

DOI: 10.34921/amj.2020.2.019  
UDC: 616.314.17-02-092Şerba V.V.<sup>1</sup>, Antonişin İ.V.<sup>1</sup>, Krinitşkaya İ.Ya.<sup>1</sup>, Maruşak M.İ.<sup>1</sup>,  
Kamışnyı A.M.<sup>2</sup>, Korda M.M.<sup>1</sup>XRONİK GENERALİZASIYA ETMİŞ PARODONTİTİN ETİOPATOGENEZİNİN  
MÜASİR ASPEKTLƏRİ<sup>1</sup>Qorbaçevski ad. Ternopol Milli Tibb Universiteti, Ternopol, Ukrayna;  
<sup>2</sup>Zaporıye Dövlət Tibb Universiteti, Zaporıye, Ukrayna

**Xülasə.** Məqalədə xronik generalizasiya etmiş parodontitin etiopatogenezinə dair ədəbiyyat icmalı təqdim edilir. Bu problemə çoxsaylı elmi tədqiqat işləri həsr edilmiş olsa da, parodontun generalizasiya etmiş iltihabının və destruksiyanın inkişafında bəzi mikroorqanizmlər növlərinin rolu tam aydınlaşdırılmayıb. Parodontitin patogenezində lipidlərə və proteinlərə peroksidləşmə yolu ilə oksidləşməsinin, həmçinin antioksidant sisteminin rolu da hələlik tam aydınlaşdırılmayıb. Adı çəkilən xəstəliyin patogenezində iltihab effektorları olan hüceyrələrin funksional və metabolik xüsusiyyətlərinin rolu və proqramlaşdırılmış ölümün xüsusiyyətləri haqqında da kifayət qədər məlumat yoxdur. Azot (II) oksid və hidrogen-sulfid sisteminin disfunksiyasının parodontitin gedişinə təsiri haqqında olan ədəbiyyat məlumatları da ziddiyyətli. Buna görə müəlliflər bu fikərədəirlər ki, xronik generalizasiya etmiş parodontitin etiopatogenezinin tədqiqi hələlik öz aktuallığını itirməmişdir.

**Açar sözlər:** xronik generalizasiya etmiş parodontit, parodontitin etiologiyası və patogenez

**Key words:** chronic generalized periodontitis, etiology and pathogenesis of periodontitis

Şерба В.В.<sup>1</sup>, Антонишин И.В.<sup>1</sup>, Кришская И.Я.<sup>1</sup>, Марушак М.И.<sup>1</sup>,  
Камышный А.М.<sup>2</sup>, Корда М.М.<sup>1</sup>СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗИРОВАННОГО ПАРОДОНТИТА<sup>1</sup>Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина  
<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В статье представлен обзор литературы по изучению этиопатогенеза хронического генерализованного пародонтита. Несмотря на большое количество научных работ по данному вопросу, сегодня недостаточно установлена роль некоторых разновидностей микроорганизмов в развитии генерализованного процесса воспаления и деструкции в пародонте. Недостаточно изучены являются взаимодействия между перекисным окислением липидов и протеинов, а также антиоксидантной системой при пародонтите. Практически отсутствуют данные о вкладе изменения функциональной, метаболической активности и особенностей реализации программируемой гибели клеток-эффекторов воспаления, в частности нейтрофилов крови в патогенезе пародонтита. Противоречива информация о том, как влияет дисфункция системы нитроген (II) оксида и гидроген-сульфида на течение пародонтита. Поэтому дальнейшие исследования, направленные на изучение этиопатогенеза хронического генерализованного пародонтита, являются актуальными и перспективными.

Патогенез хронического генерализованного пародонтита (ХГП) является настолько системным и сложным процессом, что, несмотря на большое количество фундаментальных исследований, остается на

сегодня до конца не изученным. Наиболее приоритетная концепция его патогенеза базируется на роли микробного фактора и воспаления, связанным с ним. Ротовая полость является экологической системой, которую

заселяют более 700 видов микроорганизмов, которые секретируют биологически активные вещества, в частности токсины и ферменты, которые имеют сильные токсические, аллергенные и некротические свойства, что приводит к возникновению воспалительных и деструктивных процесов [1-2].

В зависимости от патогенной значимости пародонтопатогенная микрофлора делится на две группы: микрофлора, которая играет первостепенную роль при воспалительных заболеваниях пародонта, и, как правило, связана с агрессивным характером и неуклонным прогрессированием воспалительно-деструктивного процесса в пародонте и микроорганизмы, которые играют второстепенную роль, характеризуются меньшей вирулентностью, но обладают выраженной способностью образовывать микробные ассоциации с представителями первой группы [3].

Самой высокой патогенностью для тканей пародонта обладают микроорганизмы, входящие в так называемый «красный комплекс» – *Porphomonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* или *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Treponema denticola* [4]. Представители этой группы отличаются выраженной вирулентностью, обусловленной наличием у них механизмов, обеспечивающих адгезию к структурам пародонта, угнетение местных защитных реакций, деструктивное влияние на ткани пародонта. К таким механизмам относятся фимбрии, гингивалин и липополисахарид в *Porphomonas gingivalis*, лейкотоксин в *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, глико- и протеолитические энзимы, а также способность индуцировать апоптоз клеточных структур пародонта в *Tannerella forsythia* [3].

С особенно агрессивным течением пародонтита связывают и так называемый «оранжевый комплекс» бактерий, включающий *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens* и *Parvimonas micra* [5].

Организация патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в биопленки является важным фактором в патогенезе пародонтита. В первую очередь это связано с тем, что в пленочной форме микроорганизмы приобретают признаки усиленной устойчивости к воздействию внешних факторов.

Кроме того, пленкообразующие штаммы имеют повышенный колонизационный потенциал, позволяющий им быстро адаптироваться к практически любому биотопу с выдержкой конкурентного влияния автохтонных микроорганизмов [6].

Достаточно неожиданным стало открытие способности бактерий биопленки к обмену информацией с помощью химического кода. Механизм дистанционного взаимодействия между бактериями получил название Quorum Sensing (QS). QS-системы содержат два обязательных компонента: низкомолекулярный регулятор (аутоиндуктор (АИ)), который легко диффундирует через клеточную мембрану, и рецепторный регуляторный белок, с которым АИ связывается. По мере того как популяция бактерий растет и достигает критического уровня, АИ накапливаются до необходимого порогового значения и взаимодействуют с соответствующими регуляторными белками, что вызывает резкую активацию экспрессии определенных генов бактерий. С помощью АИ осуществляется коммуникация бактерий – передача информации между отдельными клетками бактерий, принадлежащих к одному и тому же или к разным видам, родам и даже семействам; поэтому сигнальные молекулы считаются «словами» в этом своеобразном «языке» бактерий [7].

В последние годы появились работы, подтверждающие участие в развитии хронического генерализованного пародонтита дрожжеподобных грибов, хламидий, вирусов (простого герпеса, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса) и других микроорганизмов [8-9].

Нужно также учитывать наличие межклеточных взаимодействий в микробиоценозе ротовой полости. Такие взаимодействия обычно делятся на те, которые существуют бактериальной колонизации, и те, что препятствуют ей. Примером первого типа является взаимодействие штаммов рода *Streptococcus* с другими парадонтопатогенными штаммами, в частности с *Porphomonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*. Стрептококки активно связываются с клетками эпителия, способствуя адгезии парадонтопатогенной флоры и образованию биопленки [10].

Примером межбактериального взаимодействия, которое препятствует бактериальной колонизации, являются отношения между *Streptococcus* *actinomycetemcomitans* и штаммами рода *Actinomyces*. Разнообразие *Streptococcus actinomycetemcomitans* зависит от наличия доноров электронов водорода, продуцирующих стрептококки и актиномицеты. В то же время, и другие микроорганизмы бляшки (например *Porphyromonas gingivalis*) в отношении стрептококков вследствие потребления ими одних и тех же факторов роста, например витамина К и молочной кислоты. Стрептококки также выделяют гидроген-пероксид, который подавляет размножение *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [10].

Кроме того, следует указать, что между бактериями и собственными клетками соединительной ткани десен на почве их повреждающего действия на тканевые структуры наблюдаются подобные кооперации. Так, протеин, который выделяется *Trichostema denticola*, повышает коллагенолитическую активность гингивальных фибробластов, а вирусные штаммы *Actinomyces viscosus* провоцируют выход лизосомальных протеаз полиморфноядерных лейкоцитов [11].

Выраженность воспалительной реакции в значительной степени определяется возможностями макроорганизма противостоять его микрофлоре, а именно состоянию местных и общих факторов иммунитета, специфической и неспецифической резистентности [12-13]. Пародонт является уникальной средой, в которой микроорганизмы ротовой полости контактируют с иммунной системой организма. В норме Toll-подобные рецепторы (TLRs), находящиеся в мембранах макрофагов, дендритных, эндотелиальных, эпителиальных и других клеток, распознают молекулярные паттерны микробов, патологические белки и липополисахариды, инициируя защитный ответ организма через цитоплазматические медиаторы транскрипционного контроля [14]. TLRs индуцируют продукцию цитокинов, противомикробных пептидов и гемокинов, которые способствуют миграции клеток иммунной системы в очаг инфекционного поражения и участвуют в обеспечении противомикробных эффектов. Недостаточная выработка противомикробных пептидов может быть важным

фактором, определяющим хронические персистирование инфекции на слизистых оболочках [15]. С одной стороны, они являются естественными эндогенными антибиотиками, а с другой – сигнальными молекулами, вовлеченными в процессы активации клеток иммунной системы и репарации ткани. Есть данные, что TLRs являются отправной точкой запуска воспаления при гингивите и пародонтите. Пародонтопатогены способны менять систему TLRs, делая их невосприимчивыми к микробным антигенам [16].

Н.Н.Савельева установила, что у больных ХТП I степени тяжести в сочетании с паразитозами и больше у пациентов с ХТП II степени тяжести в сочетании с паразитозами снижено число моноцитов периферической крови, экспрессирующих TLR-2 и TLR-4, и плотность их экспрессии по сравнению с контролем и больными ХТП I-II степеней тяжести без паразитозов. При этом количество Т-лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих TLR-2 и TLR-1, остается на нормальном уровне [17].

Необходимо учитывать, что, хотя макрофаги пародонта являются резидентами пародонтальной ткани и не способны выходить в циркуляцию, механизм пополнения их пула в ткани отличается, в результате соотношение численности этих клеток может изменяться в широких пределах [18]. Во-первых, сам по себе Th1-ответ стимулирует приток в центр моноцитов в циркуляторного русла, что может на порядок и более увеличивать соотношение численности как макрофагов, так и фибробластов по сравнению с нормой [19]. Ключевая роль в процессе демобилизации моноцитов из кровотока обусловлена тем, что численность фибробластов в тканях пародонта не может быть существенно изменена за счет физиологических функций. Надо учитывать, что остеокласты, ответственные за резорбцию альвеолярной кости, являются производными моноцитов, относящихся к клеткам макрофагального ряда [20].

Согласно современным представлениям, в патогенезе пародонтита важную роль играет патологическая реакция защитной системы организма, опосредованная гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, способствует активации и хронизации воспалительного процесса [21]. Провоспалительные медиаторы участвуют в процессах

воспаления и деструкции тканей пародонта, а также регулируют секреторную функцию и хемотаксис в очаг воспаления фагоцитов [22]. Патогенные микроорганизмы способствуют гиперпродукции клетками неспецифической системы защиты организма провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, IL8, IL18, TNF $\alpha$ ), простагландинов, лейкотриенов и других факторов [23].

Под действием провоспалительных цитокинов происходит инфильтрация тканей пародонта нейтрофилами и макрофагами, запускается процесс секреторной дегрануляции этих клеток с высвобождением матриксных металлопротеиназ (ММР) [24], которые играют особую роль в развитии и поддержании хронического воспаления. ММР – это Zn<sup>2+</sup> и Ca<sup>2+</sup>-зависимые эндопептидазы – энзимы катаболизма большинства протеинов внеклеточного матрикса [25]. ММР-1 (коллагеназа-1) свое название получила из-за способности расщеплять коллаген I типа. Производится в основном фибробластами, но может экспрессироваться макрофагами, кератиноцитами, остеобластами, хондроцитами, эндотелиальными клетками, моноцитами, некоторыми опухолевыми клетками [25].

Металлопротеиназы-8 и -9 (ММР-8 и ММР-9) участвуют в финальной стадии разрушения коллагена и ремоделировании тканей пародонта [26]. ММР-8 (коллагеназа-2) секретируется нейтрофилами и их предшественниками. Кроме нейтрофилов, есть и другие источники ММР-8: дифференцированные гранулоциты, эпителиоциты, фибробласты десен, моноциты, макрофаги, плазмоциты [25]. Пациенты с тяжелой формой пародонтита имеют высокий уровень ММР-8 в десневой жидкости (65 нг/мл) в отличие от здоровых лиц (7 нг/мл) [27]. Вместе с тем повышенное содержание ММР-8 в слюне было отмечено у пациентов с нелеченым пародонтитом хронического и агрессивного типов [28]. ММР-9 (коллагеназа-4) была обнаружена в нейтрофилах, хондроцитах, макрофагах, фибробластах, одонтобластах [25]. Рядом авторов [29-30] установлено, что провоспалительные цитокины, такие, как IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , стимулируют избыточную продукцию ММР-9, способствует усилению проницаемости, нарушению структуры зуба

и возникновению кариеса. Основываясь на экспериментальных данных [28], было предложено считать ММР-9 маркером клинической тяжести пародонтита.

С помощью иммуноферментного анализа и ПИР-методики удалось обнаружить увеличение уровней MMP-8 и MMP-9 в тканях пародонта [31]. Предполагается, что лимфоциты генерируют провоспалительные лимфокины в ответ на внедрение микробов, что способствует деструкции соединительной ткани пародонта [32]. Ферменты бактериальных клеток, расщепляющие белок, также играют существенную роль в деструктивных процессах, поскольку непосредственно разрушают коллаген [22].

Исследователи показали, что при воспалении в пародонте существует корреляция продукции MMP-8 и MMP-9 с увеличением концентрации факторов, характерных для острого ответа лимфокинов, к которым относятся интерлейкины: IL1 $\beta$ , IL12, IL18, а также фактор некроза опухоли- $\alpha$ , RANKL и остеопротегерин [33].

Работа Л.Г.Полушной и соавт. Базирована на исследовании 101 лица, которые на основании ретроспективного анализа были разделены на две группы: основная группа – 69 больных пародонтитом средней и тяжелой степеней, контрольная группа – 32 практически здоровых добровольцев. В контрольной группе уровни цитокинов отвечали значениям нормы. У больных пародонтитом содержание IL2, IL4 повышалось. Это дает основание предположить, что цитокиновый баланс при пародонтите характеризуется преобладанием Th2 продуцируемых факторов, то есть активацией «противовоспалительных» иммуноопосредственных механизмов [34].

Гены цитокинов обладают высокой степенью полиморфизма. В работе А.А.Зорина определена взаимосвязь аллелей генов некоторых цитокинов со скоростью прогрессии и тяжестью пародонтита [35]. Ген IL1 стал одним из первых генов, для которого установлена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов с воспалительными заболеваниями пародонта [36]. В исследовании K.S.Kottnan и F.S. di Giovine были оценены два из полиморфизмов кластера IL1, общее носительство которых было связано со зна-

чительным увеличением риска развития тяжелого генерализованного пародонтита [37]. Генетическая связь с пародонтитом была установлена в группе больных, из которой были исключены куряльщики. Полиморфизм кластера IL1 представлен как самостоятельный модифицирующий фактор, так как IL1 активирует деградацию внеклеточного матрикса кости и периодонтальных тканей, кроме того способствует повышению уровня PGE2 и потенцирует образование TNF $\alpha$ . В данном исследовании наличие полиморфных аллелей коррелировало с 2- и 4-кратным увеличением продукции IL1 $\beta$ .

Исследованы и другие гены, такие, как ген IL8, фактора некроза опухолей TNF $\alpha$ , аллельное состояние которых может влиять на вероятность развития пародонтита, а также на скорость прогрессии и тяжесть заболевания [38]. В работе иранских ученых [39] на выборке из 40 человек, которые не имели заболеваний пародонта, и 227 больных хроническим пародонтитом (некурящие) исследовано влияние SNP 251 A/T в гене IL8 на такие клинические параметры, как глубину пародонтального кармана, степень зубодесневое прикреплении и потерю кости. По результатам исследования ни для одного из параметров не было найдено достоверной корреляции. L.S.Finoti и соавторы с помощью методики ПЦР в реальном времени оценили обсемененности тканевой пародонта тремя пародонтопатогенами: *P. gingivalis*, *T. forsythia* и *T. Denticola* [40]. Все обследованные были с разными позициями ATC/TTC и AGT/TTC в гене IL8. Негативное влияние генотипа AGT/TTC было определено только при изучении образцов с воспаленных участков пародонта. Эти участки содержали большее количество перечисленных микроорганизмов с «красного комплекса».

M. de Freitas et al. не выявили достоверной разницы в распределении аллелей гена TNF $\alpha$  (-308) при скрининге здоровых и больных с агрессивными формами пародонтита в Бразилии [41]. Однако в других публикациях приводятся данные о выявленной взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта с полиморфизмом гена TNF $\alpha$ . Так, в ряде работ обнаружена более высокая частота гомозиготных генотипов в промоторной зоне

гена TNF $\alpha$  (-308 G/A) у больных хроническим пародонтитом относительно здоровых лиц, может служить доказательством к воспалительным заболеваниям пародонта [42]. Однонуклеотидный полиморфизм гена TNF $\alpha$  в локусе -308 связывают еще и с развитием агрессивного пародонтита [43].

Важной генетической детерминантой, ответственной за повышенный риск возникновения ХПТ, считается полиморфизм гена MMP-9 в промоторной области, обуславливающий аномальную гиперпродукцию MMP-9, что вызывает ускоренную деградацию коллагена пародонтальной связки [44]. В.В.Волкова и соавт. исследовали влияние молекулярно-генетических факторов на регенерацию после операции по ликвидации рецессии десен разных классов по Миллеру. У пациентов с I-II классами рецессии по Миллеру на регенерацию влияло носительство минорной аллели (-1562) T гена MMP-9, связано с увеличением экспрессии гена MMP-9, что сопровождалось увеличением высоты рецессии десен через 1 месяц после операции. У пациентов с рецессией III класса по Миллеру на регенерацию влияло носительство минорной аллели (-511) T гена IL1 $\beta$ , что связано с увеличением экспрессии гена IL1 $\beta$ , и сопровождалось увеличением высоты рецессии десны через 3 месяца после операции [45].

Кроме полиморфизма генов цитокинов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением установлена роль полиморфизмов гена рецептора кальцитонина (CALCR) и  $\alpha_1$ -цепи коллагена I типа (COL1A1) [46].

В последние годы наряду с известными концепциями патогенеза воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта значительное внимание уделяется активации свободнорадикального окисления (СРО) [47]. При чрезмерной интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) ткани пародонта теряют способность поддерживать гомеостаз на физиологическом уровне, усиливается патологическое воздействие модифицированных форм кислорода, что сопровождается увеличением воспалительно-деструктивного поражения тканей [48].

Неконтролируемые реакции ПОЛ вызывают не только нарушение обменных процессов, но и структурные изменения в тканях и подавляют защитные механизмы организма [49-50]. Это в свою очередь, способствует активации микроорганизмов, которые колонизируют десны и пародонтальные карманы [47]. По данным О.В.Гуленко и соавт., в результате перекисного окисления наблюдается гибель клеток промежуточного эпителия и прилегающей соединительной ткани, разрушение связочного аппарата зубов и их патологическая подвижность, нарушение процессов регенерации, формирование пародонтальных карманов и разрушение костной ткани [51].

Оксидативный стресс и воспаление тесно взаимосвязаны, поскольку оксидативный стресс может вызвать воспаление, которое, в свою очередь, может вызвать оксидативный стресс [52]. Воспалительные состояния вследствие выделений провоспалительных цитокинов повышают экспрессию индуцибельной синтазы азота (и) оксида (iNOS) в макрофагах и гладкомышечных клетках. Сначала iNOS используется для компенсации пониженной активности eNOS за счет оксидативного стресса, однако в то же время, провоспалительные цитокины, главным образом, TNF $\alpha$ , активизируют НАДФН-оксидазу полиморфноядерных лейкоцитов, которая, в свою очередь, генерирует супероксид анион радикал.

Избыточное количество азота (и) оксида, генерируемый iNOS, будет взаимодействовать с супероксиданионрадикалом с образованием пероксинитрата (ONOO $\cdot$ ), который при высоких концентрациях подвергается гомолитическому или гетеролитическому распаду, сопровождается генерацией каскада высокоокислительных окислительных средников. Эти реактивные соединения могут окислять липиды, повреждать клеточные мембраны, окислять тиоловые группы протеинов, что приводит к разрушению клеток и протеинов и манифестации воспалительного процесса [53-54].

По данным М.М.Корды и А.С.Беденко при воспалительном поражении пародонта имеет место гиперэкспрессия iNOS, что приводит к продуцированию избыточного количества NO, который может играть роль

важного эффектора в механизмах развития воспаления, генерируемого бактериальным эндотоксином [55].

Однако необходимо указать, что NO также может выполнять полезную функцию при пародонтите как неспецифический фактор защиты от бактерий. Генерация макрофагами NO при воспалении пародонта стимулирует вместе с другими радикалами реакции фагоцитоза. В то же время, дефицит NO способствует размножению возбудителей в тканях пародонта, что приводит к хронизации патологического процесса [56].

В ряде исследований было установлено статистически вероятную корреляционную связь между содержанием продуктов свободнорадикального окисления в десневой жидкости и глубиной пародонтальных карманов. При пародонтите снижается активность ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, цитохромксидазы, в то время как повышается уровень сульфидрильных групп, что указывает на распад протеинов. Содержание активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в десневой жидкости, которое является основным продуктом перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, увеличивается при нарастании тяжести заболевания, что также указывает на активацию процессов СРО при пародонтите [57].

Есть данные о связи между H $_2$ S и патологией ротовой полости, в частности водород сульфид является основной причиной галитоза (плохого запаха изо рта). Высокие концентрации H $_2$ S были обнаружены в пародонтальных карманах лиц с пародонтитом и при этом положительно коррелировали с индексом кровоточивости десен, глубиной пародонтальных карманов и рентгенографическими данным потери костной ткани [58]. Другие исследователи установили, что H $_2$ S может увеличивать проницаемость эпителия десен и индуцировать апоптоз клеток в пародонте, включая эпителиальные клетки десен, фибробласты их, клетки пародонтальной связки и остеоциты [59]. В то же время, есть данные, что эндогенный H $_2$ S, напротив, обладает пародонтопротекторным действием [60].

Таким образом, несмотря на то, что изучению этиопатогенеза пародонтита посвя-

щено большое количество научных работ сегодня недостаточно установлена роль некоторых разновидностей микроорганизмов в развитии генерализованного процесса воспаления и деструкции в пародонте. Недостаточно изучены являются взаимодействия между перекисным окислением липидов и протенинов и антиоксидантной системой при пародонте. Практически отсутствуют данные о вкладе изменения функциональной, метаболической активнос-

ти и особенностей реализации программируемой гибели клеток-эффекторов воспаления, в частности нейтрофилов крови в патогенезе пародонтита. Противоречива информация о том, как влияет дисфункция системы азот (II) оксида и гидроген-сульфида на течение пародонтита. Поэтому дальнейшие исследования, направленные на изучение этиопатогенеза генерализованного пародонтита, являются актуальными и перспективными.

## REFERENCES

1. Saveleva N. M., Sokolova I. I., German S. I., Tomilina T. V. Dejaki aspekti etiologii zahvorjuvan' parodontu (oglyad literatury) [Some aspects of the etiology of periodontal disease (literature review)]. *Ukrains'kij stomatologichnij al'manah* [Ukrainian Dental Almanac], 2018, no. 2, pp. 54-59.
2. Maruschak M., Krynska I., Klisch L., Gabor G., Antonyshyn J. The Relationship between Experimental Alimentary Obesity and Hard Tooth Tissues Mineralization. *Jordan Medical Journal*, 2017, vol. 51 (1), pp. 25-33.
3. Bayakhmetova A. A., Ekhesheva A. A. Issledovanie parodontopatogennoy mikroflory parodontal'nykh karmanov pri parodontite molekulyarno-geneticheskim metodom [Investigation of periodontopathogenic microflora of periodontal pockets in periodontitis by molecular genetic method]. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire* [Current Scientific Research in the Modern World], 2017, vol. 5-3, no. 25, pp. 15-20.
4. Sloucm C., Kramer C., Genco C. A. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, 2016, vol. 280, pp. 114-128.
5. Mochalov Yu. O., Tukalo I. V. Teoretichne obrunuvannya zastovuyannya kompleksu fotodinamichnoi terapii ta ozonoterapii pri zapal'nikh zahvorjuvannyakh parodontu (oglyad literatury) [Theoretical substantiation of the application of a complex of photodynamic therapy and ozone therapy in inflammatory periodontal diseases (literature review)]. *Molodiy vcheniy* [Young Scientist], 2016, no. 5 (32), pp. 297-301.
6. Shevchenko T. M., Govorukha O. Yu., Voronkova Yu. S., Voronkova O. S. Adgezivni vlastivosti plivkovtvmirnih sthamiy stafillokokiv, vidienikh iz riznikh vidvidij shlunkovo-kishkovogo traktu lyudini [Adhesive properties of film-forming strains of staphylococci isolated from different parts of the human gastrointestinal tract]. *Regul Mech Biosyst* [Regul Mech Biosyst], 2017, no. 84, pp. 527-531.
7. Vorobey C. S., Voronkova O. S., Vinnikov A. I. Bakterial'ni bioplivki. Quorum sensing – «vidchuttya kvorumu» u bakteriy v bioplivkakh. *Visnik Dnipropetrovskogo universitetu* [Bacterial biofilms. Quorum sensing - "quorum feeling" in bacteria in biofilms. Bulletin of Dnipropetrovsk University] // *Biologiya. Ekologiya*. [Biology. Ecology. J], 2012, vol. 20, is. 1, pp. 13-22.
8. Dygov E. A. Rol' mikrobnoy flory v patogeneze zabolevaniy parodontia pri protezirovani defektov zubnykh ryadov nes'emnyimi ortopedicheskimi konstruksiyami [The role of microbial flora in the pathogenesis of periodontal diseases in prosthetics of dentition defects with fixed orthopedic structures]. *Nauchnyy al'manakh* [Scientific Almanac], 2016, no. 2-3 (16), pp. 71-75.
9. Shchetinin E. V., Sirak S. V., Ignatiadi O. N., Sirak A. G., Demurova M. K., Dygov E. A. Eksperimental'no-laboratornoe obosnovanie vybora antibakterial'nykh sredstv dlya lecheniya periodontita [Experimental-laboratory substantiation of the choice of antibacterial agents for the treatment of periodontitis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [medical Bulletin of the North Caucasus], 2014, vol. 9, no. 4 (36), pp. 349-351.
10. Kotel'ban A. V. Kliniko-immunologichna kharakteristika khronichnogo kataral'nogo gingivitu v ditey, khvorikh na tsukrovuyu diabet, ta shlyakhi yogo korektsii. Avtoreferat disertatsii na zdobutnya naukovogo stupenya kandidata medichnikh nauk [Clinical and immunological characteristics of chronic catarrhal gingivitis in children with diabetes mellitus and ways of its correction. Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences] // *Ivano-Frankivsk*, 2018, 23 p.
11. Tanabe S., Bodet C., Grenier D. Treponema denticola lipooligosaccharide activates gingival fibroblasts and upregulates inflammatory mediator production. *J Cell Physiol*, 2008, vol. 216, no. 3, pp. 727-731.
12. Silva N., Abusleme L., Bravo D., Dutzan N., Garcia-Sesnich J., Vernal R., Hernandez M., Gamonal J. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*, 2015, vol. 23 (3), pp. 329-355.
13. Bilyi A.K., Antypenko L.M., Ivchuk V.V., Kamynshyn O.M., Polishchuk N.M., Kovalenko S. 12-heteroaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-5(6 H)-thiones and their S-substituted derivatives: Synthesis, spectroscopic data, and biological activity. *ChemPlusChem*, 2015, vol. 80 (6), pp. 980-989.
14. Putilin D. A., Kamynshyn A. M. Changes of glut1, mTOR and AMPK1 $\alpha$  GENE expression in pancreatic lymph node lymphocytes of rats with experimental diabetes mellitus. *Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18(4), pp. 339-346.

15. Topol I., Kamynshyn A. Study of expression of TLR2, TLR4 and transkription factor NF- $\kappa$ B structures of galt of rats in the conditions of the chronic social stress and modulation of structure of intestinal microflora. *Georgian medical news*, 2013, vol. 225, pp. 115-122.
16. Dmitrieva L. A., Gurevich K. G., Teblova L. M., Grigoryan S. S. Toll-like retporyty i ikh rol' v razvitiy parodontita [Toll-like receptors and their role in the development of periodontitis]. *Stomatologiya dlya vsekh* [Dentistry for all], 2012, no. 3, pp. 8-10.
17. Saveleva N. N. Kharakter izmeneniy v populyatsionnom i subpopulyatsionnom sostave limfotsitov perifericheskoy krovi i ekspresii Toll-retporytov na kletkakh u bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontiom 1-ii stepeni tyazhesti v sochetanii s parazitarnymi invazyami [The nature of changes in the population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes and the expression of Toll receptors on cells in patients with chronic generalized periodontitis 1-ii severity in combination with parasitic invasions]. *Vestnik VGMU* [Bulletin of VSMU], 2016, vol. 15, no. 1, pp. 93-98.
18. Goncalves P. F., Huang H., McAninley S. Periodontal treatment reduces matrix metalloproteinase levels in localized aggressive periodontitis. *J. Periodontol*, 2013, vol. 84, no. 12, pp. 1801-1808.
19. Carlin L. M., Stamatides E. G., Auffray C. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal. *Cell*, 2013, vol. 53, no. 2, pp. 362-375.
20. Fennema E. M., Tchang L. A. H., Yuan H. Ectopic bone formation by aggregated mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue: A comparative study. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, vol. 12 (1), pp. e150-e158.
21. Godovana O. I. Suchasni osnovi etiologii ta patogenezu generalizovanih distrofichno-zapal'nikh zahvorjuvan' parodontu z suputnoyu sistemnoyu osteopeniyu [Modern bases of etiology and pathogenesis of generalized dystrophic-inflammatory periodontal diseases with concomitant systemic osteopenia]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny* [Bulletin of problems biology and medicine], 2017, vol. 3, no. 1 (137), pp. 35-41.
22. Khalaf H., Lönn J., Bengtsson T. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- $\beta$ 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*, 2014, vol. 67 (1), pp. 29-35.
23. Nagahama Y., Obama T., Usui M. Oxidized low-density lipoprotein-induced periodontal inflammation is associated with the up-regulation of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin synthase 1 in human gingival epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, vol. 413 (4), pp. 566-571.
24. Zhang Y., Li X. Lipopolysaccharide-regulated production of bone sialoprotein and interleukin-8 in human periodontal ligament fibroblasts: the role of toll-like receptors 2 and 4 and the MAPK pathway. *J Periodontol Res*, 2015, vol. 50 (2), pp. 141-151.
25. Zhigulina V. V., Rumyantsev V. A. Matriksnyye metalloproteinazy pri parodontite [Matrix metalloproteinases during periodontium]. *Vestnik TvGU. Seriya "Khimiya"* [Bulletin of TvSU. Series "Chemistry"], 2016, no. 3, pp. 134-144.
26. Saglam M., Kantarci A., Dundar N., Hakki S. S. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*, 2014, vol. 29 (1), pp. 37-46.
27. Kushlinskiy N. Ye., Solovykh Ye. A., Karaoglanova T. B., Bayar U., Gershteyn Ye. S., Troshin A. A., Kostyleva O. I. Soderzhaniye matriksnykh metalloproteinaz 8-go i 9-go tipa v rotovoy zhidkosti bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontiom [Content of matrix metalloproteinases of the 8th and 9th th type in the oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis]. *Byull Eksp Biol i Med* [Bull Exp Biol and Medicine], 2011, vol. 152, no. 8, pp. 201-206.
28. Kushlinskiy N. Ye., Solovykh Ye. A., Karaoglanova T. B., Bayar U., Gershteyn Ye. S., Troshin A. A., Maksimovskaya L. N., Yanushevich O. O. Matriksnyye metalloproteinazy i vospalitel'nyye itosikiy v rotovoy zhidkosti bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontiom s razlichnyimi konstruksionnyimi materialami [Matrix metalloproteinases and inflammatory cytokines in the oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis with various structural materials]. *Byull Eksp Biol i Med* [Bull Exp Biol and Medicine], 2012, vol. 153, no. 1, pp. 82-87.
29. Šurlin P., Oprea B., Solomon S. M., Popa S. G., Moja M., Mateescu G.O. Matrix metalloproteinase -7, -8, -9 and -13 in gingival tissue of patients with type 1 diabetes and periodontitis. *Rom J Morphol Embryol*, 2014, vol. 55, no. 3, pp. 1137-1141.
30. Leone A., Uzzo M. L., Rappa F. Rappa - Immunohistochemical expression of apoptotic factors, cytokaterans, and metalloproteinase-9 in periapical and epithelialized gingival lesions. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, vol. 50, no. 4, pp. 497-503.
31. Ivanysushko T. P., Tumbinskaya L. V., Donnikov A. Ye. Issledovaniye uslovno-patogennykh mikroorganizmov metodom PTRS v real'nom vremeni u bol'nykh parodontiom [Real-time PCR study of opportunistic microorganisms by periodontitis patients]. *Stomatologiya* [Dentistry], 2011, no. 5, pp. 22-26.
32. Grigorovich E. SH., Cherkashin D. S. Mekhanizmy immunnyy regulyatsii persistentsii vospalitel'nogo infiltrata v tkanyakh desny bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontiom [The mechanisms of the immune regulation of the persistence of inflammatory infiltrate in the gum tissue of patients with chronic generalized periodontitis]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far Eastern Medical Journal], 2010, no. 1, pp. 86-89.
33. Livingstone D., Murthy V., Reddy V. K., Pillai A. Prosthodontic Rehabilitation of a patient with aggressive periodontitis. *BMJ Case Rep*, 2015, vol. 5, pp. 2015.