Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори, RIG-I-подібні рецептори, С-тип-лектин-подібні рецептори, рецептори-«сміттязи», або сквенджер-рецептори, вроджені ДНК-рецепторні протеїни звані AIM2-подібними рецепторами, компоненти комплементу і пептидоглікан-розпізнавальні протеїни. Окрім цих білків, які, головним чином, пов'язані з клітинами, існує також цілий ряд розчинних PRR; колектини, фіколіни, пентраксини, галектини, CD14 і натуральний IgM. Кожна родина цих білків складається ще з кількох членів. Численні PRR додатково взаємодіють з різними допоміжними білками, забезпечуючи селективну клітинну сигналізацію, що відбувається при зв'язуванні PRR з мікроорганізмами (чи їх компонентами), і в результаті клітина генерує про- та/або протизапальні протеїни, наприклад, цитокіни.

Мутації промоторних регіонів і кодуєчих сегментів окремих генів PRR можуть призводити як до порушення експресії цих рецепторів, так і до зміни їх здатності розпізнавати відповідні мікробні компоненти. Також, зміни у взаємодії PRR і обов'язкових допоміжних білків можуть бути фактором порушення процесу рецепторного зв'язування/розпізнавання. Накопичено дані про вплив генів необхідних для мікробного розпізнавання на присутність певних мікроорганізмів у пародонтальній [17] і вагінальній біоплівках [18, 29]. Особливості експресії та сигналізації від TLR слизової оболонки порожнини рота є важливим для розуміння схильності до інфекцій й розвитку захворювань, зокрема, поліморфізми генів, які кодуєть рецептори TLR2 та TLR4 можуть зумовлювати схильність до інфекції певними мікроорганізмами [7]. За цих умов, припускають, що генетичні чинники, які детермінують аномальний епітеліальний бар'єр (через дефекти в PRR і вроджених імунних сигнальних шляхах) можуть викликати зміни мікробного складу і ініціювати запальний каскад, призводячи до хронічних захворювань і навіть раку [24].

Бактеріальна проліферація. Так само як і процеси бактеріального розпізнавання, загальні генетичні варіанти людини, очевидно, будуть відповідати за створення сприятливого середовища для росту конкретних патогенних бактерій у біоплівках. Наприклад, припускається, що генетичні варіанти, що сприяють надмірній запальній відповіді створюють сприятливе середовище для селективного росту конкретних бактерій у біоплівках, які, внаслідок особливостей метаболізму, добре ростуть в таких умовах. Результати досліджень при пародонтиті підтверджують, що поліморфні гени цитокінів пов'язані із селективним і переважним ростом певних видів мікроорганізмів у під'ясенній біоплівці [17]. Аналогічно до пародонтиту, при інших захворюваннях людини може відбуватися посилення росту певних представників біоплівки у мі-

кросередовищі більшого чи меншого запалення. Не виключено, що мутації в імунорегуляторних генах, або генах, які беруть участь у прозапальних каскадах, можуть призводити до нестримного запалення в кишечнику, а також, що запалення може впливати на склад мікрофлори, спотворюючи його на користь патологічних мікроорганізмів. Однак, остаточно не з'ясовано, що є первинним: запальна дерегуляція чи мікробний зсув.

Генетичний дисбіоз при хронічному пародонтиті. Останнім часом показано, що конкретні генетичні варіанти, що порушують запальну реакцію (наприклад, гени IL-1 і IL-6), пов'язані з періодонтопатогенними бактеріями (наприклад, *A.actinomycetemcomitans* і *P.gingivalis*) у складі під'ясенної бляшки [19]. Це може слугувати обґрунтуванням можливості розвитку дисбіозу за рахунок більш патогенної мікрофлори (у тому числі патогенних бактерій, які добре ростуть в запалених середовищах), можливо за рахунок специфічних генетичних варіант господаря [27].

Отже, концепція інфектогеніки може відображати генетичну зумовленість макроорганізму визначати склад мікробної біоплівки. Згідно традиційному умовному поділу імунітету на ланки вродженого та адаптивного, можливо аналогічно розглянути і механізми господаря із контролю біоплівки. Рецепторний вроджений апарат розпізнавання і реагування на склад мікроорганізмів представлений численними родинами PRR та вже згаданий вище. А от порушення специфічної імунної відповіді на пародонтопатогенні бактерії у складі біоплівки також привносить у деструкцію тканин при пародонтиті: чутливість макроорганізму до пародонтопатогенної мікрофлори близько 50% зумовлена генетичними особливостями адаптивних імунних механізмів [15, 33]. Генетичні особливості клітинно-опосередкованої імунної відповіді тісно пов'язані з розвитком ХП [16, 23]. Поліморфізми, які призводять до зниження рівнів антитіло-опосередкованої відповіді, зокрема на *Porphyromonas gingivalis*, також пов'язані з більш тяжкими формами ХП [11]. Очевидно, охарактеризовані механізми «чутливості» макроорганізму до пародонтопатогенної мікрофлори у складі біоплівки також беруть участь у забезпеченні її селекції і колонізації, навіть не залежно від вірулентності.

Отже, генетичний дисбіоз розглядається провідними українськими науковцями [2] як механізм, що пов'язує захворювання, які залучають кілька бар'єрних поверхонь, та/або слизових оболонок. Так, поєднання деяких захворювань ШКТ й хронічного катарального гінгівіту раніше пояснювали дисбіозом кишечника [5]. Якщо розглядати дисбіоз як генетично зумовлений, то роль мікробної біоплівки буде дещо вторинна, й зрозумілим стає відносна ефективність пробіотикотерапії [1].

З практичної точки зору, відомості про складні взаємозв'язки, безперервні патогенетичні кола при системних хронічних запальних захворюваннях і ЗЗП можуть призвести до парадоксального висновку про приреченість до захворювання, але це не зовсім вірно. Основний висновок – це необхідність постійного підтримуючого та комплексного лікування ЗЗП. Лікування і профілактика ЗЗП становить одночасно і профілактику системних запальних захворювань. Системні запальні захворювання, а також ВІЛ та фактори: паління, стрес, прийом певних медикаментів, можуть впливати на перебіг будь-якої форми хронічного па-

родонтиту, внаслідок неспецифічного взаємозв'язку з ними. На контраст до захворювань, проявом яких є пародонтит: синдроми Дауна, Папільона-Лефевра, дефіциту лейкоцитарної адгезії, гематологічні розлади, гіпофосфатазія та ін. [22].

Європейська федерація пародонтології (European Federation of Periodontology, EFP) нещодавно звернулася до всіх стоматологічних та медичних працівників із закликом до направлення діяльності за формулою «Здоров'я пародонту для кращого життя», що обґрунтовано доведеними зв'язками між ХП і серцево-судинними захворюваннями, діабетом, несприятливими наслідками при вагітності [13]. Маніфест передбачає фундаментальні зміни ролі стоматолога і закликає упорядковано діяти в напрямку профілактики, ранньої діагностики та ефективного лікування запальних захворювань пародонту з метою подолання шкідливих стоматологічних і загальних впливів на здоров'я людини і суспільство цілому. Стоматологи мають впроваджувати зміни стилю життя своїх пацієнтів зі зменшення паління та зайвої ваги, пропагувати здорове харчування і фізичні вправи. Таким чином, обізнаний у даній сфері стоматолог має повною мірою брати участь в профілактичній медицині і користуватися підтримкою медичних колег інших спеціальностей в найкращих інтересах громадської охорони здоров'я. Основна доказова база, подана вище, широко відома, але використовуються, переважно, для внутрішнього користування між колегами.

Розвиваються способи терапії ХП, що модулюють відповідь макроорганізму господаря або, як передбачається, блокують механізми, відповідальні за руйнування пародонтальних тканин. Розроблені новітні препарати (бортезоміб, інфліксімаб, етанерцепт, вазоактивний кишковий пептид, інгібітори оксид синтази та деносумаб) є результатом нашого кращого розуміння патогенезу запальної деструкції, і за ними, можливо, майбутнє пародонтології [20]. Однак, складність та багатокомпонентність порушень імунних процесів при пародонтиті у *locus morbid* свідчить про те, що навряд чи цитокінотерапія або терапевтична імунорегуляція стануть рутиною пародонтологічного лікування найближчим часом. Очевидно, що чисельність мікробної біоплівки і пародонтопатогенів у її складі сьогодні ми реально можемо контролювати лише за допомогою антибіотиків (якщо йдеться про прониклі мікроорганізми) [6] та механічними і антисептичними усуненням мікробних зубних відкладень (деконтомінація [3]) при пародонтологічній терапії.

Певна проблема постає, коли ми розуміємо, що більшість стоматологів є загально практикуючими спеціалістами, але не фахівцями-пародонтологами. Тож необхідно зауважити, що найскладніша та найгірніша ортопедична конструкція, реставрація чи ортодонтичні зусилля не будуть мати належного успіху без пародонтологічного підтримуючого лікування.

Майбутні стратегії лікування запальних захворювань пародонту направлені на поліпшення здатності господаря запобігати колонізації та усунути певні види мікроорганізмів. Оцінка зубного нальоту/біоплівки і відповіді на неї забезпечує необхідну основу для розуміння процесу захворювання та обґрунтування лікування. Ця інформація допоможе читачеві зрозуміти не тільки шляхи впливу зубного нальоту на тканини порожнини рота, але і чому звичайна ефективна очистка може поліпшити здоров'я ясен і чому певні особи ма-

ють більшу схильність до ХП, ніж інші за рахунок внутрішніх або системних факторів [21].

Висновки. Необхідне постійне, з певною періодичністю, пародонтологічне лікування ХП та інших ЗЗП - підхід, який одночасно становить профілактику системних запальних захворювань.

Контроль мікробної біоплівки при ХП сьогодні можливий, очевидно, лише завдяки системній антибіотикотерапії.

Література

1. Застосування препаратів «Лісобакт» та «Лацидофіл®-WM» може підвищувати ефективність комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту I-II ступеня тяжкості в дітей віком 12-15 років / П.М. Скрипников, Т.В. Поліщук, О.А. Шликова, В.І. Шинкевич // Український стоматологічний альманах. - 2012. - №5.- С.91-98.
2. Кайдашев І.П. Роль NFκB в функціонуванні окремих тканин, розвитку і синтропії захворювань основних систем організму / І.П. Кайдашев // Журнал НАМН України.-2012.-Т.18, № 2145.-С.186-198.
3. Мазур І.П. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта / И.П. Мазур, Н.А. Бакшутова, Д.М. Ставская // Современная стоматология.-2014.- Т. 70, №1-С.20-26.
4. Мамонтова Т.В. Микрофлора ротовой полости как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Український медичний часопис.-2014.- Т. 102., №4 -С.1-8.
5. Поліщук Т.В. Діагностика дисбіозу при хронічному катаральному гінгівіті методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції з реестрацією даних в реальному часі / Т.В. Поліщук, П.М. Скрипников, І.П. Кайдашев // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.-2012.- Т.2, № 37-38,-Вип. 1-2.-С. 57-61.
6. Скрипников П.М. Концентрація аланін- та аспартат-амінотрансфераз у пародонтальних кишенях як маркер активності запалення при консервативному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням азитроміцину / Скрипников П.М., Непокупна-Слободянюк Т.С., Шинкевич В.І. // Проблеми екології та медицини.-2013.- Т.17, №5-6, - С.46-55.
7. Шинкевич В.І. Роль Toll-рецепторів у патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота / В.І. Шинкевич, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини.-2010.- Т.14, №3-4.-С.12-16.
8. Шинкевич В.І. Роль поліморфізмів матриксних металопротеїназ при системних хронічних запальних захворюваннях і хронічному пародонтиті / В.І. Шинкевич // Проблеми екології та медицини.-2013.- Т.17, №1-2. - С.26-35
9. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions / R.C. Page, S. Offenbacher, H.E. Schroeder [et al.] // Periodontology.-2000.-Vol.14.-P.216-248.
10. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population / S. Guzman, M. Karima, H.Y. Wang, T.E. Van Dyke // J Periodontol.-2003.-Vol.74.-P.1183-1190.
11. Association of the FcyRIIb-nt645+25A/G polymorphism with the expression level of the FcyRIIb receptor, the antibody response to *Porphyromonas gingivalis* and the severity of periodontitis / N. Sugita, R. Iwanaga, T. Kobayashi, H. Yoshie // J Periodontal Res.-2012.-Vol.47, N 1.-P.105-113.
12. Benedek T.G. The history of bacteriologic concepts of rheumatic fever and rheumatoid arthritis / T.G. Benedek // Seminars Arthritis Rheum.-2006.-Vol.36.-P.109-123.
13. Chapple I.L.C. Manifesto for a paradigm shift: periodontal health for a better life / I.L.C. Chapple, N.H.F. Wilson // British Dental Journal.-2014.-N 216.-P.159-162.
14. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial [Електронний ресурс] / Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, et al. // J Periodontal Res.-2013.-Vol. 27.-Doi: 10.1111/jre.12058

15. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis / B.S. Michalowicz, S.R. Diehl, J.C. Gunsolley [et al.] // J Clin Periodontol.-2000.-Vol.71.-P.1699-1707.
16. Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study / K. Divaris, K.L. Monda, K.E. North [et al.] // Hum Mol Genet.-2013.-Vol.22, N 11.-P.2312-2324.
17. Gene polymorphisms and the prevalence of key periodontal pathogens / L. Nibali, D.R. Ready, M. Parkar [et al.] // J Dent Res.-2007.-Vol.86.-P.416-420.
18. Gene polymorphisms of toll-like and related recognition receptors relation to the vaginal carriage of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae / H. Verstraelen, R. Verhelst, L. Nuytincq [et al.] // J Reprod Immunol.-2009.-Vol.79.-P.163-173.
19. Genetic dysbiosis: the role of microbial insults in chronic inflammatory diseases / L. Nibali, B. Henderson, S.T. Sadiq, N. Donos // J Oral Microbiol.-2014.-Doi: 10.3402/jom.v6.22962.
20. Gokhale S.R. Future prospects of systemic host modulatory agents in periodontal therapy / S. R. Gokhale, A.M. Padhye // British Dental Journal. - 2013. - Vol. 214. - P. 467-471. www.nature.com/bdj/journal/v214/n9/full/sj.bdj.2013.432.html WT.mc_id=EMI_BDJ_1410_Perio1 - a2
21. Hasan A. A clinical guide to periodontology: Pathology of periodontal disease /A. Hasan, R. M. Palmer // British Dental Journal.-2014.-Vol. 216.-P. 457-461.
22. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease / J. Highfield // Aust Dent J.-2009.-Vol.54.- Suppl 1.-P.S11-S26.
23. Influence of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms in periodontitis / Houshmand B, Rafiei A, Hajilooi M. // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 9.-P.1218-1224.
24. Karin M. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer / M. Karin, T. Lawrence, V. Nizet // Cell.-2006.-Vol.124.-P.823-835.
25. Kellam P. Infectogenomics: insights from the host genome into infectious diseases / P. Kellam, R.A. Weiss // Cell.-2006.-Vol.124.-P.695-697.
26. Marsh P.D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? / P.D. Marsh // Microbiology.-2003.-Vol. 149, N 2.-P. 279-294.
27. Nibali L. Periodontal infectogenomics / L. Nibali, N. Donos, B. Henderson // J Med Microbiol.-2009.-Vol.58.-P.1269-1274.
28. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010 / P.I. Eke, B.A. Dye, L. Wei [et al.] // J Dent Res.-2012.-Vol.91.-P.914-920.
29. Relationship between a toll-like receptor-4 gene polymorphism, bacterial vaginosis-related flora and vaginal cytokine responses in pregnant women / M.R. Genç, S. Vardhana, M.L.Delaney [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.-2004.-Vol.116.-P.152-156.
30. Richards D. Review finds that severe periodontitis affects 11% of the world population / Derek Richards // Evid Based Dent.-2014.-Vol.15.-P.70-71.
31. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease / Kajjiya M, Giro G, Taubman MA, [et al.] // J Oral Microbiol.-2010.-Doi: 10.3402/jom.v2i0.5532.
32. Ruby E. Microbiology – we get by with a little help from our (little) friends / E. Ruby, B. Henderson, M. McFall-Ngai // Science.-2004.-Vol.303.-P.1305–1307.
33. Van der Weijden G.A. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis / G.A. Van der Weijden, M.F. Timmerman // J Clin Periodontol.-2002.-Vol.29.-Suppl. 3.-P.55-71.

ENGLISH VERSION: CHRONIC PERIODONTITIS AS A RISK FOR CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF HUMAN*

Shynkevich V.I.

Department of postgraduate education for dentists, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Assessment of dental plaque and the host response provides an essential basis to understand the disease process and treatment rationale. This information will help the reader to understand not only the way that plaque may have an impact on oral tissues but also why regular effective cleaning may improve periodontal health and why some individuals appear to have a greater susceptibility to periodontitis than others, either intrinsically or in relation to various systemic factors. The paper analyzes the main trends of chronic periodontitis treatment, including dental plaque removal and antibioticotherapy as the first line which can prevent of cardiovascular disease, diabetes, nosocomial pneumonia and adverse pregnancy outcomes at the same time.

Key words: chronic periodontitis, systemic inflammation, treatment, prevention, microbial biofilm periodontopathogens, genetic dysbiosis

Chronic periodontitis (CP) is due to an aberrant response to periodontopathogenic members of the subgingival microbiota [9] and, together with its non-destructive partner condition, gingivitis, is one of the most prevalent chronic inflammatory conditions of humanity. A recent survey in an US adult population of 3,742 individuals revealed a prevalence of 47% for periodontitis [28]. Periodontitis has a multifactorial aetiology, where the combination of common genetic variants alters the response to the sub-gingival microbiota, predisposing to disease onset and progression [9]. Periodontopathogenic bacteria include gram-negative bacteria such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia*. Periodontitis increases systemic inflammation, by means of bacteria entering the hemo- and lympho- circulation via periodontal

pockets [4]. These bacteria activate an acute-phase response by the liver and activate immune cells, such as neutrophils, to generate 'oxidative stress' in the circulation. It appears that it is not the bacteria, but the inflammatory response to them that causes the mayhem. The reaction to the bacteria ticks over at a slow, low-grade, but relentless pace over many years, and in doing so contributes to the overall 'inflammatory burden' that drives many of the inflammatory diseases of ageing [2, 13].

European scientists predict increasing burden of severe periodontitis due to the growing world population associated with an increasing life expectancy and a massive decrease in the prevalence of tooth loss throughout the world from 1990 to 2010. These changes underscore the enormous public health challenge posed by severe

* To cite this English version: Shynkevich V.I. Chronic periodontitis as a risk for chronic inflammatory diseases of human // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2014. - Vol 18, № 3-4. - P. 53 -57.

periodontitis and are the epidemiologic transition to non-communicable diseases occurring in many countries [30].

The association between chronic periodontitis and systemic inflammatory diseases suspected long ago, but over 20 years ago periodontitis was seen as a consequence or even a manifestation of systemic diseases and/or conditions such as psycho-emotional stress, smoking, cardiovascular diseases, age. Today consistent evidences found that the CP affects general condition of patient with diabetes, and predisposes, for example, to atherosclerosis [2].

The evidence for an association between diabetes and periodontitis is as follows: Type-2 diabetes is preceded by systemic inflammation, leading to reduced pancreatic β -cell function, apoptosis and insulin resistance. Increasing evidence supports elevated systemic inflammation (acute-phase and oxidative stress biomarkers), resulting from the entry of periodontal organisms and their virulence factors into the circulation, thus providing biologically plausible mechanisms underpinning the adverse impact of periodontitis upon diabetes and its complications. Epidemiological data – consistent and robust evidence is available which demonstrates that severe periodontitis adversely affects glycaemic control in diabetes and glycaemia in non-diabetes patients. In addition, in patients with diabetes, there is a direct and dose-dependent relationship between periodontitis severity and diabetes complications. Emerging evidence indicates an increased risk for diabetes onset in patients with severe periodontitis. Randomised clinical trials consistently demonstrate that mechanical periodontal therapy associates with approximately a 0.4% reduction in HbA1C at three months, a clinical impact equivalent to adding a second drug to a pharmacological regime for diabetes [14].

The evidence for an association between cardiovascular diseases and periodontitis is as follows. The bacteria, entering into the blood stream et CP, activate the host's inflammatory-immune response by multiple mechanisms. Several animal models have demonstrated that the host's inflammatory response favours atheroma formation, maturation and exacerbation. Epidemiological data – there is consistent epidemiological evidence that CP imparts increased risk for future cardiovascular disease, independently of other confounding factors. Intervention studies – there is moderate evidence that periodontal treatment reduces systemic inflammation as evidenced by reductions in C-reactive protein and oxidative stress, and leads to improvements of surrogate clinical and biochemical measures of vascular endothelial function [4, 13].

The evidence for an association between adverse pregnancy outcomes and periodontitis is as follows. Oral microorganisms and their products enter the blood circulation and travel directly to the foetal environment where they cause inflammatory and immune responses affecting the foeto-placental unit. These bacteria in the circulation may also circulate to the liver, where inflammatory agents are produced, which in turn then circulate to the developing foetus. In clinical studies, low birth weight, pre-term birth and pre-eclampsia have all been associated with the presence of periodontitis in the mother, when all other risk factors have been accounted for. However, the strength of the connection found between periodontitis and these pregnancy outcomes varies between studies, and some show no association. The heterogeneity of data is likely due to differences in the study designs, study populations and different methods used

for assessing and classifying periodontal disease. Intervention studies – results from clinical trials have shown that, in general, scaling and root debridement carried out during the second trimester of pregnancy, with or without antibiotic therapy, does not significantly improve adverse pregnancy outcomes, such as preterm birth and low birth weight. However, some clinical trials did report a favourable effect overall and it is possible that certain populations of pregnant women may benefit from periodontal therapy, even though others will not. One reason for negative study results may be that the interaction between periodontitis and pregnancy outcomes is more complex than our current understanding and the study results may have been affected by the type and timing of treatment employed and by the types of patients selected.

Periodontitis and other diseases. There is emerging evidence for associations between periodontal diseases and chronic obstructive airways disease, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, cognitive impairment, obesity, metabolic syndrome and some cancers. To date, the only evidence for causality is in relation to respiratory microorganisms that colonise the oral/periodontal biofilm and may subsequently cause a hospital-acquired pneumonia (nosocomial pneumonia) in ventilated patients. The evidence is that respiratory pathogens arising from oral/periodontal biofilm reservoirs may be aspirated in certain risk patients within hospital environments and result in a nosocomial pneumonia. Epidemiological data supports a role for the oral/periodontal biofilm acting as a reservoir for respiratory pathogens in patients with poor oral hygiene and periodontitis, which may cause nosocomial pneumonia. Randomised controlled trials strongly support a role for improving oral hygiene in the prevention of nosocomial pneumonias in acute care hospital environments [13].

Common inflammatory and destructive mechanisms at chronic periodontitis and systemic inflammatory diseases can be mediated by matrix metalloproteinases (MMP), PMN-derived serine proteases, plasminogen-dependent, phagocytic mechanism, mechanisms of RANKL-activation of osteoblasts [31], NF κ B-dependent mechanisms [2] and others. Thus, clinically significant polymorphism are 5A (-1612) 6A) gene MMP-3 polymorphism C (-799) T MMP-8 gene polymorphism and C (-1562) T MMP-9 gene, are found significantly more often among patients with both cardiovascular diseases, rheumatoid arthritis and CP [8]. Certain gene polymorphisms of IL-1, is associated with both periodontitis and diabetes [10].

Other links of chronic periodontitis with systemic inflammatory diseases are suspected on basis of microbial biofilm study and human responses before entering through barrier skin and mucosa; namely local colonization, selection and accumulation of certain bacteria [26].

It is now recognised that humans are supra-organisms [32] with 90% of the cells in the human body being bacterial, termed the normal bacterial microbiota. It is estimated that in the human gut, the microbiome outnumbers the human genome by 150-fold. The traditional meaning of 'microbial disease' includes infections such as smallpox, tuberculosis or AIDS, caused by colonisation and infection by a specific pathogenic microbe, usually transmitted between individuals. Some microbes or even microbial strains may indeed be responsible for more than one disease state, an example being *E. coli*,

associated with gastro-intestinal and urinary infections as well as meningitis. However, some bacterium, bacterial L-form, virus and so forth are the cause of many major idiopathic. An example of this is rheumatoid arthritis, which was thought to be caused by a wide variety of microorganisms [12].

Recent research has identified a group of conditions probably resulting from dysbiosis, or alternatively referred to as originating from a misrecognition or aberrant response to the normal microbiota, including inflammatory bowel disease, psoriasis, bacterial vaginosis and periodontal diseases (PD). These four diseases seem to cluster together from an epidemiological, pathogenic, genetic and microbial standpoint, with similarities between them being recently reported [19]. A common feature of the diseases described above is that they are not, like common infections, caused by individual bacterial species. Rather, they appear to be the result of a dysbiosis, which is a change in the normal microbiota, or of misrecognition of the normal microbiota within different body environments. A sensible hypothesis is that genetic defects in the recognition and response pathways that the host uses to identify microbial pathogens predispose to either altered microbial colonisation or to the misrecognition of normal microbiota that lead to these diseases. We could refer to 'genetic dysbiosis' to define this mechanism. This underpins the concept of infectogenomics [25], for which two distinct pathways have been recognised: bacterial recognition and bacterial proliferation.

Bacterial recognition. Mammals have a very wide variety of pattern-recognition receptors (PRRs), which recognise evolutionarily-conserved constituents of microbes called pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). These include the toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors, RIG-I-like receptors, C-type-lectin like receptors, scavenger receptors, innate DNA receptor proteins termed AIM2-like receptors, members of the complement pathways and peptidoglycan-recognition proteins (PRPs). In addition to these proteins, which are mainly cell-bound, there are also a range of soluble PRRs including collectins, ficolins, pentraxins, galectins, CD14 and natural IgM. Each of these families of proteins contains multiple members. In addition, these various receptor-based and soluble PRRs generally interact with various accessory proteins to allow for selective cell signaling; and the target cell generates pro- and/or anti-inflammatory proteins such as cytokines.

Mutations in the promoter regions and coding segments of the individual PRR genes may result in either altered expression of PRRs or differences in the ability to recognise the microbial constituents that they bind to respectively. In addition to the influence of PRR production and PRR kinetics of binding, changes in the interaction between the PRR and obligatory accessory proteins may be a factor in this 'binding/recognition' process. Initial evidence has recently been produced for the effect of microbial recognition genes on microbial presence in periodontal [17] and vaginal biofilms [18, 29]. Features of expression and signaling from oral mucosa TLRs are important for understanding the susceptibility to infection and disease; thus genes polymorphisms of TLR2 and TLR4 may cause susceptibility to infection by certain microorganisms [7]. In these conditions, a proposed hypothesis is that genetic factors which may determine an aberrant epithelial barrier (through defects in PRRs and innate immune signalling pathways) may induce microbio-

al shifts and an inflammatory cascade which can give rise to chronic diseases and even cancer [24].

Bacterial proliferation. As well as affecting bacterial recognition, common human genetic variants are likely to be responsible for creating a favourable environment for fostering the growth of specific pathogenic bacteria within biofilms. The hypothesis is that genetic variants predisposing to an excessive inflammatory response create a favourable environment for the selective growth of specific bacteria within the human biofilms, which, due to specific characteristics in their metabolism, grow well in more inflamed environments. Initial evidence in periodontitis suggests that cytokine gene polymorphisms may select and favour the growth of certain components of the subgingival biofilm. Periodontitis studies confirm that some cytokine gene polymorphisms are associated with selective and predominant growth of certain types of microorganisms in subgingival biofilm [17]. Similarly to periodontitis, other human diseases might be affected by the overgrowth of certain components of the biofilms upon stimulation by a more or less 'inflamed' environment. It has been hypothesized that mutations in genes involved in immune regulatory mechanisms or pro-inflammatory pathways could lead to unrestrained inflammation in the intestine and that inflammation can influence the composition of the microbiota, skewing it in favour of pathological microorganisms. However, doubts still exist on whether the inflammatory deregulation is the cause, or actually the consequence of a microbial shift in such cases.

Genetic dysbiosis in periodontitis. A recent study has shown that specific genetic variants that violate the inflammatory response (eg, IL-1, IL-6 genes) associated with periodontopathogenic bacteria (eg *A.actinomycescomitans* and *P.gingivalis*) in sub-gingival plaque [19]. This adds to the evidence suggesting that periodontal 'dysbiosis' or a shift towards a more pathogenic microbiota (including *A.actinomycescomitans*) that may be due to specific genetic variants in the host [27].

Thus, the concept of *infectogenomics* highlights the macroorganism/host genetic predetermination in control microbial biofilm composition. According to conditional division of immunity to innate and adaptive it may be to consider similarly host mechanisms of biofilm restriction. Receptor innate mechanisms of recognition and response to microbial composition represented numerous families and PRRs mentioned above. But aberrant specific immune response to periodontopathogenic bacteria in biofilm also contributes to tissue destruction in periodontitis: host sensitivity to periodontopathogenic microflora of about 50% is due to genetic characteristics of adaptive immune mechanisms [15, 33]. Genetic features of cell-mediated immune response is closely associated with the development of CP [16, 23]. Polymorphisms that lead to lower levels of antibody-mediated responses, in particular to *Porphyromonas gingivalis*, are also associated with more severe forms of CP [11]. Obviously, the mechanisms described as 'sensitivity' to periodontopathogenic microorganisms in biofilm also takes part in microbial selection and colonization, even regardless of the virulence.

Thus, genetic dysbiosis is considered by leading Ukrainian scientists [2] as a mechanism that links diseases that involve multiple barrier surfaces and/or mucous membranes. So, the combination of some diseases of gastrointestinal tract and chronic catarrhal gingivitis previously explained by intestinal dysbiosis [5]. As we

was look on dysbiosis like genetically predetermined, the role of microbial biofilms become secondary, and limited efficacy of probiotics become clear [1].

In practical terms, information about complex relationships, continuous circle in systemic pathogenesis of chronic inflammatory diseases and PD may lead to the paradox conclusion about predetermination of disease, but it is not quite true. The main conclusion - is the need for constant maintenance and complex treatment of PD. Periodontal treatment and prevention is both the prevention of systemic inflammatory diseases. Factors which modify risk, such as cigarette smoking, stress, drugs or sex hormones, and some systemic inflammatory diseases, such as diabet, HIV can affect the course of all types of periodontal disease. It was concluded that there was insufficient evidence that there is a specific periodontitis associated with these diseases. In contrast, periodontitis as a manifestation of systemic disease includes various haematological disorders such as acquired neutropenia and leukaemia; various genetic disorders such as familial and cyclic neutropenia, Down syndrome, leukocyte adhesion deficiency syndrome, Papillon-Lefèvre syndrome, Chediak-Higashi syndrome, histiocytosis syndromes, hypophosphatasia and others [22].

The European Federation of Periodontology (EFP) has recently launched a manifesto for a paradigm shift: 'periodontal health for a better life' for all dental and health professionals that reasonably proven by links between CP and cardiovascular diseases, diabetes, adverse pregnancy outcomes [13]. The manifesto promotes a fundamental shift in the role of dental healthcare professionals and encourages orderly work towards prevention, early diagnosis and effective treatment of inflammatory periodontal diseases in order to reduce harmful dental and overall impact on human health and society in general. The dental team's role emphasises in promoting behaviour change in their patients aimed at reducing smoking and obesity levels, by promoting healthy nutrition and exercise. So knowledgeable in this area dentist engages fully in preventive medicine in support of medical colleagues in the best interests of public health. The main evidence is presented above and known quite wide, but are used primarily for internal.

Various host modulatory therapies have been developed or proposed to block pathways responsible for periodontal tissue break down. The newer drugs like bortezomib, infliximab, etanercept, vasoactive intestinal peptide, nitric oxide synthase inhibitors and denosumab are developed as a result of better understanding of pathogenesis of inflammatory tissue destruction and may represent [20]. However, the complexity of immune disorders in periodontitis indicates that it is unlikely cytokine therapy or therapeutic immunoregulation become routine of periodontal treatment soon. Obviously, with the number of microbial biofilms and periodontopathogens in them today, we really can control them only with antibiotics (in the case of microorganisms penetrated) [6] and by mechanical and antiseptic removal of microbial dental plaque (decontamination [3]) as periodontal therapy.

A certain problem arises when we realize that most dentists are rather general practitioners, than experts in periodontology. Therefore, it should be noted that the most complex and the best prosthetic, restoration or orthodontic forces will not have full success without proper periodontal maintenance treatment.

The future strategy of periodontal therapy is aimed at improving of host ability to prevent microbial colonization

and eliminate certain microorganisms. An appreciation of dental plaque and the host response provides an essential basis from which to understand the disease process and treatment rationale. This information will help the reader to understand not only the way that plaque may have an impact on oral tissues but also why regular effective cleaning may improve periodontal health and why some individuals appear to have a greater susceptibility to periodontitis than others, either intrinsically or in relation to various systemic factors [21].

Conclusions.

Chronic periodontitis requires lifelong treatment, with regular intervals, - an approach that is simultaneously preventing for systemic inflammatory diseases. Microbial biofilm control in chronic periodontitis is now really possible evidently only by systemic antibiotic therapy.

References

1. Zastosuvannya preparativ «Lisobakt» ta «Lazidofil®-WM» mozhe pidvischuvati efektyvnist' kompleksnogo likuvannya chro-nichnogo kataral'nogo gingivitu I-II stupenya tyazhkosti v ditey vikom 12-15 rokiv / P.M. Skripnikov, T.V. Polischuk, O.A. Shlikova, V.I. Shinkevich // Ukrains'kiy stomatologichnyi al'manach. - 2012. - №5. - S.91-98.
2. Kaydashev I.P. Rol' NFKB v funkcionirovannii ot-del'nykh tkaney, rozvittii i sintropii zabo-levaniy osnovnykh sistem organizma / I.P. Kaydashev // Zhurnal NAMN Ukraini.- 2012.-T.18, № 2145.-C.186-198.
3. Mazur I.P. Klinicheskaya i mikrobiologicheskaya efektyvnost' primeneniya mestnykh protivomikrobnnykh i antisepticheskikh preparatov pri lechenii zabo-levaniy parodontita / I.P. Mazur, N.A. Bakshutova, D.M. Stavskaya // Sovremennaya stoma-tologiya.-2014.- T. 70, №1.-S.20-26.
4. Mamontova T.V. Mikroflora rotovoy polosti kak faktor razvitiya zabo-levaniy serdechno-sosudistoy sistemy / T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaydashev // Ukrains'kiy medichnyi chasopis.-2014.- T. 102, № 4.-C.1-8.
5. Polischuk T.V. Diagnostika disbiozu pri chronichnomu kataral'nomu gingivitu metodom mul'tipleksnoi polimeraznoi lanzyugovoi reakcii z reestrazieyu danich v real'nomu chasi / T.V. Polischuk, P.M. Skripnikov, I.P. Kaydashev // Aktual'ni problemi suchasnoi medizini: Visnik Ukrains'koi medichnoi stomatologichnoi akademii.-2012.- T.2, № 37-38. - S. 57-61.
6. Skripnikov P.M. Konzentratsiya alanin- ta aspartat-aminotransferaz u parodontal'nykh kishenyach yak marker aktivnosti zapalennya pri konservativnomu likuvanni chronichnogo generalizovanogo parodontitu iz zastosuvannyam azitromizynu / Skripnikov P.M., Nepokupna-Slobodyanyuk T.S., Shinkevich V.I. // Problemi ekologii ta medizini.-2013.- T.17, №5-6. - S.46-55.
7. Shinkevich V.I. Rol' Toll-rezeptoriv u patogenezi zachvoryuvan' slizovoi obolonki porozhnini rota / V.I. Shinkevich, I.P. Kaydashev // Problemi ekologii ta medizini.-2010.- T.14, №3-4.-S.12-16.
8. Shinkevich V.I. Rol' polimorfizmiv matriksnykh metaloproteinaz pri sistemnykh chronichnykh zapal'nykh zachvoryuvannyakh i chronichnomu parodontiti / V.I. Shinkevich // Problemi ekologii ta medizini.-2013.-, T.17, №1-2. - S.26-35.
9. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions / R.C. Page, S. Offenbacher, H.E. Schroeder [et al.] // Peri-odontology.-2000.-Vol.14.-P.216-248.
10. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population / S. Guzman, M. Karima, H.Y. Wang, T.E. Van Dyke // J Periodontol.-2003.- Vol.74.-P.1183-1190.
11. Association of the FcγRIIB-nt645+25A/G polymorphism with the expression level of the FcγRIIb receptor, the antibody response to Porphyromonas gingivalis and the severity of periodontitis / N. Sugita, R. Iwanaga, T. Kobayashi, H. Yoshie // J Periodontal Res.-2012.-Vol.47, N 1.- P.105-113.

12. Benedek T.G. The history of bacteriologic concepts of rheumatic fever and rheumatoid arthritis / T.G. Benedek // *Semin Arthritis Rheum.*-2006.-Vol.36.-P.109-123.
13. Chapple I.L.C. Manifesto for a paradigm shift: periodontal health for a better life / I.L.C. Chapple, N.H.F. Wilson // *British Dental Journal.*-2014.-N 216.-P.159-162.
14. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial [Електронний ресурс] / Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, et al. // *J Periodontal Res.*-2013.-Vol. 27.-Doi: 10.1111/jre.12058
15. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis / B.S. Michalowicz, S.R. Diehl, J.C. Gunsolley [et al.] // *J Clin Periodontol.*-2000.-Vol.71.-P.1699-1707.
16. Exploring the genetic basis of chronic periodontitis: a genome-wide association study / K. Divaris, K.L. Monda, K.E. North [et al.] // *Hum Mol Genet.*-2013.-Vol.22, N 11.-P.2312-2324.
17. Gene polymorphisms and the prevalence of key periodontal pathogens / L. Nibali, D.R. Ready, M. Parkar [et al.] // *J Dent Res.*-2007.-Vol.86.-P.416-420.
18. Gene polymorphisms of toll-like and related recognition receptors relation to the vaginal carriage of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* / H. Verstraelen, R. Verhelst, L. Nuytink [et al.] // *J Reprod Immunol.*-2009.-Vol.79.-P.163-173.
19. Genetic dysbiosis: the role of microbial insults in chronic inflammatory diseases / L. Nibali, B. Henderson, S.T. Sadiq, N. Donos // *J Oral Microbiol.*-2014.-Doi: 10.3402/jom.v6.22962.
20. Gokhale S.R. Future prospects of systemic host modulatory agents in periodontal therapy / S. R. Gokhale, A.M. Padhye // *British Dental Journal.*-2013.-Vol.214.-P. 467-471. [http www.nature.com/bdj/journal/v214/n9/full/sj.bdj.2013.432.html](http://www.nature.com/bdj/journal/v214/n9/full/sj.bdj.2013.432.html) WT.mc_id=EMI_BDJ_1410_Perio1 - a2
21. Hasan A. A clinical guide to periodontology: Pathology of periodontal disease /A. Hasan, R. M. Palmer // *British Dental Journal.*-2014.-Vol. 216.-P. 457-461.
22. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease / J. Highfield // *Aust Dent J.*-2009.-Vol.54.- Suppl 1.-P.S11-S26.
23. Influence of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms in periodontitis / Houshmand B, Rafiei A, Hajilooi M. // *Arch Oral Biol.*-2012.-Vol.57, N 9.-P.1218-1224.
24. Karin M. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer / M. Karin, T. Lawrence, V. Nizet // *Cell.*-2006.-Vol.124.-P.823-835.
25. Kellam P. Infectogenomics: insights from the host genome into infectious diseases / P. Kellam, R.A. Weiss // *Cell.*-2006.-Vol.124.-P.695-697.
26. Marsh P.D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? / P.D. Marsh // *Microbiology.*-2003.-Vol. 149, N 2.-P. 279-294.
27. Nibali L. Periodontal infectogenomics / L. Nibali, N. Donos, B. Henderson // *J Med Microbiol.*-2009.-Vol.58.-P.1269-1274.
28. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010 / P.I. Eke, B.A. Dye, L. Wei [et al.] // *J Dent Res.*-2012.-Vol.91.-P.914-920.
29. Relationship between a toll-like receptor-4 gene polymorphism, bacterial vaginosis-related flora and vaginal cytokine responses in pregnant women / M.R. Genc, S. Vardhana, M.L.Delaney [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*-2004.-Vol.116.-P.152-156.
30. Richards D. Review finds that severe periodontitis affects 11% of the world population / Derek Richards // *Evid Based Dent.*-2014.-Vol.15.-P.70-71.
31. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease / Kajiyama M, Giro G, Taubman MA, [et al.] // *J Oral Microbiol.*-2010.-Doi: 10.3402/jom.v2i0.5532.
32. Ruby E. Microbiology – we get by with a little help from our (little) friends / E. Ruby, B. Henderson, M. McFall-Ngai // *Science.*-2004.-Vol.303.-P.1305–1307.
33. Van der Weijden G.A. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis / G.A. Van der Weijden, M.F. Timmerman // *J Clin Periodontol.*-2002.-Vol.29.-Suppl. 3.-P.55-71.

Матеріал надійшов до редакції 17.09.2014