

УДК 616.311.2-002-022.7:001.891.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-11>О. О. Помпій <https://orcid.org/0000-0001-7993-8744>Е. С. Помпій <https://orcid.org/0000-0002-9388-3599>

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ Й ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет», Рівне, Україна

УДК 616.311.2-002-022.7:001.891.3

О. О. Помпій, Е. С. Помпій

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ Й ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет», Рівне, Україна

В оглядовій статті наведені актуальні погляди на етіологічні та патогенетичні фактори розвитку й особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту. Представлені результати сучасних мікробіологічних, імунологічних і біохімічних досліджень складу назубних біоплівки, ротової рідини та сироватки крові пацієнтів з ураженнями тканин пародонта порівняно з відповідними показниками осіб зі здоровим пародонтом. Описані експериментальні роботи науковців щодо особливостей перебігу пародонтиту у тварин залежно від штамів мікроорганізмів, що індукували захворювання, та змін в імунологічних і біохімічних показниках сироватки крові. Висвітлені нові біомаркери, які можна використовувати для діагностики захворювання на ранніх стадіях. У роботі зазначені перспективні методи подальшого вивчення патогенетичних особливостей пародонтиту й напрями удосконалення протоколів лікування та профілактики.

Ключові слова: генералізований пародонтит, етіологічні фактори, клінічний перебіг, біоплівка, мікробіом.

UDC 616.311.2-002-022.7:001.891.3

О. О. Pompii, E. S. Pompii

MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF GENERALIZED PERIODONTITIS

State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine

Introduction. Generalized periodontitis is considered one of the most common dental diseases with numerous etiological factors, modifying factors, and pathogenetic characteristics of its course.

The aim of the study is to investigate the etiological and pathogenetic factors of generalized periodontitis and their influence on the clinical course of the disease through the analysis of modern scientific literature.

Materials and methods. For the purpose of the study, a literature search was conducted using open-access scientometric databases, including PubMed, Google Scholar, and ResearchGate. For the analysis, scientific publications were selected that presented the results of original laboratory and clinical studies of various aspects of the course of generalized periodontitis depending on the presumed etiological factor and taking into account specific pathogenetic components, as well as systematic reviews and meta-analyses of literature sources.

Research results. Generalized periodontitis in otherwise healthy patients is considered a polyetiological disease with various pathogenetic reactions. The main etiological factors of this disease are considered to be dysbiosis of dental biofilms, which triggers the immune and inflammatory responses of the body. Oxidative stress, which leads to rapid bone resorption, plays an equally important role in the pathogenesis of periodontitis. The implementation of advanced diagnostic methods for periodontal lesions and consideration of their results during patient rehabilitation will help break the pathogenetic chains of periodontitis development and improve the effectiveness of diagnosis and treatment of this dental pathology.

Keywords: generalized periodontitis, etiological factors, clinical course, biofilms, microbiome.

Вступ. Одним із поширених патологічних станів у ротовій порожнині людини називають генералізований пародонтит (ГП) – дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта, що призводить до прогресуючої втрати епітеліального прикріплення ясен, утворення пародонтальних кишень, резорбції кістки альвеоляр-

них відростків щелеп, рухливості та подальшої втрати зубів. Незворотність зазначених симптомів, наявність великої кількості випадків безуспішного лікування, висока вартість і тривалість реабілітації хворих на ГП, значна поширеність цього стану пояснюють підвищений інтерес науковців до вивчення етіологічних і патогенетичних механізмів розвитку цього захворювання.

Поширеність захворювань пародонта в дорослих жителів різних регіонів України коливається від 85 до 98 %, водночас, за підсумками роботи експертів ВООЗ, 2019 року у світі аналогічний показник був у межах

© О. О. Помпій, Е. С. Помпій, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



від 90 до 98 % [1, 2]. Високу поширеність ГП вважають наслідком багатофакторності цього захворювання. Основними чинниками розвитку ГП традиційно називають генетичну схильність, незадовільну гігієну ротової порожнини, порушення загальносоматичного стану здоров'я пацієнтів, наявні системні захворювання, шкідливі звички, травматичну оклюзію, нераціональне стоматологічне лікування тощо. Значна кількість подібних факторів призводить до суттєвих утруднень під час діагностування таких пацієнтів і призначення етіотропного лікування [3, 4].

Привертає увагу велика різноманітність клінічних проявів ГП, зокрема швидкість прогресування, поширеність ураження тканин пародонта та схильність до загострень. Зазначені відмінності в перебігу захворювання та зниження ефективності класичних методів реабілітації пацієнтів із ГП можна обґрунтувати участю нових, малодосліджених чинників у розвитку цього захворювання, зокрема більш патогенних штамів мікроорганізмів, резистентних до звичних антибактеріальних препаратів, викривлення імунних реакцій організму пацієнтів, виникнення певних загальносоматичних захворювань, що обтяжують перебіг ГП.

Визначення ключових етіологічних факторів і патогенетичних компонентів ГП дасть можливість запропонувати актуальні напрями майбутніх лабораторних і клінічних досліджень, запровадити новітні методи діагностики та прогнозування, удосконалити наявні протоколи комплексного лікування пацієнтів, розробити індивідуальні та групові заходи профілактики.

Мета дослідження. Шляхом аналізу сучасної наукової літератури дослідити етіологічні й патогенетичні фактори розвитку генералізованого пародонтиту та їхній вплив на клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи. З метою дослідження здійснили пошук наукової інформації у відкритих наукометричних базах даних, зокрема PubMed, GoogleScholar та ResearchGate. Для пошуку використовували такі ключові слова в різних комбінаціях: «генералізований пародонтит», «етіологічні фактори», «мікробіом», «біоплівка», «імунні реакції», «біомаркери пародонтиту», «оксидативний стрес», «клінічні особливості». Загалом було відібрано 50 опублікованих у період з 1 січня 2020 року до 1 липня 2024 року статей, що містили результати оригінальних лабораторних і клінічних досліджень різних аспектів перебігу ГП залежно від передбачуваного етіологічного чинника та з урахуванням певних патогенетичних компонентів, систематичні огляди й метааналізи літературних джерел.

Результати дослідження та їх обговорення. Тривалий час тригерним фактором для виникнення ГП називали появу в складі назубних бляшок певних типів пародонтопатогенних мікроорганізмів, а саме: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* та *Treponema denticola* [5]. На сьогодні основним чинником розвитку ГП в практично здорових пацієнтів вважають виникнення дисбіозу мікрофлори ротової порожнини, що призводить до розвитку імунних і запальних реакцій організму з подальшим руйнуванням тканин пародонта [3, 6, 7]. Водночас такі чинники, як генетична схильність, паління, травматична оклюзія,

особливості харчування та стрес, вважають модифікаційними факторами, що опосередковано впливають на перебіг ГП [6, 8]. Отже, деструкція тканин пародонта не виникає як результат патогенної дії конкретних штамів мікроорганізмів, а розвивається внаслідок синергічної дії мікробних асоціацій, що утворюються завдяки імбалансу в складі назубних біоплівок. Конкретні особливості змін у мікробіологічному спектрі біоплівок, що здатні запускати дистрофічно-запальний процес у пародонті, залишаються доволі суперечливими [1, 5, 9].

Оральні біоплівки на поверхнях зубів містять значну кількість штамів мікроорганізмів, зафіксованих у неорганічній або органічній матриці [6]. З використанням сучасних методів вивчення складу мікробіомів, зокрема 16S рРНК-секвенування, науковцями зареєстровано від 573 до 2192 оперативних таксономічних одиниць (ОТО) бактерій у назубних біоплівках і слині пацієнтів різного віку, статі й етнічної приналежності [10, 11, 12].

У клінічному дослідженні проаналізували структуру мікробіому ротової порожнини в осіб зі здоровим пародонтом і хворих на ГП. Відповідно до отриманих результатів було встановлено, що 1846 ОТО мікроорганізмів збігалися в пацієнтів обох груп, водночас 290 ОТО та 346 ОТО бактерій були унікальними для пацієнтів із ГП та здорових осіб відповідно. У тій групі, де було діагностовано ураження пародонта, основними типами бактеріальної мікрофлори визначили *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* та *Fusobacteria*, водночас серед родового складу мікроорганізмів переважали *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Coprobacter*, *Parabacteroides*, *Tannerella* та *Treponema* [11]. Проте відомі результати систематичного огляду клінічних досліджень мікробіому, які демонструють значно меншу різноманітність видового складу мікрофлори в порожнині рота; зокрема, автори дійшли висновку, що тільки 700 видів бактерій можливо зафіксувати в ротовій рідині та лише 200 штамів збігаються у пацієнтів зі здоровими тканинами пародонту та хворих на ГП [12].

В іншому дослідженні визначили 573 види мікроорганізмів у слині пацієнтів середнього віку та з'ясували, що переважання в мікробіомі штамів *Streptococcus oralis* і *Streptococcus sanguinis* асоційовано зі здоровими тканинами пародонта, водночас збільшення в структурі мікрофлори частки бактерій *T. forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Filifactor alocis* та *Dialister invisus* корелює з пародонтологічними захворюваннями [10, 13].

Спостерігаючи за видовим складом мікробіому в процесі розвитку ГП, було встановлено, що в осіб зі здоровим пародонтом у масі мікробіому фіксували переважно грампозитивні бактерії з незначною кількістю грамнегативних, зокрема *F. nucleatum*, *Veillonella spp.* та *Capnocytophaga spp.*, однак з появою клінічних ознак гінгівіту частка грамнегативних штамів, а саме *F. nucleatum*, *Selenomonas spp.* та *Prevotella spp.*, збільшувалась. Для мікрофлори ясенної рідини пацієнтів, у яких уже виникли пародонтальні кишечі та інші клінічні ознаки ГП, характерне виявлення мікроорга-

нізмів типу *Spirochaetes* та підвищення кількості бактерій червоного комплексу: *T. denticola*, *P. Gingivalis*, *T. Forsythia* [8].

Активність *F. nucleatum* і *P. gingivalis* вважають предикторами виникнення, стадії перебігу й ефективності лікування ГП [14, 15, 16]. Штам *F. nucleatum* відповідальний за створення зв'язків між бактеріями роду *Streptococcus*, які перші колонізують матрикс назубної біоплівки, та анаеробними мікроорганізмами, що приєднуються згодом, зокрема *P. gingivalis* [17, 18, 19].

Ліпополісахарид (ЛПС), що синтезує *P. gingivalis*, підвищує рівень фактору некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), інтерлейкіну-11 (IL-11), інтерлейкіну-17 (IL-17) та інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) у кривікулярній рідині [4, 17, 18]. У дослідженні продемонстрували успішне закриття пародонтальних кишень у тих пацієнтів, у яких концентрація *P. gingivalis* у ясенній рідині була нижче за 3630 копій/мл, а *F. nucleatum* – 48 053 копій/мл [20]. Додатково описаний вплив *P. gingivalis* на мітохондрії клітин пародонта, а саме ініціацію мітохондріальної дисфункції шляхом ураження метаболізму мітохондрій із подальшим вивільненням кисневих радикалів та апоптозом клітин. Крім того, патогенний мікроорганізм активує фібробласти, які сприяють міграції лейкоцитів, секретують білкові гідролізуючі ферменти та запускають диференціювання остеокластів після взаємодії з лігандом рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), що забезпечує руйнування кісткового й колагенового матриксу [18].

Концентрація в біоплівках *T. forsythia* й *T. denticola* натомість впливає на інтенсивність прогресування ГП та ступінь втрати епітеліального прикріплення [14, 21]. Глікозильований антиген клітинної поверхні *T. forsythia* запускає продукцію цитокінів у макрофагах і дендритних клітинах через CD14- і TLR2-залежні механізми, до того ж зазначений патоген виробляє ЛПС, який індукує запальну відповідь у макрофагах. Ці реакції були посилені в експерименті за додаткової стимуляції макрофагів ЛПС *P. gingivalis* або *T. denticola*, що призвело до значного підвищення рівнів IL-1 β і TNF- α [22].

У недавньому клінічному дослідженні 136 пацієнтам із ГП віком від 20 років провели аналіз складу біоплівок методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та встановили значну чисельність бактерій роду *Capnocytophaga*, зокрема *C. ochracea* та *C. sputigena* в 67,6 і 83,1 % пацієнтів відповідно. Відносний показник наявних назубних бляшок був достовірно ($p < 0,05$) вищим в осіб – носіїв *C. ochracea* та становив у середньому $21,0 \pm 4,3$ %, а в пацієнтів, які не мали цього штаму в біоплівках, – $14,0 \pm 3,2$ %. Хворі з позитивним результатом щодо *C. sputigena* аналогічно демонстрували достовірно ($p < 0,05$) вище середнє значення наявних бляшок – $21,2 \pm 3,7$ %, на відміну від негативних осіб щодо цієї бактерії – $15,2 \pm 3,2$ %. Ці мікроорганізми вважають належними до зеленого комплексу, адже вони беруть участь у ранній колонізації назубних біоплівок, що пояснює збільшену кількість назубних бляшок у пацієнтів із ГП [21].

Нерідко в осіб із ГП у складі біоплівок виявляють *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – мікроорга-

нізм зеленого комплексу пародонтопатогенної мікрофлори, здатний продукувати лейкотоксин, що спричиняє деструкцію нейтрофілів. Зазначений штам гальмує синтез імуноглобулінів (Ig) і продукує фермент каталазу, що допомагає уникнути токсичного впливу перекису водню та стимулює розвиток інших анаеробів [19]. Крім того, *A. actinomycetemcomitans* може експресувати циклічний дистенційний токсин (CDT), що пошкоджує ДНК клітин місцевого імунітету, зупиняє клітинний цикл і спричиняє апоптотичну загибель клітин [23]. Створення асоціацій *A. actinomycetemcomitans* із *S. gordonii* значно підвищує патогенність біоплівки щодо кісткової тканини щелеп, що продемонстрували в експериментальному дослідженні перебігу ГП в мишей. У групі тварин, яких інфікували комплексом *A. actinomycetemcomitans* із *S. gordonii*, середнє значення втрати об'єму кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп через 30 днів дорівнювало $30,4 \pm 5,0$ % та достовірно ($p < 0,05$) перевищувало аналогічний показник у мишей із ГП, індукованим суто *A. actinomycetemcomitans* – $15,7 \pm 7,5$ % [24].

В іншій роботі науковці за допомогою спектрофотометра підраховали чисельність колонієутворювальних одиниць (КУО) визнаних пародонтопатогенів у біоплівках здорових пацієнтів і хворих із пародонтитом. Автори встановили достовірне підвищення середньої кількості *F. nucleatum* до $3,06 \pm 0,07 \times 10^3$ КУО ($p < 0,014$), *T. denticola* до $1,88 \pm 0,08 \times 10^3$ КУО ($p < 0,039$), *P. gingivalis* до $1,68 \pm 0,09 \times 10^3$ КУО ($p < 0,041$), *Staphylococcus aureus* до $3,71 \pm 0,02 \times 10^3$ КУО ($p < 0,015$), *Haemophilus parainfluenzae* до $3,40 \pm 0,01 \times 10^3$ КУО ($p < 0,003$), *A. actinomycetemcomitans* до $1,37 \pm 0,08 \times 10^3$ КУО ($p < 0,023$) щодо пацієнтів без клінічних ознак ГП [25].

Відповідно до результатів метааналізу в пацієнтів із ГП фіксують значні спектри бактеріальної мікрофлори, але тільки п'ять видів доведено здатні ініціювати захворювання, а саме: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *Prevotella intermedia* та *F. nucleatum*. Зміни в мікробіомі призводять до переходу від синбіотичної мікрофлори до дисбіотичної, зокрема факультативні бактерії типів *Actinomyces* і *Streptococcus* змінюються на анаеробні типи, як-от *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Bacteroidetes* та *Synergistetes*, що й запускають запальний процес [13].

Невід'ємною складовою патогенезу ГП називають викривлення імунної відповіді організму на компоненти мікробіому, оскільки відомі випадки швидкого прогресування захворювання пародонта в осіб з контрольованими біоплівками після оптимізації гігієни порожнини рота [8]. Як індикатор ризику виникнення ГП рекомендують застосовувати індекс системної імунної запальної реакції організму – показник, що розраховують за співвідношенням різних формених елементів крові. У п'ятирічному клінічному дослідженні, яке провели із залученням 10 366 пацієнтів, встановили, що в осіб з індексом вище за 978×10^9 /Л ризик виникнення ГП достовірно ($p = 0,005$) вищий, ніж в обстежених людей із меншим показником індексу [3].

У відповідь на пародонтопатогенну діяльність мікробіому біоплівок в організмі підвищується рівень

прозапальних цитокінів та С-реактивного білка (СРБ). У клінічному дослідженні зафіксовано, що в пацієнтів з агресивним перебігом ГП середній рівень СРБ на 50 % вищий, ніж у здорових осіб [8].

У патогенезі пародонтиту важливу роль відіграють порушення місцевих і системних факторів імунітету, накопичення прозапальних цитокінів, а саме: IL-1 β та TNF- α . У клінічному дослідженні в пародонтологічних хворих зафіксували підвищення середніх значень IL-1 β й TNF- α до рівнів $594,1 \pm 9,6$ пг/мл і $362 \pm 9,2$ пг/мл відповідно, що було в 9,1 раза та 6,1 раза вищим за параметри пацієнтів контрольної групи. Середній рівень інтерлейкіну-4 (IL-4) у сироватці крові становив $21,7 \pm 3,0$ пг/мл і, навпаки, був нижчим в 1,9 раза щодо здорових пацієнтів. Аналогічно реєстрували зниження рівнів імуноглобулінів класів А (IgA) та М (IgM) у 3,1 раза та 1,9 раза [26]. У пацієнтів із ГП прогнозовано зафіксували підвищення рівня IL-6, який стимулює диференціювання остеокластів, резорбцію кісткової тканини, але гальмує ремоделювання кістки, що має ключове значення для прогресування ГП [27].

У схожій роботі вивчили відмінності в середніх показниках імунологічних біомаркерів ГП в слині здорових осіб, пацієнтів із пародонтитом I–II стадій і хворих з пародонтитом III–IV стадій. Автори зафіксували достовірне підвищення рівнів IL-6 ($p = 0,003$) та IL-1 β ($p = 0,006$) у пацієнтів із ГП порівняно зі здоровими особами. Достовірно ($p = 0,048$) вищими також виявилися середні значення IL-6 у пацієнтів з III–IV стадіями порівняно з хворими на ГП I та II стадій. Крім того, науковці встановили, що співвідношення концентрацій IL-1 β та антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1RA) у ротовій рідині пацієнтів також відрізняється залежно від стану пародонтальних тканин. Так, середній індекс IL-1 β /IL-1RA в пацієнтів із ГП I та II стадій достовірно ($p = 0,004$) перевищував аналогічний показник у здорових осіб, водночас був достовірно ($p = 0,046$) меншим за середнє значення цього ж індексу в пацієнтів із ГП III–IV стадій. Показники інших прозапальних цитокінів, як-от TNF- α та інтерферон- γ (IFN- γ), на відміну від результатів попереднього дослідження, між групами пацієнтів відрізнялись недостовірно [28].

У подібній роботі також оцінили специфічність маркерів запалення в слині здорових осіб і хворих на ГП. Автори спостерігали достовірно ($p = 0,006$) вищий середній рівень IL-1 β в пацієнтів із III–IV стадіями ГП – $1866,25 \pm 1152,15$ пг/мл порівняно з особами контрольної групи – $913,25 \pm 418,20$ пг/мл. Хворі з ГП I–II стадій також мали вищий середній показник IL-1 β – $1429,38 \pm 1037,22$ пг/мл щодо здорових осіб, хоча без статистично значущих відмінностей. У цьому дослідженні середні значення RANKL у пацієнтів із ГП III–IV та I–II стадій дорівнювали $49,14 \pm 19,55$ пг/мл та $37,10 \pm 10,88$ пг/мл відповідно, що достовірно ($p < 0,001$) перевищували середній показник осіб зі здоровим пародонтом – $28,18 \pm 9,68$ пг/мл [29]. У схожому дослідженні також зафіксували достовірне ($p < 0,001$) зростання середнього рівня іншого прозапального цитокіна – IL-17 до позначки $21,3$ пг/мл, на відміну від аналогічного середнього показника – $8,3$ пг/мл у здорових осіб [30].

Інші науковці після забору слини в пацієнтів, які брали участь у клінічному дослідженні, визначили підвищення середнього рівня IL-1 β з $92,2 \pm 31,9$ пг/мл у здорових осіб до $162,2 \pm 55,9$ пг/мл у хворих на ГП [31].

У багатьох роботах, що вивчали імунологічну складову патогенезу ГП, спостерігали значний діапазон середніх значень того самого показника, що можливо пояснити різними методиками збору матеріалів та їхнього аналізу. Сучасні методи дослідження, як-от РНК-секвенування, дають змогу більш детально проаналізувати механізми імунної відповіді пацієнтів на дисбіоз біоплівки, визначаючи участь різних груп клітин у розвитку запальної реакції в тканинах пародонта. Так, у хворих на ГП в ясенній рідині реєструють підвищену активність макрофагів, нейтрофілів і природних клітин-кілерів (NK-клітин). Водночас дендритні клітини таких пацієнтів знижують власну активність, що призводить до компенсаторного синтезу прозапальних та остеорезорбтивних факторів, а саме IL-1 β , IL-17 та RANKL. Крім того, авторами зафіксовано підвищення в середньому на 10 % кількості CD8 $^{+}$ Т-клітин в осіб з діагностованим ГП [32].

Подвійну роль у розвитку ГП відіграють макрофаги: зокрема, макрофаги I типу (M1) забезпечують прогресування захворювання, а макрофаги II типу (M2) сприяють регенерації тканин пародонта. Пародонтопатогенні бактерії стимулюють вивільнення M1 прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β та IL-12. Крім того, макрофаги M1 беруть участь у резорбції альвеолярної кістки через механізми, опосередковані Toll-подібними рецепторами TLR і TLR2. Водночас M2 шляхом продукування судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), трансформівного фактора росту- β (TGF- β), аргінази-1 та IL-10 зменшують інтенсивність запальної відповіді, інгібують диференціювання остеокластів і швидкість резорбції кісткової тканини [33].

Не менш важливими маркерами розвитку ГП вважають біохімічні показники оксидативного стресу й радикального окислення ліпідів, що визначають у крові та слині пацієнтів [20, 26]. Відмінності в параметрах ліпопероксидації та антиоксидантного статусу були проаналізовані в клінічному дослідженні, за результатами якого визначили, що в осіб із ГП рівні малонового альдегіду й гідроперекисів ліпідів були підвищені в 3,9 раза та 2 раза, а показники супероксиддисмутази й каталази були знижені у 2,8 раза та 3,4 раза відповідно [26]. У пацієнтів із ГП в крові середній рівень тригліцеридів дорівнював усереднено $0,088 \pm 0,009$ мг/мл, ліпази – $4,90 \pm 0,29$ Од/л [34].

Багато досліджень підкреслюють роль активних форм кисню (АФК) у патогенезі ГП. Оксидативний стрес спричиняє низку шкідливих реакцій, включно з перекисним окисленням ліпідів, білків і пошкодженням ДНК клітин пародонта, що призводить до резорбції альвеолярної кістки, деградації сполучної тканини й запалення пародонта. АФК надмірно продукуються нейтрофілами під час ГП та не можуть бути сповільнені антиоксидантною системою. Окислені білки, медіатори запалення й перекиси ліпідів утворюються в надлишку під час руйнування тканин пародонта. Ці продукти збільшують виробництво АФК шляхом

подальшої активації нейтрофілів, фібробластів і макрофагів. Відбувається деградація міжклітинного матриксу внаслідок руйнування гіалуронових кислот, колагенолізу, активації прозапальних цитокінів від макрофагів і моноцитів та стимуляції простогландину E2 (PGE2), що також завершується поступовою резорбцією кісткової тканини [35].

Деградація позаклітинного матриксу (ПКМ) відбувається внаслідок активації матриксних металопротеїназ (ММП) [36, 37]. Відомі результати дослідження, у яких зафіксували підвищення середньої концентрації ММП-9 у слині до рівня 388,9 нг/мл, на відміну від аналогічного показника в здорових осіб – 198,0 нг/мл [30]. В іншій роботі зафіксували підвищення середнього рівня ММП-8 у слині із $435,8 \pm 180,6$ нг/мл в осіб з клінічно незмінним пародонтом до $657,1 \pm 279,8$ нг/мл. Маркер деградації колагену I типу (ICTP) також був вищим у пацієнтів із ГП – $789,7 \pm 246,8$ пг/мл, на відміну від показника здорових осіб – $528,8 \pm 141,1$ пг/мл [21].

Нещодавно відкритий білковий гормон лептин (адипокін) регулює енергетичний баланс, імунну запальну відповідь і метаболізм у кістковій тканині [38]. Лептин функціонує як гормон, знижуючи апетит, та як цитокін аналогічно IL-6. Він стимулює продукцію інтерлейкінів і TNF- α моноцитами, ініціює хемотаксис еозинофілів, звільняючи IL-1 β , IL-6, IL-8, та синтезує моноцитарний хемоатрактант протеїн-1, що активує M1-макрофаги. З іншого боку, лептин затримує вивільнення протизапального IL-10 [39, 40]. Таким чином, підвищення рівня цього гормону в крові призводить до загострення ГП, що підтверджено результатами експериментальної роботи на тваринах [4].

Новітнім аспектом патогенезу ГП вважають високий рівень гомоцистеїну (ГЦ) у крові та слині пацієнтів під впливом прозапальних цитокінів або внаслідок гіповітамінозу вітамінів B6, B12 і фолієвої кислоти. Надлишок цієї амінокислоти, яка утворюється під час метаболізму метіоніну, активує оксидативний стрес, що сприяє деструкції тканин пародонта через ураження ендотелію судин, та активацію RANKL. Фактор RANKL є одним із ключових у розвитку ГП, адже він стимулює синтез прозапальних цитокінів, активує синтазу окису азоту (NO), циклогігеназу-2 (ЦОГ-2) та молекули адгезії лейкоцитів до стінок судин, підвищуючи цитотоксичність лейкоцитів [41, 42, 43]. Вплив ГЦ на перебіг ГП був продемонстрований в експериментальному дослідженні на щурах із ГП, розділених на дві групи залежно від концентрації ГЦ в їхній крові. У тварин із гіпергомоцистеїнемією встановили зниження рівня лужної фосфатази й індексу мінералізації кісткової тканини в гомогенаті тканин пародонта на 52,7 та 49,6 %, водночас у контрольній групі тварин ці параметри зменшились на 40,1 та 49,6 % відповідно [2].

Одним із перспективних показників для діагностики ГП визнано рівень глутатіон-S-трансферази (GST) – детоксикаційного ферменту, що руйнує екзотоксини та інактивує вільні кисневі радикали. Доведено, що кількість GST в сироватці крові хворих на ГП знижена порівняно зі здоровими особами, а поліморфізм гена глутатіону підвищує ризик розвитку ГП.

Крім того, іншим визначенням у цій же роботі перспективним біомаркером для оцінки ступеня запального процесу й ефективності лікування назвали протизапальний білок анексин-1 (AnxA1); зокрема, було зафіксовано зниження його рівня в 7,1 раза в пародонтологічних хворих порівняно зі здоровими. Клінічні ознаки стабілізації ГП спостерігали тоді, коли рівень ММП ставав нижчим за 5023 пг/мл, а концентрація GST та AnxA1 – вищою за 2155 пг/мл та 4,14 нг/мл відповідно [20]. Загалом кількість наукових робіт, спрямованих на вивчення зв'язку концентрації GST та AnxA1 на перебіг ГП, на сьогодні є невеликою, що потребує подальших досліджень.

У пацієнтів із ГП визначено порушення кісткового ремоделювання через підвищення активності кісткової резорбції та сповільнення остеогенезу. Резорбція кістки виникає внаслідок порушення балансу між процесами остеогенезу й остеорезорбції в бік останньої, що регулюється шляхом комплексного запального остеокластогенезу, який включає рецептори RANK та його ліганду RANKL, IL-1 β , IL-6 і TNF- α [5, 44, 45]. Зазначені процеси можна проаналізувати за допомогою маркерів метаболізму кісткової тканини, зокрема активності лужної та кислої фосфатази, індексу їхнього співвідношення. Лужна фосфатаза синтезується остеобластами й відповідає за новоутворення кісткової тканини, водночас кисла фосфатаза – лизосомальний фермент, що виникає внаслідок руйнування кісткової тканини [2].

Новий біомаркер резорбції кістки в пацієнтів з ГП – β -СТх – виявили в клінічному дослідженні, у якому середнє значення концентрації біомаркера було прогнозовано підвищене в пацієнтів із ГП та дорівнювало $3,85 \pm 0,2$ нг/мл, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало відповідний показник у здорових пацієнтів. Середнє значення остеокальцину, навпаки, було достовірно ($p < 0,05$) нижчим у пацієнтів із ГП – $11,5 \pm 0,2$ нг/мл щодо такого ж середнього показника в пацієнтів контрольної групи – $18,9 \pm 0,5$ нг/мл [26].

Отже, сучасні погляди на етіологію та патогенез ГП залишаються доволі суперечливими. Актуальні молекулярні методи мікробіологічних досліджень розширили перелік вірогідних пародонтопатогенів, водночас новими можливими збудниками ГП називають грампозитивні штами, як-от *Filifactor alocis* і *Peptoanaerobacter stomatis*, та грамнегативні бактерії родів *Dialister*, *Megasphaera*, *Selenomonas*, *Desulfobulbus* і *Synergistes* [23, 46]. За винятком недосліджених штамів, що утворюють біоплівки, певний інтерес для подальшого вивчення становлять шляхи взаємодії цих мікроорганізмів із компонентами імунної системи пацієнтів.

З іншого боку, запальні реакції в яснах під час гінгівіту безпосередньо провокують дисбіоз мікрофлори назубних біоплівок, що може стимулювати розвиток або загострення ГП. Для переривання цієї ланки патогенезу захворювання можна модулювати склад біоплівки різними агентами, наприклад пробіотиками, синбіотиками тощо [47, 48]. Вивчення впливу пробіотиків на перебіг ГП стає особливо актуальним і в контексті профілактики захворювання в здорових пацієнтів.

ентів та в осіб, яким уже провели реабілітацію щодо захворювань пародонта, з метою збереження їхнього стоматологічного здоров'я [49, 50].

Важливим напрямом для подальшого аналізу патогенезу ГП залишається вплив певних хемокинів, зокрема CCL5 (RANTES), на запальну й імунну відповідь організму, адже цей хемокін залучає імунні клітини до уражених тканин пародонта. Наявні результати метааналізу демонструють суперечливі результати щодо зміни рівня CCL5 у кривікулярній рідині й сироватці крові пацієнтів з ураженнями пародонта та здорових осіб [8].

Необхідним шляхом дослідження перебігу ГП вважається вивчення регуляторного впливу макрофагів на його перебіг, аналіз співвідношення M1 і M2 фракцій у пацієнтів з ураженнями тканин пародонта різних ступенів та розроблення методів лікування, спрямованих

на підвищення кількості M2 макрофагів із метою пригнічення інтенсивності запальних реакцій.

Висновки. Генералізований пародонтит у практично здорових пацієнтів вважають поліетіологічним захворюванням із різними ланками патогенетичних реакцій. Основними етіологічними чинниками розвитку цього стану називають дисбіоз назубних біоплівки, що запускає комплексні імунні й запальні відповіді організму. Не меншу роль у патогенезі пародонтиту відіграють оксидативний стрес і порушення радикального окислення ліпідів, що призводить до стрімкої резорбції кісткової тканини. Упровадження новітніх методів діагностики уражень пародонту й урахування їх результатів під час реабілітації пацієнтів дасть можливість перервати патогенетичні ланки розвитку пародонтиту та підвищити ефективність діагностики й лікування цієї стоматологічної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Savielieva NM. Osoblyvosti kliniky, diahnostryky, likuvannia i profilaktyky heneralizovanoho parodontytu u khvorykh z parazytarnoiu invaziieiu [Clinical features, diagnosis, treatment, and prevention of generalized periodontitis in patients with parasitic invasion] [dissertation on the Internet]. Odesa: State Institution "Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery NAMS Ukraine"; 2017. 398 p. (in Ukrainian). Available from: <https://www.instom.od.ua/images/dissertations/pdf/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F-%20%D0%A1%D0%B0%D0%B2%D1%94%D0%BB%D1%8C%D1%94%D0%B2%D0%B02.pdf>.
2. Khudan R, Krynytska I, Marushchak M, Korda M. Influence of chronic hyperhomocysteinemia on the features of bone metabolism in the case of lipopolysaccharide-induced periodontitis. *Dent Med Probl.* 2022; 59(2): 255–261. DOI: 10.17219/dmp/143948.
3. Guo J, Xu R, Liu R, et al. Association between the systemic immune inflammation index and periodontitis: a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2024; 22(1): 96. DOI: 10.1186/s12967-024-04888-3.
4. Guo Z, Peng Y, Hu Q, Liu N, Liu Q. The relationship between leptin and periodontitis: a literature review. *PeerJ.* 2023; 11: e16633. DOI: 10.7717/peerj.16633.
5. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT, Nastri L, Guida L. Periodontitis, low-grade inflammation and systemic health: a scoping review. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(6): e272. DOI: 10.3390/medicina56060272.
6. Ziemyte M, Lopez-Roldan A, Carda-Dieguez M, et al. Personalized antibiotic selection in periodontal treatment improves clinical and microbiological outputs. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: e1307380. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1307380.
7. Lamont RJ, Kuboniwa M. The polymicrobial pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis*. *Front Oral Health.* 2024; 5: e1404917. DOI: 10.3389/froh.2024.1404917.
8. Barczak K, Drozdziak A, Bosiacki M, et al. CCL5's role in periodontal disease: a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: e17332. DOI: 10.3390/ijms242417332.
9. Nakao R, Takatsuka A, Mandokoro K, et al. Multimodal inhibitory effect of matcha on *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology Spectrum.* 2024; 12: e0342623. DOI: 10.1128/spectrum.03426-23.
10. Regueira-Iglesias A, Suarez-Rodriguez B, Blanco-Pintos T, et al. The salivary microbiome as a diagnostic biomarker of periodontitis: a 16S multi-batch study before and after the removal of batch effects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14: e1405699. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1405699.
11. Ma Z, Jiang Z, Dong H, et al. Microbial communities and functional genes in periodontitis and healthy controls. *Int Dent J.* 2024; 74(3): 638–646. DOI: 10.1016/j.identj.2024.01.012.
12. Jamieson LM. Oral microbiome research – a call for equity and inclusion. *Community Dent Health.* 2024; 41(1): 65–66. DOI: 10.1922/CDH_IADR24JamiesonIntro02.
13. Kozak M, Pawlik A. The role of the oral microbiome in the development of diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): e5231. DOI: 10.3390/ijms24065231.
14. Mizgalska D, Malicki S, Golda A, Chruscicka-Smaga B, Potempa J. Screening and characterization of aptamers recognizing the periodontal pathogen *Tannerella forsythia*. *FEBS open bio.* 2024; 14: 498–504. DOI: 10.1002/2211-5463.13772.
15. Parga A, Pose-Rodriguez JM, Muras A, et al. Do concurrent peri-implantitis and periodontitis share their microbiotas? A pilot study. *Dent J (Basel).* 2024; 12(4): e113. DOI: 10.3390/dj12040113.
16. Bhandary R, Venugopalan G, Ramesh A, Tartaglia GM, Singhal I, Khijmatgar S. Microbial symphony: navigating the intricacies of the human oral microbiome and its impact on health. *Microorganisms.* 2024; 12(3): e571. DOI: 10.3390/microorganisms12030571.
17. Murai H, Kuboniwa M, Kakiuchi M, Matsumura R, Hirata Y, Amano A. Curcumin inhibits growth of *Porphyromonas gingivalis* by arrest of bacterial dipeptidyl peptidase activity. *J Oral Microbiol.* 2024; 16(1): e2373040. DOI: 10.1080/20002297.2024.2373040.
18. Luo S, Xu T, Zheng Q. Mitochondria: an emerging unavoidable link in the pathogenesis of periodontitis caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): e737. DOI: 10.3390/ijms25020737.

19. Danko EM, Panto VV. Rol mikroflory porozhnyny rota u vynyknenni zakhvoriuvan tkanyn parodontu (ohliad literatury) [The role of the oral microflora in the occurrence of periodontal diseases (literature review)]. *Stomatological Bulletin*. 2024; 51(1): 216–220 (in Ukrainian). DOI: 10.35220/2078-8916-2024-51-1.36.
20. Al-Sharqi AJ, Abdulkareem A. Microbiological and salivary biomarkers successfully predict site-specific and whole-mouth outcomes of nonsurgical periodontal treatment. *J Clin Med*. 2024; 13(14): e4256. DOI: 10.3390/jcm13144256.
21. Shigeishi H, Hamada N, Kaneyasu Y, Niitani Y, Takemoto T, Ohta K. Prevalence of oral Capnocytophaga species and their association with dental plaque accumulation and periodontal inflammation in middle-aged and older people. *Biomed Rep*. 2024; 20(6): e99. DOI: 10.3892/br.2024.1787.
22. Schaffer C, Andrukhov O. The intriguing strategies of Tannerella forsythia's host interaction. *Front Oral Health*. 2024; 5: e1434217. DOI: 10.3389/froh.2024.1434217.
23. Liu S, Wang S, Zhang N, Li P. The oral microbiome and oral and upper gastrointestinal diseases. *J Oral Microbiol*. 2024; 16(1): e2355823. DOI: 10.1080/20002297.2024.2355823.
24. Rocha CM, Kawamoto D, Martins FH, et al. Experimental inoculation of Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Streptococcus gordonii and its impact on alveolar bone loss and oral and gut microbiomes. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(15): e8090. DOI: 10.3390/ijms25158090.
25. Mangalekar S, Sultana M, Mulay A, et al. Analysis of microbiological profiles of Indian patients with peri-implantitis and periodontitis. *Bioinformation*. 2024; 20(6): 615–619. DOI: 10.6026/973206300200615.
26. Mashchenko IS, Hudarian OO, Kucherenko TO. Klinichni, imunolohichni ta metabolichni osoblyvosti zahostrenoho i shvydko prohresuiuchoho variantiv heneralizovanoho parodontyta [Clinical, immunological and metabolic features of accelerated and quickly progressing options of generalized periodontitis]. *Suchasna stomatolohiia*. 2020; 4: 26–32 (in Ukrainian). DOI: 10.33295/1992-576X-2020-4-26.
27. Mazurek-Mochol M, Bonsmann T, Mochol M, Poniewierska-Baran A, Pawlik A. The role of interleukin 6 in periodontitis and its complications. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(4): e2146. DOI: 10.3390/ijms25042146.
28. Relvas M, Mendes-Frias A, Goncalves M, et al. Salivary IL-1 β , IL-6, and IL-10 are key biomarkers of periodontitis severity. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(15): e8401. DOI: 10.3390/ijms25158401.
29. Relvas M, Silvestre R, Goncalves M, et al. Analysis of salivary levels of IL-1 β , IL17A, OPG and RANK-L in periodontitis using the 2017 Classification of periodontal diseases – an exploratory observational study. *J Clin Med*. 2023; 12(3): e1003. DOI: 10.3390/jcm12031003.
30. Costantini E, Sinjari B, Piscopo F, et al. Evaluation of salivary cytokines and vitamin D levels in periodontopathic patients. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8): e2669. DOI: 10.3390/ijms21082669.
31. Zhang Y, Kang N, Xue F, et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): e266. DOI: 10.1186/s12903-021-01600-5.
32. Zhang M, Liu Y, Afzali H, Graves DT. An update on periodontal inflammation and bone loss. *Front Immunol*. 2024; 15: e1385436. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1385436.
33. Peng S, Fu H, Li R, et al. A new direction in periodontitis treatment: biomaterial-mediated macrophage immunotherapy. *J Nanobiotechnology*. 2024; 22(1): e359. DOI: 10.1186/s12951-024-02592-4.
34. Dankevych-Kharchyshyn IS, Rybert YuO, Bandrivska NN. Dynamika lipidnykh ta imunolohichnykh parametriv pid chas kuratsii heneralizovanoho parodontytu pochatkovoho – I stupenia u khvorykh na ateroskleroz [Dynamics of lipid and immunological parameters during the management of generalised periodontitis of the initial stage in patients with atherosclerosis]. *Stomatological Bulletin*. 2023; 50(4): 10–15 (in Ukrainian). DOI: 10.35220/2078-8916-2023-50-4.2.
35. Patil RT, Dhadse PV, Salian SS, Punse SD. Role of Oxidative Stress in Periodontal Diseases. *Cureus*. 2024; 16(5): e60779. DOI: 10.7759/cureus.60779.
36. Yang L, Fang S, Zhang R, Xia R. Associations between different triglyceride glucose index-related obesity indices and periodontitis: results from NHANES 2009-2014. *Lipids Health Dis*. 2024; 23(1): e213. DOI: 10.1186/s12944-024-02192-z.
37. Meng Z, Zheng W, Meng X, Xu H. The association of composite dietary antioxidant index with periodontitis in NHANES 2009-2014. *Front Immunol*. 2024; 15: e1384272. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1384272.
38. Xu J, Zhang R, Lin S, et al. Association between periodontitis with the all-cause and cause specific mortality among the population with hyperlipidemia. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): e1246. DOI: 10.1186/s12903-024-05055-2.
39. Chen Y, Jin X, Wang Q, Hu S, Huang X. Causal role of immune cells in chronic periodontitis: a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): e806. DOI: 10.1186/s12903-024-04592-0.
40. Ma KS, Chiang CH, Chen ST, et al. Periodontitis is an immune-related adverse event associated with immune checkpoint inhibitors: A multi-center cohort study. *Cancer Lett*. 2024; 598: e217100. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217100.
41. Shen Z, Zhang R, Huang Y, et al. The spatial transcriptomic landscape of human gingiva in health and periodontitis. *Sci China Life Sci*. 2024; 67(4): 720–732. DOI: 10.1007/s11427-023-2467-1.
42. Cao R, Li C, Geng F, Pan Y. J-shaped association between systemic immune-inflammation index and periodontitis: Results from NHANES 2009-2014. *J Periodontol*. 2024; 95(4): 397–406. DOI: 10.1002/JPER.23-0260.
43. Bi J, Mo C, Li S, et al. High concentrations of NaF aggravate periodontitis by promoting M1 polarization in macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2024; 140: e112830. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112830.
44. Neurath N, Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Front Immunol*. 2024; 15: e1435054. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1435054.
45. Ren Z, Xue Y, Zhang H, et al. Systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index are associated with periodontitis: evidence from NHANES 2009 to 2014. *Int Dent J*. 2024; 74(5): 1033–1043. DOI: 10.1016/j.identj.2024.03.019.

46. Benahmed AG, Tippairote T, Gasmi A, et al. Periodontitis continuum: antecedents, triggers, mediators, and treatment strategies. *Curr Med Chem*. 2024; 31(41): 6775–6800. DOI: 10.2174/0109298673265862231020051338.
47. Wei X, Qian S, Yang Y, Mo J. Microbiome-based therapies for periodontitis and peri-implantitis. *Oral Dis*. 2024; 30(5): 2838–2857. DOI: 10.1111/odi.14782.
48. Chen H, Peng L, Wang Z, He Y, Zhang X. Exploring the causal relationship between periodontitis and gut microbiome: Unveiling the oral-gut and gut-oral axes through bidirectional Mendelian randomization. *J Clin Periodontol*. 2024; 51(4): 417–430. DOI: 10.1111/jcpe.13906.
49. Razzouk S. Single-cell sequencing, spatial transcriptome ad periodontitis: rethink pathogenesis and classification. *Oral Dis*. 2024; 30(5): 2771–2783. DOI: 10.1111/odi.14761.
50. Baima G, Ferrocino I, Del Lupo V, et al. Effect of periodontitis and periodontal therapy on oral and gut microbiota. *J Dent Res*. 2024; 103(4): 359–368. DOI: 10.1177/00220345231222800.

Надійшла до редакції 01.11.2024.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування stifler2637@gmail.com