

## АНОТАЦІЯ

*Кустрьо Т.В.* «Оптимізація профілактики та лікування генералізованих захворювань пародонта, асоційованих з непереносимістю глютену». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2021.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку з непереносимістю глютену шляхом розробки методів патогенетично спрямованої медикаментозної корекції виявлених змін метаболізму.

Захворювання пародонта є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань світу. Згідно даних GBD (Global burden of disease) в період з 1990 по 2010 рік поширеність даного захворювання зросла з 11.2 % до 57.3%. Відомо, що захворювання пародонта є мультифакторним, в етіології та патогенезі якого відіграють роль імунологічні, біохімічні, структурні та інші патологічні зміни. Ряд авторів пов'язують ураження пародонта з різноманітними хронічними захворюваннями, серед яких особлива увага приділяється хворобам шлунково-кишкового тракту, опорно-рухової, ендокринної, серцево-судинної системи тощо. Проблема взаємозв'язку патологічних процесів, що розвиваються в різних системах організму, є однією з актуальних у сьогоденні.

З кожним роком відмічається збільшення поширеності розладів, пов'язаних з непереносимістю глютену. Згідно із сучасною номенклатурою, розглядають наступні форми захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену: аутоімунні захворювання (целиакія, глютеніксія, герпетичний дерматит), алергічні (харчова або респіраторна алергія) та

неаутоімунна неалергічна непереносимість глютену.

Целіакія (глютенінова ентеропатія) – це аутоімунне захворювання, що вражає тонкий кишечник генетично схильних осіб внаслідок споживання протеїну злакових – глютену. За даними аналізу результатів мультицентрових статистичних досліджень, проведених на території Європи, целіакію діагностовано в 1% населення, з деякою відмінністю в різних країнах, що свідчить про глобалізацію захворювання та велике соціальне значення даної патології. З кожним роком відмічається стрімкий ріст поширеності даного захворювання. Целіакія є мультифакторним захворюванням, в розвитку якого значну роль відіграють як генетичні, так і екзогенні чинники. В деяких випадках діагностика целіакії є складною, оскільки найбільшою мірою пов'язана з атипичним перебігом захворювання або переважанням екстраінтестинальної симптоматики.

Нерідко в пацієнтів з даним захворюванням можна виявити патологічні зміни і в порожнині рота. Найчастіше увага дослідників щодо проявів целіакії в порожнині рота зосереджена на ураженнях твердих тканин зубів та слизової оболонки. Проте сучасні джерела наукової літератури майже не висвітлюють взаємозв'язок уражень пародонта та захворювань, асоційованих з непереносимістю глютену (НГ).

Таким чином, дослідження уражень пародонта на тлі глютенінової непереносимості є важливим питанням, що має соціальне значення, адже співіснування даних патологій зумовлюють взаємне обтяження та потребують детального вивчення особливостей клінічний проявів, удосконалення методів лікування та розробки персоналізованих методів профілактики, що робить тему дисертаційної роботи актуальною.

Робота присвячена підвищенню ефективності комплексного диференційованого персоналізованого лікування хворих із генералізованими захворюваннями пародонта, зокрема, генералізованим пародонтитом (ГП), асоційованим з непереносимістю глютену. Гострота проблеми коморбідної патології визначається широким спектром клінічних проявів та важкістю

наслідків соматичних та стоматологічних захворювань, несвоєчасна діагностика та корекція яких призводять до того, що наслідками первинних функціональних зрушень у системі забезпечення метаболічного та імунного гомеостазу стають стійкі органічні зміни у пародонті з подальшою втратою або погіршенням функціональних та структурних елементів пародонтального комплексу, насамперед в осіб молодого віку.

Відкритими для дослідження залишаються питання щодо визначення предикторів розвитку ГЗП при непереносимості глютену, конкретизація ступеню кореляції між ланцюгом патологічних змін у пародонті, тяжкістю їх проявів у залежності від типу захворювання.

Мета роботи - підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту у хворих з непереносимістю глютену шляхом патогенетичного обґрунтування методів персоніфікованої фармакологічної корекції виявлених змін білкового, ліпідного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та імунної реактивності.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-нозологічну структуру, поширеність та особливості перебігу захворювань пародонта у хворих на непереносимість глютену з урахуванням їх клінічних форм.

2. Дослідити загально-клінічні та медико-соціальні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену.

3. Провести ситуаційний аналіз порушень ліпідного, білкового обміну, інтенсивності нітрозитивного та оксидативного стресу, маркерів ендотеліальної дисфункції, рівня забезпеченості організму вітаміном D3 та змін системного і місцевого імунітету у хворих на ГП із непереносимістю глютену з урахуванням особливостей ураження пародонта та клінічних форм непереносимості глютену.

4. Дослідити спектр пародонтопатогенної мікрофлори ротової порожнини, ступінь ідентифікації *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі

ротоглотки, рівень експресії антимікробних пептидів та прозапальних цитокінів у ротовій рідині хворих з генералізованим пародонтитом, асоційованим з непереносимістю глютену.

5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо лікування та профілактики ГП, асоційованого з непереносимістю глютену з урахуванням виявлених системних метаболічних та імунологічних змін.

6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально–профілактичних заходів із використанням препаратів патогенетично спрямованої дії, розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Враховуючи мету та обсяг запланованих завдань, було використано наступні методи дослідження: клінічні, інструментальні (рентгенологічні), лабораторні (біохімічні, мікробіологічні, імунологічні) та статистичні.

Критерії включення у дослідження:

- добровільна згода на обстеження, лікування та участь у дослідженні;
- вік від 19 до 35 років;
- пацієнти з клінічно та лабораторно верифікованим діагнозом целиакія та непереносимість глютену без целиакії;
- наявність локалізованих або генералізованих уражень пародонта.

Критерії виключення:

- пацієнти віком до 18 років та понад 35 років;
- вагітність та період лактації;
- наявність тяжких супутніх соматичних патологій внутрішніх органів та систем
- зловживання з утворення;

- наявність гострих запальних захворювань (ГРЗ, бронхіт, пневмонії тощо), алкогольна або наркотична залежність;
- пацієнти які на момент проведення дослідження або протягом останніх 4-х тижнів до початку дослідження приймали антибактеріальні та протизапальні засоби;
- відмова від участі в дослідженні.

На *першому етапі* роботи на підставі аналізу даних літератури та інтернет-посилань із використанням бібліосемантичного методу, порівняльного та контент-аналізу визначено тенденції щодо сучасної епідеміології непереносимості глютену та генералізованих захворювань пародонта, їх коморбідності та підходи до комплексного лікування; були визначені напрямки дисертаційного дослідження та обґрунтована необхідність його другого етапу, який полягав у виявленні особливостей перебігу основних стоматологічних захворювань та захворювань пародонта, що розвиваються на тлі целиакії та непереносимості глютену без целиакії.

Результати *другого етапу* дослідження дозволили виокремити клінічні групи хворих та оцінити ступінь тяжкості перебігу захворювань пародонту на тлі різних форм непереносимості глютену. За результатами аналізу історій хвороби та соціологічного опитування щодо визначення медико-соціальних ризиків розвитку поєднаної патології було визначено загально-клінічні та медико-соціальні предиктори виникнення генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену.

*Третій етап* дослідження присвячено вивченню патогенетичних механізмів розвитку генералізованого пародонтиту у хворих на непереносимість глютену з урахуванням клініко-імунологічного типу захворювання за рівнем IgE, змін показників ліпідного, білкового обмінів, жирнокислотного спектру крові та слини, біологічних маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції, стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, змін гуморальної та клітинної складових імунітету та факторів неспецифічного захисту ротові порожнини, якісного складу мікробіому

ротової порожнини та мікробної сенсibiliзації, експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині. Встановлено закономірності поширеності хвороб пародонта серед осіб молодого віку (19-35 років) з непереносимістю глютену; науково обґрунтовано та розроблено критерії діагностики динамічного контролю та оцінки ефективності надання диференційованої стоматологічної допомоги при захворюваннях пародонта у пацієнтів з різними клініко-імунологічними формами непереносимості глютену; обґрунтовано та розроблено диференційовані алгоритми лікування генералізованого пародонтиту, асоційованого з непереносимістю глютену.

На *четвертому етапі* виконання дисертаційної роботи було оцінено ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів відповідно до обґрунтованої схеми терапії генералізованого пародонтиту у осіб з непереносимістю глютену.

Для визначення клініко-нозологічної структури, поширеності та особливостей перебігу захворювань пародонта хворих на непереносимість глютену було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 75 пацієнтів з різними формами непереносимості глютену у віці 19 – 35 років, з них 30 осіб з целиакією (Ц) та 45 - з непереносимістю глютену без целиакії (НГБЦ), які проходили лікування та диспансерне спостереження на клінічних базах кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця (завідувач – д.мед.н., професор Губська О.Ю.).

Групу порівняння склали 30 осіб віком 19-35 років із рівномірним розподілом за статтю (середній вік -  $27,8 \pm 1,5$  років), без ознак непереносимості глютену та соматичної патології, з ГП поч.- I ст. (група ГП). Контролем слугували дані обстеження 30 осіб, співставних за віком та статтю, з клінічно інтактним пародонтом та без ознак непереносимості глютену.

Аналіз розповсюдженості основних стоматологічних захворювань за індексом КПВ у пацієнтів непереносимістю глютену свідчить, що 37,9% складають зуби з каріозними ураженнями, 29,9% зубів видалені чи

підлягають видаленню, 32,2% - запломбовані. Отримані дані можуть свідчити, що непереносимість глютену є додатковим чинником обтяження у хворих на генералізований пародонтит початкового та I ступенів та сприяє більш високій поширеності основних стоматологічних захворювань у таких пацієнтів.

Клінічне дослідження тканин пародонта з використанням пародонтальних індексів показало, що вони були вищими у хворих з непереносимістю глютену, що свідчило про більш тяжкий перебіг ГП у таких пацієнтів порівняно з контрольними групами. Так, індекс РМА був підвищений на 22,5% у порівнянні з пацієнтами групи КГП. Індекс РВІ був збільшений на 33,6%, а індекс СРІ на 94,7% порівняно з групою ГП.

У хворих на ГП на фоні непереносимості глютену виявлені достовірні зміни спектру ПНЖК у сироватці крові та ротовій рідині, що впливає на активність перекисного окислення ліпідів, як на місцевому, так і на системному рівнях, відзначалося підвищення показників загального холестерину, триглицеридів, ЛПНЩ, а також зниження вмісту ЛПВЩ у порівнянні з пацієнтами контрольних груп.

Виявлено суттєве підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1а, TNF-а, ІЛ-6), зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 в периферійній крові при ГП, асоційованим з непереносимістю глютену, в порівнянні з групою ГП та контролю.

При дослідженні показників оксидативного стресу встановлено підвищення інтенсивності вільнорадикального окислення та перекисного окислення ліпідів, про що свідчило збільшення рівня малонового діальдегіду на 24%, зниження активності каталази на 8,5% у хворих з ГП на фоні непереносимості глютену у порівнянні з показниками контрольних груп.

Результати дослідження біомаркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, VEGFA, фактор Віллебранда) довели її наявність у пацієнтів з непереносимістю глютену. Більш високий рівень біомаркерів ЕД був виявлений у пацієнтів з ГП та ІgЕ-незалежною формою непереносимості

глютену без целиакії.. Підтвердження наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ГП та НГ було також статистично значуще ( $p \leq 0,05$ ) зростання КДЕ у хворих з ГП та ІgЕ-незалежною формою непереносимості глютену без целиакії – у 2,4 разу.

Виявлено дефіцит забезпечення вітаміном D3 організму хворих на ГП, асоційований з ІgЕ-незалежною формою НГБЦ та високий рівень його недостатності у хворих з ІgЕ-залежною формою НГБЦ та целиакією.

Доведена ефективність лікування хворих на ГП із НГ із використанням комплексу препаратів - вітаміну D3, трилуміну та кораргіну за визначеною нами схемою упродовж 1 місяця призводить до статистично значущого покращення показників антиоксидантного захисту та сприяє нормалізації процесів ПОЛ, окиснювальної модифікації білків, зменшує напруження нітрозитивного стресу, гальмує продукцію NO та його метаболітів, нівелює механізми ендотеліальної дисфункції та її впливу, призводить до відновлення експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині.

Аналіз клініко-пентгенологічних показників стану пародонта у моніторингу після проведеного комплексного лікування засвідчив стабілізацію патологічного процесу у пародонті в групах, де використовували комплекс препаратів вітамін D3, трилумін та кораргін упродовж одного року спостереження, при цьому не було зареєстровано загострення патологічного процесу в пародонті та не було відмічено прогресування патологічного дистрофічно-запального процесу в пародонті із поглибленням деструктивних процесів в кістковій складовій пародонтального комплексу.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, непереносимість глютену, целиакія, ПОЛ, ліпідний обмін, білковий обмін, ендотеліальна дисфункція, антимікробні пептиди, пародонтопатогенна мікробіота.

## SUMMARY

*Kustro T.V.* “Optimization of prevention and treatment of generalized periodontal diseases associated with gluten-related disorders”. – Qualification research work on the manuscript basis.

Dissertation for a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 Health care on a specialty 221 Dentistry. – Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine , Kyiv , 2021

This scientific work presents a theoretical substantiation and practical solution to the actual problem of dentistry – increasing the effectiveness of treatment and prevention of generalized periodontal disease in young people with gluten-related disorders by developing methods of pathogenetically directed drug correction of detected changes in metabolism.

Periodontal disease is one of the most common dental diseases in the world. According to the Global Burden of Disease (GBD), between 1990 and 2010, the prevalence of this disease increased from 11.2% to 57.3%. It is known that periodontal disease is multifactorial in etiology and pathogenesis, with immunological, biochemical, structural and other pathological changes playing a role. A number of authors associate periodontal lesions with various chronic diseases, with special attention paid to diseases of the gastrointestinal tract and the musculoskeletal, endocrine and cardiovascular systems, etc. One of the most relevant problems is the relationship of pathological processes developing in different systems of the body.

Every year, there is an increase in the prevalence of disorders associated with gluten intolerance. According to the modern nomenclature, the following forms of gluten-related disorders are considered: autoimmune diseases (celiac, gluten ataxia, *dermatitis herpetiformis*), allergies (food or respiratory) and non-autoimmune gluten intolerance.

Celiac disease (gluten enteropathy) is an autoimmune disease that affects the small intestine of genetically predisposed individuals due to the consumption of cereal protein – gluten. According to analysis of the results of multicenter

statistical studies conducted in Europe, celiac disease was diagnosed in 1% of the population (with some difference across countries), which indicates the globalization of the disease and the great social significance of this pathology. Every year there is a rapid increase in its prevalence. Both genetic and exogenous factors play a significant role in this multifactorial disease. In some cases, its diagnosis is complex, since it is associated with an atypical course of the disease or the predominance of extraintestinal symptoms.

Patients with this disease often experience pathological changes that can be detected in the oral cavity. Most often, researchers' attention is focused on manifestations of celiac disease in the oral cavity: lesions of the hard tissues of the teeth and mucous membrane. Thus, modern sources of scientific literature rarely examine the relationship of periodontal lesions and diseases associated with gluten intolerance (GI).

The study of periodontal lesions against the background of gluten intolerance is important, because the coexistence of these pathologies causes mutual encumbrance and requires a detailed study of the characteristics of clinical manifestations, improvement of treatment methods and the development of personalized prevention methods, which make the topic of this dissertation particularly relevant.

The research aimed to increase the effectiveness of complex differentiated personalized treatment of patients with generalized periodontal diseases – in particular, generalized periodontitis (GP) associated with gluten-related disorders. Diagnosis and correction of these issues lead to the consequences of primary functional changes in the system ensuring metabolic and immune homeostasis becoming persistent organic changes in periodontal disease, followed by loss or deterioration of functional and structural elements of the periodontal complex, especially in young people.

In terms of research, questions remain regarding the determination of predictors of the development of generalized periodontitis in cases of gluten

intolerance, specifying the degree of correlation between changes of periodontal tissue and the severity of their manifestations depending on the type of disease.

The purpose of the research is to increase the effectiveness of prevention and treatment of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance by pathogenetic substantiation of methods of personified pharmacological correction of detected changes in protein, lipid metabolism, prooxidant-antioxidant homeostasis and immune reactivity.

Research objectives:

1. To establish a clinical and nosological structure of the prevalence and features of periodontal diseases in patients with gluten intolerance, taking into account their clinical forms.

2. To investigate the general clinical and medical-social predictors and the occurrence of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance.

3. To conduct situational analysis of lipid, carbohydrate metabolism disorders, intensity of nitrosative and oxidative stress, markers of endothelial dysfunction, the level of provision of the body with vitamin D3 and changes in systemic and local immunity in patients with GP with gluten intolerance, taking into account the peculiarities of periodontal damage and clinical forms of gluten intolerance.

4. To investigate the spectrum of periodontopathogenic microbiota of the oral cavity, the degree of identification of *Staphylococcus aureus* in the biomaterial of the oropharynx and the level of expression of antimicrobial peptides, HLA-DR molecules and pro-inflammatory cytokines in the oral fluid of patients with periodontal disease associated with gluten intolerance.

5. To substantiate and develop a system of pathogenetically directed measures for the treatment and prevention of GP associated with gluten intolerance, taking into account the detected systemic metabolic and immunological changes.

6. To determine the clinical effectiveness of developed therapeutic and prophylactic measures using pathogenetically directed drugs in order to develop practical recommendations with their introduction into clinical practice.

The design of this study was approved by the Commission on Bioethic Expertise and Ethics of Scientific Research at Bogomolets National Medical University.

Taking into account the purpose and scope of the planned tasks, the following research methods were used: clinical, instrumental (X-ray), laboratory (biochemical, microbiological, immunological) and statistical.

According to the results of the analysis of medical histories and a sociological survey on the determination of medical and social risks of the development of the combined pathology, the general clinical and medical-social predictors and the occurrence of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance were determined.

Criteria for inclusion in the study:

- voluntary consent for examination, treatment and participation in research;
- age from 19 to 35 years;
- patients with clinically and laboratory-verified diagnosis of celiac disease and gluten intolerance without celiac disease;
- the presence of local or general periodontal lesions.

Exclusion criteria:

- patients under the age of 18 and over 35;
- pregnancy and lactation;
- the presence of severe concomitant somatic pathologies of internal organs and systems;
- malignant tumors;
- the presence of acute inflammatory diseases (acute respiratory disease, bronchitis, pneumonia etc.), alcohol or drug addiction;
- patients who took antibacterial and anti-inflammatory drugs at the time of the study or during the 4 weeks before the start of the study;

- refusal to participate in the study.

At the first stage of research, and on the basis of the analysis of literature and internet references using the bibliography method and comparative and content analysis, trends in the modern epidemiology of gluten intolerance and general periodontal diseases, their comorbidity and approaches to complex treatment are determined; the directions of the dissertation research were determined, and the need for its second stage was substantiated, which was to identify the peculiarities of the course of the main dental diseases and periodontal diseases developing against the background of celiac disease and of gluten intolerance without celiac.

The results of the second stage of the study allowed us to distinguish clinical groups of patients and assess the severity of periodontal disease against the background of various forms of gluten intolerance.

The third stage of the research was devoted to the study of pathogenetic mechanisms for the development of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance, taking into account the clinical and immunological type of the disease by Ig E level, changes in the indicators of lipid, carbohydrate metabolism, fatty acid spectrum of blood and saliva, biological markers of inflammation and endothelial dysfunction, the state of prooxidant-antioxidant qualitative composition of the oral microbiome and microbial sensitization and the expression of antimicrobial peptides in the oral fluid. The prevalence of periodontal diseases among young people (19–35 years) with gluten intolerance was established; criteria for diagnosing dynamic control and evaluating the effectiveness of providing differentiated dental care for periodontal diseases in patients with various clinical and immunological forms of gluten intolerance were scientifically developed and substantiated, as were differentiated algorithms for treatment and prevention of periodontal diseases associated with gluten intolerance.

At the fourth stage of the research, the effectiveness of the proposed therapeutic and prophylactic measures was appreciated in accordance with the justified scheme of therapy of generalized periodontitis in patients with gluten intolerance.

To determine the clinical and nosological structure with the prevalence and peculiarities of periodontal diseases and associated lesions of the oral mucosa of patients with gluten intolerance, a comprehensive clinical and laboratory examination of 75 patients with various forms of gluten intolerance at the ages of 19–35 years, including 30 people with celiac disease (CD) and 45 with gluten intolerance without celiac disease (NCGS), who were treated and monitored at the clinical bases of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology of the Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University (Head – Doctor of Medicine, Professor O.Yu. Gubska)

The comparison group consisted of 30 people aged 19–35 years with a uniform distribution by sex (average age –  $27.8 \pm 1.5$  years), without signs of gluten intolerance or somatic pathology, at the first stage of GP. The data of 30 people, who were similar in age and gender, without signs of periodontal disease and gluten intolerance served as a control.

Analysis of the spread of major dental diseases by the def caries index in patients with gluten intolerance indicates that 37.9% of teeth are affected with carious lesions, 29.9% of teeth have been removed or are advised for extraction and 32.2% are sealed. According to data acquisitions, gluten intolerance is an additional factor of encumbrance in patients with generalized periodontitis of primary and I degrees and contributes to the higher prevalence of major dental diseases in such patients.

A clinical study of the condition of periodontal tissues using periodontal indexes showed that they were higher in patients with gluten intolerance, which testified to a more severe course of GP in such patients compared to control groups.

In patients with GP against the background of gluten intolerance, reliable changes in the spectrum of PUFAs in the serum of blood and oral fluid were found, which affects the activity of lipid peroxidation both locally and at the systemic levels. There was an increase in indicators of total cholesterol and triglycerides, as well as a decrease in the compared group.

Compared to the control group, a significant increase in the level of pro-inflammatory cytokins (IL-1a, TNF-a, IL-6) and a decrease in the level of anti-inflammatory cytokin IL-10 in peripheral blood in GP associated with gluten intolerance were detected.

In the research of indicators of oxidative stress, an increase in the intensity of free radical oxidation and peroxidation of lipids was established, as shown by a 24% increase in the level of low-level dialdehyde and an 8.5% decrease in the activity of catalase in patients with GP against the background of gluten intolerance compared to control groups.

The results of the study of endothelial dysfunction biomarkers (endotheline-1, VEGFA, Willebrand factor) proved its presence in patients with gluten intolerance. Confirmation of the presence of pronounced endothelium dysfunction (ED) in patients with GP and NCGS was also statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) increase in quantity desquamated endothelial cells in patients with GP and IgE-an independent form of gluten intolerance without celiac disease - by 2.4 times.

Deficiency of provision of vitamin D3 of patients with GP is revealed, associated with IgE-independent form of NCGS and it has high level insufficiency in patients with IgE-dependent form of NCGS and coeliac disease. Proven effectiveness of treatment of patients with GP with the use of a complex of drugs - vitamin D3, trilumin and orargin in the scheme we have determined within 1 month leads to a statistically significant improvement in antioxidant protection and contributes to the normalization products of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, reduces the stress of nitrositive stress, inhibits NO products and its metabolitas, levels the mechanisms of endothelial dysfunction and its effects, leads to the resumption of expression of antimicrobial peptides LL-37 (catelicidines) and HNP 1–3 ( $\alpha$  – defensins) in the oral fluid.

Analysis of clinical indicators of periodontal condition after complex treatment showed stabilization of pathological proces in groups where a complex of drugs vitamin D3, trilumin and orargin were used in one year of observation,

while no exacerbation of the pathological process in periodontal disease was recorded and the progression of pathological dystrophic-inflammatory process in periodontal disease with deepening of destructive processes in the bone component of periodontal complex was not noted.

**Keywords:** generalized periodontitis, gluten intolerance, celiac, lipid metabolism, protein metabolism, endothelial dysfunction, antimicrobial peptides, periodontopathogenic microbiota.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації

1. *Kustro T. Clinikoradiologic aspects of periodontal diseases in patients with gluten-related disorders/ Antonenko M., Gubska O.// Balneo Research Journal. 2020. 11(2):141-144. DOI <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2020.329> (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
2. *Кустрьо Т.В. Структура та клініко-рентгенологічні особливості уражень пародонта в пацієнтів із глютен-асоційованими захворюваннями/ Антоненко М.Ю., Губська О.Ю., Значкова О.А., Шемелько М.Л.// Сучасна стоматологія 2/2020:58-61 DOI: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-2-40> (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
3. *Кустрьо Т.В. Мікробіота пародонтальних кишень та визначення рівня секреторного Іg-A у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / Губська О.Ю., Антоненко М.Ю.// Sciences of Europe. 2020. 2(60):25-29. <https://doi.org/10.24412/3162-2364-2020-60-2-25-29>. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*

4. *Kustro T.*, Analysis of medico-social and general clinical predictors of generalized periodontitis in young people with gluten intolerance // Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft. – 2021.22:30-34.<https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-30-34>
5. *Kustro T.*, Evaluation of antimicrobial-peptide expression in patients with generalised periodontitis associated with gluten intolerance // Deutsche internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft 2021. №22 – 34-37.<https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-22-34-37>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. *Кустрьо Т.*, Оцінка стану гігієни порожнини рота у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями / Т. Кустрьо, О. Палазюк // Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини» травень 2020, с.83
7. *Кустрьо Т.* Клінічна оцінка стану пародонта у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями// XIII конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» травень 2020, с. 20
8. *Кустрьо Т.* Генералізовані ураження пародонту у пацієнтів з целиакією// XI International Conference Of European Academy Of Sciences & Research (Bonn, Germany December, 2019) с.74-75
9. *Kustro T.* Relationship of periodontal status and gluten related disorders VI International Conference of European Academy of Sciences & Reserch (Bonn, Germany, March, 2019) с.31
10. *Кустрьо Т.* Глютенчутливі ураження пародонту.Fourth International Conference of European Academy of Science, (Bonn, Germany,January, 2019) с. 28
11. *Кустрьо Т.* Оцінка стану мікробіоценозу пародонтальних кишень у пацієнтів з глютенасоційованими захворюваннями.7-th International Scientific and Practical Conference «Challenges in science of nowadays» 26-28.11.2020. № 3(36) с.1128-1130.