

Сучасні патогенетичні концепції розвитку генералізованого пародонтиту. Огляд літератури

Modern Pathogenetic Concepts of Generalized Periodontitis. Literature Review

Гонта З.М., к.мед.н., доц., Шилівський І.В., к.мед.н., доц., Немеш О.М., к.мед.н., доц., Слаба О.М., к.мед.н., доц., Кордіяк О.Й., к.мед.н., ас.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Honta Z.M., Shilivskii I.V., Nemesh O.M., Slaba O.M., Kordiyak O.Y.
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Адреса для кореспонденції:
Гонта Зоряна Михайлівна
e-mail: zoryanagonta@gmail.com

Мета: Вивчення основних патогенетичних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту шляхом аналізу результатів наукових досліджень, висвітлених в сучасній фаховій літературі. **Методи:** Пошук, систематизація, опрацювання та аналіз наукових джерел, в яких представлені сучасні патогенетичні концепції виникнення та розвитку генералізованого пародонтиту. **Результати:** Проведений аналіз даних сучасних літературних джерел доводить, що прогресування дистрофічно-запальних захворювань пародонту залежить не тільки від розвитку локального запалення в тканинах пародонту, викликаного мікрофлорою зубної бляшки, але є реакцією на вплив системних факторів, які призводять до глибоких змін внутрішнього середовища організму і, як наслідок, до структурного ураження тканин пародонту. У той же час, отримані авторами результати не дозволяють однозначно оцінити характер цих взаємовідносин і потребують подальших поглиблених досліджень. **Висновки:** Розуміння механізмів патогенезу захворювань пародонту дає можливість розробити оптимальні заходи щодо їх діагностики, профілактики та лікування.

Ключові слова: генералізований пародонтит, патогенез, мікроциркуляція, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, імунологічні зміни.

Purpose: The study the main pathogenetic mechanisms of generalized periodontitis by analyzing the results of scientific research covered in the modern professional literature. **Methods:** Search, systematization, processing and analysis of scientific sources, which present modern pathogenetic concepts of the origin and development of generalized periodontitis. **Results:** The analysis of data from modern literature proves that the progression of dystrophic and inflammatory periodontal diseases depends not only on the development of local inflammation in periodontal tissues caused by dental microflora, but is a reaction to systemic factors that lead to profound changes in the internal environment and, consequently, to structural damage to periodontal tissues. At the same time, the results obtained by the authors do not allow us to unambiguously assess the nature of this relationship and require further in-depth research. **Conclusions:** Understanding the mechanisms of pathogenesis of periodontal disease makes it possible to develop optimal measures for their diagnosis, prevention and treatment.

Key words: generalized periodontitis, pathogenesis, microcirculation, lipid peroxidation, antioxidant protection, immunological changes.

Впродовж останніх десятиліть суттєво поглибились уявлення про механізми виникнення та прогресування хронічних дистрофічно-запальних захворювань пародонту. Не зменшується зацікавлення науковців проблемами переходу генералізованого катарального гінгівіту в пародонтит, який призводить до деструктивного пошкодження кісткових структур навкол зубних тканин і швидкої втрати зубів [1]. Хронічні дистрофічно-запальні захворювання пародонту належать до групи багатофакторних захворювань. У розвитку генералізованого пародонтиту (ГП), окрім патогенної мікрофлори, важливу роль відіграють порушення імунітету, біохімічних показників, генетична схильність та патологія окремих органів і систем організму. Серед важливих чинників розвитку ГП також називають порушення мікроциркуляції та транскapілярного обміну, дисбаланс імунітетних систем, залучення аутоімунітету, недостатність антиоксидантного захисту [1, 2, 3].

Етіологічні чинники ГП поділяють на локальні та системні. До локальних відносяться фактори, які діють безпосередньо на тканини пародонту, тоді як системні залежать від загального стану хворого. У розвитку дистрофічно-запальних захворювань пародонту важлива роль належить спільній дії трьох патогенетичних чинників: мікроорганізмів, ендогенних факторів і екзогенного впливу довкілля. Мікрофлора порожнини рота розглядається як один із найважливіших специфічних стимуляторів запуску імунологічних реакцій на слизовій оболонці. Посилення або послаблення патологіч-

ної дії збудника на тканини пародонту залежить від стану імунітету, який регулює баланс між мікробіоценозом і тканинами слизової оболонки порожнини рота (СОПР), зокрема, через імунну відповідь цитотоксичного типу [3, 4, 5].

Одним з визначальних патогенетичних факторів розвитку ГП є порушення регіонарної гемодинаміки та мікроциркуляції в тканинах ясен. Кровообіг у тканинах пародонту в 3-5 разів інтенсивніший, ніж в інших органах. Мікросудини пародонту виконують не тільки трофічну та оксигенеруючу функцію, а й становлять його гідравлічний апарат, приймаючи активну роль у біомеханіці зубощелепового сегменту. Розлади мікроциркуляції часто є діагностичною ознакою ранніх трофічних порушень у тканинах СОПР. Тривале ушкодження ендотелію судинної стінки відіграє ключову роль у патогенезі не тільки генералізованих захворювань тканин пародонту, а й низки системних захворювань [1, 3, 6].

Науковими дослідженнями встановлено, що при розвитку пародонтиту в яснах виникає спастичний стан артеріол, зменшується кількість функціонуючих капілярів, розвивається внутрішньосудинна агрегація крові й порушується кровообіг. Зміни мікроциркуляції з'являються вже на найбільш ранніх етапах розвитку пародонтиту та обумовлюють прогресування патологічного процесу. Навколосудинні зміни проявляються зміною клітин сполучної тканини, дегрануляцією тучних клітин, перетворенням гістіоцитів у макрофаги; біохімічними та фізико-механічними

змінами основної речовини, що оточує мікросудини. Зазначені зміни, зазвичай, спостерігаються не ізольовано, а є частиною складного комплексу розвитку запального процесу, часто причиною цього є екзогенні чинники, у тому числі професійні шкідливості [7, 8, 9].

Ушкодження судинної стінки при запаленні пародонту спричиняють активацію процесів внутрішньосудинної адгезії й агрегації тромбоцитів, призводять до місцевого згортання крові з можливим розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові. Зміни у системі гемостазу поглиблюють тяжкість запальних процесів у тканинах пародонту. Основними факторами, що змінюють проникність капілярної стінки, є зниження рівня PO_2 , підвищення PCO_2 , розвиток ацидозу, обумовлений накопиченням недоокислених продуктів метаболізму (молочна, піровиноградна кислоти тощо), а також такі потужні фактори регуляції проникності, як гістамін, серотонін, брадикінін, простагландини, лізосомальні ферменти й інші. Приєднання запалення, яке виникає під дією мікробного фактора, підсилює та пришвидшує деструктивні процеси в тканинах пародонту [1, 8, 9].

У патогенезі дистрофічно-запальних захворювань пародонту значна роль припадає на порушення пероксидного окиснення ліпідів. У хворих на ГП спостерігається посилення процесів пероксидації в слині та тканинах пародонту. Накопичуються дієнові, триєнові кон'югати, малоновий діальдегід, вміст яких корелює зі ступенем і перебігом ГП. Зростає кількість

субстратів пероксидного окиснення – арахідонової кислоти, тромбоксанів і лейкотрієнів. Ці токсичні продукти зумовлюють гіпоксію тканин пародонту, призводять до змін метаболізму та дистрофічних порушень [10, 11, 12]. Надмірне утворення активних форм кисню (АФК) спричиняє гіпоксію тканин пародонту, що призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО). Генерація АФК у тканинах у нормі індукує синтез захисних систем – антиоксидантної та інших протекторних систем. Коли виникає дисбаланс у системі ВРО/антиоксидантного захисту з переважанням першого, підвищується рівень пероксидного окиснення ліпідів клітинних мембран із їхньою деструкцією, руйнуванням та вивільненням ендогенних токсинів, порушується клітинний поділ і накопичуються інертні продукти пероксидної денатурації ліпідів та білків. Активація ВРО в структурах пародонту є одним із чинників, який пригнічує його резистентність до несприятливих впливів, що створює умови для безперешкодного поширення запального процесу [13, 14, 15]. Крім активних форм кисню в ротовій рідині й тканинах пародонту накопичуються й інші продукти пероксидного окиснення ліпідів – дієнові та триєнові кон'югати, тіобарбітурової кислоти активні продукти, вміст яких корелює з важкістю перебігу й ступенем розвитку ГП. Зростає кількість субстратів пероксидного окиснення – арахідонової кислоти, тромбоксанів і лейкотрієнів, які зумовлюють гіпоксію тканин пародонту, призводять до змін метаболізму та дистрофічних порушень [16, 17]. На противагу процесам ПОЛ і ПОБ (пероксидне окиснення білків) в організмі людини є специфічна систе-

ма АОЗ (антиоксидантний захист). Провідне місце в ній займає внутрішньоклітинний фермент каталаза. Крім каталази до основних ферментів АОЗ традиційно зараховують СОД, ГПО, глутатіон-S-трансферазу, ГР, ЦП, трансферин, а також пероксиредоксини. Неферментна ланка АОЗ представлена низкою низкомолекулярних сполук, серед яких найважливішим є глутатіон, вітаміни Е, С, А. Багатьма дослідниками встановлено зниження активності каталази, СОД, трансферину і підвищення активності ЦП як у хворих із початковими формами ГП, так і при важких ступенях розвитку ГП, особливо у разі загострення хвороби [17, 18, 19]. Розвиток ГП пов'язують також із порушенням балансу біосинтезу та катаболізму внутріклітинного компоненту сполучної тканини, особливо неколагенових білків пародонту. У разі ГП зі зниженням активності СОД, каталази, ГПО, цитохромоксидази в яснах підвищується рівень сульфгідрильних груп, що вказує на розпад білка [19, 20]. Відбувається різке зниження загальної антиокислювальної активності слини, тобто ферментативних систем антиоксидантного захисту, що спричиняє розвиток антиоксидантного «голоду» в тканинах пародонту. Внаслідок посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів у тканинах пародонту при ГП відзначається зниження ліпопротеїнів, фосфоліпідів і тригліцеридів. У результаті цього в хворих розвиваються значні порушення білкового обміну, які проявляються гіпо-, диспротеїномією, гіпоальбумінемією, що зумовлені недостатнім синтезом окремих білків зони повільних і швидких посттрансферинів, зменшенням концентрації протизапальних білків гострої фази. Це призводить до напруження всієї

системи антиоксидантного захисту, про що свідчить підвищення вмісту церулоплазміну та трансферину в крові хворих. На такому фоні легко виникає дисфункція імунної системи [12]. Перебіг ГП супроводжується каскадом імунологічних змін в організмі хворих. Під час прогресування дистрофічно-запальних процесів збільшується спектр антитіл до різних видів мікроорганізмів і патологічно змінених тканин пародонту. При цьому різко знижуються локальні фактори антимікробного захисту, наприклад лізоцим слини. Наукові дослідження доводять, що поєднання прямої патогенної дії мікроорганізмів й імуннопатологічної реакції на пародонт визначає ступінь і характер ураження. У зв'язку з цим багато дослідників зауважують, що перебіг патологічного процесу в тканинах пародонту більшою мірою визначається імунною реакцією організму, ніж патогенністю мікрофлори [2, 3, 8]. У зразках біоплівки порожнини рота висівається більше ніж 530 видів і підвидів мікроорганізмів, але на даний момент ідентифіковані не всі пародонтопатогени. Вважають, що на початкових етапах запалення пародонту мікроби виступають як хемотаксичні чинники, які долучають до місця мікробної інвазії нейтрофіли, лімфоцити, моноцити. Ці клітини під впливом мікробних продуктів викидають у середовище медіатори запалення, що спричиняють реакцію мікроциркуляторного русла, яка проявляється у розширенні та підвищенні проникності судин. У морфологічних дослідженнях виявлено збільшення кількості нейтрофілів і лімфоцитів в ясенній рідині та ексудаті, наявність лімфоцитів всередині епітеліального пласту [21, 22]. Встановлено також, що запальний процес у СОПР супроводжується зна-

чним утворенням ІЛ-1, а формування зубної бляшки – утворенням антитіл до бактеріальних компонентів і формуванням імунних комплексів, які спричиняють активацію комплементу. Разом із цим через 4-7 діб у тканинах пародонту відбувається формування лімфоплазмочитарного інфільтрату, який продукує медіатори, що індують проліферацію лімфоцитів. Проліферативна відповідь лімфоцитів призводить до заселення інфільтрату переважно плазматичними клітинами макрофагами. Надалі спостерігається формування патологічної кишені, руйнування кістки альвеолярного відростка та опорно-утримувальних структур зуба [1, 23].

Розвиток дистрофічно-запальних захворювань пародонту призводить до значної імунної перебудови його тканин. В організмі хворих на ГП виявлені антитіла не тільки до мікроорганізмів пародонтальної кишені, а й до власних патологічно змінених тканин. Важливе місце відводять пародонтопатогенним мікроорганізмам, що індують підвищення рівня прозапальних цитокінів із подальшим руйнуванням тканин пародонту. Найчастіше це *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*). Для реалізації патогенної дії мікроорганізмів важливими є зубна бляшка (біоплівка) та асоціації їх дії з імунними реакціями відповіді організму господаря. Це залежить від кількості та вірулентності пародонтопатогенних мікроорганізмів, факторів резистентності організму пацієнта, його імунного статусу тощо. Ці посередники починають запальну реакцію в тканинах, клітини яких секретують прозапальні медіатори, у тому числі простагландин Е (PGE₁), інтерлейкін L

(ІЛ-1), ІЛ-6; матричні металопротеїнази (ММР), цитокіни [24].

При вивченні місцевого імунітету встановлено, що на початкових стадіях ГП та за I ступеня розвитку захворювання в ротовій і ясенній рідинах спостерігається збільшення концентрації лізоциму, β-лізину, ІgА, сироваткового ІgА та ІgG, загального білка, а у міру зростання тяжкості та гостроти деструктивних-запальних змін у пародонті відбувається зниження вмісту лізоциму та ІgА [25]. При тяжкому ступені захворювання відбувається зрив адаптаційних механізмів, який проявляється у вигляді відсутності регулювання чисельності макрофагів і лімфоцитів, зниження функціональних властивостей нейтрофілів, пригнічення процесів секреції ІgА та ІgА на місцевому рівні та порушення механізмів мобілізації з кровоносного русла ІgG [26]. У хворих на ГП у ротовій та ясенній рідинах збільшується вміст епітеліальних клітин та лейкоцитів утричі порівняно з такими в здорових людей із великим відсотком незрілих епітеліальних клітин [27].

Сучасними дослідженнями доведена роль цитокінів у механізмах розвитку хронічного запального процесу в тканинах пародонту разом з іншими концепціями патогенезу ГП («теорія бактеріальної бляшки», «теорія порушення трофіки тканин») і отримала поширення як «цитокінова концепція». Згідно з нею цитокіни відіграють провідну роль у розвитку хронічного запального процесу в пародонті [28, 29]. Прозапальні цитокіни не тільки несприятливо діють на тканини пародонту, а й спричиняють подальшу активацію клітин, що їх синтезували, та пригнічують тканинну репарацію й активують остеокласти, що призводить до посилення резорбції кістки альве-

олярного відростка [5, 28, 29]. Дослідженнями вмісту інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) у хворих на ГП із різним клінічним перебігом (умовно «сприятливим» і умовно «несприятливим»), а також ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-12 та ІЛ-4 виявлено пряму кореляцію їхнього рівня як із клінічними (активність запальної реакції в тканинах пародонту), так і з лабораторними показниками в сироватці крові та ротовій рідині [8, 45, 47]. Зростання вмісту ІЛ-18 виявлено в ротовій рідині хворих на ГП тільки при його загостренні, що може бути свідченням активації моноцитів/макрофагів і дендритних клітин, які є головним його джерелом, у відповідь на мікробну агресію. Відсутність протизапального ІЛ-10 призводить до посилення резорбції коміркової кістки та зменшення утворення кісткової тканини [30].

Найновіші дослідження патогенезу захворювань пародонту вказують на низку змін у метаболічному статусі організму, зокрема, білкового та вуглеводного обміну [1, 8, 12, 26]. Вуглеводи вступають у процеси обміну речовин у порожнині рота, де умови для їх засвоєння мікрофлорою практично ідеальні: постійна температура (~37°C), волога, близьке до нейтрального значення рН. Цукор (сахароза) впливає на склад ротової рідини й обмін речовин у порожнині рота. Після вживання простих вуглеводів відбувається своєрідний «вибух» обмінних процесів за рахунок мікрофлори та зубного нальоту. Мікроорганізми дуже активно використовують вуглеводи для своїх потреб і накопичують їх про запас у вигляді резервних полісахаридів декстранів. Активація гліколізу призводить до накопичення в порожнині рота молочної, піровиноградної та інших кислот, кількість яких зростає в 9-16 разів у найближ-

чі 20 хвилин після вживання цукру, повертаючись до вихідного рівня через 60-90 хвилин, що спричиняє підкислення ротової рідини. Піровиноградна кислота (піруват) є одним із центральних проміжних метаболітів вуглеводного обміну, що утворюються в процесі окиснення глюкози й розпаду глікогену в тканинах, при окисненні молочної кислоти, а також у результаті перетворення окремих амінокислот. Вміст піровиноградної кислоти в біологічних рідинах людини високий, оскільки вона бере участь як у вуглеводному, так і в білковому обміні [31]. Молочна кислота, що також є продуктом вуглеводного обміну, утворюється в організмі внаслідок відновлення піровиноградної кислоти в анаеробних умовах, та за таких умов є кінцевим продуктом гліколізу і глікогенолізу. Підвищення її концентрації спостерігається при: гіпоксичних станах організму, в тому числі при захворюваннях серцево-судинної і дихальної систем, крововтратах, тяжких анеміях; ураженнях печінки; гострому гнійному ураженні тканин; нирковій недостатності; злоякісних новоутвореннях; цукровому діабеті; значних фізичних навантаженнях та судомах; правці [32]. Фермент лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – це цитозольний фермент, який знаходиться в усіх клітинах організму, а найбільше – в скелетних м'язах, печінці, шкірі, слизових оболонках, а також клітинах деяких злоякісних пухлин. У біоптатах ясен хворих на ГП вивчена активність деяких фермен-

тів дихання й гліколізу та виявлено, що при клінічно здорових тканинах пародонту переважають ферменти тканинного дихання над гліколізом, а у разі ГП – ферменти гліколізу (піруват і лактат), що знижує активність і порушує бар'єрну функцію епітеліальних клітин ясен і спричиняє порушення епітеліального прикріплення та розвиток пародонтальної кишені. Накопичення глікогену в тканинах пародонту свідчить про порушення місцевого вуглеводного обміну внаслідок хронічного запалення. Метаболічний ацидоз і зниження рН веде до зменшення інтенсивності окиснення вуглеводів. Зростання активності ЛДГ у ротовій рідині й нейтрофільних гранулоцитах пояснюється тим, що основним джерелом її є мікроорганізми порожнини рота, кількість яких у хворих на ГП збільшується [33, 34]. Підвищення активності ЛДГ у ротовій рідині може свідчити про активацію в тканинах пародонту в умовах запалення анаеробного типу обміну вуглеводів, продукти якого (зокрема, лактат), спричиняють порушення мікроциркуляції зі збільшенням проникності судин пародонту для високомолекулярних речовин. Доведено, що зростання активності ЛДГ неминуче призводить до змін кислотно-основної рівноваги, що спричиняє зниження рН внутрішньоклітинного середовища та має безпосередній вплив на активність інших ферментів. Підвищення активності ЛДГ вказує на те, що при ГП формуються передумови до дис-

балансу клітинного метаболізму на рівні вуглеводів. Отже, в хворих на ГП окремі показники вуглеводного обміну змінюються, оскільки при цьому захворюванні завжди розвивається гіпоксія, а відомо, що будь-яка форма гіпоксії призводить до збільшення вмісту молочної кислоти [31, 34].

Висновки

Незважаючи на значну кількість робіт стосовно дослідження патогенезу генералізованого пародонтиту, механізм розвитку дистрофічно-запальних змін у тканинах пародонту повністю не вивчений. Аналіз даних літературних джерел дає підстави дійти висновку, що прогресування генералізованого пародонтиту залежить не тільки від розвитку локального запалення в тканинах пародонту, спричиненого мікрофлорою зубної бляшки, але є реакцією на вплив системних факторів, які призводять до глибоких змін внутрішнього середовища організму і, як наслідок, до структурного ураження. Водночас, отримані авторами результати не дозволяють однозначно оцінити характер цих взаємовідносин і потребують подальших ґрунтовних досліджень. Продовження поглибленого вивчення механізмів патогенезу уможливить розробку оптимального комплексного лікування і ефективну профілактику дистрофічно-запальних захворювань пародонту.

I Список використаної літератури

- Кузенко ЄВ, Романюк АМ. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез. Суми: Сум. держ. ун-т; 2016. 136 с.
- Герелюк ВІ, Довганич ОВ. Вплив стану імунної системи на перебіг генералізованого пародонтиту. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013;Т.13:3(43):22-6.
- Немеш ОМ, Гонта ЗМ, Шилівський ІВ, Скалат АП. Взаємозв'язь захворювань пародонта з соматическою патологією. Стоматологический журнал. 2011;1:18-21.
- Ionel A, Lucaci O, Tabaran F, Berce C, Toader S, Hurubeanu L, et al. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the systemic inflammatory response. *Histol Histopathol.* 2017 Apr;32(4):379-384. doi: 10.14670/HH-11-803. Epub 2016 Jul 21.
- Мащенко ІС, Гударьян АА. Цитокиновий статус больных генерализованным пародонтитом и его связь с состоянием процессов метаболизма костной ткани. *Украинский стоматологический альманах.* 2005;2:5-8.
- Lira-Junior R, Figueredo CM, Bouskela E, Fischer RG. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. *J Periodontol.* 2014 Dec;85(12):1648-57.
- Цимбалістов АВ, Михайлова ВВ, Войтяцкая ІВ. [и др.]. Динамика изменений показателей микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у стоматологических больных в процессе ортопедического лечения. *Пародонтология.* 2012;3:46-48.
- Заболотний ТД, Борисенко АВ, Пупін ТІ. Запальні захворювання пародонта. Львів: ГалДент, 2013. 205 с.
- Шилівський ІВ, Немеш ОМ, Гонта ЗМ. Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта, їх взаємозв'язок із патологією сечовидільної системи (огляд літератури та власні дослідження). *Буковинський медичний вісник.* 2016;1(20):224-227.
- Личковська ОЛ, Мельничук ГМ. Динаміка про-і антиоксидантних показників при застосуванні фотодинамотерапії у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит. *Вісник стоматології.* 2017;1:17-21.
- Мельничук АС, Рожко ММ, Ерстенюк АМ. Показники окисної модифікації білків та антиоксидантного захисту у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит з частковою втратою зубів. *Новини стоматології.* 2012;4:96-8.
- Борисенко АВ. Біохімічне обґрунтування комплексного лікування генералізованого пародонтиту науковцями кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. *Стоматологія: от науки к практике.* 2014;1:12-20.
- Liu Z, Liu Y, Song Y et al. Systemic Oxidative Stress Biomarkers in Chronic Periodontitis: A Meta-Analysis. *Dis. Markers.* 2014;18:10.
- Залізник МС, Сопотницька ВВ, Погорецька ХВ. Інтегральний коефіцієнт процесів антиоксидантного захисту – пероксидного окиснення ліпідів у хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з остеоартрозом. *Клінічна стоматологія.* 2011;4:11-4.
- Шилівський ІВ. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих генералізованим пародонтитом на фоні сечокам'яної хвороби. *Практична медицина.* 2012;Т.18:6:192-198.
- Гриновець ІС, Калинюк ТГ, Бучковська АЮ, Гриновець ВС. Вплив інгібіторів вільнорадикальних процесів на лікування хвороб слизової оболонки порожнини рота та пародонта. *Львівський медичний часопис.* 2012;18(4):61-5.
- Ярова СП, Бессмертный АА. Изучение активности ферментов ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Український стоматологічний альманах.* 2013;6:56-8.
- Мельничук ГМ, Кімак ГБ. Динаміка показників антиоксидантного захисту у ротовій рідині осіб молодого віку, хворих на генералізований пародонтит за різних варіантів перебігу, під впливом комплексної терапії. *Вісник стоматології.* 2018;1:31-46.
- Кімак ГБ, Мельничук ГМ. Зміни показників перекисного окиснення ліпідів і перекисного окиснення білків у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит молодих осіб внаслідок комплексного лікування. *Інновації в стоматології.* 2018;1:17-21.
- Годованець ОІ, Рожко ММ, Ерстенюк АМ. Стан прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту ротової рідини в дітей із клінічними проявами гінгівіту за умов надмірного надходження в організм нітратів. *Буковинський медичний вісник.* 2007;2:31-3.
- Савельєва НМ, Соколова ІІ, Герман СІ, Томіліна ТВ. Імунологічні аспекти генералізованого пародонтиту (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень.* 2018;2:110-115.
- Castillo DM, Sanchez-Beltran MC, Castellanos JE, Sanz I, Mayorda-Fayad I, Sanz M, Lafaurie GI, Castillo DM. Detection of specific periodontal microorganisms from bacteriemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J. Clin. Periodontol.* 2011;38:418-427.
- Мельничук ГМ. Цитокиновий спектр ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит. *Дентальні технології.* 2010;3-4(46-47):18-20.
- Демкович АЕ. Порушення імунологічної реактивності організму в патогенезі запальних захворювань пародонта. *Клінічна стоматологія.* 2015;2:30-37.
- Жирова ВГ. Порушення систем гемостазу, клітинного і гуморального імунітету при запальних і дистрофічно-запальних захворюваннях пародонта у підлітків та їх корекція у комплексному лікуванні [автореферат]. Київ; 2002. 20 с.
- Пиндус ТО. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики ускладнень захворювань пародонта при метаболічному синдромі [автореферат]. Одеса; 2018. 36 с.
- Ярова СП, Бессмертный АА. Изучение активности ферментов ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Український стоматологічний альманах.* 2013;6:56-8.
- Мельничук ГМ. Дослідження впливу комплексного лікування на цитокиновий профіль ротової рідини у разі генералізованого пародонтиту. *Світ біології і медицини.* 2011;1:134-38.
- Sanchez-Hernandez PE, Zamora-Perez AL, Fuentes-Lerma M et al. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis. *Oral Dis.* 2011;17:522-29.
- Luo YX, Gong YM, Yu YC. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms are associated with cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *Archives of Oral Biology.* 2013;58:1199-207.
- Дуденко НВ, редактор. Біологічна хімія: Опорний конспект лекцій по біохімії. Харків. 2011. 112 с.
- Ластухін ЮО, Воронов СА. Органічна хімія. Львів: Центр Європи; 2009. 868 с.
- Мельничук ГМ. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція [автореферат]. Одеса; 2008. 33 с.
- Скрипченко ПМ, Коломієць СВ, Сенчакович ЮВ, Вітко ЮМ. Корекція імунологічного статусу пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта в післяопераційний період. *Український стоматологічний альманах.* 2012;2(2):106.

Стаття надійшла до редакції 11 травня 2021 року