

# АЛГОРИТМ ВИНИКНЕННЯ Й РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ПАРОДОНТОЗУ СХЕМА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

*Г.М. Мельничук, А.М. Політун, Л.Є. Ковальчук, Г.М. Ерстенюк*

Івано-Франківський національний медичний університет

Київський медичний університет УАНМ

**Резюме.** На підставі вивчення генетичних, метаболічних та імунних маркерів хвороб пародонту сформульовано нову концепцію ролі генетичного чинника: в етіології та патогенезі пародонтозу він відіграє основну роль, а в етіології генералізованого пародонтиту діє сумісно із середовищними факторами. Доведено наявність метаболічних порушень як на клітинному рівні (за змінами показників функціонального стану геному), так і на рівні тканин та органів (за порушеннями мінерального обміну й активності різних ферментних систем) у хворих на пародонтоз.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, пародонтоз, етіологія, патогенез, маркери спадкової схильності, метаболічні та імунні порушення, Спіруліна, Силлард П.

## АЛГОРИТМ ВОЗНИКНОВЕННЯ И РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА И ПАРОДОНТОЗА. СХЕМА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

*Г.М. Мельничук, А.М. Политун, Л.Е. Ковальчук, Г.М. Эрстенюк*

### Резюме

На основании изучения генетических, метаболических и иммунных маркеров болезней пародонта сформулирована новая концепция роли генетического фактора: в этиологии и патогенезе он играет основную роль, а в этиологии генерализованного пародонтита действует совместно со средовыми факторами. Доказано наличие метаболических нарушений как на клеточном уровне (по изменениям показателей функционального состояния генома), так и на уровне тканей и органов (по нарушениям минерального обмена и активности разных ферментных систем) у больных пародонтозом.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, пародонтоз, этиология, патогенез, маркеры наследственной предрасположенности, метаболические и иммунные нарушения, Спирулина, Силлард П.

## ALGORITHM FOR THE BEGINNING AND DEVELOPMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS AND PARODONTOSIS. THE SCHEME OF COMPLEX TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS

*G. Melnychuk, A. Politun, L. Kovalchuk, G. Erstenyuk*

### Summary

On the basis of genetic, metabolic and immunemarkers of periodontal disease a new concept in the role of genetic factor was formulated: in the etiology and pathogenesis of parodontosis this factor plays a main role, but for generalized periodontitis – it acting together with environmental factors. The presence of metabolic disorders as at the cellular level (for the changes of functional state of the genome) and at the level of tissues and organs (for disorders of mineral metabolism and activity of various enzyme systems) was proved in patients with parodontosis.

**Key words:** generalized periodontitis, parodontosis, etiology, pathogenesis, markers of hereditary susceptibility, metabolic and immune disorders, Spirulina, Cyllard P.

На сучасному етапі розвитку науки про причини виникнення й розвитку генералізованого пародонтиту (ГП) уважається, що вирішальну роль відіграє імунна система. Це викликало підвищений інтерес до вивчення поліморфізму генів, які кодують медіатори, зокрема цитокінів [49, 52, 53, 54]. Так, сучасними методами молекулярної медицини було підтверджено попередні дослідження генетичної природи ГП [3, 49]. Відомо, що імунна система реагує на мікробну бляшку, яка більшою чи меншою мірою утворюється в усіх людей. При цьому в одних ГП розвивається, в інших — ні. Отже, однієї генетичної схильності для виникнення й розвитку цього захворювання недостатньо, оскільки ГП, як і будь-яка інша хвороба (фенотип), зумовлюється генотипом, середовищем взаємодією між ними [43]. Однак епігенетичні механізми реалізації спадкової інформації, тобто експресії генів, при хворобах пародонту залишаються нез'ясованими [49].

У зв'язку з цим дослідження, присвячені вивченню ролі макроорганізму в етіології та патогенезі захворювань пародонту на основі оцінки генетичної схильності до розвитку ГП й особливо пародонтозу (який генетичними методами майже не вивчався), а також механізмів реалізації цієї схильності в метаболічних (біохімічних та імунних) змінах, є актуальними. Залишаються нез'ясованими багато питань механізмів розвитку та прогресування хвороб пародонту, немає єдиної концепції їх лікування, що також потребує подальшої розробки.

**Метою** нашого дослідження були вивчення ролі спадкових і середовищних чинників у виникненні й розвитку ГП і пародонтозу, фенотипових механізмів реалізації цих захворювань і розробка методу їх профілактики та лікування.

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежений 971 пацієнт віком від 19 до 45-ти років (435 чоловіків і 536 жінок), які не мали соматичних захворювань, серед них — 793 (81,69 %) хворих на ГП усіх ступенів розвитку, 69 (7,11 %) — на пародонтоз і 108 (11,12 %) здорових. Хворим проводили ретельне клінічне обстеження, вираховували гігієнічні й пародонтальні індекси та проби.

Маркери спадкової схильності визначали за дерматогліфічними (ДГ) показниками та асоціаціями ГП і пародонтозу з антигенами груп крові систем АВ0 і резусом (Rh). Епігенетичні механізми реалізації спадкової інформації вивчали за показниками функціонального стану геному (ФСГ): за індексом еухроматину (ЕХ), індексом хроматизації (ІХ), нуклеолярним індексом (НІ), статевим хроматином і морфологічно зміненими ядрами (МЗЯ).

Біохімічні методи дослідження включали дослідження у крові та ротовій рідині хворих на ГП всіх ступенів розвитку й пародонтозу вмісту макро- та мікроелементів (МЕ): кальцію, заліза, міді, цинку та марганцю атомно-адсорбційним методом. У сироватці крові досліджували металоферменти-антиоксиданти — активність каталази, насиченість трансферину (ТФ) залізом, активність церулоплазміну (ЦП), а також активність металозалежних ферментів — лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), кислої фосфатази (КФ). Спектрофотометричним методом визначали стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): вміст нових кон'югатів (ДК) та тіобарбітуровоокислих (ТБК) активних продуктів у сироватці крові. Рівень ендогенної інтоксикації в разі ГП виявляли за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП) у сироватці крові та ротовій рідині на спектрофотометрі при довжині хвилі 254 нм (СМП254) і 280 нм (СМП280).

Імуноферментним методом вивчали вміст цитокінів — фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-), інтерферону гама (ІФН-), інтерлейкіну 12 (ІЛ-12) та інтерлейкіну 4 (ІЛ-4) у сироватці крові та ротовій рідині в разі ГП.

Для лікування відбирали хворих на ГП хронічного й загостреного перебігу початкового, I і II ступеня. Усім здійснювали базову терапію, яка включала дві фази: початкове (індивідуальна та професійна гігієна, за необхідності — кюретаж пародонтальних кишень (ПК), вибіркове пришліфовування) і медикаментозне лікування. При медикаментозному лікуванні хворих основної групи (223 особи) використовували препарат «Спіруліна» (ВАТ ХФЗ «Червона Зірка», Харків, реєстраційне посвідчення р. № 0600/01891) за розробленою нами методикою (декларційний патент України на винахід № 47692 від 15.07.2002). Вибір препарату зумовлений тим, що це натуральна, природно біологічно активна вітамінно-мікроелементна мікроводорість *Spirulina platensis*, яка містить низку біопротекторів, біокоректорів і біостимуляторів системної дії (зокрема 12 вітамінів, 28 амінокислот, 11 ненасичених жирних кислот, 11 біометалів тощо). У зв'язку з цим Спіруліна має гепатопротекторну, антиоксидантну, імуномодельуючу, адаптогенну та іншу дію. Спіруліну призначали всередину по 1,0 г три рази на добу після їжі; курс — 4 тижні. Місцево Спіруліну застосовували у вигляді пасти, яка включала гранули Спіруліни та порошок ентеросорбенту «Силлард П» (1:1), змішаної extempore на 0,05 % розчині біглоконату хлорексидину. Пасту накладали на ясна і вводили в ПК на 20–25 хв, курс лікування склав 6–8 процедур, які здійсню-

вали через 1–2 дні. Кожні шість місяців хворих оглядали та проводили підтримуючу терапію: професійну гігієну й за показаннями — курс місцевого лікування. Через рік призначали повторно курс Спіруліни всередину.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою прикладних програм (пакет «STATISTICA 6.0»). Основний масив цифрових даних обробляли методами описової статистики й аналізували з використанням t-критерію Стьюдента. Крім того, застосовували кластерний, дискримінантний, кореляційний та факторний аналіз.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Доведена участь генетичного чинника у виникненні та розвитку ГП і пародонтозу на підставі дискримінантного й факторного аналізу комплексу показників ДГ. Виявлені сильні позитивні кореляції між ознаками ДГ та пародонтозом ( $r > 0,99$  у чоловіків і  $r > 0,97$  у жінок) підтверджують провідну роль спадкового чинника у формуванні цього захворювання. Розвитку ГП сприяють і генетичний, і середовищний чинники, що доводило установлення нами кореляційний зв'язок середньої сили ( $r > 0,39$  у чоловіків і  $r > 0,34$  у жінок) між характеристиками ДГ та ГП. На основі аналізу 32 ДГ-показників створено математичну модель ГП і пародонтозу, а також визначено найінформативніші ДГ-ознаки (домінуючі гребеневі рахунки і малюнки на пальцях рук; малюнок у міжпальцевих проміжках; малюнок на гіпотенарі й тенарі; закінчення ліній долоні А, В, С, Д; згинальні складки долоні; кут atd). Найявніші шести з них дають змогу проводити доклінічну діагностику цих хвороб. Це висвітлено в попередніх публікаціях [8, 30, 31, 34, 36].

Генетична схильність до розвитку ГП й пародонтозу підтверджується особливостями розподілу антигенів груп крові систем АВ0 і Rh. У хворих на ГП чоловіків порівняно зі здоровими група АВ зустрічалась у 2,72 ( $p < 0,01$ ) рази рідше, а у хворих на пародонтоз не виявлено носіїв групи АВ ( $p < 0,005$ ). Достовірні відмінності між здоровими та хворими на ГП чоловіками встановлено за асоціацією АВ і Rh+ (визначалися за ГП у 2,84 рази рідше), а в разі пародонтозу — за 0 і Rh- (наявна у хворих) та АВ і Rh+ (ідентифікована у здорових); усі —  $p < 0,005$ . За асоціацією 0 і Rh- (яка при пародонтозі зустрічалась у 3,34 ( $p < 0,005$ ) рази частіше) хворі на ГП й пародонтоз чоловіки відрізнялись найбільше. У випадку ГП у жінок за антигенами груп крові АВ0 вірогідних відмінностей від здорових не виявлено. При цьому серед хворих на пародонтоз жінок не встановлено осіб із групою В, а групу АВ, яка не зустрічалась у здорових, зафіксовано у 12,5 % пацієнтів ( $p < 0,005$ ). За асоціаціями А й Rh- (наявна у здорових у 8,26 рази рідше), В і Rh+ (не виявлено у хворих) та АВ і Rh+ (відсутня у здорових) констатовано різницю між здоровими і хворими на пародонтоз жінками ( $p < 0,05$ ). У всіх обстежених встановлено статевий диморфізм, особливо із групою крові 0 та асоціаціями 0 і Rh+ та АВ і Rh- [9, 12, 14, 30].

Цитологічними дослідженнями генетичних маркерів структурно-функціонального стану геному соматичних клітин у хворих на ГП й пародонтоз встановлено порушення процесів реалізації спадкової інформації на клітинному рівні. У чоловіків достовірно знижувались індекси ЕХ, ІХ, НІ і підвищувались СХ ( $p < 0,001$ ) та МЗЯ (тільки в разі ГП;  $p < 0,001$ ). У жінок з індексами ЕХ, ІХ та МЗЯ спостерігалися схожі закономірності; показник НІ в разі ГП знижувався в 1,28 ( $p < 0,01$ ), а з пародонтозом — підвищувався в 1,31 рази ( $p < 0,05$ ). Статевий диморфізм проявлявся більш істотним збільшенням індексу МЗЯ у хворих на ГП й пародонтоз жінок, а також зниженням індексу СХ у жінок і підвищенням

його в чоловіків. Отримані дані дозволяють стверджувати, що варіанти пригнічення функції ядерного геному можуть бути критеріями диференційної діагностики ГП й пародонтозу та ступеня розвитку ГП [13, 30, 37, 40].

При захворюваннях пародонту суттєво порушується мінеральний гомеостаз. У хворих на ГП у крові та ротовій рідині достовірно знижувався вміст заліза (на 13,87 і 36,94 %), цинку (на 26,76 і 29,21 %) і марганцю (на 38,25 і 80,04 %) та збільшувалась кількість міді (в 1,16 і 1,26 разу); усі  $p < 0,001$ , а також вірогідно підвищувався рівень кальцію (на 19,83 %;  $p < 0,005$ ) у ротовій рідині. Ці зміни залежали від перебігу і ступеня розвитку хвороби. У хворих на пародонтоз порушення обміну біометалів за рівнем кальцію, заліза, міді й марганцю було ще більш істотним і достовірно відмінним від даних у разі ГП. Найсуттєвішу різницю у хворих на ГП і пародонтоз виявлено за показником міді в ротовій рідині, який при ГП зростає у 1,26 ( $p < 0,001$ ), а при пародонтозі зменшувався в 1,66 разу ( $p < 0,001$ ) порівняно зі здоровими [21, 27, 35, 42].

У хворих на ГП і пародонтоз встановлено зміни активності металоферментів і металозалежних ферментів у сироватці крові: зниження активності каталази (в 1,17;  $p < 0,001$  і в 1,05 разу;  $p < 0,05$ ) та ЛФ (в 1,10;  $p < 0,01$ , і в 1,04 разу;  $p > 0,05$ ), зменшення насиченості залізом ТФ (на 15,98 і 26,45 %;  $p < 0,001$ ), підвищення активності ЦП (у 1,22 та 1,13 разу;  $p < 0,001$ ), ЛДГ (у 1,49;  $p < 0,001$  та 1,34 разу;  $p < 0,05$ ) та КФ (на 23,04 %;  $p < 0,001$  і на 20,79 %;  $p < 0,01$ ). Ці дані корелювали з активністю процесу та ступенем розвитку ГП. Показники активності каталази, ЦП, ТФ і КФ, які, як встановлено, достовірно ( $p < 0,05$  до 0,001) відрізнялись у хворих на ГП й пародонтоз, можна використовувати для їх диференційної діагностики [5, 7, 15, 27, 41, 48].

Зміни кількості біометалів, активності металоферментів-антиоксидантів і металозалежних ферментів при хворобах пародонту та наявність 28-и сильних вірогідних кореляцій ( $r > 0,79$  до 0,95;  $r > 0,72$  до -0,96) цих даних із клінічними показниками в разі ГП свідчать про порушення обмінних процесів як на рівні всього організму, так і тканин пародонту. Це пов'язано зі структурно-функціональними змінами спадкового апарату соматичних клітин у хворих на ГП й підтверджується наявністю сильних достовірних кореляцій показників ФСГ із вмістом макро- й МЕ – 45 ( $r > 0,71$  до 0,95;  $r > 0,79$  до -0,95) та активністю ферментів – 21 ( $r > 0,79$  до 0,98;  $r > 0,76$  до -0,98). Виявлений дисбаланс мінерального та ферментного гомеостазу вказує на його участь у патогенезі ГП й пародонтозу [27].

Установлено порушення антиоксидантного захисту у хворих на ГП, що виявлено за змінами активності каталази, ЦП та насиченості ТФ залізом і збільшенням рівня ДК і ТБК-активних продуктів у сироватці крові в 1,44 ( $p < 0,001$ ) і 1,14 разу ( $p < 0,005$ ), яке призводить до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на ГП, що проявляється достовірним підвищенням концентрації СМП254 та СМП282 у сироватці крові та ротовій рідині в 1,20–1,31 разу ( $p < 0,005$  до 0,001) і підтверджується п'ятьма сильними вірогідними кореляціями між показниками ПОЛ і СМП. Виявлені відхилення залежать від ступеня розвитку ГП, але не пов'язані з перебігом хвороби, що дозволяє розглядати ці зміни як загальний патогенетичний механізм її прогресування [17, 51].

У сироватці крові та ротовій рідині хворих на ГП виявлено підвищення вмісту прозапальних цитокінів ФНП- (у 3,24 разу,  $p < 0,001$  і на 74,17 %;  $p < 0,005$ ), ІФН- (в 1,79 разу;  $p < 0,005$  і на 203,03 %;  $p < 0,05$ ), ІЛ-12 (в 1,46;  $p = 0,01$  разу й на 97,36 %;  $p < 0,005$ ) та зниження рівня протизапального ІЛ-4 (у 2,13 разу;  $p < 0,05$  і на 28,57 %;  $p > 0,05$ ). Установлено синергічну дію ФНП-, ІФН- і ІЛ-12 та їх сумісний антагоністичний ефект від-

носно ІЛ-4. Виявлені достовірні зміни кількості цитокінів, відповідальних за різні ланки імунітету, та вісімнадцять сильних кореляційних зв'язків ( $r > 0,80$  до 0,99;  $r > 0,80$  до -0,99) між ними свідчать про дисбаланс цієї системи, що підтверджує участь цитокінів у патогенезі ГП і може бути однією із причин реалізації спадкової схильності до хвороби [29, 33, 38, 39, 46, 47].

При захворюваннях пародонту мають місце суттєві метаболічні зміни, які призводять до функціонального напруження адаптаційно-приспосовувальних реакцій організму й лежать в основі патогенетичних механізмів їх розвитку та прогресування, що доведено за допомогою кореляційного та кластерного аналізу клінічних, цитогенетичних, біохімічних і імунологічних даних. Отже, генетична схильність до захворювань пародонту реалізується фенотипово у клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунних змінах.

Таким чином, порушення мінерального гомеостазу, зміни активності металоферментів і металозалежних ферментів, що відповідають за різні види обміну, посилення пероксидації, зростання синдрому ендогенної інтоксикації, пригнічення антиоксидантного захисту організму й розбалансованість продукції цитокінів, які виявлені нашими комплексними дослідженнями, свідчать про те, що розвиток і прогресування ГП й пародонтозу відбувається на тлі складних порушень гомеостатичної рівноваги в організмі. Ці зміни зумовлені генетично, бо присутність в органах і клітинах МЕ, ферментів, цитокінів та інших речовин залежить від активності генів, що їх кодує, а порушення в них спричиняють слабкість контролюючої системи гомеостазу [44]. Водночас встановлено, що при запаленні в пародонті змінюються клітинний фенотип і генетична транскрипційна програма [55]. За останніми даними, ці зміни відбуваються ще до розвитку запалення: як тільки образрозпізнавальні рецептори ідентифікують мікроорганізм як чужорідний, вони активуються й передають у клітину сигнал для вивільнення фактів транскрипції з нуклеотидів ДНК, завдяки чому клітина активується й синтезує властивий їй набір цитокінів [45]. Крім того, відомо, що в основі спадкової схильності до хвороб лежить широкий генетичний балансовий поліморфізм популяції людини за ферментами, структурними та транспортними білками, антигенами [1]. Підтверджено це положення стосовно ГП й пародонтозу, що дозволило розглядати етіологію й патогенез захворювань пародонту з позиції генетичного сприяння, метаболічних та імунних порушень (рис. 1).

На підставі виявлених змін для лікування хворих на ГП ми запропонували новий спосіб їх медикаментозної корекції. Комплексна терапія хворих на ГП із включенням у схему базового лікування натурального мікробіодоростевого препарату «Спіруліна» та ентеросорбенту «Силлард П» сприяла ліквідації або значному зниженню запальних явищ у пародонті (у 97,75 % хворих I групи порівняно з 87,96 % у II групі) та покращенню всіх клініко-лабораторних показників. Це підтверджено зниженням пародонтальних індексів і проб і глибини ПК, регуляцією активності ФСГ, відновленням порушеного мінерального та ферментного обміну, затуханням процесів ПОЛ і підвищенням антиоксидантного захисту, зниженням рівня ендогенної інтоксикації та встановленням балансу в системі цитокінів, а також значними змінами кількості сильних і достовірних кореляцій між усіма вивченими показниками [6, 7, 10, 11, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 32, 50]. На підставі результатів досліджень розроблена схема комплексного лікування хворих на ГП (рис. 2).

У віддалених строках спостереження результати, досягнуті безпосередньо після комплексного лікування, залишалися стабільними, особливо у хворих на ГП

початкового й I ступеня. Через півроку в 97,31 %, через рік — у 96,41 %, а через два — у 91,93 % хворих на ГП основної групи виявлено клініко-рентгенологічну стабілізацію (у групі контролю відповідно у 88,89; 86,11 і 78,70 % хворих). Показники глибини ПК, індексів СХ і МЗЯ, рівня заліза у крові та ротовій рідині й міді в ротовій рідині, активності каталази, ЛДГ і ЛФ у сироватці крові через шість місяців покращувались, а кількість та якість кореляцій залишалися близькими до даних, отриманих відразу після лікування [2, 32].

Таким чином, проведене дослідження дозволило з'ясувати деякі нові ланки етіології й патогенезу захворювань пародонту і показало, що при використанні запропонованого нами комплексного лікування можлива корекція цих впливів. Діючи на місцеві чинники (усунення травматичних факторів і запалення тканин пародонту, призупинення дистрофії), здійснюючи загальне медикаментозне лікування з використанням спіруліни, ми водночас впливали на етіологічні чинники та механізми патогенезу ГП на різних рівнях: на клітинному (вплив на ФСГ), на регуляторні механізми та показники гомеостазу (регулювання вмісту МЕ, активності ферментів, дія на прооксидантно-антиоксидантну систему й синдром ендогенної інтоксикації), а також на імунну систему (регуляція рівня цитокінів). Отже, використовуючи препарати, які впливають на встановлені етіологічні та патогенетичні механізми, можна пригальмувати реалізацію генетичного сприяння за рахунок регуляції метаболічних процесів на клітинному, тканинному та органному рівні, бо відомо, що „геном неможливо змінити, утім можна змінити експресію, роботу генів, цілеспрямовано впливаючи на їх оточення, можна успішно оптимізувати стан здоров'я,

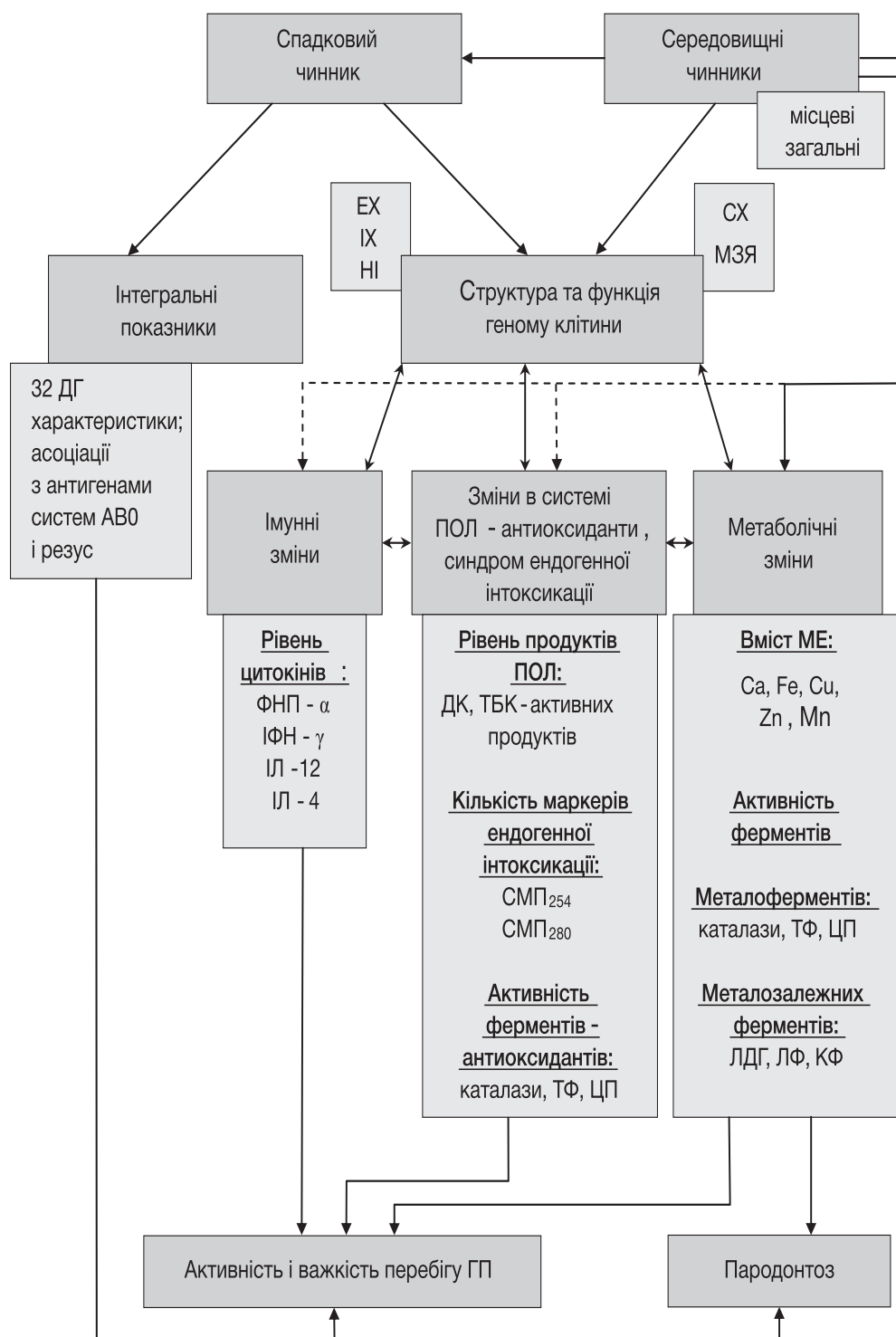


Рис. 1. Основні етіологічні та патогенетичні ланки ГП й пародонтозу (робоча схема).

використовуючи відповідні продукти харчування, медикаменти та уникаючи тих несприятливих чинників довкілля, які особливо негативно впливають на наш організм, тобто на середовище, що оточує гени” [4].

**ВИСНОВКИ**

1. У виникненні й розвитку ГП генетичний чинник відіграє вагомий роль, а в етіології пародонтозу — провідну.



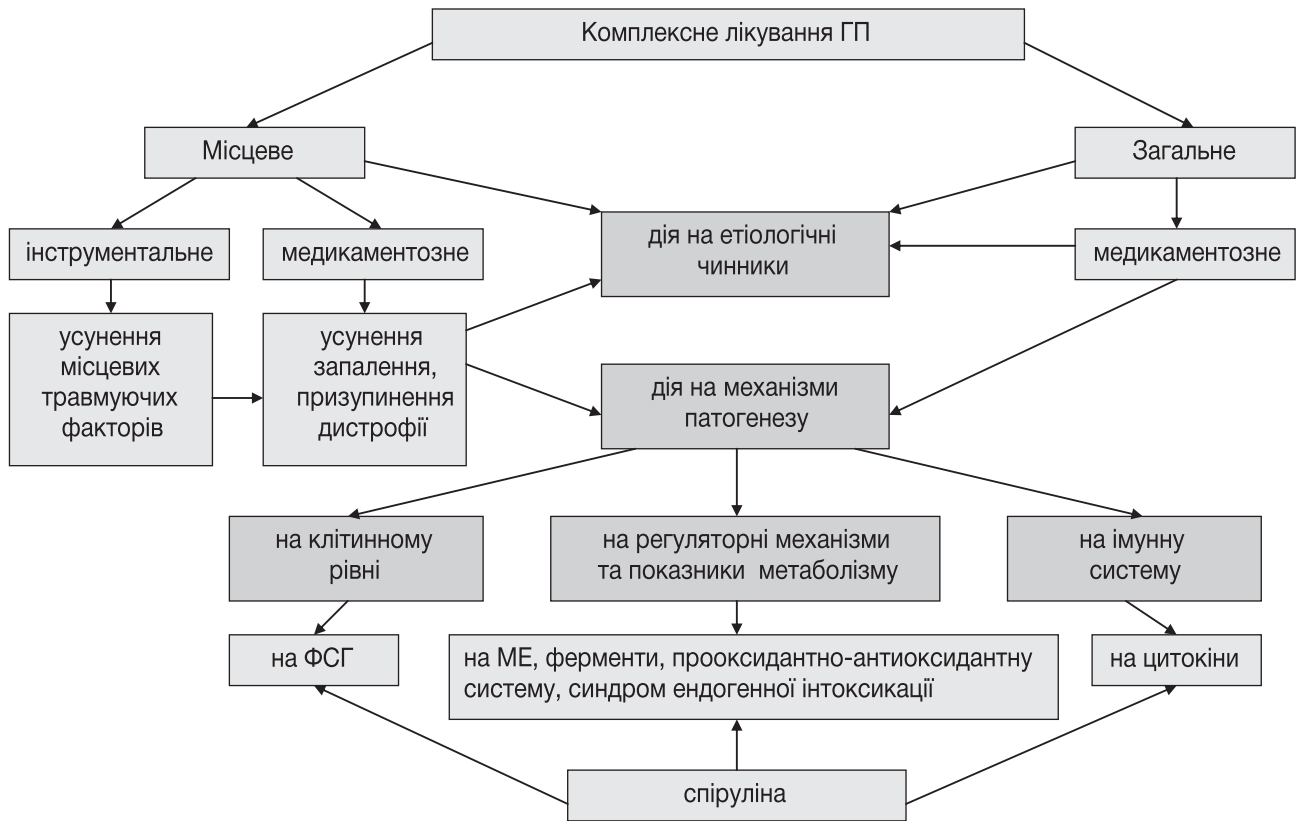


Рис. 2. Алгоритм комплексного лікування хворих на ГП.

2. Реалізація спадкової інформації через епігенетичні механізми залежить від дії середовищних чинників, особливо при ГП.
3. Біологічні взаємодії між генетичним і середовищними чинниками при хворобах пародонту проявляються суттєвими метаболічними змінами, які призводять до функціонального напруження адаптаційно-приспосувальних реакцій організму й лежать в основі патогенетичних механізмів розвитку та прогресування цих захворювань.
4. Генетична схильність до хвороб пародонту реалізується фенотипово у клінічних, епігенетичних, біохімічних та імунних змінах.
5. Для упередження реалізації спадкової схильності до ГП й пародонтозу рекомендуються такі профілактичні заходи: дотримання правил раціональної індивідуальної гігієни; збалансоване харчування з оптимальним вмістом мікронутрієнтів (МЕ та вітамінів); нормалізація захисних властивостей організму шляхом періодичного прийому адаптогенів (препарату «Спіруліна» чи інших імуномодуляторів).

Перспективою подальших досліджень є вивчення інших етіологічних і патогенетичних чинників розвитку захворювань пародонту й розробка нових способів їх лікування та профілактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
2. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту із використанням спіруліни за показниками активності металоферментів у сироватці крові / Мельничук Г.М., Катеринок В.Ю., Мельничук А.С. та ін. // Стоматологія. – вчора, сьогодні, завтра: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, КМАПО. – 2007. – С. 70–71.
3. Генетические факторы предрасположенности к пародонтиту / А.Н. Петрин, А.В. Сафонова, С.Д. Арутюнов и др. // Стоматолог. – 2009. – № 4. – С. 32–37.
4. Запорожан В.М. Генетичні передумови здоров'я нації / В.М. Запорожан // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 455–463.
5. Зміни активності металоферментів у хворих на хронічний генералізований пародонтит / А.О. Клименко, Г.М. Мельничук, В.Ю. Катеринок, О.Г. Катеринок // Вісн. стом. – 2000. – № 5. – С. 43–44.
6. Мельничук Г.М. Нормалізація вмісту остеотропних мікроелементів у слині

- хворих на генералізований пародонтит під впливом лікування / Г.М. Мельничук, В.Ю. Катеринок // Укр. мед. альманах. – 2005. – Том 8, № 2 (додаток). – С. 94–96.
7. Мельничук Г.М. Характеристика клінічного стану пародонту і активності сироваткового ферменту лактатдегідрогенази у хворих із патологією тканин пародонту до і після лікування / Г.М. Мельничук // Архів клініч. мед. – 2005. – № 2. – С. 81–85.
8. Мельничук Г.М. Визначення спадкової схильності до захворювань тканин пародонту на основі дискримінантного аналізу дерматогліфічних показників / Г.М. Мельничук, Л.Є. Ковальчук, М.М. Осипчук, С.С. Мельничук // Буков. мед. вісн. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 84–88.
9. Мельничук Г.М. Визначення спадкової схильності до захворювань тканин пародонту за асоціаціями з антигенами груп крові системи АВО / Г.М. Мельничук, А.С. Мельничук // Програма та матеріали III з'їзду мед. генетиків України з міжнар. участю. – Львів, 2002. – С. 74.
10. Мельничук Г.М. Вплив лікування спіруліною на показники перекисного окислення ліпідів при генералізованому пародонтиті / Г.М. Мельничук // Сучасні технології

щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Ів.-Франківськ, 2005. – С. 57.

11. Мельничук Г.М. Вплив спіруліни на регуляцію порушень процесу реалізації спадкової інформации при генералізованому пародонтиті // Гал. лік. вісн. – 2005. – Т. 12, № 4. – С. 62–65.

12. Мельничук Г.М. Встановлення маркерів спадкової обтяженості до хвороб пародонта за аналізом взаємозв'язків груп крові систем АВ0 і Rh / Г.М. Мельничук // Одес. мед. журн. – 2004. – № 6 (86). – С. 69–71.

13. Мельничук Г.М. Генетичні критерії ступеня пошкодження тканин пародонту при хронічному генералізованому пародонтиті і пародонтозі / Г.М. Мельничук // Гал. лік. вісн. – 2001. – Т. 8, № 2. – С. 40–45.

14. Мельничук Г.М. Генетичні маркери захворювань тканин пародонту / Г.М. Мельничук, А.С. Мельничук // Програма та матеріали ІІІ з'їзду мед. генетиків України з міжнар. участю. – Львів, 2002. – С. 74.

15. Мельничук Г.М. Динаміка активності церулоплазміну та холінестерази в сироватці крові при захворюваннях тканин пародонту / Г.М. Мельничук, А.О. Клименко // Експер. та клін. фізіологія і біохімія. – 2005. – № 4. – С. 76–79.

16. Мельничук Г.М. Динаміка показників цитокінового спектра крові на фоні лікування генералізованого пародонтиту спіруліною / Г.М. Мельничук // Укр. стом. альманах. – 2005. – № 4. – С. 25–28.

17. Мельничук Г.М. Діагностична цінність визначення середньомолекулярних пептидів у сироватці крові та змішаній слині при генералізованому пародонтиті / Г.М. Мельничук, І.В. Гресцько // Укр. стом. альманах. – 2005. – № 3. – С. 32–35.

18. Мельничук Г.М. Дослідження впливу комплексного лікування на цитокіновий профіль ротової рідини у разі генералізованого пародонтиту / Г.М. Мельничук // Світ біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 134–138.

19. Мельничук Г.М. Застосування спіруліни в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / Г.М. Мельничук // Лекарства – человеку: материалы науч.-практ. конф. – Харьков, 2001. – Т. XVI, № 1–2. – С. 14–16.

20. Мельничук Г.М. Зміни в цитокіновому спектрі сироватки крові на фоні комплексного лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням спіруліни / Г.М. Мельничук // Новини стоматології. – 2011. – № 1. – С. 48–52.

21. Мельничук Г.М. Зміни мінерального складу слини при захворюваннях пародонту / Г.М. Мельничук // Вісн. проблем біол. і мед. – 2003. – Вип. 5. – С. 63–65.

22. Мельничук Г.М. Зміни рівня ендогенної інтоксикації при генералізованому пародонтиті під впливом лікування / Г.М. Мельничук // Практична медицина. – 2005. – № 2 (Том XI). – С. 79–83.

23. Мельничук Г.М. Корекція епігенетичних порушень у хворих на генералізований пародонтит під впливом комплексного лікування / Г.М. Мельничук // Соврем. стомат. – 2011. – № 2. – С. 18–22.

24. Мельничук Г.М. Корекція метаболічних порушень при лікуванні пародонтиту із використанням мікрододорості *Spirulina platensis* / Г.М. Мельничук // Сучасні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань: матеріали всеукр. наук.-практ. конф. – Ів.-Франківськ, 2003. – С. 21–22.

25. Мельничук Г.М. Лечение хронического генерализованного пародонта с применением средств природного происхождения / Г.М. Мельничук // Учред. съезд Нац. асс. работников стомат. образования; Стоматология нового тысячелетия: материалы науч. форума с междунар. участием. – М.: Авиаиздат, 2002. – С. 33–34.

26. Мельничук Г.М. Медикаментозна корекція порушень активності металоферментного спектру крові хворих на генералізований пародонтит / Г.М. Мельничук, В.Ю. Катеринюк // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии: сб. науч. тр. – Вып. 9. – Харьков: ХГМУ, 2005. – С. 31–33.

27. Мельничук Г.М. Мікроелементний та металоферментний обмін у хворих на генералізований пародонтит і пародонтоз / Г.М. Мельничук, В.Ю. Катеринюк // Укр. стом. альманах. – 2007. – № 5. – С. 17–21.

28. Мельничук Г.М. Нормалізація активності маркерів кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит під впливом лікування спіруліною / Г.М. Мельничук // Сучасні технології щелепно-лицевої хірургії і хірургічної стоматології: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Ів.-Франківськ, 2005. – С. 58.

29. Мельничук Г.М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита / Г.М. Мельничук // Соврем. стомат. – 2006. – № 1. – С. 55–57.

30. Мельничук Г.М. Перспективи профілактики захворювань пародонту на основі вивчення маркерів спадкової схильності до виникнення і розвитку генералізованого пародонтиту й пародонтозу / Г.М. Мельничук, Л.Є. Ковальчук, А.М. Політун // Соврем. стомат. – 2011. – № 3. – С. 36–41.

31. Мельничук Г.М. Прогнозування ризику розвитку пародонтиту та пародонтозу методом комп'ютерного кореляційного аналізу дерматогліфічних показників / Г.М. Мельничук // Гал. лік. вісн. – 2001. – Т. 8, № 3. – С. 68–71.

32. Мельничук Г.М. Регуляція показників функціонального стану геному у від-

далені терміни після комплексного лікування генералізованого пародонтиту / Г.М. Мельничук // Гал. лік. вісн. – 2011. – № 1. – С. 69–73.

33. Мельничук Г.М. Рівень цитокінів у сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит / Г.М. Мельничук // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 3/47. – С. 104–106.

34. Мельничук Г.М. Роль спадкового чинника у виникненні і розвитку захворювань пародонту / Г.М. Мельничук, Л.Є. Ковальчук // Інноваційні технології – у стоматологічну практику: матеріали ІІІ (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Полтава: Дивосвіт, 2008. – С. 210–211.

35. Мельничук Г.М. Стан макро- та мікроелементного гомеостазу при захворюваннях тканин пародонту / Г.М. Мельничук // Укр. стом. альманах. – 2003. – № 2. – С. 34–35.

36. Мельничук Г.М. Факторний аналіз кількісних і якісних дерматогліфічних показників для ранньої діагностики захворювань тканин пародонту / Г.М. Мельничук // Вісн. Вінн. держ. мед. ун-ту. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 481–484.

37. Мельничук Г.М. Цитогенетичні маркери хвороб пародонту / Г.М. Мельничук // Соврем. стоматология. – 2011. – № 1. – С. 47–51.

38. Мельничук Г.М. Цитокіновий профіль слюни у больних генерализованным пародонтитом / Г.М. Мельничук // Соврем. стомат. – 2005. – № 3. – С. 71–73.

39. Мельничук Г.М. Цитокіновий спектр ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит / Г.М. Мельничук // Дентальні технології. – 2010. – № 3–4. – С. 18–20.

40. Мельничук Г.М. Цитологічні показники інтерфазних ядер соматичних клітин при захворюваннях тканин пародонту / Г.М. Мельничук, Л.Є. Ковальчук, С.С. Мельничук // Гал. лік. вісн. – 2001. – Т. 8, № 1. – С. 61–64.

41. Мельничук Г.М., Активність лужної та кислої фосфатаз у сироватці крові та слині хворих на генералізований пародонтит і пародонтоз / Г.М. Мельничук, А.О. Клименко // Вісн. проблем біол. і мед. – 2005. – Вип. 3. – С. 141–145.

42. Мікроелементний спектр цільної крові та ротової рідини у разі захворювань тканин пародонта / Г.М. Мельничук, Г.М. Ерстенюк, А.С. Мельничук та ін. // Гал. лік. вісн. – 2009. – № 4. – С. 63–65.

43. Нейко Є.М. Епігенетичні механізми регуляції активності генів і мультифакторні хвороби / Є.М. Нейко, Л.Є. Ковальчук, Н.В. Чернюк // Гал. лік. вісн. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 11–14.

44. Никитина Т.В. Вибропародонтальный синдром / Т.В. Никитина, Е.Н. Родина. – М.: Медицина, 2003. – 287 с.

45. Новое понимание патогенеза болезней пародонта в свете работ о роли образразпознающих рецепторов // К.А. Лебедев, Ю.М. Максимовский, А.В. Митрохин, И.Д. Понякина // Стомат. для всех. – 2006. – № 2. – С. 24–29.

46. Політун А.М. Комплексне вивчення про- та протизапальних цитокінів слини при генералізованому пародонтиті / А.М. Політун, Г.М. Мельничук // Дентальні технології. – 2006. – № 1–2 (26–27). – С. 4–6.

47. Політун А.М. Особливості цитокінової ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит / А.М. Політун, Г.М. Мельничук // Інноваційні технології – у стоматологічну практику: матеріали ІІІ (Х) з'їзду Асоц. стомат. України. – Полтава: Дивосвіт, 2008. – С. 210–211.

48. Політун А.М. Ферментна активність сироватки крові при захворюваннях тканин пародонту за показниками активності металоферментів та метало залежних ферментів / А.М. Політун, Г.М. Мельничук, В.Ю. Катеринюк, Г.М. Ерстенюк // Імплант., пародонт., остеологія. – 2009. – № 4. – С. 67–69.

49. Почтаренко В.А. Генетика і пародонтологія. Трудности большого пути / В.А. Почтаренко, О.О. Якушевич // Стоматология для всех. – 2008. – № 4. – С. 4–6.

50. Регуляція мінерального дисбалансу у крові хворих на генералізований пародонтит під впливом комплексного лікування із застосуванням спіруліни / Г.М. Мельничук, В.Ю. Катеринюк, А.С. Мельничук, Ю.Г. Кононенко // Укр. стом. альманах. – 2007. – № 5. – С. 67.

51. Середньомолекулярні пептиди – маркери ендогенної інтоксикації при генералізованому пародонтиті / Г.М. Мельничук, В.Ю. Катеринюк, А.С. Мельничук та ін. // Сучасні напрями розвитку стоматології: зб. наук. праць всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Запоріжжя, 2008. – С. 69–70.

52. Effect of interleukin-1 genepolymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population / M.P. Lang, M.S. Tonetti, J. Suter et al. // J. Periodontal Res. – 2000. – № 35 (2). – P. 102–107.

53. Investigation of an IL-2 polymorphisms in patients with different levels of chronic periodontitis / R.M. Scarel-Caminaga, P.C. Trevisatto, A.P. Souza et al. // J. Clin. Periodontol. – 2002. – № 29 (7). – P. 587–591.

54. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics / A. Petronis // Trends Genet. – 2001. – Vol. 17. – P. 142–146.

55. Straka M. Parodontitis atherosclerosis – existstjusvislosti? / M. Straka // Medicin sky monitor. – 2000. – № 5. – P. 3–7.