

Державна установа
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

ІВАНОВ ВІТАЛІЙ СТЕПАНОВИЧ

616.31-08-039.71:[613.64+616-053.5+616-053.4]

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ
ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ,
ЩО МЕШКАЮТЬ В УМОВАХ НЕСТАЧІ ФТОРУ, ЙОДУ В ПИТНІЙ
ВОДІ ТА ПІДВИЩЕНОГО АНТРОПОГЕННОГО НАВАНТАЖЕННЯ**

14.01.22 – стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

В.С. Іванов

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Іванов В.С. Патогенетичне обґрунтування концепції профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного навантаження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії національної академії медичних наук України», Одеса. – Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2025.

Дисертаційна робота присвячена патогенетичному обґрунтуванню концепції профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у дітей, що проживають у несприятливих регіонах України.

Стоматологічний стан дітей тісно пов'язаний з станом навколишнього середовища та станом питної води. Невідповідність води санітарно-епідеміологічним вимогам являється причиною виникнення захворювань у дітей, в тому числі і стоматологічних.

В останні десятиріччя з'явилося багато досліджень, які свідчать про значний вплив фтору, макро-, мікроелементів, нітратів та стронцію на частоту та інтенсивність основних стоматологічних захворювань.

Для досягнення мети і реалізації поставлених завдань нами були проведені клінічні та експериментальні дослідження.

На початку дослідження стоматологічними бригадами було здійснено 1560 оглядів дітей в віці 3-7 років в різних регіонах України. При цьому оцінювалися поширеність та інтенсивність карієсу зубів, пародонтальні та гігієнічні індекси. У процесі аналізу даних, отриманих з різних регіонів України, було встановлено, що загалом західні області, репрезентовані такими містами, як Долина, Калуш та Ужгород, характеризуються підвищеним рівнем інтенсивності карієсу зубів. Цей факт підтверджується

аналізом індексів $кп_3$ та $кп_п$, значення яких перевищували показники в інших регіонах країни. Так, в м. Калуш $кп$ у 6-7 річних дітей склав 7,3, в м. Долина – 6,0 та в м. Ужгород – 7,05.

У результаті аналізу хімічного складу питної води, проведеного у містах Ужгород, Калуш та Долина, було ідентифіковано значну нестачу жорсткості води, що не відповідає встановленим гранично допустимим концентраціям. Особливо важливим є виявлення вкрай низького рівня фтору (0,02-0,05 мг/л) у питній воді цих міст, що є критично нижчим за нормативні показники. Крім того, у місті Ужгород вода містить нітрати та стронцій, які можуть негативно впливати на ферментативні процеси в організмі та знижувати ефективність адаптаційно-компенсаторних механізмів.

Були проведені молекулярно-генетичні дослідження у дітей з вивчення поліморфізму генів Cyp1A1 A1506G (що кодує фермент, відповідальний за метаболізм ксенобіотиків та стероїдних гормонів), GSTM1 (ген глутатіон S-трансферази, який бере участь у процесах детоксикації), AMELX rs17878486 (ген, що впливає на структуру та цілісність емалі зубів), DSPP Pro17Ser (ген, який відіграє ключову роль у формуванні дентину), SOD2 rs4880 (ген, що кодує мітохондріальну супероксиддисмутазу, важливий антиоксидантний фермент) та CAT rs1001179 (ген каталази, який захищає клітини від оксидативного стресу). Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом за поліморфізмом A1506G гена CYP1A1 переважає функціональний алель А -86,7 %, а частота функціонального генотипу серед цієї групи становила 73,3 %. У групі порівняння ці показники відповідають 90 % і 80 % відповідно. Гетерозиготи виявлені у 26,7 % дітей основної групи і у 20 % дітей групи порівняння. Мінорний генотип G/G у досліджуваних групах не виявлено. У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса C287T гена амелогеніну (AMELX) встановлено частоту генотипів і алелів у дітей із множинним карієсом порівняно з групою дітей із низькою інтенсивністю каріозного ураження. Виявлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає

функціональний варіант гена T/T (53,3 %) і алель T (76,6 %). У групі порівняння ці величини становлять відповідно 70 % і 85 %. Алель C становить 23,3 % в основній групі та 15 % у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 46,7 % дітей у досліджуваній групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 30 %. Функціонально неповноцінний генотип не було виявлено в обох групах. Проведено дослідження поліморфізму с.49C>T Pro17Ser гена DSPP у дітей з різною інтенсивністю карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору. Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена C/C (66.7 %) і алель C (83,3 %) у положенні 49. У групі дітей із низькою інтенсивністю карієсу ці показники становили 80 % і 90 % відповідно. Алель T представлений у 16,7 % дітей основної групи і у 10 % дітей у групі порівняння. Гетерозиготний генотип C/T виявлено у 33,3 % дітей із множинним карієсом і у 20 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу. Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом за поліморфізмом +9T/C гена SOD2 переважає функціональний алель T - 86,7 %, а частота функціонального генотипу серед цієї групи становила 20 %. У групі порівняння ці показники відповідають 65 % і 40 % відповідно. Гетерозиготи T/C виявлено у 66,7 % дітей основної групи і у 50 % дітей групи порівняння. Мінорний генотип C/C представлений у 13.3 % дітей із множинним карієсом і в 10 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу. У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса C-262T гена каталази (CAT) встановлено частоту генотипів і алелей у дітей із множинним карієсом порівняно з групою дітей із низькою інтенсивністю карієзного ураження. Виявлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена C/C (80 %) і алель C (90 %). У групі порівняння ці величини становлять відповідно 90 % і 95 %. Мінорний алель T становить 10 % в основній групі та 5 % у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 20 % дітей у досліджуваній

групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 10 %. Функціонально неповноцінний генотип не було виявлено в обох групах.

Перша частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню карієспрофілактичної ефективності різних зубних еліксирів для попередження та лікування карієсу зубів у експериментальних моделях на лабораторних щурах. Ключовим аспектом цих досліджень було визначення впливу цих еліксирів на активність ферментів, що відіграють важливу роль у процесах мінералізації та запалення в порожнині рота. Особлива увага приділялася оцінці змін у структурі та морфології тканин пародонту, що є важливим показником ефективності профілактичної дії зубних еліксирів.

Утримання щурів на карієсогенному раціоні призводить до збільшення ступеня (з $4,80 \pm 0,30$ до $10,76 \pm 1,00$) і глибини (з $6,20 \pm 0,50$ до $13,14 \pm 1,20$ балів) каріозного ураження. Щоденні зрошення порожнини рота щурів водою дещо знижують ці показники ($p > 0,05$). Застосування зубного еліксиру «Біодент-3» зменшує кількість каріозних уражень з $10,76 \pm 1,00$ до $5,76 \pm 0,42$, а глибину ураження - з $13,14 \pm 1,20$ до $8,12 \pm 0,75$ балів. Отримані результати демонструють високу карієспрофілактичну ефективність пропонованого гігієнічного засобу. Застосування зубного гігієнічного засобу «Біодент-3» знижує вміст білка в ротовій рідині з $9,34 \pm 0,84$ г/л до $6,95 \pm 0,54$ г/л. При цьому рівень білка падає і в пульпі різців з $46,21 \pm 3,85$ до $35,72 \pm 2,60$. При дослідженні зубного полоскання «Ольга» було встановлено, що утримання щурів на карієсогенному раціоні призводить до збільшення кількості (з $5,7 \pm 0,4$ до $12,7 \pm 1,0$) і глибини (з $14,4 \pm 1,2$ до $30,1 \pm 1,5$ балів) каріозного ураження. Щоденне зрошення порожнини рота щурів водою дещо знижує ці показники. Використання зубного полоскання «Ольга» протягом 30 діб зменшує зазначені параметри більш значно: кількість каріозних уражень у цій групі становила $7,4 \pm 0,5$, а глибина ураження зубів карієсом - $16,5 \pm 0,9$ бала. Утримання тварин на карієсогенному раціоні протягом 30 діб призводить до істотної зміни активності всіх досліджуваних ферментів у

ротовій рідині та пульпі різців. Так, активність нейтральних протеаз при експериментальному карієсу зубів збільшувалась в ротовій рідині в 2,4 рази. Зрошення порожнини рота щурів водою не чинить істотного впливу на активність протеаз у ротовій рідині, а щоденне застосування полоскання «Ольга» протягом 30 діб на тлі карієсу знижує цей показник у ротовій рідині з $5,8 \pm 0,4$ нкат/л до $4,0 \pm 0,3$ нкат/л відповідно. Під час розвитку карієсу активність кислої фосфатази у пульпі різко зростає від $0,42 \pm 0,03$ до $0,91 \pm 0,07$ мк-кат/кг. Регулярне застосування препарату на тлі карієсогенних чинників ефективно знижує гіперферментемію і вміст білка в ротовій рідині. При цьому спостерігається стимуляція ослабленої мінералізуючої функції пульпи за рахунок підвищення в ній активності ЛФ і зниження активності кислої фосфатази. При дослідженні еліксиру «Ексоидент-1» було встановлено, що утримання одномісячних щурів на карієсогенному раціоні підвищує в них кількість каріозних уражень із $3,8 \pm 0,25$ до $6,95 \pm 0,52$ (у середньому на 1 щура). При цьому збільшується і глибина каріозних порожнин з $6,8 \pm 0,72$ до $9,50 \pm 0,72$ балів. Профілактичне застосування «Ексоидент-1» протягом 30 діб знизило до нормальних значень і кількість, і глибину каріозних уражень зубів щурів. Дослідження лізоцим-вмісних зубних еліксирів встановило, що в групі, де моделювався перекисний пародонтит (МПП) на протязі 30 діб, було виявлено, що кількість каріозних порожнин на щура становила 3,51, що на 25,4 % вище, ніж в інтактній групі, де цей показник був 2,80. Також у МПП групі глибина каріозних уражень досягла 3,35 балів, перевищуючи показник інтактною групи (2,72 бали) на 23,2 %. Ступінь атрофії альвеолярного відростку у групі, де моделювався перекисний пародонтит склав 24,6 %, що на 21,2 % більше, ніж у інтактній групі (20,3 %). У групі, де моделювався перекисний пародонтит та використовували препарат «Лісобакт» кількість каріозних порожнин знизилася до 2,34, що на 33,3 % менше порівняно з МПП групою. Глибина каріозних уражень у цій групі також зменшилася до 2,37 балів, на 29,3 % менше, ніж у МПП групі. Ступінь атрофії альвеолярного відростку в групі, де моделювався перекисний пародонтит та

використовували препарат «Лісобакт» склав 23,1%, що на 6,1 % нижче, ніж у групі, де моделювався перекисний пародонтит. В групі, що отримувала «Санодент», кількість каріозних порожнин знизилася до 2,30, на 35,9 % менше від показників групи, де моделювався перекисний пародонтит. Глибина каріозних уражень зменшилася до 2,25 балів, що на 32,8 % менше, ніж у групи, де моделювався перекисний пародонтит. Атрофія альвеолярного відростку в цій групі становила 21,8 %, на 11,4 % менше, ніж у групи, де моделювався перекисний пародонтит. «Лізодент» у своїй групі демонстрував ще більше зниження кількості каріозних порожнин до 2,24 та глибини уражень до 2,30 балів. Ступінь атрофії альвеолярного відростку зменшився до 22,5 %, що на 8,5 % нижче, ніж у групи, де моделювався перекисний пародонтит. Найбільш вражаючі результати показала група де застосовували «Лізомукоїд». Кількість каріозних порожнин в цій групі знизилася до 2,01, на 42,7 % менше від показників групи, де моделювався перекисний пародонтит. Глибина каріозних уражень зменшилася до 2,11 балів, що на 36,9 % менше, а ступінь атрофії альвеолярного відростку склав 20,6 %, на 16,3 % менше від показників групи, де моделювався перекисний пародонтит. Дослідження карієспрофілактичної ефективності зубного еліксиру «Екстравін-Дента» показали, що на тлі моделювання карієсу зубів застосування зубного еліксиру «Екстравін-Дента» у вигляді зрошень ротової порожнини щурів протягом 30 діб, середня кількість каріозних уражень знижувалася до $3,5 \pm 0,2$. Це демонструє зниження карієсогенного впливу завдяки використанню еліксиру.

Друга частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів і їх впливу на біохімічні показники ротової рідини, крові, слизової оболонки порожнини рота, печінки та кісткової тканини у лабораторних щурів. Особлива увага приділялася аналізу впливу внутрішньоутробної гіпоксії, гіпотиреозу та інших факторів на розвиток стоматологічних захворювань. Дослідження здійснювалось на основі детального аналізу зразків, отриманих від різних

груп тварин, які піддавались різноманітним впливам, включаючи карієсогенний раціон, гіпоксичні умови та введення тиреостатиків. Це дозволило встановити взаємозв'язок між різними формами гіпоксії, впливом гормонального фону та розвитком карієсу зубів, а також визначити ефективність профілактичних та лікувальних засобів, заснованих на бурштиновій кислоті, гліцині, мінеральних комплексах та поліфенолах рослинного походження.

Проведені дослідження зубощелепної системи щурів на першому етапі експерименту встановили інтенсифікацію розвитку карієсу зубів і резорбції альвеолярного відростку кісткової тканини щелеп під впливом високосахарозного карієсогенного раціону, внутрішньоутробної гіпоксії, дефіциту тиреоїдних гормонів і аліментарної недостатності фтору. Комплексний вплив цих патогенних факторів надав найбільш суттєві зміни стану зубощелепної системи щурів. Результати проведення показали, що моделювання у щурів внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності викликало збільшення атрофії альвеолярного відростку, розвиток каріозного процесу завдяки порушення мінералізуючої функції пульпи зубів, погіршення стану міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту та слизової оболонки порожнини рота (зменшення вмісту глікозаміногліканів та оксипроліну), активацію запальних процесів у організмі тварин (збільшення вмісту сіалових кислот у сироватці крові) та у слизовій оболонці порожнини рота (підвищення вмісту пірувату, активності кислої фосфатази та еластази), активацію перекисного окислення ліпідів на тлі зниження активності антиоксидантної системи у печінці, слизовій оболонці порожнини рота, кістковій тканині щелеп та сироватці крові, порушення ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростку. Профілактичне застосування комплексу усіх препаратів в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, аліментарного дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності проявило максимальну ефективність щодо попередження встановлених порушень у

зубо-щелепної системі тварин, виявляючи карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію, нормалізуючи мінералізуючу функцію пульпи, мінеральний обмін у кістковій тканині щелеп, стан колагену і вміст глікозаміногліканів у слизовій оболонці порожнини рота та у кістковій тканині пародонту, процеси перекисного окислення ліпідів і активуючи ферменти антиоксидантного захисту тканин порожнини рота, сироватці крові і печінці, а також виявляючи виражену протизапальну ефективність.

На підставі проведених експериментальних досліджень на щурах, клінічних та лабораторних (генетичних, біохімічних, біофізичних) досліджень у дітей, що страждають від наслідків некоректного споживання макро- та мікроелементів, зокрема через неконтрольоване вживання питної води з відхиленнями у складі важливих елементів, була патогенетично обґрунтована, розроблена та апробована в клініці ефективна, лікувально-профілактична схема.

У дітей 4-5 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді, що проживають в м. Калуш та м. Долина, в процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу за 2 роки спостережень карієспрофілактичний ефект склав 54,79 %. У дітей 6 років, що знаходяться в однакових умовах карієспрофілактичний ефект склав 57,3 %. При цьому у дітей м. Ужгород, які зазнавали впливу дефіциту фтору та підвищеної концентрації нітратів у питній воді за 2 роки спостережень карієспрофілактичний ефект склав 52,0 %. Застосування профілактичного комплексу викликало помітне поліпшення стану тканин пародонту, що виявлялося у зниженні індексів РМА та кровоточивості ясен за 2 роки спостережень. Це вказує на зменшення запальних змін у пародонті та покращення загального стану здоров'я порожнини рота. Також відзначалося значне покращення гігієни порожнини рота, що було підтверджено зниженням індексів Silness-loe та Stallard. Ці зміни свідчать про успішне зменшення нальоту та зубного каменю, ключових факторів у профілактиці карієсу та інших захворювань порожнини рота.

Детальний аналіз біохімічних маркерів ротової рідини дітей дозволяє отримати розширене розуміння процесів, що відбуваються в організмі дітей, які перебувають під впливом гіпоксії. Це стало наступним етапом роботи.

В основній групі, вже через 6 місяців спостереження, після застосування запропонованого комплексу, показник активності еластази достовірно зменшився на 35,8 % відносно групи порівняння. Наступні дослідження через 12 та 24 місяців показали, що цей показник достовірно знизився вже в 2,8 рази та 2,2 рази відповідно щодо групи порівняння. Показники активності уреаз в основній групі були нижчими за такі в групі порівняння: через 6 місяців – на 33,3 %, через 12 місяців – на 71,4 % та через 24 місяці спостереження – на 52,9 %. Первинне обстеження дітей показало, що активність лізоциму в групі порівняння було достовірно нижче норми на 44,8 %, а в основній групі – достовірно на 31 % порівняно з нормою. Порівнюючи результати обох дослідних груп, спостерігалось достовірне підвищення вмісту лізоциму в основній групі в 1,9 та 2,1 рази в групі порівняння через 12 та 24 місяці. Вміст малонового діальдегіду в ротовій рідині дітей з введенням лікувально-профілактичного комплексу через 6 місяців з початку дослідження достовірно перевищував норму на 45,2 %. На наступних етапах аналізу через 12 та 24 місяці у дітей основної групи рівень малонового діальдегіду показав зниження та наближення до показників норми. На цих же строках рівень МДА був достовірно нижче за такий в групі порівняння в 2,4 рази. Проведення біохімічного дослідження активності каталази через 12 та 24 місяці показали стабільно високі показники антиоксидантної системи після профілактичного комплексу – збільшення на 26,7 % та 20 % відповідно норми. В результаті проведених біохімічних визначень у ротовій рідині дітей віком 6 років на тлі дефіциту фтору у організмі, які проживають у м. Калуш та м. Долина із карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня встановлено: суттєве збільшення маркерів запалення – збільшення активності еластази (у 2 рази) та умісту МДА у 3 рази (показник ПОЛ), виснаження антиоксидантної

системи – (зниження активності каталази у 2 рази), значне збільшення ступеня мікробного обсіменіння у ротовій порожнині – (збільшення активності уреазу у 2,9 та 3,4 рази), зниження рівня неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму у 2,0 та 2,3 рази), порушення показника мінерального обміну – зниження концентрації кальцію у 2,5 рази, при цьому рівень неорганічного фосфору практично не змінювався. Призначення лікувально-профілактичного комплексу дітям на тлі дефіциту фтору у організмі із карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня показало високу лікувально-профілактичну ефективність застосованого комплексу препаратів. На тлі додаткового застосування розробленої лікувальної схеми у ротовій порожнині обстежуваних дітей встановлено – зменшення інтенсивності запалення – зниження активності еластази та рівня МДА (нормалізація процесів пероксидації ліпідів), активація антиоксидантного захисту (збільшення активності каталази), підвищення активності зниження мікробної контамінації (активності уреазу), збільшення неспецифічного антимікробного захисту (активності лізоциму) та підвищення маркера мінералізації (збільшення концентрації кальцію).

У біофізичних дослідженнях у дітей, що страждають від дисбалансу макро- та мікроелементів оцінювали: ступінь мінералізації твердих тканин зубів (спектроколориметрія), рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливанням величини рН ротової рідини, мінералізуючий потенціал слини, стан тканин пародонту (ступінь запалення) і його мікрокапілярного русла до і після жувального навантаження (ЖН).

Аналіз усередненої колірної насиченості, показників білизни і жовтизни твердих тканин зубів дітей 4-5 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді свідчив про те, що показник колірної насиченості зубів у основній групі дітей достовірно зменшувалася через 2 роки профілактики в порівнянні з вихідним станом на 14 % і наближався до рівня гідроксиapatиту, хоча не досягав його значень. При цьому показник білизни зубів через цей же період часу збільшувався в 1,1 рази, при цьому

рівень показника жовтизни достовірно знижувався на 29,2 % в порівнянні з вихідним станом. У дітей 6 років основної групи значення колірної насиченості зубів поліпшувалося і вже через 2 роки у порівнянні з вихідним станом зменшилися в 1,2 рази. Показник білизни зубів при цьому збільшувався на 9,3 %, хоча і не достовірно. Рівень показника жовтизни через 2 роки профілактики достовірно знижувався в 1,41 рази в порівнянні з вихідним станом. Колірна насиченість зубів у дітей з гемічною гіпоксією основної групи вже через 2 роки зменшилися в 1,29 разів у порівнянні з вихідним станом. За той же час показник білизни зубів збільшувався у 1,12 разів. Показник жовтизни в порівнянні з вихідним станом при цьому достовірно знижувався в 1,38 разів. Подібних позитивних змін в групах порівняння, усіх обстежених дітей різного віку, не відзначалося. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу покращувало параметри кристалізації висушеної краплі ротової рідини дітей, ефективно наближаючи значення до стану норми через 2 роки (І-ІІ тип кристалізації слини). Показник ΔpH у вихідному стані у дітей усіх досліджуваних груп мав значення, які за своїми параметрами відповідали рівню високої карієсогеності (низька резистентність). Через півроку прийняття розробленого лікувально-профілактичного комплексу в основних групах дітей м. Калуш та м. Долина даний показник поліпшився (в 1,5 та 1,47 разів у дітей 4-5 та 6 років відповідно), а вже через рік у дітей 4-5 років став відповідати значення низької карієсогеності (висока резистентність) в той час як показники дітей 6 років досягли цього рівня тільки через 2 роки, при цьому вірогідно відрізняючись від показника групи порівняння. У дітей 6 років м. Ужгород з гемічною гіпоксією значення показника ΔpH лише через 2 роки профілактичних заходів стали відповідати рівню низької карієсогеності та були у 2,9 разів менше вихідного рівню. У групах порівняння всіх обстежених дітей показник ΔpH практично не змінювався і через 2 роки вірогідно не відрізнявся від початкового значення. Розроблений комплекс призвів у дітей різного віку основних груп до певної нормалізації

функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і до зниження ступеня запальних процесів в них, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу. Проведена через 6 місяців, через 1 та 2 роки оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у дітей усіх вікових груп до і після регламентованого фізіологічного жувального навантаження свідчать про те, що реакція на жувальне навантаження мікрокапілярів в результаті проведення профілактичних заходів позитивно змінилася. При цьому при ЖН у пацієнтів практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення у порівнянні з вихідним станом кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що являло собою вже нормальну фізіологічну реакцію. Подібна позитивна реакція капілярів на ЖН в основній групі зберігалася і через два роки.

Ключові слова: біогеохімічні особливості, ротова порожнина, лікувально-профілактичний комплекс, діти.

SUMMARY

Ivanov V.S. Pathogenetic substantiation of the concept of prevention of dental caries in young children residing under conditions of fluoride and iodine deficiency in drinking water and increased anthropogenic load. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 “Stomatology”. – State Establishment «Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odesa. – Poltava State Medical University, Poltava, 2025.

Dissertation research is devoted to the pathogenetic substantiation of a concept for the prevention and treatment of major dental diseases in children residing in unfavorable regions of Ukraine.

It has been established that children’s dental health is closely related to the state of the environment and the quality of drinking water. Non-compliance of water with sanitary and epidemiological requirements is a cause of various diseases in children, including dental pathologies.

In recent decades, numerous studies have demonstrated the significant influence of fluoride, macro- and microelements, nitrates, and strontium on the prevalence and severity of major dental diseases.

To achieve our goal and fulfill the tasks set, we conducted both clinical and experimental research.

At the beginning of the study, dental teams performed 1,345 examinations of children aged 3–7 years in different regions of Ukraine. During these examinations, the prevalence and intensity of dental caries were assessed, along with periodontal and hygiene indices. Analysis of the data obtained from various regions of Ukraine revealed that overall, the western regions, represented by such cities as Dolyna, Kalush, and Uzhhorod, are characterized by higher levels of caries intensity. This finding is corroborated by the analysis of the dmft and dmfs indices, whose values exceeded those in other regions of the country. Thus, in

Kalush, the dmft in children aged 6–7 years was 7.3, in Dolyna – 6.0, and in Uzhhorod – 7.05.

Analysis of the chemical composition of drinking water conducted in the cities of Uzhhorod, Kalush, and Dolyna identified a significant deficiency in water hardness, which does not meet the established maximum allowable concentrations. Particularly important was the finding of an extremely low fluoride level (0.02–0.05 mg/L) in the drinking water of these cities, critically below normative values. Additionally, in Uzhhorod the water contains nitrates and strontium, which may have adverse effects on enzymatic processes in the body and reduce the effectiveness of adaptation-compensation mechanisms.

Molecular-genetic studies were conducted in children to investigate the polymorphisms of the following genes: Cyp1A1 A1506G (encoding an enzyme responsible for the metabolism of xenobiotics and steroid hormones), GSTM1 (the glutathione S-transferase gene involved in detoxification processes), AMELX rs17878486 (a gene affecting the structure and integrity of tooth enamel), DSPP Pro17Ser (a key gene in dentin formation), SOD2 rs4880 (encoding mitochondrial superoxide dismutase, an important antioxidant enzyme), and CAT rs1001179 (the catalase gene protecting cells against oxidative stress).

It was found that among the examined children with multiple caries, for the A1506G polymorphism of the CYP1A1 gene, the functional A allele was predominant at 86.7%, and the frequency of the functional genotype in this group was 73.3%. In the comparison group, these figures were 90% and 80%, respectively. Heterozygotes were found in 26.7% of children in the main group and 20% in the comparison group. The minor G/G genotype was not found in either group.

As a result of the molecular-genetic study of the C287T polymorphic locus of the amelogenin (AMELX) gene, the frequencies of genotypes and alleles in children with multiple caries were determined in comparison with a group of children with a low caries intensity. It was revealed that among the examined children with multiple caries, the functional T/T gene variant (53.3%) and the T

allele (76.6%) prevailed. In the comparison group, these values were 70% and 85%, respectively. The C allele constituted 23.3% in the main group and 15% in the comparison group. The heterozygous genotype was found in 46.7% of children in the studied group, while in the comparison group it was 30%. A functionally deficient genotype was not detected in either group.

A study of the c.49C>T Pro17Ser polymorphism of the DSPP gene was carried out in children with varying caries intensities under conditions of hypoxia, iodine deficiency, and fluoride deficiency. It was found that among the examined children with multiple caries, the functional variant C/C of the gene (66.7%) and the C allele (83.3%) prevailed at position 49. In the group of children with low caries intensity, these indicators were 80% and 90%, respectively. The T allele was found in 16.7% of children in the main group and 10% in the comparison group. The heterozygous genotype C/T was detected in 33.3% of children with multiple caries and 20% of children with low caries intensity.

It was determined that among the examined children with multiple caries, for the +9T/C polymorphism of the SOD2 gene, the functional T allele was predominant at 86.7%, while the frequency of the functional genotype in this group was 20%. In the comparison group, these indices were 65% and 40%, respectively. Heterozygous T/C was detected in 66.7% of children in the main group and 50% in the comparison group. The minor C/C genotype was found in 13.3% of children with multiple caries and in 10% of children with low caries intensity.

As a result of the molecular-genetic study of the C-262T polymorphic locus of the catalase (CAT) gene, the frequencies of genotypes and alleles in children with multiple caries were determined in comparison with a group of children with a low caries intensity. It was shown that among the examined children with multiple caries, the functional C/C gene variant (80%) and the C allele (90%) prevailed. In the comparison group, these values were 90% and 95%, respectively. The minor T allele constituted 10% in the main group and 5% in the comparison group. The heterozygous genotype was found in 20% of children in the studied

group, whereas in the comparison group heterozygotes constituted 10%. A functionally deficient genotype was not detected in either group.

The first part of the experiment included studies focused on examining the caries-preventive efficacy of various tooth elixirs for the prevention and treatment of tooth caries in experimental models using laboratory rats. A key aspect of these studies was to determine the effect of these elixirs on the activity of enzymes that play an important role in mineralization and inflammatory processes in the oral cavity. Special attention was paid to assessing changes in the structure and morphology of periodontal tissues, which is an important indicator of the preventive effectiveness of the tooth elixirs.

Keeping rats on a caries-inducing diet led to an increase in both the degree (from 4.80 ± 0.30 to 10.76 ± 1.00) and depth (from 6.20 ± 0.50 to 13.14 ± 1.20 points) of carious lesions. Daily irrigation of the oral cavity of rats with water slightly reduced these indicators ($p > 0.05$). The use of the tooth elixir “Biodent-3” reduced the number of carious lesions from 10.76 ± 1.00 to 5.76 ± 0.42 and the depth of lesions from 13.14 ± 1.20 to 8.12 ± 0.75 points. These results demonstrate the high caries-preventive effectiveness of the proposed oral hygiene product. The use of the “Biodent-3” tooth hygiene product reduced the protein content in oral fluid from 9.34 ± 0.84 g/L to 6.95 ± 0.54 g/L. At the same time, the protein level in incisor pulp decreased from 46.21 ± 3.85 to 35.72 ± 2.60 .

In the study of the tooth rinse “Olha,” it was found that keeping rats on a caries-inducing diet led to an increase in the number of carious lesions (from 5.7 ± 0.4 to 12.7 ± 1.0) and their depth (from 14.4 ± 1.2 to 30.1 ± 1.5 points). Daily irrigation of the oral cavity of rats with water slightly reduced these indicators. Using the tooth rinse “Olha” for 30 days led to a more significant reduction in these parameters: the number of carious lesions in this group was 7.4 ± 0.5 , and the depth of carious lesions was 16.5 ± 0.9 points. Keeping animals on a caries-inducing diet for 30 days caused substantial changes in the activity of all studied enzymes in the oral fluid and incisor pulp. Thus, the activity of neutral proteases in experimental tooth caries increased 2.4-fold in the oral fluid. Irrigation of the oral

cavity of rats with water did not significantly affect protease activity in the oral fluid, whereas daily use of the “Olha” rinse for 30 days against the background of caries reduced this indicator in the oral fluid from 5.8 ± 0.4 nkat/L to 4.0 ± 0.3 nkat/L. During the development of caries, the activity of acid phosphatase in the pulp sharply rose from 0.42 ± 0.03 to 0.91 ± 0.07 μ kat/kg. Regular use of the product against cariesogenic factors effectively reduced hyperenzymemia and the protein content in the oral fluid. This was accompanied by stimulation of the weakened mineralizing function of the pulp via an increase in alkaline phosphatase activity and a decrease in acid phosphatase activity.

In the study of the elixir “Eksodent-1,” it was found that keeping one-month-old rats on a caries-inducing diet increased the number of carious lesions from 3.8 ± 0.25 to 6.95 ± 0.52 (on average per rat). At the same time, the depth of carious cavities increased from 6.8 ± 0.72 to 9.50 ± 0.72 points. Prophylactic use of “Eksodent-1” for 30 days reduced both the number and depth of carious lesions in the rats’ teeth to normal values.

Research on lysozyme-containing tooth elixirs showed that in the group where peroxide periodontitis (PP) was induced for 30 days, the number of carious cavities per rat was 3.51, which is 25.4% higher than in the intact group (2.80). In the PP group, the depth of carious lesions reached 3.35 points, exceeding the intact group’s score of 2.72 points by 23.2%. The degree of alveolar process atrophy in the PP group was 24.6%, which is 21.2% more than in the intact group (20.3%). In the group with induced PP that used the “Lisobact” preparation, the number of carious cavities decreased to 2.34, which is 33.3% less than in the PP group. The depth of carious lesions in this group also decreased to 2.37 points, which is 29.3% less than in the PP group. The degree of alveolar process atrophy in the group with induced PP that used “Lisobact” was 23.1%, which is 6.1% lower than in the PP group. In the group that used “Sanodent,” the number of carious cavities decreased to 2.30, 35.9% less than in the PP group. The depth of carious lesions decreased to 2.25 points, 32.8% less than in the PP group. Alveolar process atrophy in this group was 21.8%, 11.4% less than in the PP group. “Lizodent” in its respective

group demonstrated an even greater reduction in the number of carious cavities to 2.24 and the depth of lesions to 2.30 points. The degree of alveolar process atrophy decreased to 22.5%, which is 8.5% lower than in the PP group. The most striking results were observed in the group where “Lizomukoid” was used. The number of carious cavities in this group decreased to 2.01, which is 42.7% less than in the PP group. The depth of carious lesions decreased to 2.11 points, 36.9% lower, and the degree of alveolar process atrophy was 20.6%, 16.3% less than in the PP group.

A study of the caries-preventive efficacy of the tooth elixir “Ekstravin-Denta” showed that under the conditions of induced dental caries, using “Ekstravin-Denta” in daily oral irrigations of rats for 30 days reduced the average number of carious lesions to 3.5 ± 0.2 . This demonstrates a decrease in the cariesogenic effect through the use of the elixir.

The second part of the experiment included studies aimed at examining the pathogenic factors of dental caries development and their impact on the biochemical parameters of oral fluid, blood, oral mucosa, liver, and bone tissue in laboratory rats. Special attention was paid to analyzing the influence of intrauterine hypoxia, hypothyroidism, and other factors on the development of dental diseases. The study was based on a detailed analysis of samples obtained from different groups of animals exposed to various conditions, including a caries-inducing diet, hypoxic conditions, and administration of thyreostatic agents. This approach made it possible to establish the relationship between different forms of hypoxia, hormonal status, and the development of dental caries, as well as to determine the effectiveness of preventive and therapeutic agents based on succinic acid, glycine, mineral complexes, and plant-derived polyphenols.

The conducted studies of the dentoalveolar system of rats in the first phase of the experiment showed intensified development of dental caries and resorption of the alveolar bone under the influence of a high-sucrose caries-inducing diet, intrauterine hypoxia, thyroid hormone deficiency, and dietary fluoride deficiency. The combined effect of these pathogenic factors produced the most significant changes in the state of the dentoalveolar system of rats. The results showed that

modeling intrauterine hypoxia, dental caries, fluoride deficiency, and thyroid insufficiency in rats caused increased alveolar bone atrophy, development of caries due to impaired mineralizing function of the dental pulp, deterioration of the extracellular matrix in periodontal bone tissue and oral mucosa (a decrease in glycosaminoglycan and oxyproline content), activation of inflammatory processes in the animal's body (an increase in sialic acids in blood serum) and in the oral mucosa (an increase in pyruvate content and in acid phosphatase and elastase activity), and activation of lipid peroxidation along with a decrease in antioxidant system activity in the liver, oral mucosa, jaw bones, and blood serum, as well as disruption of bone remodeling in the alveolar processes. Prophylactic use of a full complex of all the preparations in the conditions of intrauterine hypoxia, a caries-inducing diet, dietary fluoride deficiency, and thyroid insufficiency proved most effective in preventing the identified disorders in the animals' dentoalveolar system. It exhibited caries-preventive and periodontoprotective properties, normalizing the mineralizing function of the pulp, mineral metabolism in the jaw bones, the state of collagen and glycosaminoglycans in the oral mucosa and periodontal bone tissue, lipid peroxidation, and activating the antioxidant defense enzymes in oral tissues, blood serum, and liver, as well as exerting a pronounced anti-inflammatory effect.

Based on experimental studies in rats, as well as clinical and clinical-laboratory (genetic, epigenetic, biochemical, and biophysical) research in children affected by the improper intake of macro- and microelements (in particular, through uncontrolled consumption of drinking water with deviations in essential element composition), an effective therapeutic and prophylactic regimen was pathogenetically justified, developed, and tested in clinical settings.

In children aged 4–5 years experiencing fluoride deficiency in drinking water in the cities of Kalush and Dolyna, the caries-preventive effect of the proposed treatment and prophylactic complex was 54.79% over two years of observation. In 6-year-old children living under the same conditions, the caries-preventive effect was 57.3%. Meanwhile, in the city of Uzhhorod, where children

were exposed to both fluoride deficiency and increased nitrate concentrations in drinking water, the caries-preventive effect was 52.0% over two years of observation.

Use of the preventive complex led to a noticeable improvement in periodontal tissues, as evidenced by a decrease in the PMA index and gingival bleeding over two years of observation. This indicates a reduction in inflammatory changes in the periodontium and an improvement in overall oral health. A significant improvement in oral hygiene was also noted, confirmed by lower Silness-Loe and Stallard indices. These changes attest to a successful reduction in plaque and dental calculus, which are key factors in preventing caries and other oral diseases.

A detailed analysis of the biochemical markers of children's oral fluid provided expanded insights into the processes occurring in the bodies of children exposed to hypoxia. This constituted the next stage of the study.

In the main group, as early as six months after using the proposed complex, the activity of elastase decreased significantly by 35.8% compared to the comparison group. Further observations at 12 and 24 months showed that this index had declined by 2.8 times and 2.2 times, respectively, compared to the comparison group. Urease activity in the main group was lower than in the comparison group by 33.3% at six months, 71.4% at twelve months, and 52.9% at twenty-four months. Initial examination of the children revealed that lysozyme activity in the comparison group was significantly below normal by 44.8%, while in the main group it was 31% below normal. Comparing the results of both study groups at 12 and 24 months, there was a significant increase in lysozyme levels in the main group, reaching 1.9- and 2.1-fold higher than in the comparison group. The content of malondialdehyde (MDH) in the oral fluid of children in the main group, with the introduction of the treatment and prophylactic complex, exceeded the normal range by 45.2% at six months from the start of the study. In subsequent assessments at 12 and 24 months, the MDH level in the main group of children decreased and approached normal levels. At these same intervals, MDH was 2.4

times lower in the main group than in the comparison group. Biochemical examination of catalase activity at 12 and 24 months showed consistently high indicators of the antioxidant system after the prophylactic complex, surpassing the normal range by 26.7% and 20%, respectively. As a result of biochemical determinations in the oral fluid of children aged 6 years with fluoride deficiency in the body, living in Kalush and Dolyna with dental caries and chronic catarrhal gingivitis of mild degree were found: a significant increase in inflammatory markers - an increase in elastase activity (2 times) and MDH content by 3 times (LPO index), depletion of the antioxidant system - (decrease in catalase activity by 2 times), a significant increase in the degree of microbial contamination in the oral cavity - (increase in urease activity by 2, 9 and 3.4 times), a decrease in the level of nonspecific resistance (decrease in lysozyme activity by 2.0 and 2.3 times), mineral metabolism disorders - a decrease in calcium concentration by 2.5 times, while the level of inorganic phosphorus remained practically unchanged. The prescription of the therapeutic and prophylactic complex to children with fluoride deficiency in the body with dental caries and chronic catarrhal gingivitis of mild degree showed high therapeutic and prophylactic effectiveness of the used complex of drugs. Against the background of additional use of the developed treatment regimen in the oral cavity of the examined children, it was found that the intensity of inflammation decreased, elastase activity and MDH levels decreased (normalisation of lipid peroxidation processes), antioxidant defence was activated (increase in catalase activity), urease activity increased, nonspecific antimicrobial defence increased (lysozyme activity) and mineralisation marker increased (increase in calcium concentration).

In the biophysical studies of children suffering from macro- and microelement imbalances, the following parameters were evaluated: the degree of mineralization of the teeth' hard tissues (spectrocolorimetry), the level of functional reactions in the oral cavity according to fluctuations in the oral fluid pH, the mineralizing potential of saliva, the condition of periodontal tissues (the degree

of inflammation), and the state of the microcapillary network before and after masticatory loading (ML).

Analysis of the averaged color saturation, whiteness, and yellowness of the teeth' hard tissues in 4–5-year-old children with fluoride-deficient drinking water showed that color saturation in the main group decreased significantly by 14% after two years of prophylaxis compared to the baseline, approaching the level of hydroxyapatite, though not reaching that value. At the same time, tooth whiteness increased by a factor of 1.1, whereas yellowness declined by 29.2% compared to baseline. In 6-year-old children of the main group, tooth color saturation improved, decreasing 1.2-fold after two years relative to baseline. Tooth whiteness increased by 9.3% (not statistically significant), while yellowness decreased 1.41-fold compared to baseline (statistically significant). In children with hemic hypoxia in Uzhhorod, color saturation decreased by 1.29-fold within two years compared to baseline; during the same period, tooth whiteness increased by 1.12-fold, while tooth yellowness decreased by 1.38-fold compared to baseline (statistically significant). No similar positive changes were observed in the comparison groups of children of all ages.

Use of the developed therapeutic and prophylactic complex improved crystallization parameters in dried drops of oral fluid in children, effectively bringing values closer to normal after two years (type I–II saliva crystallization). The ΔpH indicator at baseline for children in all study groups corresponded to a level of high cariesogenicity (low resistance). After six months of using the prophylactic complex in the main groups of children from Kalush and Dolyna, this indicator improved 1.5-fold and 1.47-fold in 4–5- and 6-year-olds, respectively. After one year, in 4–5-year-old children, the ΔpH corresponded to a low cariesogenicity level (high resistance), while in 6-year-olds it only reached this level after two years, at which point it was significantly different from the comparison group's indicator. In 6-year-old children from Uzhhorod with hemic hypoxia, the ΔpH indicator only reached a low cariesogenicity level after two years of prophylaxis, being 2.9 times lower than the baseline value. In all comparison

groups, the ΔpH indicator virtually did not change and, after two years, did not differ significantly from its initial value.

The developed complex led to partial normalization of the functional state of the gingival microcapillary network in children of different ages from the main groups and a decrease in the degree of inflammatory processes, which correlated with improvements in their dental status. Evaluation of the average color coordinates of the gums before and after the regulated physiological masticatory load, conducted at six months, one year, and two years, demonstrated that the microcapillary reaction to masticatory load changed positively as a result of the prophylactic measures. In patients, the spasm of capillaries almost disappeared, and the blood flow increased compared to baseline, accompanied by an increase in the color coordinates of the gums – indicative of a normal physiological response. Such a positive capillary response to masticatory load in the main group persisted even after two years.

Key words: biogeochemical properties, oral cavity, treatment and prevention complex, children.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мірчук Б.М., Іванов В.С., Спічка І.А., Завойко О.Б. Частота зубо-щелепових аномалій та стан тканин пародонту у дітей Волинської області. Вісник стоматології. 2007;1:54-56. URL: <https://drive.google.com/file/d/1HlImBxakfZ-aH2l0Z4zNFeUJQs19HAar> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку міста Одеса (частина 1). Вісник стоматології. 2013;1:120-125. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2013_1_35
3. Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку міста Одеса (частина 2). Вісник стоматології. 2013;3:96-99. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2013_3_25
4. Деньга О.В., Рейзвих О.Э., Іванов В.С. Стоматологическая заболеваемость у детей Украины за период с 1985-2011 годы. Інновації в стоматології. 2014;1:58-62. URL: <http://www.innovacii.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/43> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Деньга О.В., Ковальчук В.В., Іванов В.С. Стоматологическая заболеваемость детей дошкольного возраста г. Тернополь. Вісник стоматології. 2014;2:61-64. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2014_2_18 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
6. Іванов В.С. Сравнительная характеристика состояния твердых тканей зубов у детей дошкольного и младшего школьного возраста города Одессы за 20 летний период (1994-2014 гг.). Modern Sciens – Moderni Věda. 2015;3:134-144. URL:

https://www.nemoros.cz/files/ugd/b7f2f7_b99e29835dff443e90e52e9dbda2103c.pdf#page=134.

7. Иванов В.С. Структура поражаемости кариесом зубов у детей дошкольного и младшего школьного возраста различных районов города Одессы (2014 год, часть 2). Вісник стоматології. 2015;2:111-118. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2015_2_28.

8. Иванов В.С., Цевух Л.Б. Структура индексной оценки уровня гигиены полости рта и состояния тканей пародонта у детей дошкольного и младшего школьного возраста различных районов города Одессы (2015 год, часть 3). Вісник стоматології. 2015;4:58-65. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2015_4_17 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Иванов В.С., Анисимова Л.В. Анализ заболеваемости и факторов возникновения раннего детского кариеса у детей г. Черноморск. Вісник стоматології. 2016;3:56-60. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2016_3_16 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Ivanov V.S. Study of the antimutagenic effects of plant polyphenols under the action of genotoxics. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(7):799-804. URL: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/7583>.

11. Иванов В.С., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Ткаченко Е.К. Изучение влияния внутриутробно гипоксии и кариесогенного рациона на состояние зубочелюстной системы и тканей ротовой полости крыс. Вісник стоматології. 2020;1:2-7. URL: <http://www.visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/4> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Иванов В.С., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Ткаченко Е.К. Коррекция комплексами антиоксидантов состояния зубочелюстной системы и тканей ротовой полости крыс в условиях действия гипоксии и кариесогенного

раціона. Вісник стоматології. 2020;2:16-22. URL: <http://www.visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/25>. *Участь*

здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

13. Иванов В.С., Шнайдер С.А., Ткаченко Е.К. Влияние янтарной кислоты на состояние зубочелюстной системы и тканевой полости рта при действии внутриротовой гипоксии и кариезогенного рациона. Вісник морської медицини. 2020;3(88):71-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118664> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Иванов В.С. Изучение влияния разных видов внутриутробной гипоксии и кариезогенного рациона на стоматологический статус и состояние тканей ротовой полости крыс. Colloquium-journal. 2021;13(100):10-15. URL: <https://colloquium-journal.org/wp-content/uploads/2022/05/Colloquium-journal-2021-100-1.pdf>.

15. Иванов В.С., Ткаченко Е.К., Деньга О.В., Шнайдер С.А., Пиндус Т.О. Корекція препаратом рослинних поліфенолів метаболічних змін тканин ротової порожнини щурів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії та карієзогенного раціону. Світ медицини та біології. 2021;3(77):214-219. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-214-219> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Ivanov V.S., Dienha O.V., Shnaider S.A., Pyndus T.O., Pyndus V.B., Shchepanskyu F. Y. Correction of metabolic changes of tissues of rats oral cavity by complex of preparations under conditions of intrauterine hypoxia and cariogenic diet. World of Medicine and Biology. 2021;4(78): 213-218. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-4-78-213-218> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Ivanov V.S., Tkachenko Ye.K., Shnaider S.A., Shvartsnau O.H., Dorosh I.V., Jenčova J., Petrašova A. Influence of complex of preparations on the state of the oral cavity tissues in rats under the conditions of experimental hypothyroidism. World of Medicine and Biology. 2022;3(81): 218-222. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-218-222> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Іванов В.С., Макаренко О.А., Дєньга О.В. Корекція метаболічних змін у тканинах ротової порожнини щурів за допомогою комплексу препаратів в умовах патологічних факторів. Медичні перспективи. 2022;4:38-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271123> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Іванов В.С., Вербицька Т.Г. Роль поліморфізму генів детоксикації, амело- та дентиногенезу у розвитку множинного карієсу при гіпоксії, дефіциті йоду та фтору. Вісник стоматології. 2022;4:9-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2078-8916-2022-46-4.2>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

20. Іванов В.С., Вербицька Т.Г. Поліморфізм генів супероксиддисмутази 2 та каталази у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії. Інновації в стоматології. 2022;2:44-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2523-420X/2022.2.7>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

21. Іванов В. С., Дєньга А. Е., Шнайдер С. А., Топов І. Г., Почтар В. М., Єфремова О. В. Експериментальні дослідження біохімічних показників пульпи різців щурів під дією розробленого зубного еліксиру. Вісник стоматології. 2023;122(1):51-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.9> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних*

досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

22. Иванов В.С., Деньга О.В., Шнайдер С.А. Анісімов М.В., Малех Н.В. Электрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей молодшого дошкільного віку. Вісник стоматології. 2024;126(1):199-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.33> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Иванов В.С., Деньга О.В., Вальда В.В. Клінічна оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів на стан твердих тканин зубів дітей дошкільного віку на тлі дефіциту фтору. Colloquium-journal. 2024;31(224):61-64. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15108158> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, написанні статті.*

24. Иванов В.С. Современные подходы к профилактике кариеса зубов у детей. Специальный выпуск, материалов 6–ого съезда стоматологов республики Узбекистан. м. Ташкент, Узбекистан, 15-16 квітня 2010 р.; тези допов. м. Ташкент, Узбекистан, 2010; Стоматология, 1 (41-42), 190-192. URL: <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/4018>.

25. Иванов В.С., Деньга О.В. Уровень гигиены полости рта у дошкольников Приморского района города Одессы. Особенности первинної, вторинної і третинної профілактики у пацієнтів з різним соматичним статусом: Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, м. Одеса, Україна, 8–9 листопада 2013 р.: тези допов. м. Одеса, Україна, Вісник стоматології 2013, №4; 128. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2013_4_44 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

26. Иванов В.С., Деньга О.В. Программа первичной профилактики кариеса зубов и болезней пародонта среди населения Украины. Достижения науки і практики в стоматології: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченій пам'яті професора К.М. Косенка, м. Одеса, Україна, 23–25 жовтня 2014 р.: тези допов. м. Одеса, Україна, Інновації в стоматології, 2014.

№3; 156–157. URL: www.innovacii.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/114

Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.

27. Иванов В.С. Изучение влияния внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона на состояние зубо-челюстной системы крыс. Весняні наукові читання – 2020: XLI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція, м. Вінниця, Україна, Березень 10 2020 р.: тези допов. м. Вінниця, Україна, 2020; 18-22. URL: https://el-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/03/7частина_березен_.pdf.

28. Иванов В.С. Изучение влияния разных видов внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона на стоматологический статус и состояние тканей ротовой полости крыс. Prospects and achievements in applied basic sciences: IV International Science conference, Budapest, Hungary, February 9-12 2021: тези допов. Budapest, Hungary, 2021; 303-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.46299/ISG.2021.I.IV>.

29. Иванова В.В., Иванов В.С., Цевух Л.Б. Влияние минерального комплекса «Макромол» на состояние зубочелюстной системы крыс в условиях воспроизведения гипоксии и кариесогенного рациона. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 110-річчю з дня народження І.В. Савицького, м. Одеса, Україна, 22–23 квітня 2021 р.: тези доп. м. Одеса, Україна, ОНМедУ, 2021 135. URL:

<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/9353/Ivanov.pdf>

Участь здобувача полягає у постановці мети та формуванні ідеї, проведенні експериментальних досліджень.

30. Иванов В.С., Иванова В.В. Коррекция янтарной кислотой метаболических изменений состояния тканей ротовой полости крыс в условиях действия внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона. The latest problems of modern science and practice: IV Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference, Boston, USA, January 11-14

2022: тези допов. Boston, USA, 2022; 285-292. DOI: <http://dx.doi.org/10.46299/ISG.2022.I.I> *Участь здобувача полягає у постановці мети та формуванні ідеї, проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

31. Іванов В.С., Іванова В.В. Вивчення впливу експериментального гіпотиреозу на стан зубо-щелепної системи і тканин ротової порожнини щурів. An overview of modern scientific research in various fields of science: I International Science Conference, Amsterdam, Netherlands, October 17 – 19, 2022: тези допов. Amsterdam, Netherlands, 2022; 93-97. DOI: https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2022/10/AN_OVERVIEW_OF_MODERN_SCIENTIFIC_RESEARCH_IN_VARIOUS_FIELDS_OF_SCIENCE.pdf *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	35
ВСТУП.....	38
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КАРІЄС ЗУБІВ У ДІТЕЙ (огляд літератури).....	48
1.1 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей різних країн світу...	48
1.1.1 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей України	48
1.1.2 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей країн Європи, північної та південної Америки та Океанії	52
1.1.3 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей країн Азії та Африки	56
1.2 Вплив факторів зовнішнього середовища на стоматологічну захворюваність у дітей.....	60
1.3 Роль макро- і мікроелементів води в захворюваності на карієс зубів. ..	82
1.4 Сучасні методи профілактики карієсу у дітей молодшого віку.....	92
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	109
2.1 Обґрунтування мети дослідження	109
2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень	110
2.3 Методи дослідження	127
2.3.1 Клінічні методи дослідження	127
2.3.2 Експериментальні методи дослідження	128
2.3.3 Біохімічні методи дослідження	128
2.3.4 Молекулярно-генетичні методи дослідження	129
2.3.5 Біофізичні та оптичні методи дослідження	130
2.3.6 Статистична обробка даних	134

РОЗДІЛ 3 СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ В ОКРЕМИХ БІОГЕОХІМІЧНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ.....	137
3.1 Стоматологічний статус дітей різних регіонів України.....	137
3.2 Роль поліморфізму генів детоксикації, амело- і дентиногенезу в розвитку множинного карієсу на тлі гіпоксії, дефіциту йоду і фтору	144
3.3 Поліморфізм генів супероксиддисмутази 2 і каталази у дітей із множинним карієсом в умовах гіпоксії.....	151
3.4 Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей	156
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЗУБНИХ ЕЛІКСИРІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	161
4.1 Експериментальне обґрунтування застосування Біотріт-вмісних лікувально-профілактичних зубних еліксирів.....	168
4.2 Експериментальне застосування зубних еліксирів, що містять соєвий екстракт.....	177
4.3 Експериментальне обґрунтування застосування лізоцим-вмісних зубних еліксирів на тлі експериментальної патології	179
4.4 Експериментально-клінічне обґрунтування впливу зубного еліксиру «Екстравін-Дента» на порожнину рота.....	180
РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ НА ТЛІ ГІПОКСІЇ.....	183
5.1 Вплив різних патогенних факторів на стоматологічний статус та стан тканин ротової порожнини щурів	183
5.2 Антигіпоксантична та антиоксидантна терапія при метаболічних порушеннях у тканинах ротової порожнини щурів в умовах дії патогенних факторів	201
5.3 Корекція метаболічних змін у тканинах ротової порожнини щурів з використанням комплексу дієтичних добавок та препарату рослинних	

поліфенолів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, тиреоїдної недостатності і дефіциту фтору.....	221
5.4 Корекція змін у біохімічних маркерах тканин щурів в умовах дії гемічної гіпоксії та карієсогенного раціону за допомогою комплексу дієтичних добавок та препарату поліфенолів кропиви	233
РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ НА ТЛІ ДИСБАЛАНСУ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ, ЩО ПРОЖИВАЄ В ГІРСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ.....	248
6.1 Клінічна оцінка ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу	248
6.2 Оцінка біохімічних показників ротової рідини у дітей в динаміці проведення профілактичних заходів	262
6.3 Спектроколориметрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на колірні і оптичні параметри твердих тканин зубів дітей	289
6.4 Оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на мінералізуючий потенціал ротової рідини дітей.....	293
6.5 Оцінка рівня функціональних реакцій відповідальних за стабільність величини рН ротової рідини дітей	296
6.6 Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у дітей в процесі лікувально-профілактичних заходів.....	298
6.7 Спектроколориметрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на функціональний стан мікрокапілярного русла ясен дітей	302
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .	311
ВИСНОВКИ	359
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	364
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	365
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	411

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС	– антиоксидантна система
Ап	– активність плазмолем клітин букального епітелію
АФК	– активні форми кисню
Ая	– активність ядер клітин букального епітелію
Б	– показник білизни
БАР	– біологічно активні речовини
БФ	– біофлаваноїди
В	– видалені зуби
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРО	– вільнорадикальне окислення
ВШ	– відношення шансів
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГЕРХ	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГПО	– глутатіон-пероксидаза
ГР	– глутатіон-редуктаза
ДММ	– дисбаланс макро- та мікроелементів
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДСТУ	– державний стандарт України
Ж	– показник жовтизни
ЖН	– жувальне навантаження
К	– карієс зубів
КБЕ	– клітини букального епітелію
КД	– коефіцієнт дисперсії
КПВз	– індекс карієс, пломба, видалення зубів
КПВп	– індекс карієс, пломба поверхонь, видалення зубів
КПЕ	– карієспрофілактична ефективність
КПз	– індекс карієс, пломба зубів

КПп	– індекс карієс, пломба поверхонь
КР	– карієсогенний раціон
КФ	– кисла фосфатаза
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛПЗЕ	– лікувально-профілактичні зубні еліксири
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
МКМ	– міжклітинний матрикс
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
МП	– модель патології
МПП	– модель перекисного пародонтиту
НАМН	– Національна академія медичних наук України
П	– пломбовані зуби
ПАР	– поверхнево-активні речовини
ПКС	– протеїнкаіназа С
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПФК	– поліфеноли кропиви
ПФП	– поліфеноли подорожнику
РДК	– ранній дитячий карієс
РЗГПР	– рідкі засоби гігієни порожнини рота
СОД	– супероксиддисмутаза
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
СТ	– сполучна тканина
США	– Сполучені Штати Америки
ТУ	– технічні умови
ФОС	– фруктоолігосахариди
ХГК	– хлорогенова кислота

ЦОГ	– циклооксигеназа
Ш-П проба	– Шиллера-Писарева проба
ADA	– американська стоматологічна академія
CAT	– каталаза
DPP	– фосфопротейн дентину
DSP	– сіалопротейн дентину
GST	– глутатіон-S-трансфераза
NAT	– N-ацетилтрансфераза
NH ₄ ⁺	– амоній сольовий
PMA % (Parma)	– розповсюдженість позитивного папілярно-маргінально-альвеолярного індексу
R	– коефіцієнт відбиття світла
S	– колірна насиченість
UDF	– глюкуронілтрансфераза
Y	– яскравість

ВСТУП

Актуальність роботи.

Актуальність роботи пов'язана з високою частотою розвитку стоматологічних захворювань, зокрема карієсу зубів, серед дитячого населення України [25, 32, 33, 59, 64, 13, 68, 69, 107, 122, 121].

Кількість дітей, які мають ураження твердих тканин зубів, з кожним роком зростає [112]. Особливу увагу необхідно приділити дітям дошкільного та шкільного віку, оскільки саме в цей період відбувається активна мінералізація зубних тканин і формування мікробіоценозу порожнини рота, що має велике значення для збереження стоматологічного здоров'я в подальшому.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, група дітей віком 5-6 років є однією з ключових для вивчення стоматологічної захворюваності [398, 424]. І для цієї вікової групи ВООЗ було визначено європейські цілі стоматологічного здоров'я до 2020 року – за проектом ВООЗ пропонують 20 % поширеності карієсу тимчасових зубів, при середньому значенні k_p не більш як 2,0 [169]. Критерії ВООЗ [390] не оцінюють повною мірою стан цієї проблеми, адже стан зубів у дитини 6-ти років є лише констатацією карієсу та його ускладнень, а не відображенням початку його розвитку.

Стоматологічний стан дітей тісно пов'язаний з станом навколишнього середовища та станом питної води. Невідповідність питної води санітарно-епідеміологічним вимогам є причиною захворюваності організму людини, в тому числі й стоматологічної. В Україні відмічається велика кількість регіонів з низьким вмістом фтору в питній воді [24, 42, 54, 91].

Тому специфіка західних регіонів з несприятливими біогеохімічними регіонами, де відмічається в питній воді низький вміст фтору, магнію та низька жорсткість, вимагають розробки спеціалізованих методів профілактики карієсу зубів у дітей [71].

Несприятливі біогеохімічні регіони, із своїми унікальними умовами проживання, впливають на загальний стан здоров'я дітей, включаючи стоматологічний аспект [65, 163, 170, 70]. Зокрема, фактори ризику розвитку гіпоксії, пов'язані з наявністю нітратів у питній воді (гемічна гіпоксія), можуть впливати на розвиток та перебіг основних стоматологічних захворювань [104]. Крім того, якість питної води, особливості харчування та обмежений доступ до якісної медичної допомоги та створюють додаткові ризики для здоров'я зубів та ротової порожнини [86]. Дослідження зосереджується на аналізі карієсогенних факторів у дітей, що проживають в несприятливих біогеохімічних умовах, та розробці патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування [67]. Підкреслюється необхідність комплексного підходу до вирішення цих проблем, враховуючи особливості життя в несприятливих біогеохімічних умовах [88, 108]. Особлива увага приділяється розробці індивідуалізованих методів лікування та профілактики, з урахуванням місцевих екологічних та соціально-економічних умов, з метою забезпечення ефективної стоматологічної допомоги дітям, які проживають в цих специфічних умовах. Це важливо не тільки для поліпшення стоматологічного здоров'я дітей, але й для підвищення якості їх життя в цілому.

Саме це стало обґрунтуванням для розробки комплексу засобів для профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, котрі проживають в несприятливих біогеохімічних регіонах України.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»): «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементозами» (ДР № 0113U000532); «Вплив гіпоксії на процеси колагеноутворення та

мінералізації на моделях стоматологічної патології та корекція виявлених порушень» (ДР № 0118U006963); «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» (ДР № 0120U105477); «Удосконалення прогнозування виникнення та перебігу карієсу зубів і захворювань пародонту, схем їх профілактики і лікування» (ДР № 0121U114672).

Здобувач був відповідальним виконавцем однієї теми та співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета та завдання дослідження. Мета роботи – експериментально-клінічне обґрунтування концепції профілактики карієсу зубів у дітей 4-5 і 6 років, які страждають від наслідків некоректного споживання фтору, макро- та мікроелементів, нітратів, шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу, який включає ремінералізуючі, антиоксидантні, адаптогенні, коригуючі мікрофлору, детоксикаційні та імуномодельючі засоби.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити частоту і структуру ураження твердих тканин зубів, пародонта у дітей, що страждають від наслідків некоректного споживання макро- та мікроелементів, які проживають в різних біогеохімічних регіонах України.
2. Оцінити генетичні порушення у дітей з множинним карієсом та дисбалансом макро- та мікроелементів за допомогою молекулярно-генетичних досліджень на клітинах букального епітелію методом полімеразної ланцюгової реакції.
3. Дослідити в експерименті лікувально-профілактичну дію зубних еліксирів, що застосовуються в стоматології, та обґрунтувати доцільність їх використання у дітей молодшого віку.
4. Вивчити в експерименті вплив гіпоксії, гіпотеріозу, гіпофторозу на стан тканин ротової порожнини щурів.

5. Вивчити стан тканин порожнини рота експериментальних тварин при гіпоксії, гіпотериозі, гіпофторозі та їх сукупності на тлі застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

6. Оцінити динаміку змін біохімічних показників ротової рідини дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного навантаження, під впливом застосування лікувально-профілактичного комплексу.

7. Провести біофізичні дослідження твердих тканин зубів і ротової рідини дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів в динаміці спостереження.

8. Провести клінічну та лабораторну оцінку ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного пестицидного навантаження.

Об'єкт дослідження – карієс зубів у дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного навантаження.

Предмет дослідження – профілактика карієсу зубів у дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного навантаження.

Методи дослідження: епідеміологічні – для оцінки стоматологічного статусу у дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу; клінічні – для вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів; статистичні – для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі багатопланових експериментальних, клінічних та лабораторних досліджень обґрунтована

концепція профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, що проживають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного пестицидного навантаження (як фактору ризику розвитку гіпоксії), яка враховує як екологічні фактори (зокрема, якість питної води), так і індивідуальну генетичну схильність до карієсу зубів (виявлені порушення амело-, дентиногенезу, I фази детоксикації), порушені функціональні реакції в порожнині рота, знижену неспецифічну резистентність тощо.

Встановлено, що в західних регіонах України, зокрема міста Долина, Калуш та Ужгород, характеризуються підвищеним рівнем розповсюдженості та інтенсивності карієсу зубів у дітей, що корелює з особливостями хімічного складу питної води в цих регіонах – низький вміст фтору, низька жорсткість води, а також підвищений вміст нітратів та стронцію в питній воді, що обґрунтовує необхідність розробки лікувально-профілактичних заходів.

Вперше проведене молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів амелогеніну (AMELX) та DSPP в українській популяції виявило тенденцію до протективного ефекту функціонально повноцінних генотипів цих генів відносно гетерозиготних генотипів у розвитку карієсу, особливо в умовах дефіциту фтору. Це доповнюється встановленням значного підвищення частки нефункціонального алеля гена глутатіон S-трансферази M1 у дітей із множинним карієсом, що підкреслює важливість генетичних факторів у розвитку цього захворювання.

Доведено, що функціональний алель гену глутатіон S-трансферази M1 чинить істотний протекторний вплив на розвиток карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту фтору та інших макро- та мікроелементів.

Вперше теоретично обґрунтована та підтверджена в експериментах та клініці доцільність та нешкідливість застосування зубних еліксирів в комплексній профілактиці карієсу зубів у дітей молодшого віку, які проживають в несприятливих біогеохімічних регіонах України.

Вперше в експерименті встановлено, що застосування безспиртових зубних еліксирів, які містять біологічно-активні речовини, призводить до

стимуляції мінералізуючої функції за рахунок підвищення активності лужної фосфатази та зниження активності кислої фосфатази, зниження процесів вільно-радикального окислення ліпідів, підвищення ферментів антиоксидантного захисту та ферментів, що підвищують неспецифічну резистентність як в пульпі зубів, так і в ротовій рідині.

Встановлено, що моделювання різних патологій – внутрішньоутробної гіпоксії, експериментального гіпофторозу та гіпотиреозу та їх сукупності призводить до резорбції альвеолярного відростку на 34,2 %, збільшення кількості каріозних порожнин на 41,5 % та їх глибини на 36,1 %. В пульпі зубів відмічалось підвищення активності кислої фосфатази та зниження активності лужної фосфатази.

Встановлено в експерименті, що в кістці альвеолярного відростку, при гемічній гіпоксії відмічалось порушення перекисного окислення ліпідів на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, зниження активності лужної фосфатази – маркерного ферменту одонтобластів та концентрації кальцію та фосфору.

Вперше встановлено, що відтворення патологічних факторів впливало на показники міжклітинного матриксу, про що свідчить зниження вмісту загального, зв'язаного та вільного оксипроліну та глікозаміногліканів, а застосування лікувально-профілактичного комплексу призводило до стимуляції синтезу оксипроліну, особливо вільного та глікозаміногліканів, як в ротовій рідині, так і в слизовій оболонці порожнини рота та кістці альвеолярного відростку.

Встановлено в експерименті, що гемічна гіпоксія призводить до посилення вільнорадикального окислення ліпідів та зниження ферментів антиоксидантного захисту в слизовій оболонці порожнини рота.

Вперше доведено, що профілактичне застосування запропонованого комплексу засобів в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, аліментарного дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності забезпечує максимальну ефективність щодо попередження

порушень у зубощелепній системі тварин, виявляючи карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію.

Доведено, що застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей молодшого віку, що проживають в несприятливих біогеохімічних умовах, призводило до зниження вільнорадикального окислення ліпідів, активності еластази, уреазі – ферменту, що продукується патогенною мікрофлорою, та збільшення антимікробного ферменту лізоциму.

Встановлено позитивну мінералізуючу дію розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів, яка проявлялася превалюванням I-II типів кристалоутворення по відношенню до превалювання III-V типів, яке відмічалось до застосування комплексу.

Вперше виявлено позитивні зміни в мінералізаційних процесах твердих тканин зубів у дітей, що використовували запропонований лікувально-профілактичний комплекс. Спектроколориметричні дослідження продемонстрували значне покращення мінералізації, що є ключовим для профілактики та лікування карієсу зубів.

Вперше отримані результати вказують на зниження бар'єрного захисту ясен у дітей, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрацій нітратів у питній воді, що супроводжувалося підвищеною проникністю ясен для барвника розчину Шилера-Писарєва і мікроорганізмів. Також було виявлено порушення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, що має важливе значення для розуміння патогенезу пародонтальних захворювань у цій популяції.

Практичне значення отриманих результатів.

Патогенетично обґрунтовано та запропоновано комплекс профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, які зазнавали дефіцит фтору, йоду та підвищених концентрацій нітратів у питній воді, який включає мінералізуючі, адаптогенні, мікрофлору коригуючі та імуномоделюючі компоненти, та доведено його ефективність.

Встановлено, що у дітей 6 років, що проживають в несприятливих біогеохімічних умовах – м. Калуш і м. Ужгород, застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу за 2 роки спостережень призвело до значного карієспрофілактичного ефекту, який склав 57,3 % та 52,0 % відповідно.

Вперше показано, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс для дітей, що зазнають дисбалансу макро- та мікроелементів, дозволив не тільки загальмувати існуючий каріозний процес, але й нормалізувати пародонтальні та гігієнічні індекси на всіх етапах лікування та профілактики, про що свідчить зниження індексу РМА% в 2,7 разів та індексу кровоточивості в 2 рази.

Проведені генетичні, біохімічні, біофізичні дослідження в клініці у дітей 6 років, які зазнавали дефіцит фтору, йоду та підвищених концентрацій нітратів у питній воді, показали, що вони можуть бути використані в якості інформативної діагностики, а їх результати – в якості біомаркерів для прогнозу перебігу карієсу зубів у дітей та можливих ускладнень, що обґрунтовує диференційований підхід до призначення профілактичних засобів: або повного лікувально-профілактичного комплексу загальної та місцевої дії, або тільки місцевих профілактичних заходів.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику в клінічну практику кафедри терапевтичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» м. Ужгород, кафедри дитячої стоматології ВПНЗ «Львівський медичний інститут» м. Львів, відділення стоматології дитячого віку та ортодонтії ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічної клініки ОНМедУ м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатoproфільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, Державного закладу «Іллічівська басейнова лікарня на водному транспорті» м. Чорноморськ, Іллічівського навчально-виховного комплексу м. Чорноморськ, дошкільного навчального закладу (ясла-садок) №21 «Журавлик» Іллічівської міської ради Одеської

області м. Чорноморськ, загальноосвітньої школи I-II ступенів №2 Іллічівської міської ради Одеської області м. Чорноморськ,.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням. Автором самостійно визначено напрямки роботи, сформульовано мету та завдання досліджень, проведено інформаційно-патентний пошук, відібрана і проаналізована наукова література за темою дисертації, самостійно проведені всі клінічні дослідження, узагальнені та проаналізовані отримані результати, проведена їх статистична обробка, написана та оформлена дисертація, сформульовані основні висновки і положення наукової новизни.

Експериментальні, молекулярно-генетичні, біохімічні та біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками лабораторії біохімії, сектору експериментальної патології, сектору біофізики та функціональної діагностики, сектору молекулярно-генетичних досліджень ДУ «ІСЦЛХ НАМН» за консультативної допомоги професора Деньга О.В.¹

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на 6-ому з'їзді стоматологів республіки Узбекистан (м. Ташкент, Узбекистан, 2010), науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Особливості первинної, вторинної і третинної профілактики у пацієнтів з різним соматичним статусом» (м. Одеса, Україна, 2013), науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті професора К.М. Косенка «Досягнення науки і практики в стоматології» (м. Одеса, Україна, 2014), XLI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Весняні наукові читання – 2020» (Вінниця, Україна, 2020), IV International Science conference «Prospects and achievements in applied basic sciences» (м. Будапешт, Угорщина, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 110-річчю з дня народження І.В. Савицького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти

¹ Дисертант висловлює щире подяку доктору медичних наук, професору Деньга Оксані Василівні за постійну консультативну допомогу при виконанні досліджень

клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (м. Одеса, Україна, 2021), I International Scientific and Practical Conference «The latest problems of modern science and practice» (м. Бостон, США, 2022) та I International Science Conference «An overview of modern scientific research in various fields of science» (м. Амстердам, Нідерланди, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертації надрукована 31 наукова робота, з них 19 статей у наукових фахових виданнях України (15 статей у журналах категорії Б, 4 статті – категорії А), 4 статті у наукових періодичних виданнях інших країн, 8 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 418 сторінках друкованого тексту, складається із анотацій, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (430 джерел, із них 303 – латиницею) та додатку. Робота містить 93 таблиці, ілюстрована 18 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КАРІЄС ЗУБІВ У ДІТЕЙ

(огляд літератури)

1.1 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей різних країн світу

1.1.1 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей України

Карієс зубів – значна медична і соціальна проблема в багатьох промислово-розвинених країнах, у країнах із перехідною економікою, являючи собою найважливішу проблему здоров'я ротової порожнини у дітей дошкільного віку.

У 60-ті роки минулого століття в сучасній стоматологічній літературі вперше з'явилася назва «early childhood caries» (ранній дитячий карієс – РДК) [361]. Йдеться про раннє (відразу після прорізування) ураження карієсом зубів тимчасового прикусу в дітей дошкільного віку.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, група дітей віком 5–6 років є однією з ключових для вивчення стоматологічної захворюваності [398, 424]. І для цієї вікової групи ВООЗ було визначено європейські цілі стоматологічного здоров'я до 2020 року – за проєктом ВООЗ пропонують 20 % поширеності карієсу тимчасових зубів, при середньому значенні кп_з не більш як 2,0 [169]. Критерії ВООЗ [390] не оцінюють повною мірою стан цієї проблеми, адже стан зубів у дитини 6-ти років є лише констатацією наслідків карієсу, а не відображенням початку його розвитку.

Для кожного дитячого стоматолога добре відомо, що тимчасові зуби значно впливають на розвиток ротової порожнини та скелета обличчя, беруть участь у формуванні мовлення, прийманні та засвоєнні їжі, а також відіграють важливу роль у спілкуванні й емоційному вираженні [78]. Усе це

порушується при ранньому руйнуванні та втраті тимчасових зубів. У дітей формується патологія прикусу, знижується самооцінка, що особливо помітно серед дівчаток дошкільного віку [125, 277].

Тому не виникає жодних сумнівів у доцільності виділення та окремого вивчення саме цього вікового періоду при захворюванні на карієс зубів, про що свідчать дослідження низки авторів [361, 164, 214, 261, 312]. Американська стоматологічна академія (ADA) визнає, що ранній дитячий карієс є значною проблемою громадської охорони здоров'я [387].

Для розроблення ефективних і оптимальних підходів до профілактики та лікування раннього дитячого карієсу насамперед необхідно вивчити епідеміологію цього захворювання. Епідеміологія – це наука, що займається вивченням захворюваності населення (зокрема й дитячого), аналізом її поширеності та тяжкості [218]. Для опису каріозного процесу використовують такі показники, як поширеність та інтенсивність карієсу зубів. Поширеність карієсу показує, яка частка населення в певний час страждає на захворювання, а інтенсивність дає змогу встановити, яку кількість каріозних зубів має окрема людина чи популяція.

У сучасних умовах погіршення загального стану здоров'я, і порожнини рота зокрема, як дорослого так і дитячого населення, є дуже актуальним питанням. Кількість дітей, які мають ураження твердих тканин зубів, з кожним роком зростає [187]. Особливу увагу необхідно приділити дітям дошкільного віку, оскільки саме в цей період відбувається активна мінералізація зубних тканин і формування мікробіоценозу порожнини рота, що має велике значення для збереження стоматологічного здоров'я в подальшому. Нехтування важливістю цього етапу може призвести до значних стоматологічних проблем у майбутньому [376, 263]. За даними ряду авторів, поширеність карієсу в дітей дошкільного віку в різних регіонах України становить від 51,38 % до 96 %, а інтенсивність ураження – від 1,87 до 6,22 [127, 29, 14, 64]. Високі показники інтенсивності й поширеності

стоматологічних захворювань у цьому віці потребують ретельного моніторингу для подальшого планування профілактичних заходів.

Нижче (табл. 1.1) наведено узагальнені дані щодо поширеності та інтенсивності карієсу зубів у дітей дошкільного віку (0–6 років) в Україні.

Таблиця 1.1

Захворюваність на карієс зубів у дошкільнят України

Вік	Країна	Прізвище автора/ місто/ рік дослідження	Поширеність %	Інтенсивність
1	2	3	4	5
1 рік	Україна	–	–	–
2 роки	Україна	Кошовська В.А. / Одеса / 1990 рік	23,5	0,6
		Капранов С.В. / Луганська обл./ 1993 рік	13,33	–
		Смоляр Н.І. / Львів/ 2009 рік	13,2	0,47
3 роки	Україна	Удовицька Н.В. /Київ/ 1990 рік.	49,11	–
		Деньга О.В. /Одеса/ 1994 рік.	31,9	0,9
		Казакова Р.В. /Прикарпаття/ 1996 рік.	63,0	3,85
		Казакова Р.В. /Гірська зона/ 1996 рік.	84,0	4,65
		Левченко Н.В. /Полтава/ 2000 рік.	26,47	0,77
		Колесніченко А.В. /Львів/ 2002 рік.	53,4	2,14
		Добровольська М.К. /Хмельницька обл./ 2004 рік.	57,3	2,48
		Смоляр Н.І. /Львів/ 2009 рік.	42,7	1,61
		Деньга О.В. /Запоріжжя/ 2008 рік.	48,72	3,28
		Ковач І.В. /Дніпропетровськ/ 2010 рік.	43,47	3,03
4 роки	Україна	Кошовська В.А. /Одеса/ 1990 рік.	95,3	–
		Удовицька О.В. /Київ/ 1990 рік.	71,94	–
		Деньга О.В. /Одеса/ 1994 рік.	34,3	1,3
		Левченко Н.В. /Полтава/ 2000 рік.	36,1	1,1
		Смоляр Н.І. /Львів/ 2009 рік.	58,0	2,32
5 років	Україна	Удовицька О.В. /Київ/ 1990 рік.	82,48	–
		Деньга О.В. /Одеса/ 1994 рік.	58,8	2,4
		Левченко Н.В. /Полтава/ 2000 рік.	51,35	1,87
		Смоляр Н.І. /Львів/ 2009 рік.	72,8	3,89

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5
6 років	Україна	Деньга О.В. /Україна/1988 рік.	87,53(кп _з) 18,0(КПУ _з)	5,44(кп _з) 1(КПУ)
		– /Київ/1991 рік.	–	0,05
		Деньга О.В. /Одеса/ 1994 рік.	74,3	2,9
		Ель–Мутаки /Київ/ 2000 рік.	24,0	0,72
		Чижевський І.В. /Донецьк/ 2001 рік.	92,1	4,65
		Смоляр Н.І. /Львів/2009 рік.	79,1	4,76
		Ковач І.В. /Дніпропетровськ/ 2010 рік.	95,51	7,04
		Чухрай М.П. /Львів/2010 рік.	82,8–85,7	4,96–5,46
від 3 до 6 років	Україна	Біденко Н. В. /Україна/ 1987–2007 роки.	9,05–95,3	0,6–3,0
		Деньга О.В. /Одеса/ 1994 рік.	49,8	1,88
		Каськова Л.Ф. /Полтавська область/ 2002 рік.	54,63	2,2
		Казакова Р.В. /Прикарпаття/ 2007 рік.	63,9	3,23
		Казакова Р.В. /Гірська зона/ 2007 рік.	84,6	4,54
		Каськова Л.Ф. /Полтава/ 2007 рік.	29,2	2,14
		Каськова Л.Ф. /Полтавська область/ 2007 рік.	59,71	2,18
		Смоляр Н.І. /Львів/ 2009 рік.	63,15	3,15
від 0 до 3 років	Україна	Біденко Н.В. /Київ/2012 рік.	33,63	1,83

У 3 роки в Україні показники поширеності та інтенсивності карієсу за 20-річний період у середньому становили близько 50 % (поширеність) і 3,0 (інтенсивність). При цьому в деяких регіонах у 1996 році ці показники досягали 84 % і 4,65 відповідно.

Оцінити захворюваність на карієс зубів у дітей 4-х років за наявними даними можна тільки в Україні. Поширеність карієсу зубів у 1990 році становила 95,3 %, потім до 2000 року знизилася до 36,1 % і до 2009 року зросла до 58 %, у підсумку за 20 років знизившись у 1,6 рази. Інтенсивність за цей час, навпаки, збільшилася в 1,8 рази (з 1,3 до 2,3) [66, 97, 124, 118].

Найвищі показники поширеності та інтенсивності (за індексом КПВ_з) карієсу зубів у дітей 5-річного віку в Україні сягали 82,5 % і 3,9 [263, 14, 120, 66, 65, 124, 118].

Для 6-річних дітей в Україні основні показники карієсу також залишаються на дуже високому рівні. Поширеність карієсу зубів збільшилася з 87,5 % у 1988 році до 95,5 % у 2010 році, тобто фактично досягла суцільного рівня.

У групі дітей віком від 3-х до 6 років в Україні поширеність карієсу за 15-річний період зросла з 49,8 % (1994 р.) до 63,1 % (2009 р.), а в гірських зонах – до 84,6 %. Інтенсивність при цьому збільшилася з 1,9 (1994 р.) до 3,2 (2009 р.), а в гірських зонах – до 4,5. За даними ряду авторів, в Україні з 1987 по 2007 рік поширеність карієсу зросла в 10 разів – із 9,05 % до 95,3 %, а інтенсивність – у 5 разів (із 0,6 до 3,0) [14, 61, 75].

Дослідження, що стосуються карієсу зубів у дітей віком від 0 до 3 років, в Україні розпочали проводити відносно нещодавно. Наразі зафіксовано, що поширеність карієсу в цій віковій групі сягає 33,63 %, а інтенсивність – 1,83; однак ці дані поки що недостатньо репрезентативні [90, 75, 74, 312].

Таким чином, аналіз показує, що за останні десятиліття в Україні відзначається значна і подекуди зростаюча поширеність карієсу зубів у дошкільнят (особливо у вікових групах 3–4 та 5–6 років), причому одночасно часто збільшується й інтенсивність ураження. Це свідчить про необхідність подальшого моніторингу, удосконалення профілактичних програм та методів лікування, а також підвищення обізнаності батьків і фахівців щодо збереження стоматологічного здоров'я дітей.

1.1.2 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей країн Європи, північної та південної Америки та Океанії

У першій частині йшлося про захворюваність на карієс зубів у дітей дошкільного віку в Україні. У табл. 1.2, 1.3 представлено захворюваність на карієс зубів у дітей від 5 до 17 років усього світу з 1990 до 2010 року, окремо за країнами Європи, Америки та Океанії, Азії та Африки. За ці роки в різних країнах по-різному змінювалися показники поширеності та інтенсивності карієсу зубів. В одних випадках вони практично не змінилися, в інших різко або незначно збільшувалися, або зменшувалися. Залежало це, напевно, від рівня економічного та соціального розвитку країн загалом і медицини

зокрема [165, 282, 405, 362, 327, 374, 358, 360, 193, 137, 160, 419, 305, 269, 417, 386, 205, 335, 317, 144, 172, 284, 248, 345, 323].

Таблиця 1.2

Захворюваність на карієс зубів у дітей 5–17 років у країнах Європи

Автор	Рік	Країна	Поширеність, %	Інтенсивність ураження
1	2	3	4	5
Аль-Хатаб	1990	Ірландія	72,0	
Nodzak M.	1990	Польща (Варшава)	25,0	
Рикман А.	1990	Фінляндія	96,0	
Гордан М.	1990	Ізраїль	76,0	
Етвуд	1990	Греція (Афіни)	74,0	2,2
Sicillia A.	1990	Іспанія	42,1	1,5
Luoma A.	1991	Фінляндія	62,0	
FDI	1991	Фінляндія	76,9	
FDI	1991	Франція	80,9	
Zodic D.	1992	Ізраїль	73,3	
Saemundaam S.R.	1993	Ісландія	35,0	
FDI	1993	Ісландія	86,0	
Труїн	1993	Нідерланди	68,0	
Янкилевич Е.Р.	1993	Нідерланди	37,0	
FDI	1993	Латвія	97,6	
Pittis N.B.	1994	Великобританія	67,0	
Downer M.C.	1994	Великобританія	72,0	
Salaras-Wage M.N.	1994	Іспанія	62,0	2,65
Zusman S.P.	1995	Ізраїль	71,0	2,7
Holdr D.	1995	Великобританія	52,0	
FDI	1995	Румунія	94,0	
Kalsbeck H.	1996	Нідерланди	40,0	
Alekrejuiene	1996	Литва	76,0	4,2
Зойтополус	1996	Великобританія (Лондон)	45,0	
Доладол	1996	Іспанія (Барселона)	52,0	1,37
Splaith C.	1996	Німеччина	52,0	
FDI	1996	Угорщина	84,5	
Мачюльскіене В.	1998	Литва	99,7	15,8
FDI	1998	Чехія	93,4	
FDI	1998	Словаччина	88,0	
FDI	1998	Словенія	95,1	
FDI	1999	Македонія	95,2	
FDI	1999	Хорватія	85,1	
Pittis N.B.	2000	Великобританія	53,0	1,17
FDI	2000	Болгарія	80,0	
FDI	2000	Греція	72,0	
FDI	2000	Швейцарія	52,0	
FDI	2000	Португалія	53,0	
Vanooblogenn G.	2001	Бельгія	44,0	4,1
FDI	2001	Бельгія	75,0	

Продовження таблиці 1.2

1	2	3	4	5
Mengini G.	2002	Швейцарія (Вінтертур)	21,0	
FDI	2002	Кіпр	45,0	
FDI	2002	Ізраїль	53,9	
FDI	2002	Італія	59,1	
FDI	2003	Ірландія	74,0	
FDI	2003	Польща	81,1	
Pieper I.C.	2004	Німеччина	45,7	
Bourguoiswe M.	2004	Франція	45,0	
FDI	2004	Боснія і Герцеговина	91,0	
FDI	2004	Норвегія	59,8	
Cosic K.	2005	Данія	33,0	
FDI	2005	Данія	57,3	
FDI	2005	Німеччина	53,9	
FDI	2005	Швеція	42,0	
Кампус G.	2006	Італія (Сардинія)	36,0	
Schlute A.G.	2006	Німеччина	39,3	
Ferrazzanno G.F.	2006	Італія (Кампанія)	81,0	
Девід Дж.	2006	Європа	83,0	
FDI	2006	Австрія	54,7	
Travin G.J.	2007	Нідерланди (Гаага)	60,0	
Coyola A.P.	2007	Іспанія (Понтіго)	48,6	
Gomez Santro G.	2008	Іспанія	61,3	
Мачульськеве В.	2009	Литва	100,0	
Lewin K.	2010	Шотландія	42,0	
Перес-Домігес	2010	Іспанія	66,9	
Masson L.F.	2010	Шотландія	56,0	
FDI	2009	Світ	69,5	

Із країн Європи (табл. 1.2) бажано відокремити такі країни, як Польща, де поширеність карієсу зубів збільшилася в 3,3 рази з 25,0 % у 1990 році до 81,0 % у 2003 році. У Литві поширеність карієсу зубів у 1996 році була – 76,0 %, а інтенсивність 4,2. У 1998 році ці показники зросли до 99,7 % і 15,8 відповідно, у 2009 році – 100 %. У 1,8 рази знизилася захворюваність у Франції, в 1,5 рази в Ізраїлі, де 1990 року ці показники були 80,9 % і 76 % відповідно, а на початку 2000-х років становили – 45,0 % і 53,9 % відповідно. У багатьох країнах (Іспанія, Німеччина, Ірландія, Нідерланди) показники за цей період часу залишилися незмінними. Відзначається масова (від 70 до 90 %) і суцільна (понад 90 %) захворюваність на карієс зубів у країнах колишнього соціалістичного табору (Болгарія – 80 %, Боснія і Герцеговина –

91 %, Хорватія – 85,1 %, Словаччина – 88 %, Чехія – 93,4 %, Словенія – 95,1 %, Македонія – 95,2 %).

Таблиця 1.3

**Захворюваність на карієс зубів у дітей 5–17 років у країнах
Північної, Південної Америки та Океанії**

Автор	Рік	Країна	Поширеність, %	Інтенсивність ураження
1	2	3	4	5
Ismail M.	1990	Канада (Квебек)	28,0	
Brunell A.J.	1990	США	50,0	
Дель Ріо Гомес	1991	Мексика	82,0	
FDI	1991	США (Лебанон)	86,0	
FDI	1991	Гренадини	85,0	
FDI	1993	Панама	92,8	
FDI	1994	Тринідад і Тобаго	62,0	
FDI	1995	Папуа-Нова Гвінея	57,0	
FDI	1995	Аргентина	99,8	
FDI	1995	Болівія	87,7	
FDI	1995	Гайана	55,0	
FDI	1996	Коста-Ріка	83,0	
FDI	1996	Еквадор	77,6	
FDI	1997	Нова Зеландія	54,3	
FDI	1997	Мексика	80,5	
Ismail M.	1998	Канада (Лабродор)	88,0	
Lopez Dell Vell	1998	Пуерто-Ріко	63,6	
FDI	1998	Тонга	92,3	
Ірігоєн	1999	Мексика	70,0	2,78
FDI	1999	Гондурас	83,4	
FDI	1999	Уругвай	90,3	
Куеллар Гонсалес	2000	Мексика	22,1	0,71
FDI	2000	Австралія	55,1	
Tralbat J.L.	2001	Бразилія	54,7	1,46
FDI	2001	Барбадос	37,0	
Montero M.J.	2002	США (Коннектикут)	38,0	3,1
Jamieson L.M.	2003	Фіджі	68,7	6,76
Chaftin J.G./	2003	США (Мічиган)	50,0	1,1
Archila L.	2003	Гватемала	90,0	6,1
Еліас-Бонета	2003	Пуерто-Ріко	81,0	6,5
FDI	2003	Бразилія	89,0	
Cote S.	2004	США	49,3	
Seibett W.	2004	США	73,0	
FDI	2004	США	78,2	
Перессіні	2004	Канада (Манітулін острів)	96,0	6,2
FDI	2005	Куба	50,0	

Продовження таблиці 1.3

1	2	3	4	5
FDI	2005	Ямайка	40,9	
Herrea Midel S.	2005	Нікарагуа	72,4	
Moreira P.V.	2006	Бразилія	51,9	
FDI	2007	Чилі	64,4	
Gowda S.S.	2009	Нова Зеландія	88,0	
Aaud V.	2009	Бразилія	78,0	
Йоханссон	2010	Америка	18,8	
Каданід	2010	Колумбія	74,9	
Jemelli S.R.	2010	Бразилія	71,8	2,9
FDI	2009	Світ	69,5	

У табл. 1.3 представлено країни Північної, Південної Америки та Океанії. Тенденції до зниження захворюваності на карієс зубів у дітей і найнижчі показники поширеності спостерігаються у США, Мексиці, Кубі, Австралії, а в Новій Зеландії цей показник зріс у 1,6 раза, з 54,3 % у 1997 році до 88 % у 2009 році, у Бразилії – у 1,3 раза, з 54,7 % у 2001 році до 71,8 % – у 2010 році, а інтенсивність збільшилася з 1,46 до 2,9 відповідно. Знову країни, що економічно розвиваються, мають масову і суцільну захворюваність: Колумбія – 74,9 %, Пуерто-Ріко – 81, Гватемала – 90,0 %, Уругвай – 90,3 %, Коста-Ріка – 83,0 %, Болівія – 87,7 %, Аргентина – 99,8 %, Панама – 92,8 %.

1.1.3 Показники захворюваності карієсом зубів у дітей країн Азії та Африки

У попередніх двох підрозділах йшлося про захворюваність на карієс зубів у дітей дошкільного віку в Україні, а також про захворюваність на карієс зубів у дітей віком від 5 до 17 років Європи, Північної та Південної Америки, та Океанії. Даний підрозділ присвячено країнам Азії та Африки [419, 269, 417, 386, 205, 335, 317, 172, 284, 248, 345, 323].

Захворюваність на карієс зубів у країнах Азії наведено в таблиці 1.4, де суцільна захворюваність, понад 90,0 %, трапляється тільки на Філіппінах (97,1 % у 2006 році), і Саудівській Аравії (96,0 % у 2003 році). У більшості інших країн захворюваність масова: ОАЕ – 76,0 %, Іран – 75,5 %, Індонезія –

89,4 %, Йорданія – 76,0 %, Китай – 85,4 %, Туреччина – 85,0 %, В'єтнам – 83,7 %, Таїланд, Кувейт – по 87,4 %, Південна Корея – 83,0 %, Бруней – 88,7 %, Узбекистан – 83,4 %, Малайзія – 83,9 %. Відзначається значне зростання захворюваності в Індії з 22,8 % 1993 року до 63,2 % 2010 року (збільшення поширеності в 2,8 рази). А інтенсивність зросла з 0,76 у 1999 році до 2,9 у 2010 році, збільшившись у 3,8 рази.

Таблиця 1.4

Захворюваність на карієс зубів у дітей 5–17 років у країнах Азії

Автор	Рік	Країна	Поширеність, %	Інтенсивність ураження
1	2	3	4	5
Trpdd R.	1990	В'єтнам	100,0	8,3
Laher M.H.	1990	Бангладеш	64,0	2,7
Stadeler	1991	Сирія	87,6	6,4
FDI	1991	Афганістан	80,0	
FDI	1991	Лесото	20,0	
FDI	1991	М'янма	86,0	
Maher R.	1992	Пакистан	55,0	
Al Khateeb	1992	Саудівська Аравія	76,0	
Алкпата	1993	Саудівська Аравія (Ріад)	69,0	
Джалілі В.П.	1993	Індія	27,0	
Rao S.P.	1993	Індія	22,8	
Bhowate R.R.	1994	Індія	53,5	
FDI	1994	Оман	84,5	
FDI	1995	Бахрейн	52,0	
FDI	1995	Японія	15,7	
FDI	1995	Шрі-Ланка	76,4	
Vigilid M.	1996	Кувейт	30,0	
Ван Палештайн Гелдеман	1996	Бангладеш	62,0	1,7
Majd Z.A.	1996	Малайзія	82,2	
Miyaraki H.	1996	Японія	62,0	
FDI	1996	Китай	55,3	
FDI	1996	Китай (Макао)	82,0	
FDI	1996	Узбекистан	83,4	
Chakrobarty M.	1997	Індія	57,5	
FDI	1997	Малайзія	83,9	
FDI	1997	Монголія	75,0	
Rodrigues J.S.	1998	Індія	68,2	
Lin Y.T.	1998	Таїланд (Ланта остров)	94,5	
Retnakumar N.	1999	Індія	68,5	2,73
Kurakosi S.	1999	Індія	57,0	
Rao S.	1999	Індія	76,9	0,76
Singh A.A.	1999	Індія	39,4	1,03
Loee	1999	Китай	53,0	2,78

Продовження таблиці 1.4

1	2	3	4	5
FDI	1999	Бруней	88,7	
FDI	2000	Бангладеш	46,4	
FDI	2000	Південна Корея	83,0	
FDI	2000	Лаос	61,3	
FDI	2000	Сенегал	82,1	
Wong M.C.	2001	Китай	80,0	6,5
FDI	2001	Кувейт	87,4	
FDI	2001	Таїланд	87,4	
FDI	2001	В'єтнам	83,7	
FDI	2002	Туреччина	85,0	
FDI	2002	ОАЕ	76,1	
Dash J.K.	2003	Індія	64,3	2,38
Ср	2003	Непал	67,0	3,3
Wan H.	2003	Китай (Сичуань)	36,5	
Paui T.R.	2003	Саудівська Аравія	84,5	7,1
Christensen L.B.	2003	Індія	57,0	1,6
III	2003	Індія	83,0	
Wang W.J.	2003	Китай (Пекін)	85,4	
FDI	2003	Іран	48,0	
FDI	2003	Ірак	62,0	
FDI	2003	Саудівська Аравія	96,0	
FDI	2004	Йорданія	76,0	
Девід Дж.	2005	Індія	27,0	
Yabao R.N.	2005	Філіппіни	71,7	
Sudha P.	2005	Індія	72,6	
FDI	2005	Індонезія	89,4	
FDI	2005	Сейшельські острови	70,9	
Mormemi A.	2006	Іран	36,2	0,38
FDI	2006	Філіппіни	97,1	
Дуа В.	2007	Індія	46,7	
Ахмад Н.А.	2007	Ірак (Багдад)	62,0	
Patro Bic	2008	Індія	82,4	
Sarvanan S.	2008	Індія	61,3	
Boa L.	2008	Китай	43,2	
Zhang L.	2008	Китай	75,2	
Hammisi J.	2008	Іран	75,5	
Grewal	2009	Індія	77,7	1,97
Dhar V.	2009	Індія	63,2	
Simratvir M.	2009	Індія	52,7	
Karim A.	2009	Індія	85,0	
Han D.H.	2010	Корея	65,0	2,26
Hashim R.	2010	ОАЕ (Аджман)	76,0	
Рабіндер Каур	2010	Індія	63,2	2,9
FDI	2009	Світ	69,5	

Найнижчі показники поширеності карієсу зубів у дітей у світі відзначаються в країнах Африки та наведені в табл. 1.5. Лідером є Гана, де

цей показник у 1991 році становив – 22,0 %, а в 2006 році склав – 22,4 %. Низька захворюваність (менше 50 %) відзначається в таких країнах, як ПАР, Єгипет, Бенін, Зімбабве. У Камеруні (93,0 % у 1996 році) і Мадагаскарі (92,0 % у 1995 році), захворюваність є суцільний. Масова поширеність карієсу зубів (від 70 % до 90 %) виявлена в Уганді, Марокко, Гамбії.

Таблиця 1.5

Захворюваність на карієс зубів у дітей 5–17 років у країнах Африки

Автор	Рік	Країна	Поширеність, %	Інтенсивність ураження
1	2	3	4	5
Frenchen S.E.	1990	Танзанія	27,0	
Чикте	1990	ПАР (Транскей)	53,0	
Севіви	1990	Кабо-Верде	89,6	
FDI	1990	Ефіопія	45,0	
FDI	1990	Маврикій	84,0	
FDI	1990	Судан	73,8	
Peterson P.E.	1991	Мадагаскар	64,0	
Adelo-Yokoc	1991	Гана	22,0	
Коханс	1991	Ефіопія	90,0	
FDI	1991	Нігерія	46,2	
FDI	1991	Сьєрра-Леоне	65,0	
Raadal M.	1993	Судан	45,0	2,25
Nglanla P.M.	1993	Кенія	52,0	
FDI	1993	Мадагаскар	92,0	
Cleaton-Jones P.	1994	ПАР	35,0	3,82
FDI	1994	Туніс	58,0	
FDI	1995	Гамбія	77,0	
FDI	1995	Зімбабве	45,0	
FDI	1996	Камерун	93,0	
FDI	1997	Мозамбік	50,0	
FDI	1997	Намібія	59,0	
FDI	1997	Нігер	55,5	
FDI	1998	Бенін	38,8	
FDI	1999	Кот-Д'Івуар	62,4	
FDI	1999	Марокко	86,0	
FDI	1999	Танзанія	65,0	
Тараоба Н.	2000	Буркіна-Фасо	50,0	1,72
FDI	2000	Непал	67,0	
FDI	2000	ПАР	60,3	
Уао K.J.	2001	Кот-Д'Івуар	77,2	
FDI	2002	Єгипет	37,0	
FDI	2002	Уганда	80,0	
Ванвик	2004	ПАР	61,7	

Продовження таблиці 1.5

1	2	3	4	5
Muwazi L.M.	2005	Уганда	52,7	
Агбелусі Г.А.	2006	Нігерія	24,6	
FDI	2006	Гана	22,4	
Умеси Колосо	2007	Нігерія	76,2	
Ван Вик	2010	ПАР	41,7	1,17
FDI	2009	Світ	69,5	

Якщо не брати до уваги факт, що найнижча захворюваність на карієс зубів у дітей від 5 до 17 років у світі – в Африці, то завдяки профілактичним заходам, які проводять у розвинених країнах Світу, захворюваність на карієс у них тільки наближається до таких показників Африки. Але при цьому відзначається різниця ефективності таких заходів над відсутністю або недостатнім фінансуванням таких у країнах світу, що розвиваються.

Превентивна стоматологія дає змогу значно зберегти здоров'я зубів, порвати порочне коло – пломба, коронка, екстракція, зубний протез, зберегти витрати на стоматологічне обслуговування, зменшити можливу шкоду від боязні стоматолога. Тому профілактика має бути пріоритетом у стоматології, не тільки з гігієнічних, а й з економічних міркувань, будучи другою за ефективністю після щеплень стратегією в охороні здоров'я будь-якої країни.

1.2 Вплив факторів зовнішнього середовища на стоматологічну захворюваність у дітей

Стоматологічне здоров'я людини є частиною її загальносоматичного здоров'я. Відомо, що близько 50 % здоров'я забезпечується способом життя людини, 20 % – спадковістю, 20 % – станом довкілля, 8,5 % – якістю медичної допомоги та 1,5 % – іншими факторами [408]. Аналіз впливу окремих чинників на розвиток патологічних захворювань у дітей свідчить про те, що негативний вплив способу життя на стоматологічне здоров'я дітей становить понад 35 %, геохімічних чинників – 35 %, кліматичних – 19 %,

медичних – близько 11 %. [104]. Карієс у дитячому віці є серйозною проблемою гігієни порожнини рота в усьому світі. Ранній дитячий карієс – ураження одного або більше уражених (без утворення або з утворенням порожнини), втрачених (унаслідок карієсу та їхніх ускладнень) або запломбованих поверхонь тимчасового зуба в дитини від народження до 71 місяця [278]. Він починається з білих плям на верхніх молочних різцях уздовж краю ясен. Якщо захворювання триває, карієс може прогресувати, призводячи до повного руйнування коронки.

Поширеність карієсу в дошкільнят різниться залежно від досліджуваної групи, і повідомляється про поширеність до 85 % у неблагополучних групах. Проблема профілактики та лікування карієсу зубів є актуальною в сучасній медицині [67]. На думку низки авторів, виникнення і розвиток карієсу зубів тісно пов'язане з механізмами, які формують дисбаланс факторів місцевого імунітету. Імунна система має високу чутливість до впливу шкідливих факторів. Фактори вродженої ланки імунної системи здійснюють неспецифічний за своїм змістом і спрямованістю захист організму.

Неспецифічність їх полягає в тому, що вони спрямовані на проти впливу несприятливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища організму, і що реакції цих чинників мають неспецифічний характер.

Нині приділяється велика увага вивченню етіології та патогенезу карієсу зубів залежно від географічних і геохімічних чинників зовнішнього середовища [368]. Результати досліджень, що проводилися в Україні, свідчать про залежність стану зубів у дітей від екологічних і геохімічних умов регіону, в якому вони живуть [9, 106, 12]. Якість навколишнього середовища значною мірою визначає рівень захисних сил організму людини. Минуще ослаблення будь-якої з ланок імунної системи у відносно здорової людини може відбуватися під впливом різних чинників [119, 357, 340]. Чинники довкілля можуть бути фізичними, хімічними або біологічними і можуть містити чинники зовнішнього середовища, домашнього оточення, виробничого середовища, а також усіх інших місць.

Вплив екологічних факторів довкілля на здоров'я людини. Організми, що розвиваються, особливо на стадії ембріона, плода і в ранні роки життя, часто є особливо чутливими і можуть більшою мірою, ніж дорослі, піддаватися впливу екологічних факторів ризику. Це пов'язано з періодами особливої вразливості в процесі швидкого росту і розвитку органів і систем, з відмінностями в метаболізмі і з більш високим споживанням повітря, води і їжі щодо маси тіла. Організми, що розвиваються, також можуть бути більше схильні до впливу більш високих доз токсичних речовин або відчувати цей вплив протягом більш тривалих періодів часу. Незважаючи на відмінності в чутливості та рівнях експозиції до багатьох токсичних агентів, встановлення стандартів безпеки для хімічних речовин і максимально допустимі дози все ще ґрунтується на критеріях, що використовуються для дорослих. У зв'язку з особливою ситуацією, у якій перебувають діти, вони потребують особливої уваги, спрямованої на захист їхнього здоров'я.

Протягом останніх десятиліть має місце суттєва недостатність цілої низки макро– та мікроелементів (кальцій, залізо, йод, фтор, селен, цинк) [357].

Мікроелементи – це сполуки, які в нормі присутні в організмі в кількості, що вимірюється в мкг. Мікроелементи виконують різні функції в організмі, найважливіша з яких, імовірно, – це участь у ферментативних реакціях як кофактори ферментів. Роль мікроелементів стосується всіх аспектів нормальної фізіології людини, зокрема й функціонування імунної системи.

Закарпатська область (Україна) належить до унікальних територій з вивчення мікроелементного складу, як чинника середовища проживання, де мешкає людина. Область невелика, розташована в центрі Європи на південних схилах північно-східних Карпат. На основі скринінгу мікроелементного складу питної колодязної води Закарпаття встановлено закономірності розподілу хімічних елементів у водах різних ландшафтних зон. Показано, що хімічний склад колодязної води можна розглядати як

природний (фоновий) показник якості підземних вод Закарпаття з урахуванням топографо-геохімічних особливостей територій. Вміст більшості мікроелементів (Cu, Zn, Mn, Mo, Co, As, Se, I, Br, F) у криничних водах гірських районів значно нижчий, ніж у водах передгірних і рівнинних районів. Виявлено кілька проблем питного водопостачання Закарпаття. Поперше, це відносно високий вміст Fe у воді (37,9–411 мкг·л⁻¹), що потребує його видалення перед використанням. Високий вміст заліза (>300 мкг·л⁻¹) характерний для вод різних ландшафтних зон. По-друге, питні колодязні води Закарпаття мають низький вміст селену (0,95–3,6 мкг·л⁻¹), йоду (0,94–4,4 мкг·л⁻¹) і фтору (71–149 мкг·л⁻¹) [272].

Проблема дефіциту йоду і фтору характерна для Закарпаття, особливо для гірничо-ландшафтних зон. Дефіцит йоду залишається одним із найпоширеніших у світі, незважаючи на активне використання йодованої солі в розвинених країнах. Цей дефіцит мінералів зачіпає понад 1 мільярд людей. Дефіцит фтору в організмі пов'язаний зі зниженням його рівня в питній воді (<0,7 мг/л). Основні прояви нестачі фтору: ураження кісток (остеопороз), карієс зубів, розвиток серцево-судинних захворювань [242].

Дефіцит йоду. Мікроелемент йод, також званий йодидом, бере участь практично у всіх процесах життєдіяльності організму. Йод необхідний для правильної роботи щитоподібної залози. Якщо у функціонуванні щитоподібної залози відбувається збій, то це призводить до проблем з обміном речовин.

Гормони щитоподібної залози контролюють обмін речовин в організмі та багато інших важливих функцій. Без них неможливий правильний ріст плода в утробі матері та подальший благополучний розвиток дитини. Йод сприяє всмоктуванню кальцію, і в такий спосіб допомагає росту зубів і підтримує їх у хорошому стані.

Оскільки організм не виробляє йод сам по собі, він має надходити з харчових джерел, але ключовим моментом тут є досягнення правильного балансу. Йод міститься в морських водоростях, молюсках, кунжуті, часнику.

Недостатній рівень або, навпаки, споживання йоду з надлишком може призвести до захворювання щитоподібної залози (гіпотиреоз і гіпертиреоз), негативним чином вплинувши на здоров'я. У 2013 р. дефіцит йоду виявлено в 30 країнах; у 9 країнах наявний помірний дефіцит, а в 21 – легкий дефіцит, який визначають за середнім вмістом йоду в сечі (UI) у дітей шкільного віку [238]. У кожного 5-го жителя планети має місце нестача йоду в організмі, близько 740 млн. осіб страждають на ендемічний зоб, у 40 млн. осіб спостерігається крайня розумова відсталість. Важка йодна недостатність пов'язана з великою поширеністю карієсу зубів [399]. Під час вивчення концентрації йоду в сечі та слині пацієнтів із карієсом зубів і здорових добровольців відзначено позитивну кореляцію між рівнями йоду в сечі та слині хворих і здорових добровольців [334], тобто йодовмісні добавки можна розглядати як спосіб профілактики. Незважаючи на те, що поширеність гострого дефіциту йоду останнім часом знизилася, проблеми дефіциту йоду існують у вразливих груп населення, таких як вагітні жінки та діти.

Йод є мікроелементом у ґрунті та воді, який потрапляє в організм у кількох хімічних формах. Більшість форм йоду в кишечнику відновлюються до йодиду [291]. Йодид майже повністю всмоктується в шлунку та дванадцятипалій кишці [159]. Йод виводиться з кровотоку переважно щитовидною залозою та нирками. У нормальних умовах період напіввиведення йоду з плазми становить приблизно 10 годин, але він скорочується, якщо щитоподібна залоза гіперактивна, наприклад, у разі дефіциту йоду або гіпертиреозу. Середньодобовий оборот йоду в щитовидній залозі становить приблизно 60–95 мкг у дорослих у районах з йодним дефіцитом. В організмі здорової дорослої людини міститься від 15 до 20 мг йоду, з яких 70–80 % припадає на щитоподібну залозу. У базолатеральній мембрані клітин щитоподібної залози симпортер натрію/йоду (NIS) переносить йодид до щитоподібної залози з градієнтом концентрації, який у 20–50 разів перевищує градієнт концентрації в плазмі, за рахунок активного транспорту [291]. Нещодавні дослідження показали, що довгострокова

функція щитоподібної залози у суб'єктів, які зазнавали як дефіциту йоду, так і надлишку йоду в дитинстві, мала тенденцію бути ненормальною, незважаючи на оптимізацію їхнього поточного споживання йоду [211, 152].

Дефіцит гормонів щитоподібної залози призводить до зниження секреції гормону росту, який відіграє важливу роль у стимуляції остеобластів і остеокластів, а також може спричинити проблеми в процесі одонтогенезу. Проблема може призвести до низької якості емалі та дентину, тож зуби будуть більшою мірою схильні до карієсу, а карієс молочних зубів у дітей із зобом був вищим, порівняно зі здоровими дітьми. Низьке споживання білка також може порушувати метаболізм йоду. Наявність білка і йоду необхідна для процесу прорізування, а також для підтримки здоров'я зубів і пародонту. Йод зв'язується з тироніном, впливаючи на формування остеобластів. Остеобласт стимулює утворення остеокластів, щоб міг відбутися процес прорізування зубів. Гормон щитоподібної залози сприяє секреції гормону росту та модулює ефекти гормону росту на його рецепторі [158, 276, 156]. Порушення харчування, що виникло протягом першого року життя, пов'язане не тільки із затримкою прорізування зубів, але також пов'язане зі збільшенням первинного та вторинного карієсу зубів.

Йод має переважну активність щодо видів стрептококів, зокрема *Streptococcus mutans*, патогенів, що спричиняють карієс зубів [267]. Антибактеріальні властивості йоду широкого спектра були пропаговані для його потенційного використання як проти карієсу в ранньому дитячому віці, так і проти хронічного періодонтиту. Більше того, ефективність йоду може зберігатися до 6 місяців [179].

Дефіцит фтору. Фтор – це широко поширений у природі хімічний елемент, сполуки якого містяться в земній корі, вулканічних газах, термальних і артезіанських водах. Він входить до складу рослинних тканин і присутній у кістках тварин і людини. фтор міститься у величезній кількості речовин у природі – він перебуває на 13-му місці за поширеністю щодо інших хімічних елементів. Людський організм щодня потребує фтору,

оскільки цей елемент: зміцнює кісткову тканину і зубну емаль; стимулює ріст волосся і нігтів; загалом сприяє формуванню імунітету.

За статистикою, дві третини населення землі страждають від дефіциту фтору в організмі. Щоб заповнити добову потребу в елементі (2–5 мг), стоматологія досить широко використовує фтор для лікування зубів: профілактика карієсу; ремінералізація (зміцнення) емалі; захист від молочної кислоти, яку виділяють бактерії.

Особливо часто використовує фтор дитяча стоматологія. Адже саме дитячий організм у віці до 5–6 років активно використовує його для формування постійних зубів. Тому його нестача призводить до таких наслідків: затримка в прорізуванні зубів; карієс; хвороби пародонту.

За статистикою, саме дефіцит фтору – основна причина (понад 90 %) випадків), що провокує дитячий карієс.

Насамперед це стосується молочних зубів, оскільки за своєю структурою вони набагато крихкіші, ніж постійні. Мінералізація дитячих зубів не є повноцінною. З цієї причини на них набагато швидше розвивається карієс.

Роль фтору в профілактиці карієсу добре відома. Фтор запобігає карієсу, збільшуючи резистентність емалі, збільшуючи швидкість постеруптивного дозрівання, що спричиняє ремінералізацію уражень, що зароджуються, впливаючи на мікроорганізми зубного нальоту і спричиняючи зміни в морфології зубів [401]. Деякі дослідження показали, що фторид іони, хоча й спричиняють зменшення карієсу зубів, коли їх використовують у поєднанні з іонами свинцю, призводять до значного зменшення карієсу за рахунок зниження розчинності емалі [315].

Фтор працює, сповільнюючи процес демінералізації, під час якого емаль втрачає кальцій і фосфат під впливом органічних кислот, що виробляються бактеріями порожнини рота. Водночас фторид має потенціал для загоєння або ремінералізації поверхонь з ознаками демінералізації. Зі свого боку, він зміцнює ослаблену зубну емаль і усуває ранні ознаки карієсу.

Найбільш сприятливі ефекти виникають, якщо протягом дня в роті присутні низькі рівні фтору. Це тільки підкреслює важливість регулярного чищення зубів. Близько 99 % фтору в організмі міститься у твердих тканинах [410]. При споживанні в оптимальних кількостях з водою та їжею і місцевому застосуванні у фторованих засобах для догляду за зубами, ополіскувачах для порожнини рота, гелях, пінах і професійно застосовуваних офісних засобах фтор збільшує мінералізацію зубів, допомагає зменшити демінералізацію зубної емалі та сприяє ремінералізації зубної емалі, а також допомагає зменшити гіперчутливість дентину.

Використання фторидів для профілактики карієсу зубів визнано найефективнішим з наявних стоматологічних заходів громадської охорони здоров'я [153]. рН засобів для догляду за зубами також відіграє важливу роль у їхній ефективності. Злегка підкислені фторовмісні засоби для догляду за зубами можуть чинити певний вплив на ремінералізацію емалі [302]. Фтор корисний для всіх вікових груп протягом усього життя. Статистичні дані свідчать, що в дорослих імовірність виникнення нового карієсу така сама, як і в дітей [393]. Баланс фтору в будь-якому віці залежить від абсорбції та екскреції. Близько половини абсорбованого фтору затримується в кальцифікованих тканинах, а половина виводиться із сечею у здорових людей молодого або середнього віку. Маленькі діти можуть утримувати до 80 % внаслідок підвищеного поглинання кістками та зубами, що розвиваються [260]. Перед прорізуванням зубів фтор включається в мінералізуючу структуру зуба, що розвивається, і сприяє збільшенню стійкості до кислотної демінералізації. Після прорізування зубів прийом всередину фтору виділяється зі слиною і сприяє місцево для захисту зубів [329, 324].

При цьому припускають, що гени визначають ризик карієсу, впливаючи на розвиток зубів та емалі, захист від карієсогенних бактерій, харчові вподобання та захисні властивості середовища порожнини рота, включно зі складом слини та швидкістю потоку. На думку низки авторів,

виникнення та розвиток карієсу зубів тісно пов'язаний з механізмами, які формують дисбаланс факторів місцевого імунітету [210].

Диференціальна чутливість різних людей до середовищних чинників залежно від спадкових особливостей зводиться до адаптивного процесу або дезадаптації, водночас в одних людей ці особливості зумовлюють резистентність до чинника, у інших навпаки – чутливість, яка супроводжується високою частотою прояву різних патологічних змін.

Біотрансформація. Процес біотрансформації, що включає ферментативне перетворення чужорідних включень, або ксенобіотиків, поділяється на три фази.

Фаза 1 зумовлює приєднання до ксенобіотиків нових або модифікуючих функціональних груп ($-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_3$). Ксенобіотики активуються посередництвом цитохромів Р-450. Побічним ефектом окислення токсинів цитохром Р-450-залежною монооксигеназною системою є генерація вільних радикалів і активних метаболітів, здатних ініціювати процес перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у мембранах, що є одним із провідних механізмів розвитку токсичного гепатиту. У першій фазі біотрансформації також можуть брати участь і деякі інші ферменти класів оксидаз, редуктаз і дегідрогеназ. Цитохром Р450 (CYP) являє собою надродину ферментів, що каталізують кілька реакцій, таких як розщеплення ліків, холестерину, стероїдів, включно з естрогеном, і забруднювачів довкілля, а також метаболізують кілька проканцерогенів в активні канцерогени людини. Ферменти цитохрому Р450 (CYP) сімейства 1А, CYP1A1 і CYP1A2, є двома найбільш важливими ферментами, що беруть участь у метаболізмі ендогенних і екзогенних сполук за допомогою окислення [371]. Ферменти системи Р450, у тому числі CYP1A1, залучені до формування та подальшого регулювання реакцій активних форм кисню. CYP1A1 здебільшого виявляється в позапечінкових тканинах, тоді як CYP1A2 є основним ферментом CYP у печінці людини. Було виявлено, що

багато молекул метаболізуються обома цими ферментами з різною швидкістю та/або положеннями окислення.

Люди зі «швидким» варіантом CYP1A1 метаболізують різні субстрати активніше. CYP1A1*2B (rs1048943) поліморфізм є найпоширенішим поліморфізмом CYP1A1, який включає перехід аденіну в гуанін у положенні 2455 кодону 462 в екзоні 7 [273]. Повідомляли, що поліморфізм rs1048943 індукує збільшення CYP1A1 на рівні мРНК. [348] показали, що цей варіант значно збільшує каталітичну активність усіх сайтів гідроксилювання щодо субстратів.

У процесі 2 фази біотрансформації проміжні метаболіти з'єднуються з ендогенними лігандами, утворюючи полярні сполуки і посилюючи його гідрофільну природу, тим самим сприяючи його виведенню з організму. До ферментів, залучених до другої фази, належать N– ацетилтрансферази (NAT), глутатіон-S-трансферази (GST), глюкуронозилтрансферази (UDF), епоксид гідролази та метилтрансферази. Глутатіон-опосередкована детоксикація відіграє ключову роль у забезпеченні стійкості клітин до ліпідів, перекисного окислення, вільних радикалів, алкілювання білків і запобігання руйнуванню ДНК [319]. У людини існує кілька класів глутатіон-S-трансфераз. Найбільш значущим для генетикобіомедичних досліджень є «нульовий» варіант GSTM1, отриманий у результаті кросингвера між гомологічними послідовностями, що фланкують ген GSTM1 [183].

GST присутні в багатьох різних тканин, особливо багато в печінці, плаценті, легенях, мозку, кишечнику та нирках. Поліморфізми одного GST ізоферменту та їхні комбінації сприяють стійкості до канцерогенів, протипухлинних препаратів, забруднень довкілля та продуктів окислювального стресу. Крім того, поліморфізми визначають індивідуальну чутливість організму до впливу факторів зовнішнього середовища [308].

При карієсі зубів імунна та запальна реакція, викликана бактеріальною інфекцією емалі та дентину в пульпі зуба, спричиняє вироблення цитокінів та активних форм кисню (АФК) [254]. Щоб уникнути надмірного пошкодження,

спричиненого продукуванням АФК, зубні клітини та нейтрофіли володіють антиоксидантними механізмами, що усувають їх та зменшують пошкодження клітин і тканин. Серед них ізоферменти, що кодуються сімейством генів глутатіон-S-трансферази [395]. Сімейство глутатіон-S-трансферази (GST), що відповідає за метаболізм ксенобіотиків у фазі II, захищає клітин від окисного ушкодження шляхом кон'югації глутатіону з електрофільними субстратами [174].

Під час біологічного окислення поліциклічних ароматичних вуглеводів ініціюються вільнорадикальні процеси в клітинах, як результат активується мутагенна, канцерогенна, цитотоксична дія поліциклічних ароматичних вуглеводів. Існують специфічні переносники екзонних сполук – Рглікопротеїнів, що забезпечують переміщення ксенобіотиків в організмі. Ці переносники сприяють екскреції ксенобіотиків у жовч або кров, що являє собою 3-тю фазу біотрансформації – фазу евакуації.

Здатність органів і тканин до метаболізму ксенобіотиків залежить від активності ферментів, які беруть участь у процесі детоксикації. Активність ферментів це визначається генетичними особливостями організму [196]. Здатність метаболізувати ксенобіотики розрізняється в індивідів через наявність мутантних варіантів, що знижують або блокують експресію генів, що в багатьох дослідженнях пов'язують із підвищеним ризиком розвитку захворювань [402].

Генетична схильність особливо виражена в людей, яким не вистачає адекватного захисного впливу фтору [198], тобто ефекти генетичних варіантів у генах матриксу емалі можуть бути пом'якшені впливом фтору. Коротше кажучи, генетичні чинники можуть чинити більший вплив на карієс зубів у незахищеному середовищі, або, що еквівалентно, захисні ефекти фтору можуть усувати ефекти алелей генетичного ризику [198].

Амелогенез, дентиногенез. Вважається, що на схильність до карієсу зубів впливають численні чинники, і головними з них є генетичні чинники.

Дані літератури описують можливий зв'язок між генами, відповідальними за виробництво різних білків емалі, та виникненням карієсу. Амелогенез включає утворення низки типів епітеліальних клітин. Внутрішній шар, внутрішній епітелій емалі, являє собою один шар клітин, які диференціюються в амелобласти. Зовнішній шар також являє собою один шар клітин, званий зовнішнім епітелієм емалі. Внутрішній і зовнішній епітелій емалі сходяться в ділянці, яка називається цервікальною петлею, яка є нішею для стовбурових клітин зубного епітелію [223, 239, 310] і, таким чином, забезпечує постійне джерело клітин, що формують емаль, до повного формування емалевої коронки. за результатами досліджень Беякова Ю.А. зі співавт. хімічний склад і морфологічну будову емалі змінює в процесі формування. Зріла зубна емаль майже повністю складається з неорганічного матеріалу (понад 90 %). Однак у процесі розвитку він складається з органічного матриксу, який здебільшого замінений мінеральними сполуками. Позаклітинні білки, розташовані між дентином і амелобластами, контролюють зародження, організацію та орієнтацію кристалів в емалі. Амелобласти – клітини, що утворюють емаль, епітеліального походження, і їхня активність перебуває в суворій залежності від диференціювання одонтобластів, тобто від утворення дентину клітинами мезенхімального походження. Амелобласти під час секреторної стадії виробляють та секретують білки в матрикс емалі, який замінюється фосфатом і кальцієм на стадії дозрівання. Амелобласти дуже чутливі до постачання киснем. Гістологічно є ділянки пористості різного ступеня. Уражені зуби можуть бути дуже чутливі до повітря, холоду, тепла і механічних подразників. Дефектна емаль може бути осередком зниженої резистентності до карієсу [15].

Найважливіші секреторні білки можна розділити на амелогенін і нонамелогенінові білки. Амелогенін становить понад 90 % вмісту білка позаклітинного матриксу і, як припускають, контролює орієнтований ріст та організацію кристалів емалі. Цей білок експресується генами на Y- і

Ххромосомах, однак, ок. 90 % усіх транскриптів РНК походять із хромосоми Х.

Ген AMELX кодує білок структурного моделювання – амелогенін, який працює з іншими білками, пов'язаними з амелогенезом. Цей процес передбачає формування емалевих стрижнів – основи зубної емалі, а також зростання кристалів гідроксиapatиту. Ген бере участь у біомінералізації під час розвитку зубної емалі [346].

Фтор включається в кристали емалі, що формуються, під час формування емалі, а також після її повного формування. Під час амелогенезу іони фтору (F^-) можуть випадковим чином заміщати іони гідроксиду (OH^-) або іони карбонату (CO_3^{2-}), зазвичай у дуже малих кількостях, у кристалічній структурі гідроксиapatиту [331]. Таким чином, деякі дослідники–стоматологи називають зубну емаль структурою на основі фторгідроксиapatиту. Включення низьких рівнів F^- збільшує швидкість росту кристалів і робить отриману емаль стабільнішою, ніж чистий гідроксиapatит, тим самим підвищуючи її стійкість до карієсу за рахунок зниження її розчинності в кислоті [194]. Ця властивість зробила фторид основним продуктом сучасної стоматологічної допомоги. Проте, якби під час амелогенезу був відсутній фтор, зуби формувалися б без будь-яких істотних дефектів, патологій або змін морфології та функції.

Після прорізування зуба F^- все ще може бути включений у кристали емалі, але F^- повинен дифундувати в емаль із поверхні емалі, щоб замінити або замінити OH^- , який може бути втрачено, наприклад, унаслідок демінералізації під час процесу карієсу зубів. При каріозному ураженні, що зароджується, демінералізація спочатку спостерігається безпосередньо під поверхнею емалі [191], а хімічні явища, які сприяють процесу демінералізації/ремінералізації, є результатом випоту та інфузії іонів для відновлення пошкодженої на основі гідроксиapatиту емалі. Місцеві фториди є ефективним підходом для запобігання прогресуванню ранніх каріозних уражень і прискорення процесу ремінералізації [150]. Основними

компонентами білка матриксу емалі є амелогеніни, що становлять понад 90 % усього органічного вмісту емалі. Варіації генів матриксу емалі сприяють індивідуальним відмінностям у схильності до карієсу зубів.

Дентин складається на 65 % з неорганічних і на 35 % з органічних і водних компонентів. Наявність у дентині більшої кількості органічних речовин, ніж в емалі, робить його дуже схожим на кістку. Органічна частина дентину складається з колагенових фібрил, занурених в основну речовину мукополісахаридів. Колаген типу I є основним типом колагену в дентині. Він становить близько 90 % органічного вмісту, решта 10 % містять кілька білків і протеогліканів, кислі глікопротеїни, що належать до неколагенових білків. Також колаген I типу в достатку присутній в органічному компоненті позаклітинного матриксу кістки. Колагенові фібрили утворюють каркасну мережу і щільно мінералізовані. Дентин складається з невеликої кількості колагену типу V і III. Одонтопласти синтезують і секретують неколагенові білки, а також колагенові фібрили. Дентин являє собою каналці розміром до мікрметра, оточені високомінералізованим перитубулярним дентином, зануреним у матрицю, багату колагеном, звану інтертубулярним дентином. *Lamina limitans* являє собою пластинчасту структуру, що розділяє перитубулярний і міжтрубчастий дентин і в основному складається з білкових ядер протеогліканів. Протеоглікани сприяють механічній поведінці дентину. Вони пов'язують між собою колагенові фібрили, що скріплюють колагенову мережу [212]. Перитубулярний дентин в основному складається з глікозаміногліканів і позбавлений колагенових фібрил [168]. Міжтрубчастий матрикс здебільшого складається з фібрил колагену I типу з неколагеновими білками і протеогліканами, які утворюють тривимірну органічну мережу, підкріплену кристалітами мінералів апатиту [280]. Матрикс дентину складається з багатьох білків, подібних до білків кістки, таких як фосфопротеїн дентину, сіалопротеїн дентину тощо. Матриця також складається з багатьох факторів росту. Будь-яке зовнішнє порушення, таке як інфекція, травма, зміни метаболізму кальцію або фосфору, може призвести

до порушення амелогенезу. Мутації можуть призвести до дефекту дентину [166].

Ген сіалофосфопротеїну дентину (DSPP) (4q21.3) кодує два основні неколагенові матриксу дентину білки: сіалопротеїн дентину (DSP) і фосфопротеїн дентину (DPP). Дефекти в гені людини, що кодує DSPP, спричиняють спадкові дефекти дентину, Недосконалий дентиногенез – генетична патологія зубної тканини, в основі якої лежить структурно неповноцінний розвиток дентину. При недосконалому дентиногенезі пошкоджуються як молочні, так і постійні зуби.

Недосконалий дентиногенез II і III типу, дисплазія дентину II типу – результат понад 20 мутацій гена DSPP (Dentin Sialo phosphoprotein). Цей ген складається з ланцюжків фосфопротеїну, глікопротеїну та сіалопротеїну. Вони є неколагенними компонентами дентину, їхня будова подібна до будови кісткової тканини, і вони відповідають за міцність середньої третини зуба. На думку вчених, це алельні форми одна одної та різні прояви

однієї конкретної аномалії. 90 % органічної матриці дентину представлено колагеном I типу (Piette E., Goldberg M. 2001). Відомо, що головним протеїном кістки є колаген I типу.¹¹ Виходячи із загальних етіологічних чинників, зовсім не дивним є той факт, що саме недосконалий дентиногенез I типу асоціюється з недосконалим дентиногенезом.

Раніше вважалося, що фосфопротеїн дентину (DPP) і сіалопротеїн дентину (DSP) унікальні для дентину. Пізніше показано, що DSP присутній також в альвеолярній кістці, клітинному цементі, остеocyтах, цементаocyтах і їх матриксі [236]. DPP багатий на аспарагінову кислоту та фосфосерин і в значних кількостях зв'язує кальцій. DSP являє собою глікопротеїн, багатий на аспарагінову кислоту, серин, глутамінову кислоту і гліцин. Як DPP, так і DSP синтезуються одонтобластами і преамелобластними клітинами. Навпаки, білки кісткового матриксу не виробляються виключно остеобластами. Це робить дентин незвичайним через ці специфічні для дентину білки. Було показано, що DSP відіграє роль у стимулюванні диференціювання клітин

пульпи зуба в одонтобластоподібні клітини [236]. Дентиногенез недосконалий має 3 типи: Тип I: виникає у людей з недосконалим остеогенезом, тому він, мабуть, має інші проблеми зі здоров'ям (мутація в гені COL1A1/A2). Тип II: найпоширеніший тип зустрічається у людей без іншого спадкового захворювання (мутація в DSPP). Рентгенологічно визначається повна облітерація пульпової порожнини дентином. Тип II і тип III насправді схожі, але мають різні форми, але дентиногенез типу III показує збільшені порожнини пульпи [233, 177]. Дентин утворюється в позаклітинному просторі, вміст якого визначається одонтобластинами, клітинами, що вистилають простір і розширюють клітинні відростки в дентин.

Одонтопласти секретують колаген типу I і високоспеціалізовані білки, які зазвичай містять великі посттрансляційні модифікації, такі як глікозилювання, фосфорилювання та глікозаміноглікани. Вважається, що ці молекули контролюють розмір, форму, структуру й орієнтацію утвореного мінералу та забезпечують процес мінералізації під генетичним контролем.

У повногеномних асоціативних дослідженнях було задокументовано, що багато генетичних локусів можуть впливати на ризик карієсу зубів [367, 429].

Гіпоксія – карієс. Гіпоксія, пов'язана з високогір'ям, є причиною накопичувальних змін на молекулярному рівні, які згодом позначаються на здоров'ї людини. Також було доведено, що вона впливає на здоров'я тканин порожнини рота.

У більшості досліджень відзначають несприятливий вплив тривалого впливу гіпоксії на великих висотах на тканини порожнини рота, включно зі слинною залозою, тканинами періодонта, рідинами ясенної борозни і щелепною кісткою [147].

Гіпоксичні стани супроводжують практично будь-яку патологію людського організму: ішемію мозку, серця та інших життєво важливих органів, інфекційні захворювання, травми, шоківі стани, гострі отруєння

тощо. Крім того, гіпоксія проявляється під час впливу несприятливих фізичних факторів, підвищених фізичних навантажень, стресів, старіння організму, в екстремальних умовах діяльності тощо. Останнім часом значний інтерес стоматологів викликає вивчення впливу факторів ризику патології плода в період антенатального розвитку на формування зубощелепної системи дитини. Гіпоксія плода – це комплекс змін в організмі плода через недостатнє постачання його киснем. Гіпоксія призводить до появи аномалій розвитку, затримки росту плода, ураження центральної нервової системи, знижуються адаптаційні можливості новонародженого.

У клінічних дослідженнях останніх років у таких дітей показано значне, порівняно зі здоровими, підвищення захворюваності на карієс, ускладнене пульпітом і періодонтитом [182]. Ураження твердих тканин зубів у дітей з гіпоксією, що визначається як вроджені та спадкові захворювання, найчастіше проявляється системною гіпоплазією в поєднанні з множинним карієсом [404]. Стани гіпоксії призводять до збільшення продукції активних форм кисню, розбалансування між утворенням кисневих радикалів і антиоксидантною системою [163, 325].

Утворення активних форм кисню необхідне для життєдіяльності будь-якого організму. Низький рівень АФК завжди присутній у клітинах, залучаючись до її нормального метаболізму. АФК задіяні в гормональній регуляції експресії генів захисту від стресу, їх розглядають як сигнальні молекули, що контролюють активність стрес-протекторних систем [373]. Оскільки надлишок АФК виникає за дії практично будь-якого фактора навколишнього середовища, у клітині існують різноманітні механізми, спрямовані на підтримання певного оптимального рівня АФК. У їхній основі лежить робота ферментів і неензиматичних компонентів, які разом утворюють антиоксидантну систему (АОС).

Існують різні екзогенні та ендогенні причини, що призводять до інтенсифікації утворення вільних радикалів в організмі. Вільнорадикальні процеси посилюються за ішемії, запалення, імунологічних розладів, гіпоксії,

дефіциту антиоксидантів, впливу на організм іонізуючої радіації, озону, оксидів азоту, сірки, фосфору, тютюнового диму тощо. Крім того, кількість вільних радикалів збільшується внаслідок аліментарної недостатності природних антиоксидантів, за високого ступеня перегрівання організму, а також за бактеріальних інфекцій [136].

Роль окислювального стресу є предметом інтенсивних досліджень. У більшості досліджень, присвячених окислювальному стресу в слині у зв'язку з карієсом зубів, аналізуються антиоксидантні властивості ротової рідини. У деяких дослідженнях у дітей з активним карієсом спостерігалася вища загальна антиоксидантна активність, і це спостереження було пов'язане з вищими концентраціями білка у дітей з активним карієсом [303]. У наступному дослідженні зв'язок між загальною антиоксидантною здатністю слини та карієсом зубів було оцінено у тимчасових і постійних зубів дітей. Автори виявили вищу антиоксидантну активність у період тимчасового прикусу в дітей з активним карієсом, порівняно з дітьми без ознак ураження зубів. Лінійний зв'язок спостерігався між кількістю тимчасових зубів і активністю АОС [184]. Hegde A.M. зі співавторами виявили, що активність антиоксидантної системи у дітей з раннім дитячим карієсом вища, ніж у контрольній групі [244]. Результати були підтверджені в іншому дослідженні у дуже маленьких дітей [313]. Ферменти АОС беруть участь у регуляції метаболізму в ході онтогенезу, забезпечуючи швидке пристосування організму до постійно мінливих умов середовища, відіграють важливу роль у забезпеченні неспецифічної резистентності організму [208]

Одним зі способів підтримання на стаціонарному рівні АФК і запобігання окислювальним ушкодженням є зміна активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Супероксиддисмутаза, гальмуючи процес надлишкової генерації супероксидного аніон-радикала, чинить захисну дію та виступає природним мембрано– і цитопротектором. Було відмічено, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія спричиняє пониження активності СОД та

підвищення активності каталази, а в період реоксигенації спостерігається пригнічення активності обох ферментів із тенденцією до поступового збільшення [257].

Було встановлено, що СОД існує в різних формах і присутня в мітохондріальному матриксі, а також у цитоплазмі клітин [281].

СОД2, або МпСОД, в активному центрі має марганець (Mn) або залізо (Fe). SOD2 є єдиним антиоксидантом, який переважно локалізується в міжмембранному просторі мітохондрій [292]. Ген SOD2 локалізовано на 6-й хромосомі (6q25.3). Оскільки мітохондрії є основним місцем генерації енергії в клітині, то більшість АФК знаходять джерело енергії в мітохондріях, що свідчить про дуже важливу роль СОД2 у регуляції кількості АФК у клітині.

СОД1 і СОД2 є одними з найактивніших ферментів, описаних у наш час. Ці ферменти каталізують реакцію дисмутації супероксидного радикала (O_2^-), що утворюється під час клітинного анаеробного метаболізму, зменшуючи кількість супероксидів. У результаті утворюється перекис водню (H_2O_2) і молекулярний кисень зі швидкістю в 10 000 разів вищою, ніж спонтанна дисмутація у фізіологічних умовах. Супероксидні радикали є високореактивними і їх важко транспортувати через мембрани в активному стані, тому СОД1 та СОД2 розкладають супероксидний радикал на стабільнішу та легше транспортовану форму – перекис водню (H_2O_2). У відсутності СОД1 і СОД2 супероксидні радикали реагують з оксидом азоту (NO) з утворенням високореактивного пероксинітриду ($ONOO^-$) [290].

Встановлено, що на активність супероксиддисмутази 2 впливає поліморфізм Ala16Val (або +9T/C, rs4880). Поліморфізм Ala16Val, що призводить до заміни аланіну (Ala) на валін (Val), локалізовано в ділянці, що відповідає за зв'язування з мітохондрією для транспортування ферменту в мітохондріальний матрикс. У мітохондріальному матриксі ця ділянка розщеплюється, і супероксиддисмутаза переходить в активну форму [161]. Зазначено, що фермент, який містить у цій позиції Val, трансформується в мітохондріальний матрикс повільніше, ніж білок, що містить Ala.

Відповідно, у носіїв алеля Val і генотипу Val/Val накопичується супероксид у матриксі, що призводить до більшої вираженості окислених пошкоджень мтДНК [383]. При вивченні фактичного рівня ферменту в людей, активність SOD2 виявилася на 33 % вищою у носіїв СТ або ТТ генотипів порівняно з носіями СС генотипу [349].

Другим ферментом, що прискорює нейтралізацію H_2O_2 до води та кисню, є каталаза [167, 425]. Каталаза (CAT) разом із глутатіон-пероксидазою (Gpx) перетворюють H_2O_2 на воду (H_2O) і кисень (O_2). Каталаза належить до ферментів, які найдовше зберігають свою високу активність, локалізуючись внутрішньоклітинно, а в позаклітинних рідинах швидко втрачають активність. За окислювального стресу каталаза починає відігравати важливу роль у розкладанні перекису водню [237].

Каталаза (CAT) – один з основних ферментів руйнування АФК. Ген CAT кодує каталазу – ключовий антиоксидантний фермент у захисті організму від окисного стресу. Каталаза перетворює хімічно активні перекиси водню на воду і кисень і тим самим пом'якшує токсичну дію перекису водню. Передбачається, що окислювальний стрес відіграє роль у розвитку багатьох хронічних або пізніх захворювань, таких як діабет, астма, хвороба Альцгеймера, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, рак. Поліморфізми в цьому гені пов'язані зі зменшенням активності каталази, але на сьогоднішній день акаталаземія є єдиним захворюванням, яке, як відомо, спричиняється цим геном (рецесивною мутацією цього гена) [406]. Фермент каталаза синтезує в тканинах кисень шляхом розщеплення перекису водню на воду та кисень. Отже, у таких хворих перекис водню, що утворюється, не розщеплюється, а сприяє окисненню гемоглобіну в метгемоглобін і розвитку місцевої гіпоксії. Перекис водню може синтезуватися мікроорганізмами, що входять до складу зубних бляшок або біоплівки. Ген каталази розташований на хромосомі 11 (11p13) і складається з 13 екзонів. Відомо кілька алельних варіантів цього гена, асоційованих зі зниженням каталітичної активності ферменту.

Найбільш вивченим є поліморфізм C262T у промоторній ділянці гена каталази. Ця нуклеотидна заміна призводить до зниження експресії гена каталази [321]. Поширеність мінорного алеля Т поліморфізму C262T гена САТ у різних популяціях світу варіює від 3,4 до 23,9 %. Ген каталази розташований на 11-й хромосомі в ділянці 11p13. Поліморфний локус 1167 С>Т локалізовано в 9-му екзоні гена в кодоні 389 і не призводить до амінокислотної заміни. Незважаючи на те, що С>Т є мовчазною мутацією, імовірно, вона може впливати на сплайсинг та/або стабільність мРНК, спричиняючи повільнішу транскрипцію з мутантного алеля, ніж із дикого його варіанта [224].

Здоров'я порожнини рота є важливим аспектом загального благополуччя організму. Розуміння взаємодій між генами і навколишнім середовищем, що сприяють сприйнятливості зубів до карієсу, може дати змогу в найближчому майбутньому розробити індивідуальні стратегії профілактики, подібні до цих, у рамках моделі персоналізованої медицини. Крім того, розуміння генетичних чинників, що впливають на зміну ризику карієсу зубів, може призвести до нових способів профілактики, раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком та/або нових мішеней для терапії.

Молекулярно-генетичні методи. Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [416]. В епендорф до аплікатора зі зішкрібом епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5 % розчину Chelex 100 у стерильній дистильованій воді (Chelex у натрієвій формі, 100–200 міш, BioRad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56⁰ С 30 хв з постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96⁰ С протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували (на центрифугі Eppendorf Centrifuge 5424) при 12 000 g 3 хв. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі

(Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5 мкл супернатанта.

Генотипування. Молекулярно-генетичний аналіз геномної ДНК дітей виконано методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для виявлення однонуклеотидних замін локуса A1506G гена Cyp1A1 і локуса с.49С>Т гена DSPP використовували метод ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи ендонуклеази рестрикції MspI і BsrI відповідно (Fermentas, Литва) (табл. 1.6).

Таблиця 1.6

Умови генотипування

№ п/п	Назва	Ген	Поліморфізм	T° C відпалу	Рестриктаза	Фрагменти
1	Цитохром 450-1A1	CYP1A1	A1506G (Ile462Val)	58	MspI	H-389; Г -389,208,110 M-208;110
2	Глутатіон-Странсфераза	GSTM1	+(0)	60	—	H-219;
3	Амелогенін1	AMELX	T>C rs17878486	64	—	
4	Недосконалий остеогенез	DSPP	g.49C>T/ Pro17Ser	58	BsrI	N-268;200 M-468 G-468;268;200
5	Мітохондріальна суперокси дисмутаза 2	SOD2 (MnSOD)	T58C	64	—	
6	Каталаза	CAT		64	—	

Наявність (+) або відсутність (0) делеції в гені GSTM1 визначали двопраймерною ПЛР.

Алельні варіанти генів Amelx T>C rs17878486 SOD2 +9T/C (Ala16Val) rs4880, CAT C-262T rs1001179 оцінювали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (табл. 1.6)

Праймери синтезували у фірмі Metabion (Німеччина). ПЛР-буфер фірми Fermentas (Литва). Ампліфікацію проводили на термоциклері

«Labcycler» (SensQuest, Німеччина). Фракціонування продуктів ампліфікації та рестрикції проводили в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготованому на одноразовому трисборатному буфері (1xTBE), за напруги 100В протягом 45 хвилин. Маркер молекулярної ваги – ДНК pUC19: Msp1. агарозний гель забарвлювали бромистим етидієм і візуалізували у світлі ультрафіолетового світла, що проходить.

1.3 Роль макро- і мікроелементів води в захворюваності на карієс зубів

Загальний стан здоров'я населення, особливо його молодшої частини, є вирішальним показником для оцінки благополуччя держави. Вивчення показало, що основу здоров'я в дорослому віці закладається ще в період дитинства, що підкреслюється великою кількістю наукових робіт [377, 249]. Здоров'я дітей не тільки відображає загальний рівень здоров'я суспільства, але й слугує як чутливий маркер для виявлення соціальних та екологічних викликів, з якими воно стикається [102, 59, 247, 333]. В цьому контексті, покращення здоров'я дітей та профілактика захворювань, у тому числі стоматологічних, набувають особливої актуальності [6, 5, 102, 59, 105, 117].

Сьогодні ми спостерігаємо невтішну тенденцію до погіршення стану здоров'я дітей, що виражається у зростанні загальної захворюваності та поширеності хвороб, зокрема, і стоматологічних захворювань серед дітей та підлітків в Україні. До факторів, що впливають на цей стан, належать екологічні загрози [33, 32, 12, 11], проблеми з харчуванням, а також неефективність профілактичних заходів [6, 123, 28, 89, 100, 87, 110, 76, 85, 298, 157]. Дитячий організм, що відзначається підвищеною чутливістю до умов навколишнього середовища, може реагувати на них особливо гостро [228, 5, 235, 344].

Важливу роль у здоров'ї людини відіграють мікро- та макроелементи, недолік або надлишок яких може спричинити розвиток різноманітних

захворювань, у тому числі порушення в стані стоматологічного здоров'я, пов'язані з дисбалансом цих елементів у мінералізованих тканинах зубів [135]. Відхилення в стані стоматологічного здоров'я дітей пов'язане з дисбалансом макро- і мікроелементів у мінералізованих тканинах зубів.

Звертає на себе увагу збільшення кількості дітей, які часто хворіють. Такий стан зумовлений зниженими захисними можливостями організму дитини, надлишковим надходженням важких металів і недостатнім споживанням есенціальних хімічних сполук. Існують місцевості, які характеризуються певними змінами вмісту хімічних елементів у навколишньому середовищі, воді, продуктах харчування тощо [135, 232]. Усе це сприяє порушенню обміну окремих хімічних елементів, в організмі людини виникає або надлишок, або нестача необхідних хімічних сполук, що спричиняє низку патологічних змін, часто більш виражених у дітей [360, 112, 102, 59, 135, 306].

Мікроелементи відіграють ключову роль у забезпеченні правильного перебігу біохімічних процесів в організмі, служачи каталізаторами для ферментів та гормонів, а також підтримуючи оптимальний кислотно-лужний баланс у тканинах. Навіть незначний дефіцит одного з них може викликати збої в роботі цілого організму, а дисбаланс між ними може призвести до різноманітних хворобливих станів [357]. Хімічні елементи, які ми отримуємо з зовнішнього середовища, класифікуються на макроелементи (такі як Ca, P, K, Na, S, Cl, Mg), мікроелементи (Fe, Zn, F, Mo, Cu, Br, Si, J, Mn, Al, Pb, Cd, B, Rb) та ультрамікроелементи (Se, Co, V, Cr, As, Ni, Li, Ba, Ti, Ag, Sn, Be, Ga, Ge, Hg, Sc, Zr, Bi, Sb, U, Th, Rh). Ці речовини можуть зазнавати коливань у своїй кількості в організмі людини, що залежить від багатьох факторів, включаючи дієту та умови довкілля [1, 232].

Останнім часом все більше уваги приділяється мікроелементозам - станам, що характеризуються аномаліями в балансі мікро- та макроелементів, які можуть бути викликані їх дефіцитом, надлишком або неправильним

співвідношенням. Такі патології можуть мати значний вплив на здоров'я людини [370].

Мікро- і макроелементи у питній воді відіграють важливу роль у підтримці здоров'я, якості життя та довголіття, тому контроль за їхнім вмістом є критично важливим для запобігання та лікування різноманітних захворювань, спричинених їх дефіцитом або надлишком [286, 382, 288, 86, 4].

Ці елементи, будучи активними учасниками обмінних процесів у тілі, мають потенціал модифікувати реакції організму на зовнішні впливи, включаючи резистентність або схильність до розвитку карієсу зубів [3, 2]. Зокрема, вплив на розвиток мікроелементозів в Україні мала Чорнобильська катастрофа, під час якої вивільнені радіоактивні елементи, такі як стронцій і цезій, здатні були заміщати звичайні метали в організмі та накопичуватися в ньому, спричиняючи негативні наслідки для здоров'я [87].

Мінеральні елементи, залежно від їхнього впливу на ризик розвитку карієсу, можна поділити на дві основні групи: перша включає елементи, що можуть сприяти розвитку карієсу (такі як селен, магній, кадмій, свинець, кремній), тоді як друга група охоплює елементи з вираженою (наприклад, фтор, фосфор) та помірно вираженою (молібден, ванадій, мідь, стронцій, бор, літій, золото) антикарієзною дією. Врахування цього розподілу є важливим для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування карієсу, зокрема через регулювання раціону харчування та складу питної води.

За результатами дослідження, опублікованого в роботі [138], було виявлено, що у процесі розвитку карієсу в емалі зубів спостерігається значне зростання концентрації марганцю, міді, заліза, стронцію, молібдену та магнію, в той час як кількість алюмінію, ванадію, нікелю, срібла, кобальту, цинку та хрому знижується. Виділено, що особливо активну роль у протидії карієсу відіграють цинк, залізо та марганець, чия карієсстатична дія була доведена в експериментах на тваринах [342]. Також встановлено, що при недостатності магнію порушується збереження кальцію в твердих тканинах зубів та кістках.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку між розповсюдженістю карієсу та рівнем мікроелементів у твердих тканинах зубів виявив, що існує пряма помірна залежність для марганцю, міді, хрому та заліза, тоді як для кобальту, нікелю, срібла та цинку характерна помірна зворотна залежність [347, 391, 262, 202]. Це підтверджує тезу про те, що мікроелементи, як невід'ємні компоненти обмінних процесів в організмі, мають значний вплив на стійкість зубів до карієсу.

Людська потреба в мікроелементах, таких як йод, селен та фтор, є вкрай малою і коливається від кількох десятків мікрограмів до 1-2 міліграмів на день, тоді як потреба в макроелементах, наприклад, кальції, магнії, натрію та калію, значно вища і міряється сотнями міліграмів до кількох грамів. Оптимальне розв'язання проблеми потенційного дефіциту полягає у регулярному споживанні спеціалізованих харчових продуктів, збагачених необхідними мікро- та макроелементами.

Захворюваність на карієс зубів тісно пов'язана з біогеохімічними та агрокліматичними характеристиками регіону проживання, що включають хімічний склад води, ґрунту, повітря та продуктів харчування, які разом формують екологічне середовище [26, 24, 1]. Отже, дослідження екобіологічних і клімато-географічних умов кожного регіону залишається актуальним для оцінки впливу навколишнього середовища на стоматологічне здоров'я та розроблення цілеспрямованих регіональних профілактичних програм.

Таким чином, велике значення для розвитку карієсу мають геохімічні умови проживання, особливо якість і хімічний склад питної води, що безпосередньо впливає на здоров'я зубів у дітей. Крім того, необхідно враховувати загальний негативний вплив екологічних токсикантів на дитячий організм при плануванні та проведенні лікувально-профілактичних заходів [26].

Нестача або надмір мікро- та макроелементів у ґрунті спричиняє аналогічні дисбаланси у вмісті цих елементів у водах поверхневих і

підземних водойм, які формуються на вказаній території, що, у свою чергу, позначається на складі питної води. Подібні відхилення від норми впливають і на харчові продукти рослинного та тваринного походження, що, безсумнівно, має наслідки для здоров'я людей, котрі мешкають у цій місцевості. Це стосується і таких ендемічних захворювань, як ендемічний флюороз, ендемічний карієс, водно-нітратна метгемоглобінемія, ендемічний зоб, тісно пов'язаних зі споживанням води [176, 414, 271].

Фтор, як і інші біомікроелементи, може викликати гіпо- або гіпермікроелементоз, залежно від того, чи є його надходження в організм людини недостатнім або надмірним. Денна потреба в фторі становить 1,2-1,6 мг, при цьому основна частина (70%-85%) надходить з питною водою, що відрізняє фтор від більшості інших мікроелементів, потреба в яких переважно задовольняється за рахунок харчових продуктів. Надлишкове споживання фтору може призвести до ендемічного флюорозу, тоді як його нестача збільшує ризик розвитку карієсу. Іони фтору можуть утворювати малорозчинні сполуки з іонами магнію, кальцію та алюмінію, при цьому магній уповільнює абсорбцію фтору [272, 179]. Фтор також сприяє кращому засвоєнню заліза, хоча прийом фторвмісних препаратів може гальмувати метаболізм йоду.

Кальцій є основним компонентом кісток і зубів, у яких зосереджено до 99% всього кальцію, що міститься в організмі, а решта 1% розподілена між іншими тканинами і кров'ю. Кальцій зберігається у пористій структурі довгих трубчастих кісток. У випадку нестачі кальцію в раціоні організм активує його вивільнення з кісткової тканини за допомогою гормону паращитоподібної залози для підтримки необхідного рівня кальцію в крові. Кальцій є одним із елементів, який погано засвоюється організмом з їжі, а його асиміляція не перевищує третини від загальної кількості, що споживається. Порушення обміну кальцію або його дефіцит призводить до збільшення мікропористості емалі зубів, погіршуючи її самоочищувальні властивості і сприяючи кращому прикріпленню зубного нальоту до емалі. Це,

в свою чергу, спричиняє подальші ушкодження і створює умови для розвитку карієсу, перетворюючи процес на замкнене коло, яке неможливо перервати лише за допомогою регулярного чищення зубів. Тому, збалансований прийом кальцію є критично важливим не тільки для міцності кісткової тканини, але й для здоров'я зубів, допомагаючи попередити ряд стоматологічних проблем, зокрема карієс.

Підвищене споживання магнію та фосфору може перешкоджати належному засвоєнню кальцію, тоді як вітамін D сприяє його кращому всмоктуванню в кишечнику, оптимізуючи мінеральний обмін в організмі [179]. Фосфор, що займає значну роль в структурі кісткової та зубної тканини, де сконцентровано близько 70% всього фосфору в організмі, є ключовим для здоров'я кісток і зубів. Він утворює нерозчинні солі з кальцієм, що зміцнюють кісткову тканину та зубну емаль.

Надлишок фосфору, що може виникати через певні стани, як-от знижена функція щитоподібної залози або ниркова недостатність, призводить до порушень кальцієвого балансу, зниження марганцю в організмі та збільшення виведення кальцію, підвищуючи ризик розвитку остеопорозу. Надмірне споживання вітаміну D або зловживання проносними засобами, що містять фосфати, також може сприяти цьому порушенню.

Магній є незамінним для підтримки основних обмінних процесів в організмі, беручи участь у роботі понад трьохсот ферментних систем та у метаболізмі вітамінів групи B. Він необхідний для здійснення обміну вуглеводів, білків, жирів, а також для підтримання електролітного балансу та здоров'я серцево-судинної системи.

Дефіцит магнію проявляється через низку симптомів, таких як порушення сну, збільшена втомлюваність, спазми та біль у ділянці шлунка, аритмія, спазми в литкових м'язах, погіршення стану шкіри, нігтів та волосся. Такий стан може виникнути через недостатнє споживання магнію з їжею, певні захворювання або під час вагітності.

Високий рівень магнію у великих концентраціях може перешкоджати адекватному засвоєнню кальцію організмом, оскільки магній здатен замінювати кальцій, що призводить до зниження його абсорбції. У випадку значного передозування магнію можливе загальне пригнічення нервової системи, що виражається у сонливості та млявості. Вітамін В6 відіграє важливу роль у покращенні засвоєння магнію, сприяючи його проникненню всередину клітин, тоді як солі кальцію можуть знижувати всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті, особливо при їх спільному споживанні, враховуючи їх антагоністичні взаємодії.

Надмірне споживання кальцію, фосфору, натрію та жирів може негативно впливати на засвоєння магнію. Аналіз вмісту мікроелементів у волоссі виявив, що підвищений вміст свинцю, кадмію, цирконію, олова та зниження рівнів кальцію, цинку, йоду, міді, селену, заліза, хрому й магнію можуть слугувати індикаторами ризику розвитку патологій кісткової системи у дітей, спричиняючи дисбаланс Са/Р і впливаючи на процеси остеосинтезу [178]. Це свідчить про можливість дисфункції системи неспецифічної резистентності та напруження симпатoadреналової системи у дітей, що може сприяти розвитку карієсу.

Проблема карієсу тісно пов'язана з якістю питної води, особливо у дитячому населенні України, де захворюваність на карієс залишається високою. Тому актуальним є питання профілактики цього захворювання [31, 19]. Недолік йоду в питній воді та харчових продуктах стає причиною розвитку ендемічного зобу, підкреслюючи важливість моніторингу мінерального складу води та продуктів харчування в певних регіонах для запобігання цій проблемі. Підвищена жорсткість води в ендемічних районах також може впливати на розвиток ендемічного зобу через погіршення всмоктування йоду, що вимагає уваги до складу питної води при плануванні профілактичних заходів.

Наявність дисбалансу мікро- та макроелементів має вагому роль у розвитку ендемічного зобу при дефіциті йоду. Високі концентрації кальцію у

воді в районах, ендемічних щодо зобу, можуть стимулювати активність щитоподібної залози, що сприяє формуванню складних форм ендемічного зобу. Обмеження калію в дієті, особливо на фоні йодного дефіциту, також може впливати на функціональну активність щитоподібної залози, спричиняючи розвиток паренхіматозної форми зобу. Надмір марганцю в організмі, у свою чергу, може пригнічувати функцію щитоподібної залози через блокаду ферментативних процесів, пов'язаних з перетворенням йоду.

Поряд із йодом та фтором, інші мікроелементи, знайдені в природній воді деяких біогеохімічних провінцій, також можуть впливати на стоматологічне здоров'я. Наприклад, в регіонах з підвищеним вмістом стронцію в глибоких підземних водах, що використовуються для пиття, було виявлено порушення розвитку кісткової тканини у дітей, зокрема затримку прорізування зубів. Це пов'язано з конкуренцією між стронцієм і кальцієм при їх розподілі в організмі, особливо в кістковій системі.

Системний дефіцит цинку в організмі може збільшувати поширеність карієсу серед дітей і погіршувати стан ясен, порівняно з дітьми, в організмі яких достатньо цинку. Такий дефіцит, зокрема, може негативно впливати на загальний стан здоров'я та сприяти розвитку різноманітних патологій.

Основними профілактичними заходами проти ендемічного зобу виступають збалансоване харчування з достатнім вмістом йоду, йодування кухонної солі та включення до дієти продуктів, збагачених міддю, марганцем, кобальтом та йодом. Окрім того, споживання вуглеводистої їжі та рослинних білків може допомогти нормалізувати функцію щитоподібної залози.

Ендемічний флюороз, що проявляється через плямистість емалі зубів, є однією з проблем здоров'я, особливо в районах з підвищеним вмістом фтору в питній воді. Важливо відзначити, що плямистість зубів не є наслідком місцевої дії фтору, але фтор, потрапляючи в кров, може мати загальнотоксичний вплив, зокрема на дентин.

Питна вода є ключовим джерелом фтору, який надходить в організм, і це підкреслює значення фтору в питній воді для розвитку ендемічного флюорозу. Для забезпечення оптимального споживання фтору в організмі рекомендується вміст фтору в добовому раціоні на рівні 0,8 мг, але в деяких регіонах концентрація фтору в питній воді може досягати 2-3 мг/л і вище, що корелює з тяжкістю ураження емалі зубів. Фактори, такі як перенесені інфекційні захворювання, недостатнє споживання молока та овочів, а також соціально-культурні умови життя, мають значення для розвитку флюорозу.

Профілактика ендемічного флюорозу включає:

- Вживання води з підвищеним вмістом мінеральних солей.
- Споживання їжі та рідини з підвищеним вмістом кальцію, наприклад, овочів та молочних продуктів, що сприяє зв'язуванню фтору в нерозчинні комплекси, зменшуючи його біодоступність.
- Захист за допомогою вітамінів.
- Ультрафіолетове опромінення.
- Дефторування води.

Флюороз є системним захворюванням, найбільш помітним у проявах ураження зубів, але також асоціюється з порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну, діяльності внутрішньоклітинних ензимів і імунобіологічної активності організму.

Стандартизація вмісту фтору в питній воді відбувається з урахуванням кліматичних умов регіону і рівня водоспоживання. Це необхідно для профілактики карієсу, яким уражено значну частину населення, спричиняючи розвиток хронічних захворювань та інфекцій. Практика фторування води підтверджує її ефективність у зниженні захворюваності на карієс, зменшуючи його поширеність на 43-70% серед різних вікових груп населення, залежно від тривалості споживання фторованої води та рівня оптимального фтору в ній.

Широкий спектр хімічних сполук відіграє вирішальну роль у формуванні мікрохімічного забруднення води, призводячи до різноманітних

водних інтоксикацій. Серед них особливу увагу заслуговують атерогенні елементи, такі як мідь, кадмій та свинець, що в надмірних кількостях негативно впливають на серцево-судинну систему. Зокрема, свинець може проникати через гематоенцефалічні бар'єри в дітей, спричиняючи негативні наслідки для мозку та витісняючи кальцій з кісткової тканини. Ртуть є причиною хвороби Мінамата через свою ембріотоксичну дію, а кадмій викликає хворобу Ітай-Ітай, що асоціюється з порушенням ліпідного обміну.

Використання у водопостачанні синтетичних матеріалів, таких як поліетиленові труби, фенолформальдегідні смоли, коагулянти і флокулянти, а також різноманітні мембрани для опріснення, може стати джерелом хімічної інтоксикації. Вода може містити отрутохімікати, канцерогенні речовини, нітрозаміни, що загрожують здоров'ю людини.

Синтетичні поверхнево-активні речовини, стійкі в водному середовищі, хоч і вважаються слабкотоксичними, можуть викликати алергічні реакції та сприяти кращому засвоєнню організмом канцерогенних сполук і отрутохімікатів.

Вживання води, забрудненої нітратами, може призвести до водно-нітратної метгемоглобінемії у дітей раннього віку, а також у дорослих у легкій формі. Це захворювання проявляється розладами травлення, зменшенням кислотності шлункового соку, оскільки у верхніх відділах кишечника нітрати відновлюються до нітритів, що сприяє утворенню метгемоглобіну. Підвищений рівень метгемоглобіну, у свою чергу, знижує здатність еритроцитів переносити кисень, що призводить до розвитку гіпоксії. Гіпоксія порушує метаболічні процеси й може негативно впливати на нормальне формування та функціонування тканин організму, зокрема зубо-щелепної системи. Надходження нітратів у питну воду відбувається переважно через інтенсивне використання азотних добрив у сільському господарстві, тож для запобігання виникненню водно-нітратної метгемоглобінемії та пов'язаних із гіпоксією ускладнень необхідно

контролювати якість питної води й мінімізувати надмірне використання добрив.

Актуальною залишається висока поширеність стоматологічних захворювань серед школярів, зниження охоплення дітей профілактичними оглядами та лікуванням. Систематичний моніторинг епідеміологічної ситуації щодо основних патологічних станів порожнини рота дозволяє адекватно планувати стоматологічну допомогу, відповідаючи потребам населення [127, 29, 120, 11, 8, 104, 106, 100, 24, 113, 60, 93, 114].

1.4 Сучасні методи профілактики карієсу у дітей молодшого віку

Лікування карієсу у дітей молодшого віку часто вимагає масштабного реставраційного лікування, видалення молочних зубів, підтримки простору, а у випадках, коли дитина може бути не готова до лікування в стоматологічному кріслі, можуть виникнути значні витрати на седацію або загальну анестезію. Наслідки нелікованого карієсу включають в себе підвищений ризик нових каріозних уражень, гострий та хронічний біль, госпіталізацію та звернення до відділень невідкладної допомоги, повідомлення про затримки росту та розвитку, а також зниження якості життя [337].

Дитячий карієс має спільні фактори ризику з іншими неінфекційними захворюваннями, пов'язаними з надмірним споживанням цукру, такими як серцево-судинні захворювання, діабет та ожиріння. Споживання вільних цукрів (тобто цукру, що додається до їжі та напоїв, а також цукру, який природним чином присутній у меді, сиропах, фруктових соках та концентратах фруктових соків) має вирішальне значення для розвитку карієсу зубів. Існують дані когортних досліджень, які свідчать про те, що дві ключові характеристики є критично важливими для дієтичних практик у дітей раннього віку: вік, з якого дитині вводять цукор, та частота його споживання. Харчові звички в немовлячому віці, що характеризуються

більшою кількістю сильно підсолоджених продуктів і напоїв у перший рік життя, тісно пов'язані з частотою карієсу у дітей у наступні роки. Крім того, годування грудьми з пляшечки та грудне вигодовування після 12 місяців, особливо часте та/або нічне, можуть спровокувати виникнення карієсу у дітей в майбутньому [411].

Потенційний вплив внутрішньоротових факторів, таких як дефекти розвитку емалі, також вважається фактором ризику розвитку РДК. Втрата цілісності поверхні та дефіцит мінералізації можуть пояснити вищий ризик розвитку РКК у дітей з вадами розвитку. Вважається, що вади розвитку спричинені деякими пренатальними станами та поширеними дитячими системними захворюваннями. Соціально-економічні фактори на рівні громади та сім'ї, такі як етнічна приналежність та освіта матері, також пов'язані з поширеністю РДК. Хоча шляхи, якими ці фактори впливають на карієс, ще не повністю з'ясовані, ймовірно, що переконання щодо здоров'я, локус контролю та самоефективність можуть принаймні частково пояснити соціально-економічні відмінності, оскільки ці фактори впливають на знання батьків, а також на їхнє ставлення та практики, включаючи дієтичні та гігієнічні практики, яких дотримуються їхні діти. Також РДК має вплив на фізичний, соціальний та психологічний аспекти життя дитини [338].

Оцінити власні почуття дітей щодо здоров'я порожнини рота та того, як це впливає на їхнє життя, є складним завданням через відмінності в когнітивному розвитку та здібностях (навіть серед дітей приблизно одного віку), швидкі зміни рис зубів та обличчя, що відбуваються в дитинстві, та зміни психосоціальної усвідомленості з віком. З цією метою рекомендується покладатися на думки батьків/основних опікунів як «порівняльний показник» власних поглядів дітей на здоров'я порожнини рота. Існують побоювання, що звіти батьків/основних опікунів можуть відрізнятися від власного погляду дітей на здоров'я порожнини рота, тому «порівняльні» звіти слід розглядати як додаткові, а не альтернативні джерела інформації про здоров'я порожнини рота дітей [245].

Первинну профілактику РДК потрібно розпочинати до початку захворювання, і це є ключем до зниження поширеності РДК у всьому світі. Своєчасне надання освітньої інформації та профілактичних методів лікування батькам/опікунам є ефективним у зниженні поширеності РДК. Профілактичні заходи первинної стоматологічної допомоги включають обмеження споживання вільного цукру в продуктах харчування та напоях для дітей віком до 2 років, уникнення нічного годування з пляшечки молоком або напоями, що містять вільний цукор, а також уникнення годування з пляшечки та грудного вигодовування після 12 місяців, особливо якщо воно часте та/або нічне. Крім того, оптимальне споживання фтору з їжею є важливим для всіх немовлят та дітей з зубами, і його можна забезпечити за допомогою фторованої води, фторованої солі та фторованого молока. Місцеве фторування можна проводити вдома, чистячи зуби дитини двічі на день фторованою зубною пастою, що містить щонайменше 1000 ppm фтору, та використовуючи на щітці кількість зубної пасти, відповідну віку дитини — «мазок» (приблизно 0,1 мг F) для дітей віком до 3 років та «розміром з горошину» (приблизно 0,25 мг F) для дітей віком 3-6 років. В ідеалі, дитина повинна відвідувати стоматолога для комплексного лікування протягом першого року життя, а будь-яка дитина з ризиком карієсу повинна регулярно отримувати 5% фторлак [149].

Вторинна профілактика карієсу полягає в запобіганні прогресуванню або стимулюванні регресії (ремінералізації) карієсу до стадії кавітації уражень. Раннє виявлення початкової стадії карієсу є ключем до запобігання кавітації. Окрім перелічених вище методів первинної профілактики, частіше нанесення фторлаку, наприклад, чотири рази на рік, та нанесення герметизуючих засобів для ямок та фісур на схильні до карієсу моляри є ефективними неінвазивними заходами для зупинки прогресування карієсу. Склоіономерні цементи, що використовуються для герметизації зубів, мають кілька властивостей, сприятливих для використання у дітей дошкільного

віку, таких як вивільнення фтору, хімічне зв'язування з емаллю та дентином, а також знижена чутливість до вологи [392].

Третинна профілактика РДК може включати як неінвазивне, так і інвазивне профілактичне лікування при наявності кавітаційних уражень дентину. Окрім усіх підходів первинної та вторинної профілактики, фторид діаміну срібла останнім часом набув популярності для зупинки кавітаційних уражень. Консервативне видалення карієсу та реставрація зуба можуть бути необхідними для запобігання подальшому руйнуванню зуба, болю та запобігання непотрібному оголенню пульпи. Використання атравматичного видалення карієсу та реставрації зуба склоіономерним цементом для каріозних уражень дентину підтверджується дослідженнями, проведеними в ряді розвинених країн. Для багатоповерхових реставрацій молочних зубів композит на основі смоли перевершує склоіономерні реставрації. Консервативні підходи третинної профілактики підтримуються глобальними консультаціями ВООЗ щодо профілактики РДК [231].

У дітей дошкільного віку для оклюзійних реставрацій II, III та V класів можна розглядати склоіономерний цемент та модифікований смолою склоіономерний цемент, оскільки ці матеріали зв'язуються зі структурою зуба та вивільняють фтор, який запобігає вторинному карієсу. Крім того, склоіономерні цementsи можна встановлювати з неідеальною клінічною ізоляцією зуба. Однак через міцність на стиск та проблеми з розтріскуванням склоіономерного цементу цей матеріал не рекомендується для реставрацій II класу або для реставрацій різцевої частини різців [140].

Композит на основі смоли також може розглядатися для оклюзійних реставрацій II, III та V класів. Композити на основі смоли мають міцнішу адгезійну силу та міцність на стиск, ніж склоіономерний цемент. Матеріали на основі смоли можуть використовуватися для малоінвазивної реставраційної стоматології, але необхідна ізоляція зуба для запобігання забрудненню слиною [332].

Повне покриття коронок може знадобитися при лікуванні РДК у дітей із значною втратою структури зуба внаслідок карієсу. Стрічкові коронки на основі смоли успішно використовуються, але для отримання належного зчеплення зі структурою зуба, протравленою кислотою, необхідна відмінна ізоляція зуба [423].

У клінічному дослідженні [403] вивчали ефективність діамінфториду срібла (SDF) у зупинці карієсу дентину молочних молярів у 68 дошкільнят віком від 2 до 5 років. Дітей з активними каріозними ураженнями дентину на оклюзійній поверхні молочних молярів було випадковим чином розподілено на групу № 1 (лікування за допомогою SDF) та групу № 2 (атравматичне реставраційне лікування). Результати показали, що середня кількість пролікованих зубів на дитину у групах № 1 та № 2 становила, відповідно, 2,42 та 2,09, а середня різниця зупинених уражень між групами через 12 місяців становила -0,07. Низький відсоток побічних ефектів та загальне позитивне самопочуття спостерігалися у дітей обох груп, однак час на лікування дітей групи № 1 був швидшим, ніж у групі № 2. Таким чином, застосування SDF дозволяє швидко та якісно усунути каріозні ураження у дітей віком 2-5 років [403].

Метою дослідження [352] була оцінка ефективності шкільних втручань для профілактики карієсу зубів серед 420 дітей віком 3-5 років з дуже низьким соціально-економічним статусом протягом 2 років. Втручання полягали у забороні споживання солодких перекусів в навчальному закладі (група № 1), щоденне чищення зубів під наглядом вчителя з використанням фторованої зубної пасти (групи № 1 та № 2) та навчання з питань гігієни порожнини рота (групи № 1, № 2 та № 3) з регулярним спостереженням через 6 місяців, 1 та 2 роки. Результати показали, що через 2 роки в групі № 1 зниження ризику карієсу становило 20 % та 12 % порівняно з групами № 2 та № 3. Середній приріст карієсу в групі № 1 становив 0,4, в групі № 2 – 0,9, а в групі № 3 – 0,8. Таким чином, заборона на солодкі перекуси, щоденне чищення зубів під наглядом дорослих та навчання догляду за ротовою

порожниною у сукупності є ефективним засобом запобігання дитячому карієсу серед дошкільнят в умовах обмежених медичних ресурсів [352, 256, 379, 309].

Метою дослідження [316] було вивчення стану здоров'я порожнини рота та розробка профілактичних заходів для дітей дошкільного віку, які проживають в умовах біогеохімічного дефіциту фтору. У дослідженні взяли участь 280 дітей віком від 4 до 6 років, яких було поділено на групу № 1 (40 дітей з Сурхандар'їнської області) та групу № 2 (240 дітей з Кашкадар'їнської області). Було встановлено, що індекс інтенсивності карієсу в групі № 1 був в 2 рази нижчим ніж в групі № 2. Крім того, дослідження показало, що до початку профілактичних заходів концентрація іонів водню в ротовій рідині дітей становила $6,21 \pm 0,045$, тобто рН ротової рідини зміщувався в кислий бік. Через 6 місяців після включення таблеток фтору до меню дітей групи № 1 вміст фтору в змішаній слині становив $0,113 \pm 0,0046$ ммоль/л, тобто він був значно вищим за аналогічний показник ($0,019 \pm 0,0001$ ммоль/л) до проведення профілактичних заходів. Через 2 місяці після початку дослідження в групі школярів, які споживали фторид натрію, було відзначено значне збільшення вмісту фосфору до $2,14 \pm 0,052$ ммоль/л. Крім того, включення фторованої йодованої солі до меню дітей дошкільного віку через 6 місяців сприяло значному збільшенню в ротовій рідині вмісту кальцію (з $1,21 \pm 0,063$ до $1,46 \pm 0,057$ ммоль/л) та фосфору (з $1,86 \pm 0,043$ до $2,14 \pm 0,052$ ммоль/л). Через 1 рік після прийому таблеток з фторидом натрію концентрація іонів водню склала $7,07 \pm 0,029$, а рН став нейтральним [316, 275, 185].

В роботі [279] поставили за мету перевірити ефективність фторлаку в профілактиці карієсу в ранньому дитинстві у дітей з високим ризиком розвитку карієсу. В дослідженні прийняло участь 427 дітей (середній вік на початку дослідження становив 21 місяць), які були випадковим чином розподілені на основну групу та групу порівняння. Фторлак наносився 4 рази на рік, кожні три місяці впродовж 2 років. Результати показали, що через 2

роки середнє значення dmfs в основній групі збільшилось в 5 разів, а в групі порівняння – в 10 разів. Також наприкінці дослідження частка зубів без карієсу в основній групі та групі порівняння становила 69,4 % та 40 % відповідно. Таким чином, застосування фторлаку 4 рази на рік запобігало захворюваності та зменшувало тяжкість карієсу у дітей дошкільного віку [279].

Метою клінічного дослідження [225] було порівняння ефективності 25 % розчину нітрату срібла (AgNO_3) разом із 5 % лаком фториду натрію (NaF) зі 38 % розчину діамінфториду срібла (SDF) у зупинці раннього карієсу у 1070 дітей віком 3 роки. Дітей з активними каріозними ураженнями було поділено на 2 групи: діти групи № 1 впродовж 6 місяців отримували аплікації 25 % розчином AgNO_3 , а потім 5 % лаком NaF , а діти групи № 2 впродовж 6 місяців отримували аплікації 38 % розчином SDF та плацебо-лаком. Через 30 місяців середнє значення індексу каріозних поверхонь в групах № 1 та № 2 склало 3,7 та 3,6 відповідно. Таким чином, було виявлено, що препарати зі сріблом та фтором ефективно зупиняють карієс та являються простою, неінвазивною та недорогою стратегією стоматологічного лікування маленьких дітей [225].

Метою дослідження [206] було порівняння антибактеріальної активності фторлаквів, що містять різні агенти, у дітей з важким раннім карієсом. У дослідження були включені 92 дитини, які завершили стоматологічне лікування під загальною анестезією. Пацієнтів було випадковим чином розділено на чотири групи: група № 1 (23 особи) – лікування 5 % фторидом натрію (SF), група № 2 (23 особи) – лікування 5 % SF з трикальційфосфатом (TCP), група № 3 (23 особи) – лікування 5 % SF з кальційфосфатом, покритим ксилітолом (CXP), група № 4 (23 особи) – лікування 5 % SF з казеїнфосфопептидом-аморфним кальційфосфатом (CPP-ACP). Через 1 місяць у всіх групах, окрім групи № 3, спостерігалось значне зниження в ротовій рідині рівня стрептококів *Mutans* та лактобактерій. Тільки група № 2 продемонструвала значне зниження рівнів стрептококів

Mutans та лактобактерій в слині, що вказує на менше ніж 105 КУО через 1 та 3 місяці після початку лікування. Дане дослідження показало, що 5 % фторидний лак з трикальційфосфатом має найбільший антибактеріальний ефект при лікуванні карієсу у дітей [206, 421].

Метою дослідження [300] було порівняння ефективності 38% розчину діамінфториду срібла (SDF) та 5 % лаку фториду натрію (NaF), що застосовується двічі на рік, у зупинці карієсу дентину у дітей молодшого віку з високим ризиком карієсу. Дітей віком 1-3 років, які мали принаймні одне активне каріозне ураження дентину, випадковим чином розподілили на 2 групи: група № 1 отримувала 38 % SDF (Топамін), а група № 2 – 5 % лак NaF (Дюрафат). Обидва агенти наносили кожні 6 місяців на каріозну поверхню. На початку дослідження середні бали за шкалою dmfs у групах № 1 та № 2 становили 8,89 та 9,79 відповідно. Через 1 рік рівень зупинки карієсу в групі № 1 був в 1,7 рази вищим ніж в групі № 2 – 35,7 % проти 20,9 %. Результати багаторівневого логістичного регресійного аналізу підтвердили, що лікування в 1-й групі було ефективнішим у зупинці каріозних уражень дентину, ніж у 2-й групі (ВШ=2,04; 95% ДІ, 1,41-2,96). На активність карієсу впливали наявність зубного нальоту на каріозних ураженнях, тип зуба, тип поверхні зуба, частота годування молоком, перекуси та соціально-економічний рівень родини. Таким чином, 38 % розчин діамінфториду срібла був ефективніший за 5 % лак фториду натрію в проблемі зупинки каріозних уражень дентину у маленьких дітей [300, 199, 307, 420, 221, 200, 201, 364, 188].

В роботі [145] поставили за мету порівняти ефективність лікування карієсу двох різних концентрацій нанофториду срібла (NSF) у вигляді наночастинок срібла (AgNP), а саме 400 та 600 ppm. Загалом було обстежено 337 дітей віком 5–7 років, які відвідували клініки стоматологічної школи Університету Пернамбуку (Бразилія). Результати показали, що NSF 600 був більш ефективний, що можна пояснити вищою концентрацією AgNP. Нанофторид срібла став чудовою альтернативою діамінфториду срібла

(SDF), оскільки він додає високий антибактеріальний ефект для кращих естетичних результатів. Окрім того, дане лікування є простим, неінвазивним та низьковартісним [145].

В роботі [131] поставили за мету оцінити ефективність фторлаку в профілактиці раннього карієсу у 3-4-річних дітей протягом 3 років у регіонах з високим вмістом фтору. Рандомізоване контрольоване дослідження було проведено в дошкільних закладах та анганваді району Рохтак серед 515 дітей дошкільного віку. На початку дослідження 256 учасників були в експериментальній групі, а 259 – у контрольній групі. Загалом в обох групах було відзначено, що 44,3% дітей чистили зуби один раз на день, 11,8% – двічі на день, 26,2% – іноді, а 17,9% з них ніколи не чистили зуби. Майже 75,5% використовували фторовану зубну пасту. У поточному дослідженні загальна поширеність карієсу становила 49,9%. Більшість дітей перебували в «зоні спостереження» за показником цукру. Повідомлялося, що середній бал за шкалою ICDAS був значно вищим в експериментальній групі, ніж у контрольній групі на початку дослідження. Профілактична фракція, тобто частка карієсу у суб'єктів, якої вдалося уникнути завдяки застосуванню лаку, становила 72,4% через 12 місяців та 18,2% через 36 місяців. Через 12 місяців втручання було значущим предиктором, причому в групі з лаком чистий приріст карієсу був на 0,140 (95% ДІ 0,175–0,230) нижчим. Через 36 місяців базовий бал за шкалою ICDAS та втручання були значущими предикторами, при цьому бал карієсу учасників збільшився на 0,182 (95% ДІ 0,68–0,374) з кожною одиницею збільшення базового балу за шкалою ICDAS, а група з лаком мала на 0,154 (95% ДІ 0,129–0,495) менший приріст, ніж контрольна група. Це дослідження показує, що фторлак є ефективним та безпечним методом профілактики раннього карієсу у дітей, які проживають у зоні з високим вмістом фтору. Однак загальний ефект залежить від початкового стану карієсу [131].

Метою дослідження [189] було оцінити клінічну ефективність лаку та нейтрального фторного гелю в лікуванні раннього карієсу у 240 дітей 3-4

років. Було проведено рандомізоване клінічне дослідження для порівняння двох стратегій лікування РДК: місцеве застосування нейтрального фторидного гелю (група № 1) та лаку (група № 2) кожні 4 місяці протягом одного року. Частота каріозних уражень у дітей становила 38,9 % у групі № 1 та 30,5 % у групі № 2. У дітей групи № 1 середній показник кровоточивості ясен був вищим (2,01), ніж у дітей групи № 2 (1,26). Частота карієсу у дітей становила 39,8 % у групі № 1 та 35,2 % у групі № 2. Через 12 місяців не було виявлено різниці між групами за жодним параметром здоров'я порожнини рота – захворюваність на карієс становила 24,1 % у групі № 1 та 21,0 % у групі № 2. Спостерігалася різниця у збільшенні кровоточивості ясен між групами. Результати показали, що при під час однорічного спостереження ефективність нейтрального фторгелю була подібною до ефективності фторлаку в лікуванні раннього карієсу у дітей [189].

Метою дослідження [143] було оцінити антибактеріальний ефект NSF та SDF та їх вплив на активність карієсу дентину молочних зубів у 50 дітей віком 4-6 років. Спостерігалася значна різниця у зменшенні кількості *S. mutans* між NSF та SDF (21,3 % та 10,5 % відповідно), тоді як у лактобактерій цього не спостерігалось (13,9 % та 6,0 % відповідно). В обох групах спостерігалось значне зменшення кількості активного карієсу порівняно з вихідним рівнем (64,4 % та 63,4 %). Таким чином, короткострокова антибактеріальна ефективність NSF була подібною до ефективності SDF. Також в обох групах спостерігалось значне зниження кількості *S. mutans* та лактобактерій в активному карієсі дентину [143].

Дослідження [336] мало на меті порівняти ефективність 38% SDF та 5% лаку фториду натрію (NaF) у зупинці карієсу емалі у 290 маленьких дітей віком 1-3 роки при застосуванні раз на півроку протягом 18 місяців. Група № 1 мала 147 учасників з 1001 каріозною поверхнею емалі, які обробили 38 % SDF, а група № 2 мала 143 учасників з 973 ураженнями, які обробили 5% лаком NaF. Через 18 місяців показники зупинки карієсу на рівні поверхні зуба в групах № 1 та № 2 становили 59,1 % та 58,8 % відповідно.

Багаторівневий логістичний регресійний аналіз показав, що на зупинку карієсу впливали положення зуба, поверхня зуба, ступінь карієсу емалі на початку дослідження, досвід карієсу та чищення зубів фторвмісною зубною пастою [336].

У дослідженні [154] оцінювали та порівнювали вплив герметиків на основі діамінфториду срібла (SDF) та срібломодифікованих атравматичних реставраційних матеріалів (SMART) на лікування початкових каріозних уражень постійних молярів, уражених гіпомінералізацією різців молярів (МІН). У 48 дітей було відібрано 112 гіпомінералізованих постійних молярів з ураженнями за шкалою ICDAS 1 або 2. Зуби були рандомізовані на групи герметизації SDF та SMART ($n = 56$ зубів/група). В обох групах оцінювали гіперчутливість, утворення карієсу та руйнування емалі. Гіперчутливість оцінювали за шкалою чутливості Шиффа до холодного повітря (SCASS), а клінічну оцінку герметиків SMART проводили відповідно до модифікованих критеріїв USPHS через 1, 6 та 12 місяців. 26 гіпомінералізованих молярів з вираженою початковою гіперчутливістю показали значно нижчі бали за шкалою SCASS у всі періоди оцінювання. Не було виявлено суттєвої різниці в показниках гіперчутливості між групами при повторних застосуваннях SDF через 1, 6 та 12 місяців. Кумулятивні показники виживання SMART-герметиків на оклюзійній та піднебінній поверхнях становили 88,7 % та 58,8 % відповідно. В результаті, у гіпомінералізованих молярах як герметики SDF, так і SMART продемонстрували сприятливу короточасну профілактику карієсу, забезпечуючи при цьому ефективну десенсибілізацію. Крайова зміна кольору була найпоширенішим побічним ефектом застосування герметиків SMART в результаті застосування SDF [154].

Метою роботи [396] було дослідити профілактичний ефект карієсу двох фторованих лаків у дітей дошкільного віку з активним карієсом, а потім порівняти результат з контрольною групою, яка не використовувала лак. Після скринінгу було залучено 180 дітей віком 36-71 місяців з принаймні 1 некавітованим ураженням, яких випадковим чином розподілили на 3

паралельні групи, а саме: група № 1 – 1,5 % лак з фторидом амонію (Fluor Protector S), група № 2 – 5 % лак NaF (Duraphat), група № 3 – професійне чищення зубів. Усіх дітей кожні три місяці викликали для проведення втручання, а їхнім батькам було доручено чистити зуби зубною пастою з вмістом фтору 1000 ppm двічі на день. Карієс реєстрували на початку дослідження та через 12 місяців каліброваним експертом, а частоту виникнення оцінювали на некавітаційному (d2) та кавітаційному (d3) рівнях. 172 дитини (95,6%) завершили дослідження, а у 56 (32,6 %) та 35 (19,2 %) розвинулися нові ураження d2 та d3 відповідно. Обидва лаки знизили частоту карієсу порівняно з контрольною групою, але суттєвої різниці між групами № 1 та № 2 не було. Порівняно з групою № 3, відносний ризик розвитку кавітаційних уражень становив 0,39 (95% ДІ 0,22–0,62) у групі № 1 та 0,26 (95% ДІ 0,14–0,50) у групі № 2. Загальна запобігнута фракція ($\Delta d2\ d3\ mft$) для груп № 1 та № 2 становила 19,9 та 22,5% відповідно. Протягом періоду дослідження не спостерігалось та не повідомлялося про жодних побічних ефектів. Отже, 2 фторидні лаки продемонстрували однакову здатність знижувати частоту карієсу у дітей дошкільного віку з активним карієсом протягом 12-місячного періоду порівняно з контрольною групою [396].

Метою дослідження [192] було оцінити ефективність різної частоти застосування 38% SDF для зупинки прогресування активних каріозних уражень дентину коронки молочних зубів у дітей віком 2-6 років. Дітей з каріозними ураженнями було випадковим чином розподілено на три групи: група № 1 отримувала 1 застосування лаку на рік, група № 2 – 2 застосування на рік, група № 3 – 4 застосування на рік (на початку дослідження, через 2, 4 та 8 тижнів). У дослідженні взяли участь 80 дітей (440 зубів). Група № 3 показала найвищий рівень зупинки карієсу (80,5 %), далі йдуть група № 2 (78,2 %) та група № 1 (58,4 %). Автори дослідження підтримують використання SDF як неінвазивного, економічно ефективного профілактичного лікування для дітей молодшого віку, особливо в умовах обмежених ресурсів, та наголошує на необхідності частого застосування SDF

у громадських програмах охорони здоров'я порожнини рота з обмеженим доступом до стоматологічної допомоги [192].

Метою дослідження [328] було дослідити вплив таблетки, що містить інактивованій *Ligilactobacillus salivarius* СЕСТ 5317 та екстракт журавлини, на розвиток карієсу у дітей дошкільного віку з активним карієсом. 73 дитини дошкільного віку з принаймні одним активним каріозним ураженням було залучено до дослідження та випадковим чином розподілено до тестової групи або групи плацебо. Базова поширеність карієсу, виражена як *dmft*, становила 71 % у тестовій групі та 72 % у групі плацебо, із середніми значеннями $7,0 \pm 4,5$ в обох групах. У тестовій групі спостерігалася значно нижча частота початкових уражень (ICDAS 1+2) порівняно з групою плацебо через 9 місяців. Хоча частота помірних уражень (ICDAS 3+4) також була нижчою в тестовій групі, різниця не досягла статистичної значущості. Втручання не мало суттєвого впливу на рівень гігієни порожнини рота (ОНІ-S); базове значення $0,8 \pm 0,04$ залишалося незмінним протягом усього дослідження в обох групах. Аналогічно, не було виявлено статистично значущих змін у кількості лактобактерій або *S. mutans* у слині. Дотримання протоколу дослідження було добрим серед усіх дітей, які завершили випробування, з максимум 2 пропущеними таблетками на тиждень. Батьки чи діти не повідомляли про жодних побічних ефектів. Таким чином, Щоденний прийом таблеток, що містять комбінацію парaproбіотичного штаму та екстракту журавлини, значно знизив 9-місячну частоту початкових некавітованих каріозних уражень у дітей дошкільного віку з активним карієсом порівняно з плацебо [328].

Метою дослідження [180] було оцінити ремінералізуючий ефект зубних паст, що містять гідроксиapatит та фтор, на активні каріозні ураження порівняно зі стандартною фторованою зубною пастою у дітей дошкільного та шкільного віку. Загалом було обстежено 518 дітей (4-5 та 6-7 років). Зубні пасти, 2 з яких містили фторзаміщений гідроксиapatит (HAF) (1000 та 1450 ppmF) та магній-, стронцієм-, карбонатзаміщений гідроксиapatит у

хітозановій матриці, та 2 зубні пасти з монофторованими вуглеводами (NaMFP) (1000 та 1450 ppmF), застосовувалися випадковим чином протягом 24 місяців. Дітям було доручено чистити зуби протягом 2 хвилин 3 рази на день. Активність карієсу за клінічними поверхневими ознаками реєстрували на початку дослідження та при подальшому спостереженні через 12 та 24 місяці. Базові порівняння не виявили суттєвих відмінностей у частоті карієсу молочних зубів між групами HAF та NaMFP, як для уражень емалі, так і для дентину. До кінця дослідження група HAF продемонструвала статистично значуще зменшення уражень емалі порівняно з групою NaMFP. З 40 частково активних уражень на початку дослідження в групі HAF, 13 були неактивними протягом 2-річного спостереження. З активних уражень у групі HAF ($n = 78$) на початку дослідження майже 3 чверті ($n = 58$) були неактивними під час подальшого спостереження. Різниця між двома групами (HAF проти NaMFP) щодо зміни статусу молочних зубів (активний на початку дослідження та неактивний під час подальшого спостереження) була статистично значущою. Щодо дентинних уражень, обидві групи мали подібний відсоток неактивних уражень, які були заповнені наприкінці спостереження. Однак, група HAF продемонструвала більшу кількість інактивованих уражень порівняно з групою NaMFP. Зубна паста, що містить біоміметичний гідроксиапатит і фтор, може бути кращою для дітей з активним карієсом у молочних зубах [180].

Метою дослідження [258] було оцінити ефективність лікування та профілактики карієсу серед дітей віком 3-5 років у районі Ваньчжоу, муніципалітет Чунцін, Китай. Дітей віком від трьох до п'яти років з чотирьох дитячих садків у Ваньчжоу було випадковим чином відібрано для базового стоматологічного огляду та оцінки ризику карієсу (ОРК) і випадковим чином розподілено до експериментальної (ЕГ) або контрольної (КГ) групи залежно від дитячого садка. ЕГ отримувала заходи профілактики карієсу різної інтенсивності залежно від рівня ризику карієсу у дитини. Пацієнти групи контролю отримували фторування всієї ротової порожнини двічі на рік

відповідно до стандартної профілактики, незалежно від ризику карієсу. Через рік було проведено ще один стоматологічний огляд та оцінку ризику карієсу, щоб спостерігати за змінами індексу карієсу, відсутності та пломбування зубів (dmft) та ризику карієсу, а також проаналізувати потенційні фактори, які можуть впливати на виникнення нового карієсу. Повні дані були зібрані від 291 дитини (ЕГ, N = 140, 84,8 %; КГ, N = 181, 83,4 %). Загалом у 25,7% дітей групи ЕГ та 50,3% дітей групи КГ розвинувся новий карієс, з нещодавно доданими балами за шкалою dmft 0,54 та 1,32 відповідно. Багатовимірна логістична регресія показала, що діти, які проживають у сільській місцевості, віднесені до групи контролю та оцінені як такі, що мають високий ризик на початку дослідження, мали більшу ймовірність розвитку нового карієсу. Частка дітей з підвищеним ризиком карієсу в ЕГ була значно нижчою, ніж у КГ [258].

Дослідження [339] мало на меті визначити ефективність щоденного або тритижневого вживання відновленого сухого молока, що містить *Lactobacillus paracasei* SD1, у дітей дошкільного віку для профілактики карієсу. 6-місячне втручання було проведено за участю 487 дітей (віком $37,6 \pm 9,2$ місяців) з наявністю 4 та менше каріозних зубів з 8 дитячих садків. За допомогою стратифікованої блочної рандомізації учасників було випадковим чином розподілено на 3 групи: група № 1 (щоденний пробіотик) – отримувала пробіотичне молоко 1 раз на день, група № 2 (пробіотик тричі на тиждень) – отримувала пробіотичне молоко 3 дні на тиждень та плацебо-молоко протягом решти 4 днів, група № 3 (плацебо) – отримувала молоко без пробіотиків. Кожну поверхню зуба оцінювали на наявність карієсного статусу за модифікованими критеріями Найвада на початку дослідження (T0), через 6 (T6) та 12 (T12) місяців після T0. На початку дослідження поширеність карієсу та середня кількість уражених карієсом поверхонь становили 81,9 % та 7,29 відповідно. Після коригування на вік, стать та кількість некавітованого та кавітованого карієсу на початку дослідження, зниження ризику карієсу протягом T0–T6 було показано як у групі

щоденного, так і у групі тритижневого прийому пробіотиків (скоригований IRR 0,83, 95% ДІ 0,72–0,96 в обох групах), так і протягом T0–T12 (скоригований IRR 0,84, 95% ДІ 0,76–0,94 та скоригований IRR 0,86, 95% ДІ 0,76–0,96 відповідно) порівняно з групою плацебо. На противагу цьому, значно збільшені регресивні поверхні були продемонстровані протягом T0–T6 за скоригованою IRR 1,76 (95% ДІ 1,25–2,48) та 2,01 (95% ДІ 1,42–2,85), а також протягом T0–T12 за скоригованою IRR 1,98 (95% ДІ 1,50–2,61) та 1,92 (95% ДІ 1,45–2,55) для щоденної та тритижневої груп відповідно. На завершення, вживання пробіотичного молока щодня або раз на три тижні може незначно запобігти новому карієсу, але значно відновити каріозні ураження, що свідчить про те, що щоденного або тритижневого інтервалу введення достатній для усунення каріозних уражень [339].

Підсумовуючи, РДК є серйозною проблемою, широко поширеною у всьому світі. Медичні програми, належний стоматологічний догляд за дитиною з перших місяців життя, впровадження здорових харчових звичок та навчання навичкам гігієни з догляду за ротовою порожниною в сумі дозволять знизити ступінь ризику появи карієсу у дитини, що позитивно відобразиться на її стоматологічному статусі в майбутньому [423].

Висновки до розділу 1:

- роль генетичної схильності у розвитку карієсу та інших стоматологічних захворювань підкреслює необхідність подальших досліджень у цій сфері для розробки індивідуалізованих підходів до профілактики та лікування. Це дає змогу розширити розуміння взаємозв'язків між спадковими факторами та ризиком захворювань порожнини рота, що може стати основою для ефективнішої персоналізованої стоматологічної допомоги;
- важливість мікро- та макроелементів в питній воді та харчуванні для профілактики карієсу зубів підкреслює необхідність контролю за якістю питної води та збалансованості раціону. Зміцнення зубів та профілактика їх

захворювань має включати адекватне споживання важливих елементів, що впливають на мінералізацію зубної тканини;

– вплив екологічних факторів на стоматологічне здоров'я вимагає інтегрованого підходу до оцінки ризиків та розробки стратегій їх мінімізації. Екологічне навантаження, зокрема якість питної води та стан довкілля, має визначальний вплив на розвиток карієсу та інших станів, що вимагає уваги до екологічних аспектів у стоматології;

– розробка ефективних комплексних профілактичних заходів для зниження ризику розвитку карієсу має бути пріоритетом у сучасній стоматології. Це включає в себе не лише забезпечення належної гігієни порожнини рота, а й ширший підхід, що охоплює дієтологію, використання фторидних засобів, регулювання мікроелементного балансу та усунення екологічних ризиків;

– необхідна розробка ефективних патогенетично обґрунтованих комплексних лікувально–профілактичних заходів для дітей, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування мети дослідження

Враховуючи значну поширеність основних стоматологічних захворювань у дітей, котрі проживають у несприятливих біогеохімічних регіонах нами були проведені клінічні та експериментальні дослідження, які дозволили нам обґрунтувати лікувально-профілактичний комплекс для цих дітей. Підставою мети цього дослідження була висока поширеність карієсу зубів і частота зустрічаємості захворювань пародонту у дітей, що вказує на нагальну потребу звернути увагу на фактори ризику цих станів. В контексті даної роботи, особлива увага була приділена аналізу якості питної води в міста-супутники Івано-Франківська – Долина та Калуш. В одному з цих міст (Калуш) на протязі 10 років (1978-1988) діти отримували фторовану питну воду [91, 30] та проведено зіставлення стоматологічної захворюваності у дітей того ж віку у місті Ужгород з високим вмістом нітратів у питній воді, оскільки вода відіграє вирішальну роль у підтримці здоров'я порожнини рота. У місті Ужгород було виявлено високий рівень нітратів у питній воді, який може спричинити розвиток метгемоглобінемії, що, у свою чергу, призводить до зменшення ефективності транспортування кисню кров'ю і, як наслідок, до гіпоксії тканин. Такі умови можуть негативно вплинути на стан здоров'я порожнини рота, зокрема на розвиток і прогресування пародонтальних захворювань. Натомість, у містах Долина та Калуш було зафіксовано вкрай низький рівень фтору у питній воді та недостатню жорсткість, що створює сприятливі умови для ослаблення міцності зубної емалі та збільшення ризику розвитку карієсу. Відсутність фтору у воді, яка є одним із основних джерел його надходження для більшості людей, може суттєво знизити ефективність профілактики карієсу, що збільшує потребу у вивченні впливу якості води на стоматологічне здоров'я.

Для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів у цих дітей необхідно було провести експериментальні дослідження моделювання негативного впливу гіпоксії у щурів на біохімічні показники ротової рідини, крові, слизової оболонки порожнини рота, печінки та кісткової тканини при застосуванні препаратів, що включають бурштинову кислоту, гліцин, мінеральні комплекси та поліфеноли рослинного походження. Для вирішення поставленої мети і завдань були проведені клінічні та експериментальні дослідження.

На підставі проведених експериментальних досліджень на щурах, клінічних та лабораторних (генетичних, біохімічних, біофізичних) досліджень у дітей, що страждають від наслідків некоректного споживання макро- та мікроелементів, зокрема через неконтрольоване вживання питної води з відхиленнями у складі важливих елементів, була патогенетично обґрунтована, розроблена та апробована в клініці ефективна, лікувально-профілактична схема.

2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень

На початку дослідження стоматологічними бригадами було здійснено 1560 оглядів дітей України, віку 2-7 років. При цьому оцінювалися поширеність та інтенсивність карієсу зубів, пародонтальні та гігієнічні індекси [116]. Крім того, були проведені молекулярно-генетичні дослідження з вивчення поліморфізму генів Cyp1A1 A1506G (що кодує фермент, відповідальний за метаболізм ксенобіотиків та стероїдних гормонів), GSTM1 (ген глутатіон S-трансферази, який бере участь у процесах детоксикації), AMELX rs17878486 (ген, що впливає на структуру та цілісність емалі зубів), DSPP Pro17Ser (ген, який відіграє ключову роль у формуванні дентину), SOD2 rs4880 (ген, що кодує мітохондріальну супероксиддисмутазу, важливий антиоксидантний фермент) та CAT rs1001179 (ген каталази, який захищає клітини від оксидативного стресу). В молекулярно-генетичних

дослідженнях діти були розділені на 2 групи: 1-а група – 15 осіб (діти з множинним карієсом, які проживають у гірському районі Закарпатської області (м. Ужгород) в умовах дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді); 2-а група – 10 осіб (діти із низькою інтенсивністю каріозного ураження, які проживають у тому самому районі).

У поглиблених дослідженнях брав участь 201 пацієнт – діти віку 4-5 і 6 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді. 67 пацієнтів були 4-5 років, які зазнавали дефіцит фтору (35 осіб – основна група (м. Калуш), 32 особи – група порівняння (м. Долина)), 71 пацієнт 6 років, які зазнавали дефіцит фтору (38 осіб – основна група (м. Калуш), 33 особи – група порівняння (м. Долина)) і 63 пацієнти 6 років м. Ужгород, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді (гемічна гіпоксія; 34 особи – основна група, 29 осіб – група порівняння). У біохімічних дослідженнях ротової рідини дітей віку 6 років м. Калуш та м. Долина було залучено 28 пацієнтів (15 осіб – основна група; 13 осіб – група порівняння). Блок-схема проведених початкових та поглиблених досліджень представлено на рисунку 2.1.

Лікування дітей основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл.2.1). При цьому в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік і 2 роки оцінювали в основній групі та групі порівняння стоматологічний статус та біохімічні показники ротової рідини, ступінь мінералізації твердих тканин зубів (спектроколориметрія), рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливанням величини рН ротової рідини, мінералізуючий потенціал слини, стан тканин пародонта (ступінь запалення) і його мікрокапілярного русла до і після жувального навантаження (ЖН) [101, 98, 99, 1, 21, 22]. Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

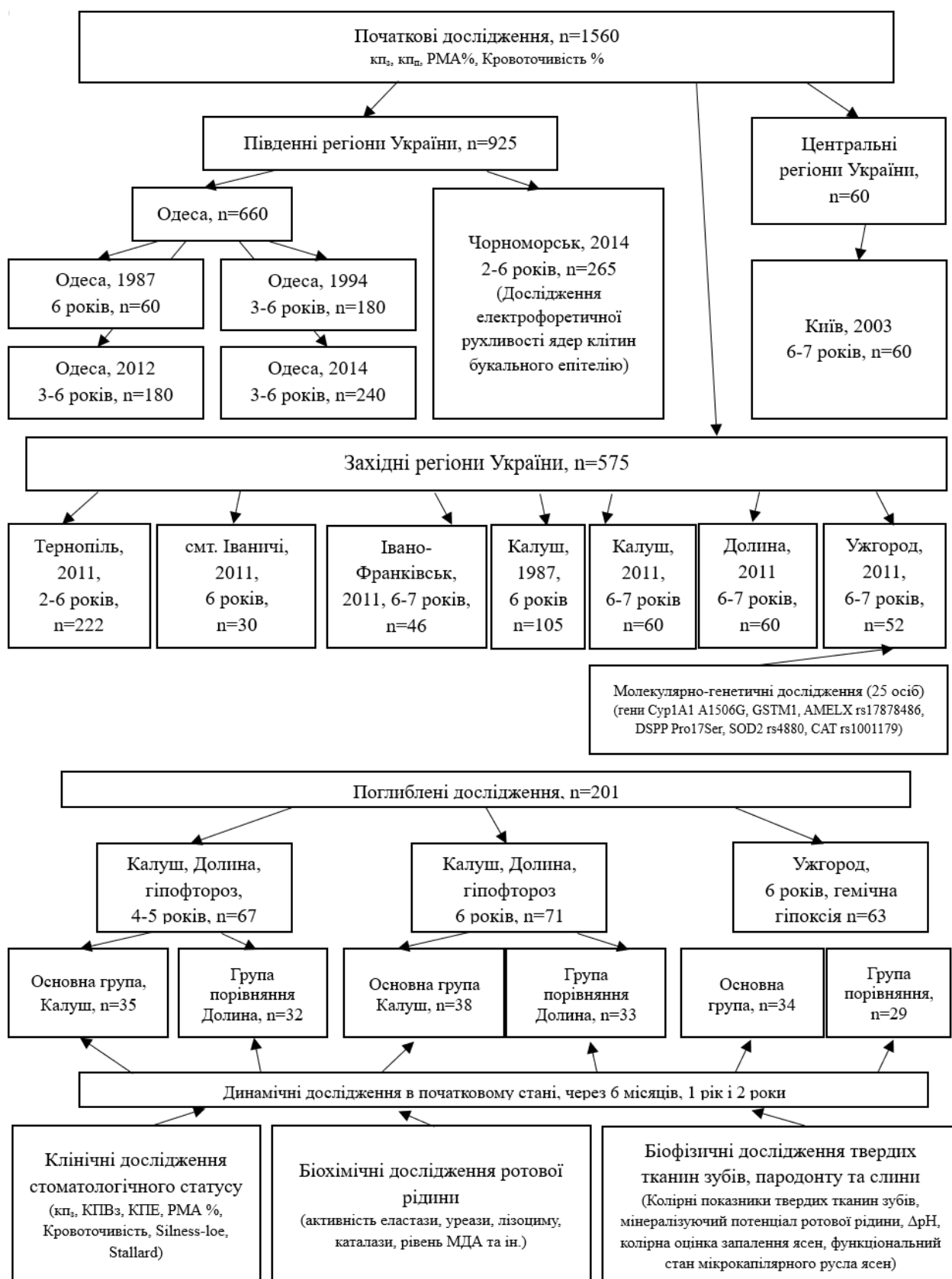


Рис. 2.1. Блок-схема проведених початкових та поглиблених досліджень

Таблиця 2.1

Лікувально-профілактичний комплекс для дитячого населення, що проживає в несприятливих біогеохімічних регіонах України

Використані препарати	Дозування	Частота застосування	Механізм дії
Перший місяць			
«Кальціум Д»	1 ч.л.	1 раз на день (на ніч)	Джерело кальцію, вітамін Д ₃ (регулює процеси мінералізації, стимуляція остеогенезу)
«Біон 3» (for kids)	1 табл.	1 раз на день	Корекція мікробіоценозу (синбіотик), корекція процесів мінералізації
Бурштинова кислота	Маса тіла x 0,03 г	1 раз на день	Антигіпоксична, детоксикаційна дія, підвищує імунітет
Гель «Поліфеноли подорожника»		1 раз на день	Протизапальна, антимікробна, загоювальна дія
Зубна паста «Splat»	Вранці і ввечері		Ремінералізуюча, антимікробна, профілактика карієсу
Зубний еликсир «Лізодент»	2 ч.л. x ¼ ск. води (полоскати після їжі),	2 рази на день	Корекція мікробіоценозу та неспецифічної резистентності
Другий місяць			
Eidon Ionic Minerals	15 крап.	1 раз на день	Сприяє росту і відновленню тканин, покращує обмін речовин та стимулює енергетичні процеси в м'язах
Фітолакс горобиний	1 табл.	1 рази на день (під час або після їди) 10 днів	Детоксикаційний, протизапальний ефект; зменшує надмірне розмноження патогенної флори
Natural Fluoride	2 табл.	1 раз на день	Джерело фтору, зміцнення емалі, профілактика карієсу
Йосен	1 табл.	1 рази на день (під час їди)	Джерело йоду та селену, антиоксидант, підтримка функції щитоподібної залози
Гель «Поліфеноли кропиви»		1 раз на день	Протизапальна, ранозагоювальна дія

Примітка: застосування ЛПК проводилося 2 рази на рік

У лікувально-профілактичному комплексі використовувалися деякі препарати які були відмінні від препаратів, що використовувалися в експериментальних дослідженнях, але мали аналогічний механізм дії. Це пов'язано з тим, що не усі препарати використані в експерименті було безпечно призначати дітям 4-6 років.

Експериментальні дослідження склалися з двох частин.

Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [94, 265].

Перша частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню карієспрофілактичної ефективності різних зубних еліксирів для попередження та лікування карієсу зубів у експериментальних моделях на лабораторних щурах. Ключовим аспектом цих досліджень було визначення впливу цих еліксирів на активність ферментів, що відіграють важливу роль у процесах мінералізації та запалення в порожнині рота. Особлива увага приділялася оцінці змін у структурі та морфології тканин пародонту, що є важливим показником ефективності профілактичної дії зубних еліксирів.

Дослідження включало оцінку їх впливу на розвиток та прогресування карієсу, а також аналіз біохімічних показників в ротовій рідині та тканинах порожнини рота. Зокрема, було звернено увагу на активність кислотої та лужної фосфатаз, нейтральних протеаз, що відображають стан мінералізації та запалення в порожнині рота.

Обробку порожнини рота гігієнічними засобами проводили щодня вранці, розсуваючи щелепи спеціальними пристосуваннями і рясно зрошуючи порожнину рота і зуби за допомогою шприца.

Дослідження карієспрофілактичної ефективності зубного еліксиру «Біодент-3». Об'єктами дослідження служили 48 білих щурів лінії Вістар

стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», віку 30 днів, яких тримали на стандартному раціоні віварію. Групи були представлені самками і самцями порівну, вага тварин на початку експерименту становила 45-62 г.

Тварини були представлені наступними групами по 12 щурів у кожній:

- Інтактна
- Карієсогенний раціон (КР) без обробки порожнини рота;
- КР + обробка водою;
- КР + обробка зубним еліксіром «Біодент-3».

Інтактна група щурів отримувала звичайний раціон віварію.

Карієс зубів відтворювали у щурів у 1-місячому віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон (КР) за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

Четверта група щурів окрім відтворення моделі карієсу отримувала зубний еліксиру «Біодент-3» (НВА Одеська біотехнологія, Одеса, Україна) розведений водою (5 мл) у співвідношенні 1:10.

Тривалість експерименту становила 60 днів. Після закінчення цього терміну у тварин збирали змішану слину під нембуталовим наркозом при пілокарпіновій стимуляції. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли щелепи для оцінки кількості та глибини каріозних уражень, а також - ступеня атрофії альвеолярного відростка. Крім цього виділяли пульпу різців і тканину пародонту, яку зберігали до дослідження при -20 °С. Гомогенати тканини пародонту і пульпи зубів готували на фізіологічному розчині (20 мг/мл). У слині та гомогенатах тканин досліджували активність ферментів кислої та лужної фосфатаз (ЛФ), які відображають інтенсивність процесів мінералізації, а також нейтральних протеаз, що характеризують рівень запалення [79].

Дослідження карієспрофілактичної ефективності зубного полоскання «Ольга». Об'єктами дослідження також служили 48 білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», віку 30 днів, яких тримали на стандартному раціоні віварію. Групи були представлені самками і самцями порівну, вага тварин на початку експерименту становила 45-62 г.

Тварини були представлені наступними групами по 12 щурів у кожній:

- Інтактна
- КР без обробки порожнини рота;
- КР + обробка водою;
- КР + обробка зубним полосканням «Ольга».

Інтактна група щурів отримувала звичайний раціон віварію.

Карієс зубів відтворювали у щурів у 1-місячому віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон (КР) за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

Четверта група щурів окрім відтворення моделі карієсу отримувала гігієнічне профілактичне зубне полоскання «Ольга» (ТУ У 013903778.64-98), що є першим вітчизняним зубним полосканням, дозволеним до застосування Міністерством охорони здоров'я України (гігієнічний висновок МОЗ № 5.02.28/В-408 від 04.07.98 р.) [94].

Зубне полоскання «Ольга» являє собою прозору рідину. Допускається наявність незначного осаду. Залежно від варіанту, може бути жовтого, помаранчевого, червоного або зеленого кольору з лимонним, апельсиновим, малиновим або трав'яним смаком відповідно. Злегка гіркуватий присмак є наслідком наявності в полосканні цетавлону та декаметоксину, які не чинять подразнювальної та токсичної дії на слизову оболонку порожнини рота (СОПР). Міцність - не менше 5,5 % об., рН - 6-8. Склад на 1 літр:

- спиртовий екстракт біотриту 100 мл;
- цетавлон 200 мг;
- цукрозамінник 125 мг;

- декаметоксин 20 мг;
- натрій фтористий 10 мг;
- харчовий барвник 5-20 мг;
- есенція фруктовіа 0,3-0,7 мл;
- вода до 1л.

Тривалість експерименту становила 60 днів. Після закінчення цього терміну у тварин збирали змішану слину під нембуталовим наркозом при пілокарпіновій стимуляції. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли щелепи для оцінки кількості та глибини каріозних уражень, а також - ступеня атрофії альвеолярного відростка. У слині та гомогенатах тканин досліджували активність ферментів КФ і ЛФ, які відображають інтенсивність процесів мінералізації, а також нейтральних протеаз, що характеризують рівень запалення [81].

Дослідження карієспрофілактичної ефективності зубного еліксиру «Ексоидент-1». Об'єктами дослідження служили 36 білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», віку 30 днів, яких тримали на стандартному раціоні віварію. Групи були представлені самками і самцями порівну, вага тварин на початку експерименту становила 45-62 г.

Тварини були представлені наступними групами по 12 щурів у кожній:

- Інтактна
- КР;
- КР + обробка зубним еліксиром «Ексоидент-1».

Інтактна група щурів отримувала звичайний раціон віварію.

Карієс зубів відтворювали у щурів у 1-місячому віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон (КР) за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

Третій групі щурів окрім відтворення моделі карієсу щодня зрошували ротову порожнину еліксиром «Ексоидент-1» (НВА Одеська біотехнологія, Одеса, Україна), розведеним водою (5 мл) у співвідношенні 1:10.

Еліксир «Ексоидент-1» містить глікозидні форми ізофлавонів (геністин і дайдзин), а також додатково α -галактоцукри (стахіозу і рафінозу) та інгібітор протеаз Бауман-Бірка. На застосування зубного еліксиру «Ексоидент-1» є дозвіл МОЗ (РЦ У 013803778-001-92/3-2003, висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України № 05.03.02.- 07/38252 від 16.09.2003 р.).

В зубному еліксирі «Ексоидент-1» містяться три діючі речовини:

- соєві ізофлавоони (геністин, дайдзин);
- пребіотики (α -галактоцукри: стахіоза і рафіноза);
- інгібітор лейкоцитарної еластази (інгібітор Бауман-Бірка).

Ізофлавоони, виступають у ролі нейроендокринних регуляторів і остеотропних речовин. α -галактосахара, виконує важливу пребіотичну функцію, усуваючи явища дисбіозу. Інгібітор лейкоцитарної еластази, забезпечує протизапальну та антидеструктивну дію в порожнині рота, запобігаючи розвитку рецесії тканин пародонту.

Тривалість експерименту становила 60 днів. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли щелепи для підрахунку каріозних уражень і пульпу з різців - для визначення активності фосфатаз [79, 81].

Дослідження лікувально-профілактичної дії лізоцим-вмісних зубних еліксирів. Об'єктами дослідження служили 60 білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», віку 30 днів, яких тримали на стандартному раціоні віварію. Групи були представлені самками і самцями порівну, вага тварин на початку експерименту становила 45-62 г.

Тварини були представлені наступними групами по 10 щурів у кожній:

- Інтактна
- Модель перекисного пародонтиту (МПП);
- МПП + «Лісобакт»;
- МПП + «Санодент»;
- МПП + «Лізодент»;

– МПП + «Лізомукоїд».

Інтактна група щурів отримувала звичайний раціон віварію.

Модель перекисного пародонтиту застосовували у 50 щурів протягом 60 днів шляхом додавання у корм перекисленої олії 10 мл/кг маси щурів.

Тваринам першої та другої групи щоденно ополіскували ротову порожнину 5 мл водопровідної води (кип'яченої та охолодженої).

Третя група щурів окрім відтворення МПП щодня отримувала таблетки «Лісобакт» (Босналек, Боснія і Герцеговина, № Р.10.01/03834) у дозі 40 мг лізоциму/кг у вигляді суспензії в 5 мл води.

Четвертій групі окрім відтворення МПП щодня зрошували ротову порожнину еліксиром «Санодент» (НВА Одеська біотехнологія, Одеса, Україна) розведеним водою (5 мл) у співвідношенні 1:10.

П'ятій та шостій групі окрім відтворення МПП щодня зрошували ротову порожнину лізоцимвмісними еліксами «Лізодент» і «Лізомукоїд» (НВА Одеська біотехнологія, Одеса, Україна) відповідно розведеними водою (5 мл) у співвідношенні 1:10.

Тривалість експерименту становила 60 днів. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли щелепи для оцінки кількості та глибини каріозних уражень, а також - ступеня атрофії альвеолярного відростка [96].

Дослідження карієспрофілактичної ефективності зубного еліксиру «Екстравін-Дента». Об'єктами дослідження служили 48 білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», віку 30 днів, яких тримали на стандартному раціоні віварію. Групи були представлені самками і самцями порівну, вага тварин на початку експерименту становила 45-62 г.

Тварини були представлені наступними групами по 10 щурів у кожній:

- Інтактна
- КР + обробка водою;
- КР + обробка зубним еліксиром «Екстравін-Дента»;
- КР + обробка зубним еліксиром «Біодент-3».

Інтактна група щурів отримувала звичайний раціон віварію.

Карієс зубів відтворювали у щурів у 1-місячному віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон (КР) за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

Третя група щурів окрім відтворення моделі карієсу отримувала зубний еліксиру «Екстравін-Дента» (НВА Одеська біотехнологія, Одеса, Україна) розведеним водою (5 мл) у співвідношенні 1:10. На основі «Екстравіну» було запропоновано рецептуру зубного еліксиру «Екстравін-Дента», що відповідає ТУ У 24.534737476-002:2008 (РЦ У 24.5-34737476-002:2008), на яку отримано дозвіл МОЗ України (гігієнічний висновок державної санітарноепідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/31110 від 23.05.2008).

Четверта група щурів окрім відтворення моделі карієсу отримувала зубний еліксиру «Біодент-3» (НВА Одеська біотехнологія, Одеса, Україна) розведеним водою (5 мл) у співвідношенні 1:10.

Тривалість експерименту становила 60 днів. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли щелепи для оцінки кількості каріозних уражень.

Друга частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів і їх впливу на біохімічні показники ротової рідини, крові, слизової оболонки порожнини рота, печінки та кісткової тканини у лабораторних щурів. Особлива увага приділялася аналізу впливу внутрішньоутробної гіпоксії, гіпотиреозу та інших факторів на розвиток стоматологічних захворювань. Дослідження здійснювалось на основі детального аналізу зразків, отриманих від різних

груп тварин, які піддавались різноманітним впливам, включаючи карієсогенний раціон, гіпоксичні умови та введення тиреостатиків. Це дозволило встановити взаємозв'язок між різними формами гіпоксії, впливом гормонального фону та розвитком карієсу зубів, а також визначити ефективність профілактичних та лікувальних засобів, заснованих на бурштиновій кислоті, гліцині, мінеральних комплексах та поліфенолах рослинного походження.

Друга частина експериментальних досліджень також складалась з декількох етапів:

На першому етапі об'єктами дослідження служили 50 самок білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію. Щури, що використовувалися в експериментах, були здорові, мали вільний доступ до води та їжі.

Тварини були представлені наступними групами по 10 щурів у кожній:

1. Інтактна
2. Модель карієсу зубів
3. Внутрішньоутробна гіпоксія
4. Гіпотиреоз та гіпофтороз
5. Поєднання патогенних факторів.

Карієс зубів відтворювали у щурів у 1-місячому віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

Внутрішньоутробну гіпоксію у самок-матерів моделювали наступним чином: в ексикатор середнього розміру висаджували вагітного щура приблизно після тижня оплоднення, герметично закривали кришкою до появи ознак термінальної стадії гіпоксії. Відтворення інтервальної гіпоксії проводили 5 днів поспіль через 24 години. Для подальшого дослідження використовували потомство цих самок у віці 2 місяця.

Моделювання експериментального гіпотиреозу проводили у щурів за допомогою введення тиреостатика «Мерказолілу» (ТОВ «Фармацевтична

компанія «Здоров'я», Україна), діючою речовиною якого є тіамазол. Мерказоліл відноситься до тиреостатиків, блокуючого активність йодпероксидази, і забезпечує найбільш повне відтворення характеру морфологічних і функціональних порушень тиреоїдної системи. Протягом 15 днів щури отримували препарат в дозі 25 мг/кг щодня, протягом наступних 15 днів дозу збільшили до 50 мг/кг. Одночасно щурам давали питну воду зі зниженою концентрацією фтору 0,2 мг/л.

У щурів 5-ої групи моделювали вплив усіх патогенних чинників: внутрішньоутробну гіпоксію, у 1-місячому віці переводили на карієсогенний раціон, вводили мерказоліл і давали питну воду зі зниженим вмістом фтору.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли нижні щелепи, пульпу, слизову оболонку ротової порожнини, печінку, сироватку крові.

На другому етапі об'єктами дослідження служили 42 самок білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЩЛХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію. Щури, що використовувалися в експериментах, були здорові, мали вільний доступ до води та їжі.

Тварини були представлені наступними групами:

1. Інтактна (8 щурів);
2. Модель патології (МП) (6 щурів);
3. МП+бурштинова кислота (7 щурів);
4. МП+дієтична добавка «Гліцин» (6 щурів);
5. МП+«Фтор-актив» та «Йод-селен» (8 щурів);
6. МП+комплекс (7 щурів).

Щурам групи «Модель патології» відтворювали наступне:

Карієс зубів відтворювали у щурів у 1-місячому віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

Внутрішньоутробну гіпоксію у самок-матерів моделювали наступним чином: в ексікатор середнього розміру висаджували вагітного щура

приблизно після тижня оплоднення, герметично закривали кришкою до появи ознак термінальної стадії гіпоксії. Відтворення інтервальної гіпоксії проводили 5 днів поспіль через 24 години. Для подальшого дослідження використовували потомство цих самок у віці 2 місяця.

Моделювання експериментального гіпотиреозу проводили у щурів за допомогою введення тиреостатика «Мерказолілу» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), діючою речовиною якого є тіамазол. Мерказоліл відноситься до тиреостатиків, блокуючого активність йодпероксидази, і забезпечує найбільш повне відтворення характеру морфологічних і функціональних порушень тиреоїдної системи. Протягом 15 днів щури отримували препарат в дозі 25 мг/кг щодня, протягом наступних 15 днів дозу збільшили до 50 мг/кг. Одночасно щурам давали питну воду зі зниженою концентрацією фтору 0,2 мг/л.

Третій групі щурів окрім відтворення моделі патології надавали дієтичну добавку «Бурштинова кислота» (ТОВ ВТФ «Фармаком», Харків, Україна), що є речовиною природного походження, яка сприяє нормалізації загального метаболізму в організмі і має широкий спектр біологічної активності. Крім бурштинової кислоти дієтична добавка містить вітамін С (аскорбінову кислоту), яка є потужним водорозчинним антиоксидантом та відіграє важливу роль у регуляції окисно-відновних процесів. Протягом 15 днів щури отримували препарат в дозі 100 мг/кг щодня.

Четвертій групі щурів на фоні розробленої моделі патології надавали дієтичну добавку «Гліцин» (ПП «Європлюс», Дніпро, Україна), що має седативну, адреноблокаторну, антитоксичну, антиоксидантну дію; покращує метаболічні процеси у тканинах мозку. Крім гліцину (незамінної амінокислоти), добавка містить вітаміни В₁, РР, В₆, В₁₂. Протягом 15 днів щури отримували дієтичну добавку в дозі 125 мг/кг щодня.

П'ятій групі щурів окрім відтворення моделі патології надавали фтор для дітей «Natural fluoride» (SIA Bionorm, Латвія). Протягом 15 днів щури отримували препарат в дозі 150 мг/кг щодня.

Дієтична добавка «Йодо-селен» (ТОВ ВТФ «Фармаком», Харків, Україна); 1 табл (0,25 г) містить калію йодид – 0,065 мг, селену оксид – 0,00275 мг, допоміжні компоненти. Протягом 15 днів щури отримували дієтичну добавку в дозі 200 мг/кг щодня.

У шостій групі щурів проводили дослідження комплексів дієтичних добавок «Бурштинова кислота», «Гліцин», фтор для дітей «Natural fluoride» і Йод-селен з метою встановлення їх впливу на зубощелепну систему, стан міжклітинного матриксу сполучної тканини (СТ) пародонту щурів; вивчення антигіпоксичних, антиоксидантних, протизапальних властивостей. Протягом 15 днів щури отримували препарати наведені вище.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли нижні щелепи, пульпу, слизову оболонку ротової порожнини, печінку, сироватку крові.

На третьому етапі об'єктами дослідження служили 23 самки білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЩЛХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію. Щури, що використовувалися в експериментах, були здорові, мали вільний доступ до води та їжі.

Тварини були представлені наступними групами:

1. Інтактна (7 щурів);
2. Модель патології (МП) (8 щурів);
3. МП+ЛПК (8 щурів).

Щурам групи «Модель патології» відтворювали наступне:

Карієс зубів відтворювали у щурів у 1-місячому віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

Внутрішньоутробну гіпоксію у самок-матерів моделювали наступним чином: в ексикатор середнього розміру висаджували вагітного щура приблизно після тижня оплоднення, герметично закривали кришкою до появи ознак термінальної стадії гіпоксії. Відтворення інтервальної гіпоксії проводили 5 днів поспіль через 24 години. Для подальшого дослідження

використовували потомство цих самок у віці 2 місяця.

Моделювання експериментального гіпотиреозу проводили у щурів за допомогою введення тиреостатика «Мерказолілу», діючою речовиною якого є тіамазол. Мерказоліл відноситься до тиреостатиків, блокуючого активність йодпероксидази, і забезпечує найбільш повне відтворення характеру морфологічних і функціональних порушень тиреоїдної системи. Протягом 15 днів щури отримували препарат в дозі 25 мг/кг щодня, протягом наступних 15 днів дозу збільшили до 50 мг/кг. Одночасно щурам давали питну воду зі зниженою концентрацією фтору 0,2 мг/л.

У щурів третьої групи на фоні відтворення моделі патології досліджували комплекси лікувально-профілактичних препаратів «Макромол» (ВП «Євро плюс», Дніпро, Україна), поліфенолів рослинного походження з листя Подорожника великого (*Plantago major*) із робочою назвою ПФП (ЗАТ «Ліктраві», Житомир, Україна) та препарат фтору для дітей «Natural fluoride». Мінеральний комплекс «Макромол» містить близько десяти макро- та мікроелементів, які мають виключно важливе значення для організму. Вони входять до складу сполучної тканини, а також є активаторами та складовими частинами ферментів та гормонів. У науковій медицині листя Подорожника великого (*Plantago major*) використовують як антигіпоксичний, протизапальний, бактерицидний, протиалергічний засіб. В дослідженні використовували мукоадгезивний гель з поліфенолами подорожнику (ПФП), який наносили на слизову оболонку порожнини рота щурів після перорального введення препаратів «Макромол» і фтору для дітей «Natural fluoride». Протягом 15 днів щури отримували «Макромол» в дозі 400 мг/кг, препарат ПФП 150 мг/кг та фтор «Natural fluoride» в дозі 150 мг/кг щодня.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли нижні щелепи, пульпу, слизову оболонку ротової порожнини, печінку, сироватку крові.

На четвертому етапі об'єктами дослідження служили 30 самок білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію. Щури, що використовувалися в експериментах, були здорові, мали вільний доступ до води та їжі.

Тварини були представлені наступними групами:

1. Інтактна (8 щурів);
2. Гемічна гіпоксія (7 щурів);
3. Гемічна гіпоксія+карієс зубів (7 щурів);
4. Модель патології + комплекс препаратів (8 щурів).

У другій групі щурів відтворювали гемічну гіпоксію введенням внутрішньочеревинно нітриту натрію (NaNO_2) у дозі 10 мг/кг маси тіла щурів щоденно на протязі 30 днів [72].

У третій групі щурів на фоні гемічної гіпоксії додатково відтворювали карієс зубів переводом щурів 1-місячного віку на карієсогенний раціон за Стефаном [126], який вони отримували протягом 30 днів.

У щурів 4-ї групи моделювали вплив усіх патогенних чинників: гемічну гіпоксію, у 1-місячному віці переводили на карієсогенний раціон. Додатково до цього цим щурам надавали розроблений лікувально-профілактичний комплекс препаратів, який включав препарати «Макромол», «Фітолакс горобиний» (Danikafarm, Житомир, Україна) та місцево застосовували гель з поліфенолами кропиви (ПФК; ЗАТ «Ліктраві», Житомир, Україна).

Протягом 15 днів щури отримували «Макромол» в дозі 400 мг/кг, препарат «Фітолакс» 300 мг/кг та препарат ПФК в дозі 150 мг/кг щодня.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли нижні щелепи, пульпу, слизову оболонку ротової порожнини, печінку, сироватку крові.

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клінічні методи дослідження

Для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПз, КПп, КПВз, КПВп і їх структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс). Визначалися поширеність і інтенсивність каріозного процесу [116].

Для оцінки стану тканини пародонта і гігієни порожнини рота використовували наступні індекси [116]:

- папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА % для оцінки вираженості запальних змін пародонта. Індекс РМА % розраховують за формулою: $РМА = (сума\ балів / 3 \times число\ зубів) \times 100 \%$; (0 % – норма, до 30 % – легкий ступінь тяжкості, 31-60 % – середній ступінь тяжкості, 61 % і вище – важкий ступінь тяжкості);
- пробу Шиллера-Писарєва (Ш-П) – прижиттєве забарвлення глікогену ясен, кількість якого збільшується при запаленні. За інтенсивністю забарвлення розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе), позитивну (темно-буре);
- кровоточивість ясен (індекс Mulleman) визначали за допомогою пародонтального зонда;
- поширеність зубного каменю підрозділяли на низьку (0-50 %), помірну (51-80 %) і високу (81-100 %) при інтенсивності утворення каменю в межах шести секстантів відповідно 0-1,5, 1,6-2, 5 і більше одиниць;
- рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни порожнини рота Silness-Loe і Stallard.

Карієспрофілактичну ефективність (редукцію карієсу) розраховували за формулою:

$$КПЕ = 100 - \frac{КПВп\ (основна) \times 100}{КПВп\ (порівняльна)}, \text{ де} \quad (2.1)$$

КПЕ – карієспрофілактичний ефект у відсотках відображає ступінь зниження інтенсивності ураження зубів карієсом в основній групі відносно

групи порівняння [116].

Потребу в лікувально-профілактичних заходах при захворюваннях пародонта визначали, керуючись принципами ВООЗ.

2.3.2 Експериментальні методи дослідження

У щурів досліджували такі біохімічні показники: в зубах визначали глибину ураження карієсом, кількість каріозних порожнин [27]. Ступінь атрофії альвеолярного відростка рахували за методом Ніколаєвої [96]. В гомогенатах кістки альвеолярного відростка визначали стан міжклітинного матриксу, активність лужної фосфатази, вміст кальцію, фосфору, а також активність кислої фосфатази і лактатдегідрогенази (ЛДГ). Стан сполучної тканини щурів оцінювали за вмістом оксипроліну (пов'язаного, вільного і загального), глікозаміногліканів (ГАГ) в тканинах пародонта та СОПР. Додатково у СОПР визначали вміст лактату, пірувату, активність кислої фосфатази та еластази. Активність фосфатаз в пульпі зубів визначали по гідролізу пара-нітрофенілфосфата. У ротовій рідині досліджували вміст кальцію по реакції з орто-крезолфталейнкомплексом, вміст фосфору по відновленню фосфорно-молібденової кислоти. У сироватці крові було вивчено вміст лактату, сіалових кислот, трийодтироніну і вільного тироксину. А в печінці досліджували вміст пірувату і активність лактатдегідрогенази (ЛДГ). Додатково у сироватці крові, гомогенатах кістки альвеолярного відростка, СОПР і печінки визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, активність глутатіонпероксидази (ГПО) [79, 80, 81, 82, 84, 96, 73].

2.3.3 Біохімічні методи дослідження

При оцінці біохімічних показників ротової рідини дітей, які брали участь в дослідженні, на різних етапах спостереження оцінювалися в ротовій рідині рівень неспецифічного імунітету – за активністю лізоциму [83], стан прооксидантно-антиоксидантної системи пацієнтів – за активністю каталази і

вмістом МДА [173], рівень запалення – за активністю еластази [84], мікробне обсіменіння порожнини рота – за активністю уреази [80], стан мінералізуючої функції ротової рідини – за вмістом кальцію і фосфору [82].

2.3.4 Молекулярно-генетичні методи дослідження

В роботі вивчали поліморфізм генів Cyp1A1 A1506G (Ple462Val) (ген, що кодує фермент, відповідальний за метаболізм ксенобіотиків та стероїдних гормонів), GSTM1 +(0) (ген глутатіон S-трансферази, який бере участь у процесах детоксикації), AMELX T>C rs17878486 (ген, що впливає на структуру та цілісність емалі зубів), DSPP c.49C>T Pro17Ser (ген, який відіграє ключову роль у формуванні дентину), SOD2 +9T/C Ala16Val rs4880 (ген, що кодує мітохондріальну супероксиддисмутазу, важливий антиоксидантний фермент) та CAT C-262T rs1001179 (ген каталази, який захищає клітини від оксидативного стресу). Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою Chelex [416]. В епендорф до аплікатору із зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5 % розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвій формі, 100-200 меш, Біо-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56 °C 30 хв з постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96°C протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували (на центрифугі Eppendorf Centrifuge 5424) при 12 000 g 3 хв. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5 мкл супернатанту.

Алельні варіанти поліморфізмів rs17878486 AMELX T>C, rs4880 SOD2 +9T/C (Ala16Val), rs1001179 CAT C-262T оцінювали методом алель-специфічної ПЛР. Для виявлення одонуклеотидних замін локуса A1506G

гена Cyp1A1 і локуса с.49C>Т гена DSPP використовували метод ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи ендонуклеази рестрикції MspI і BsrI відповідно (Fermentas, Литва). Інкубаційну суміш готували в стерильних умовах у ПЛР-боксі з використанням ПЛР-буфера фірми Fermentas (Литва). Ампліфікацію промоторних ділянок генів, що досліджувались, проводили паралельно у двох пробірках (Eppendorf) для нормального і мутантного алелю кожного гена в 20 мкл буферного розчину з додаванням 100 нм кожного з пари алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина) , на термоциклері «Labcycler» (SensQuest, Німеччина). Фракціонування продуктів ампліфікації проводили методом електрофорезу у горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготуваному на одноразовому трис-ацетатному буфері (1xTAE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин. Як маркер молекулярної ваги використовували ДНК pUC19: MspI. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

2.3.5 Біофізичні та оптичні методи дослідження

Метод оцінки рівня функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини в окремих її пробах. Запропонований в роботі [21] метод заснований на тому, що коливання величини рН (ΔpH) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезіса і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота.

У методі оцінюють:

- величину pH_{cp} – середнє значення рН, яке визначається за кількома (мінімум 5) заборів змішаної слини, як більш достовірне, ніж при одноразовому заборі;
- величину $1/\Delta pH$, що є зворотною довірчого інтервалу відхилення величини рН від pH_{cp} , що характеризує слинний гомеостаз зубів (гомеорезіс);

– величину $\Delta pH/pH_{cp}$, пропорційну ймовірності процесу демінералізації емалі зубів.

Вимірювання pH проводилися безпосередньо після забору змішаної слини з допомогою pH-метру з плоским електродом «PHscan 20F» (Bante Instruments Limited, Китай), як мінімум на п'яти зборах слини, взятих у пацієнта. За отриманими п'яти значеннями pH_i розраховується:

– середньоарифметичне значення:

$$pH_{cp} = \frac{\sum_{i=1}^n pH_i}{5}; \quad (2.2)$$

– довірчий інтервал відхилення цієї величини від середнього її значення:

$$\Delta pH = t_{5;0,95} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^5 (\Delta pH_i)^2}{5(5-1)}}, \quad (2.3)$$

де $t_{5; 0,95}$ – коефіцієнт Стюдента для 5 вимірів і 0,95 довірчої ймовірності; ΔpH_i – відхилення значень pH_i від середнього арифметичного, тобто $pH_i - pH_{cp}$; відносний довірчий інтервал відхилення цієї величини $\Delta pH/pH_{cp}$.

Інтервали значень карієсогеності наступні:

– при високій карієсогеності (низька резистентність):

$$\Delta pH \approx 0,2 \dots 1; 1/\Delta pH \approx 1 \dots 5; \Delta pH/pH_{cp} \approx 0,03 \dots 0,15;$$

– при низькій карієсогеності (висока резистентність):

$$\Delta pH \approx 0,01 \dots 0,1; 1/\Delta pH \approx 10 \dots 100; \Delta pH/pH_{cp} \approx 0,001 \dots 0,03.$$

У процесі дослідження дані усереднювалися по групі.

Оптичний експрес-метод оцінки in vivo змін в структурі емалі та дентину зубів, пов'язаних з процесами їх мінералізації, ремінералізації і демінералізації [98]. Метод дозволяє оцінювати зміни мінералізації емалі зубів як по зазначеним цифровим та розширеним колірним параметрам, так і за сукупністю цих параметрів. При цьому можна фіксувати кількісно

незначні зміни показників пов'язаних з мінералізацією, обумовлені лікувально-профілактичними заходами.

За допомогою автоматичного спектроколориметра знімали спектральний розподіл апертурного коефіцієнта відбиття світла зубом R в області довжин хвиль 380 ... 720 нм. При цьому автоматично розраховувались колірні параметри зуба в координатах кольору, колірна насиченість, яскравість, показники білизни і жовтизни його. Для проведення порівняльного аналізу були використані оптичні і колірні параметри зразка синтетичного гідроксіапатіта, нанесеного на скляну пластинку у вигляді рівномірного шару товщиною 0,5 мм, що представлені в методі [98].

Мінералізуючий потенціал слини визначався з урахуванням характеру утворення кристалів у висушеному зразку змішаної слини по П. А. Леусу в модифікації О. Г. Кукіної, 1995 [77].

При обстеженні мінералізуючих властивостей слини О. Г. Кукіна встановила п'ять типів кристалоутворення:

- I тип - у полі зору великі деревовидні кристали;
- II тип - усе поле зору рівномірно заповнено дрібними та середніми кристалами деревовидної форми;
- III тип - у центрі - кристали різноманітних форм, по периферії - дрібні кристали деревовидної форми, які збільшуються до країв;
- IV тип - у центрі - повна відсутність деревовидних форм, по периферії - островками розташовані середні і дрібні кристали деревовидної форми.
- V тип - повна відсутність деревовидних форм, у полі зору розташована мала кількість кристалів неправильної форми.

Кристалоутворення ротової рідини по I та II типом вважається нормальним, інтенсивність каріозного процесу низькою; III, IV, V типи кристалоутворення вважались патологічними, Інтенсивність каріозного процесу була високою.

Спектроколориметричний метод оцінки ступеня запалення ясен у

пацієнтів заснований на зміні показників проникності і профарбування ясен розчином Шиллера-Писарєва (Ш-П), що фіксуються кількісно в оптичних і колірних показниках за допомогою спектроколориметра типу «Пульсар», адаптованого для стоматологічних цілей [99].

Для оцінки запальних процесів в тканинах парадонта і слизової оболонки ясен використовують пробу Шиллера-Писарєва (Ш-П), що заснована на реакції фарбування глікогену йодом в колір, який змінюється від світло-коричневого до темно-бурого залежно від ступеня запального процесу (при запаленні кількість глікогену різко зростає). За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю, неможливістю фіксації за кольором невеликих змін кількості глікогену в яснах, а отже і визначення ранніх стадій запального процесу і процесів стертого характеру, що властиве дитячому організму. При цьому неможливе проведення детального аналізу динаміки зміни запальних процесів через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому нагляді, а також проведення планово-профілактичних заходів в дитячих шкільних і дошкільних установах. Проведені дослідження показали, що фарбування слизової парадонта при вживанні вказаного розчину можливе з двох причин. Перша пов'язана з фарбуванням ясен при високій проникності епітелію самим йодним розчином. При цьому колірні параметри ясен визначатимуться йодним розчином, проникаючим в слизову. Друга пов'язана з реакцією йоду з глікогеном, що надає темно-буре забарвлення і зміщуючи основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область 660-700 нм. Спосіб кількісної оцінки ступеня запалення у тканинах парадонта шляхом проведення спектроколориметрії дозволяє фіксувати за кольором кількісно як найраніші стадії запалення, пов'язані з порушенням бар'єрних властивостей парадонта, так і відстежувати кількісно динаміку розвиненого запального процесу, що супроводжується зміною в тканинах парадонта

кількості глікогену, за рахунок чого стає можливим адекватним ступеню запалення використання терапевтичних і профілактичних засобів. Даний метод дозволяє відділити початковий етап запалення (порушення бар'єрного захисту) від етапу розвиненого запального процесу, коли має місце реакція йодного розчину з глікогеном, виключає виникнення суб'єктивних помилок при визначенні ступеню фарбування візуальним шляхом. Метод надає можливість кількісного відстежування динаміки розвитку запального процесу (за рахунок збереження даних дослідження).

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла ясен пацієнтів базується на зміні кровонаповнення капілярів і, як наслідок, спектра відбиття яснами світла видимого діапазону після 10-хвилинного нефізіологічного жувального навантаження з використанням жувальної гумки «Orbit без цукру». Спектри відбиття світла яснами і їх колірні параметри також фіксувалися за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар» [98]. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен усереднювалися по групі.

Оцінка зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ). Для експрес-оцінки рівня адаптаційних реакцій в організмі та стану неспецифічної резистентності в процесі комплексного лікування гіпертрофічного гінгівіту у дітей проводилась оцінка зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ), відсотка рухомих в електричному полі ядер та плазмолем клітин та співвідношення амплітуд їх руху [1, 22].

2.3.6 Статистична обробка даних

Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу за допомогою програми Microsoft Excel 2016. Довірчий інтервал випадкової похибки (величина, що наближається до абсолютної помилки вимірювання), при прямих вимірах визначалася як середньоквадратична помилка середньоарифметичного, помножена на коефіцієнт Стюдента.

Довірча ймовірність вибиралася рівною 0,95, відповідно до рекомендацій ДСТУ для прямих вимірювань за багаторазовим спостереженням [155].

Спочатку визначали середнє арифметичне по формулі;

$$M = \frac{\sum x}{n}, \quad (2.4)$$

де M – середнє арифметичне; x – результат виміру; n – число визначень.

Потім визначали квадратичну помилку одиничного виміру:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}, \quad (2.5)$$

де σ – квадратична помилка; d – відмінність одиничного виміру від контролю; n – число визначень.

Після цього визначали середню арифметичну помилку:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (2.6)$$

де m – середня арифметична помилка; σ – квадратична помилка; n – число визначень.

Критерій вірогідності p визначали по таблиці Стюдента – Фішера, попередньо обчисливши показник вірогідності відмінностей:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.7)$$

де t – показник вірогідності відмінностей; M_1 – середнє арифметичне дослідної групи; M_2 – середнє арифметичне контрольної групи; m_1 – середня арифметична помилка дослідної групи; m_2 – середня арифметична помилка контрольної групи.

Під час статистичного аналізу результатів молекулярно-генетичних досліджень використовували такі показники, як частота зустрічальності генотипів і алелів. Частоту алелів генів обчислювали методом прямого підрахунку за формулою:

$$f = n/2N, \text{ де} \quad (2.8)$$

n – кількість разів зустрічальності алеля (у гомозигот він враховувався

двічі); $2N$ – подвоєна чисельність обстежених.

Частоту зустрічальності окремих генотипів визначали як відсоткове відношення індивідів, що несуть генотип, до загальної кількості обстежених у групі за формулою:

$$f=n/N, \text{ де} \quad (2.9)$$

n – кількість разів зустрічальності генотипу (комбінації); N – чисельність обстежених.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-31], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 3

СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ В ОКРЕМИХ БІОГЕОХІМІЧНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ

Стоматологічний стан дітей тісно пов'язаний з станом навколишнього середовища та станом питної води. Невідповідність питної води санітарно-епідеміологічним вимогам є причиною захворюваності організму людини в тому числі і стоматологічної. Дослідження стану питної води в останні роки свідчить, що водні горизонти забруднені різними шкідливими для організму людини сполуками. У зв'язку з антропогенними навантаженнями відмічається погіршення стану питної води, особливо це стосується фтору, нітратів, магнію, кальцію, сульфатів та стронцію. Згідно ГОСТ концентрація нітратів в питній воді в дозі до 50 мг/л є нешкідливою. В той же час внесення в ґрунт мінеральних добрив, забруднення сточних вод може призводити до значного перевищення вмісту нітратів, які викликають токсичну дію на гемоглобін, впливають на обмін речовин, знижують концентрацію йоду в організмі та впливають на функцію щитоподібної залози.

3.1 Стоматологічний статус дітей різних регіонів України

Розділ присвячений аналізу епідеміологічних досліджень стоматологічного статусу дітей молодшого віку з різних регіонів України. Він охоплює вивчення захворюваності твердих тканин зубів, тканин пародонта та стану гігієни порожнини рота, а також надає можливість оцінити тенденції у їх прогресуванні. Це сприяє формуванню ефективних програм профілактики на рівнях комунальних та індивідуальних інтервенцій.

Нами було проведено обстеження 1560 дітей віку 3-7 років. Всі з них проживали в різних біогеохімічних регіонах України.

У таблиці 3.1 представлено результати аналізу показників стоматологічного статусу дітей 2-7 років різних міст України.

Таблиця 3.1

**Показники стоматологічного статусу дітей 2-7 років різних міст
України, $M \pm m$**

Місто	Рік	Вік	n	кп _з	кп _п	РМА%	Кровот. %
1	2	3	4	5	6	7	8
Південні регіони Україна							
Одеса [27]	1987	6	60	5,30	-	-	-
Одеса	1994	6	60	3,08	4,05	-	-
Одеса	1994	3-4	60	0,92	1,01	-	-
Одеса	1994	5	60	1,97	2,34	-	-
Одеса	2012	6	60	5,02	5,53	98,18	83,64
Одеса	2012	3-4	60	2,91	3,00	54,55	36,36
Одеса	2012	5	60	2,33	2,33	33,33	33,33
Одеса	2014	3	60	-	2,78	51,10	51,55
Одеса	2014	4	60	-	3,20	48,04	48,04
Одеса	2014	5	60	-	4,74	52,17	54,21
Одеса	2014	6	60	5,13	5,71	95,38	85,38
Чорноморськ	2014	2	52	0,94	1,30	-	-
Чорноморськ	2014	3	54	1,71	1,90	-	-
Чорноморськ	2014	4	56	1,65	1,95	-	-
Чорноморськ	2014	5	53	3,67	4,41	-	-

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Центральні регіони України							
Київ	2003	6-7	60	4,23	5,10	83,30	66,60
Західні регіони України							
Тернопіль	2011	2-3	61	3,10	3,32	-	-
Тернопіль	2011	4-5	60	3,90	4,20	-	-
Тернопіль	2011	6	101	-	4,82	-	-
смт. Іваничі (Волинська обл.)	2011	6	30	-	-	36,1	-
Івано- Франківськ	2011	6-7	46	4,70	-	-	-
Калуш [27]	1987	6	105	9.60	-	-	-
Калуш	2011	6-7	60	7,43	-	-	-
Долина	2011	6-7	60	6,03	-	-	-
Ужгород	2011	6-7	52	7,05	8,97	38,35	-

В Одесі у 1994 році $кп_3$ у дітей віком 3-4 роки становив 0,92, тоді як у 6-річних дітей він був значно вищим – 3,08. Ця тенденція до зростання $кп_3$ з віком зберігалась і в наступні роки, демонструючи, що старші діти мають вищий рівень карієсу. Проведені нами епідеміологічні дослідження в різних областях України показують значні регіональні відмінності в показниках $кп_3$. Так, у південних регіонах, таких як Одеса та Чорноморськ, $кп_3$ варіювався в залежності від віку дітей та року дослідження. Зокрема, в Одесі спостерігалось зростання $кп_3$ в період з 1994 до 2014 року. В Чорноморську також відзначається зростання $кп_3$ з віком дітей. У центральних регіонах,

представлених Києвом, та західних регіонах, зокрема Тернополем та Ужгородом, також спостерігаються свої особливості. У Києві в 2003 році кп_з для 6-7-річних дітей був на рівні 4,23, що є порівняно високим показником. При порівнянні даних між регіонами, можна побачити, що, наприклад, у 2012 році кп_з у 6-річних дітей в Одесі був значно вищий, ніж у Києві у 2003 році, що може відображати як зміни у стоматологічному здоров'ї з часом, так і регіональні особливості доступу до стоматологічної допомоги чи загальних соціально-економічних умов. Водночас, високі показники в м. Ужгород, м. Долина та м. Калуш серед старших дітей свідчать про специфічні регіональні проблеми зі стоматологічним здоров'ям. Так, розповсюдженість у дітей 6-7 років складала 100 %, кп був майже в 2 рази вищий ніж в інших регіонах України.

Індекс РМА% є важливим показником, який відображає стан запалення тканин пародонту. Високі значення РМА% свідчать про виражені запальні зміни, які потребують уваги та втручання. В таблиці вказано, що в Одесі у 2012 році РМА для 6-річних дітей був дуже високим – 98,18%, що є вказівкою на значний рівень пародонтальних проблем у цьому віці та в даному регіоні. Такі високі значення підкреслюють потребу в активних профілактичних та лікувальних заходах для зниження рівня пародонтиту. Також важливо зазначити, що в м. Долина, м. Калуш і в м. Ужгород спостерігались достатньо високі значення показнику РМА у порівнянні з іншими віковими групами та регіонами, що може відображати відмінності в стані здоров'я порожнини рота, доступності та якості стоматологічної допомоги у цих регіонах.

Індекс кровоточивості є іншим важливим показником, який вказує на стан ясен та наявність пародонтальних захворювань. Високі значення індексу кровоточивості, як і в Одесі у 2012 році (83,64% у 6-річних дітей), вказують на серйозні проблеми з пародонтом та необхідність лікувальних втручань. Порівняння показників кровоточивості в різних регіонах також виявляє відмінності, які можуть бути обумовлені різними чинниками, включаючи

рівень доступу до стоматологічної допомоги, якість води, харчування, гігієнічні умови тощо.

В цілому, високі показники РМА та індексу кровоточивості в певних регіонах та вікових групах вимагають подальшого детального аналізу та розробки відповідних стратегій для поліпшення стану здоров'я порожнини рота.

При аналізі даних за різними регіонами України стає зрозуміло, що в цілому західні регіони, представлені такими містами як Долина, Калуш та Ужгород, демонструють вищий рівень інтенсивності карієсу зубів. Це відображається у значеннях індексів $кп_z$ та $кп_п$, які є вищими порівняно з іншими регіонами. Такий негативний стан стоматологічного здоров'я у західних регіонах привертає увагу і вимагає додаткового дослідження. Високі рівні інтенсивності карієсу підкреслюють потребу в більш глибокому аналізі чинників, що впливають на стоматологічний статус в цих регіонах, а також розробці цілеспрямованих стратегій і програм для покращення стану орального здоров'я.

Отже, зосередження зусиль на західних регіонах у наших майбутніх дослідженнях надасть змогу детально розібратися в унікальних проблемах та потребах цієї території, що стане основою для розробки цільових профілактичних і терапевтичних програм. Ці програми будуть спрямовані на вдосконалення стоматологічного здоров'я дітей. В рамках цієї роботи було здійснено аналіз та дослідження хімічного складу питної води з різних джерел в таких містах, як Ужгород, Калуш та Долина, що допоможе визначити зв'язок між якістю води та станом стоматологічного здоров'я. Проведені нами раніші дослідження свідчили, що в м. Калуш де вода фторувалася захворюваність, інтенсивність і розповсюдженість карієсу була нищою ніж в м. Долина де вода не фторувалася. Однак, на протязі з 1978 до теперішнього часу в м. Калуш вода не фторується і ми маємо високі результати захворюваності, як і в м. Долина (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Хімічний склад питних вод із різних джерел м. Калуш, м. Долина та м. Ужгород

Показники	Од. виміру	Вміст мінеральних компонентів		
		Калуш	Долина	Ужгород
Загальна жорсткість	мг-екв/л	1,48	1,20	2,15
Кальцій	мг/л	24,6	19,0	32,1
Магній	мг/л	3,04	3,04	6,70
Фтор	мг/л	0,05	0,05	<0,02
Хлориди	мг/л	16,3	1,79	5,40
Сульфати	мг/л	27,7	20,8	25,2
Стронцій	мкг/л	171	109	150
Нітрати	мг/дм ³	-	-	68,3

Аналіз хімічного складу питної води у містах Ужгород, Калуш та Долина чітко вказує на значну недостатність жорсткості, яка є нижчою за гранично-допустимі концентрації. Цей факт вимагає невідкладного втручання, адже низька загальна жорсткість води є фактором, що сприяє зниженню міцності зубної емалі та підвищенню ризику розвитку карієсу. Проведений аналіз складу питної води м. Ужгород засвідчив надзвичайно низький вміст фтору (менше ніж 0,02 мг/л), наявність у ній нітратів і стронцію, що може знижувати ферментативну активність і рівень адаптаційно-компенсаторних реакцій організму.

Ще в 80-тих роках було відмічено, що у питній воді м. Ужгород відмічався низький вміст фтору. Для виправлення цього професор Горзов І.П. [24, 91] запропонував для регіонів з низьким вмістом фтору в питній воді застосовувати фторовану сіль. Так, на протязі 10 років в м. Ужгород фторували сіль для потреб Закарпатської області та регіонів з низьким

вмістом фтору у питній воді. Однак починаючи з 2000х років цей проект перестав працювати. Зараз в м. Ужгород розповсюдженість карієсу зубів складає 100 %, а інтенсивність карієсу у дітей до 7 років складає 7,05 на 1 дитину. Застосування на протязі тривалого часу питної води з високим рівнем нітратів може призводити до водно-нітратної медгемоглобінемії та гіпоксії. В свою чергу тривала гіпоксія може призводити до розбалансування ПОЛ та антиоксидантної системи внаслідок чого можуть виникати гінгівіти та карієс зубів, що ми відмічаємо при клінічних дослідженнях.

Однозначно, найбільш тривожним є критично низький рівень фтору в питній воді цих міст. Фтор є ключовим елементом у профілактиці карієсу, що вкрай важливо для здоров'я зубів у дитячому віці. Недостатність фтору не просто сприяє збільшенню ризику карієсу, вона критично підсилює цей ризик, що підтверджується високими показниками $кп_3$ у дітей цих регіонів. Тому корекція рівня фтору в питній воді або забезпечення доступу до альтернативних джерел фтору має стати пріоритетним завданням в стратегії поліпшення стоматологічного здоров'я.

Підсумовуючи, стан питної води в цих містах беззаперечно впливає на стоматологічний статус дітей, особливо з огляду на показник $кп_3$. Забезпечення адекватної жорсткості та фторизації питної води є нагальною потребою, яка вимагає негайних дій для забезпечення здорового росту та розвитку дітей у цих регіонах. При цьому необхідно приділити увагу підвищеній концентрації нітратів у питній воді м. Ужгород. Це має стати частиною комплексного підходу до охорони стоматологічного здоров'я на регіональному та національному рівнях.

Результати цих досліджень стають основою для оцінки потреби в профілактиці та лікуванні, визначення можливих перспектив та динаміки зміни захворюваності у дітей. Це, у свою чергу, дозволяє формувати більш точні та ефективні стратегії охорони стоматологічного здоров'я на рівні регіону та держави.

Згідно результатів епідеміологічних досліджень існує потреба в розробці лікувально-профілактичних засобів. У даний час в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» розроблена велика кількість зубних еліксирів спрямованих на профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань [92, 50, 51, 25, 23, 36, 37, 38, 49, 52, 57, 53].

3.2 Роль поліморфізму генів детоксикації, амело- і дентиногенезу в розвитку множинного карієсу на тлі гіпоксії, дефіциту йоду і фтору

Аналіз впливу окремих чинників на розвиток патологічних захворювань у дітей свідчить про те, що негативний вплив способу життя на стоматологічне здоров'я дітей становить понад 35 %, геохімічних чинників – 35 %, кліматичних – 19 %, медичних - близько 11 % [215, 186, 133, 369, 299, 293]. Карієс у дитячому віці є серйозною проблемою гігієни порожнини рота в усьому світі, а ранній дитячий карієс – ураження одного або більше уражених (без утворення або з утворенням порожнини), втрачених (унаслідок карієсу та їхніх ускладнень) або запломбованих поверхонь тимчасового зуба в дитини від народження до 71 місяця [428, 203, 353, 216, 366, 355]. Нині приділяється велика увага вивченню етіології та патогенезу карієсу зубів залежно від географічних і геохімічних чинників зовнішнього середовища [243, 204, 318, 285, 217, 219, 341, 129, 330]. Результати досліджень, що проводилися в Україні, свідчать про залежність стану зубів у дітей від екологічних і геохімічних умов регіону, в якому вони живуть [293]. На основі скринінгу мікроелементного складу питної криничної води Закарпаття показано, що вміст більшості мікроелементів (Cu, Zn, Mn, Mo, Co, As, Se, I, Br, F) у криничних водах гірських районів значно нижчий, ніж у водах передгірних і рівнинних районів. Виявлено кілька проблем питного водопостачання Закарпаття. По-перше, це відносно високий вміст Fe у воді (37,9 – 411 мкг·л – 1), що потребує його видалення перед використанням. По-

друге, питні колодязні води Закарпаття мають низький вміст селену (0,95 – 3,6 мкг·л – 1), йоду (0,94 – 4,4 мкг·л – 1) і фтору (71 – 149 мкг·л – 1) [381].

Проблема дефіциту йоду і фтору характерна для Закарпаття, особливо для гірничо-ландшафтних зон. Дефіцит йоду залишається одним із найпоширеніших у світі, зачіпаючи понад 1 мільярд людей. Дефіцит фтору в організмі пов'язаний зі зниженням його рівня в питній воді (<0,7 мг/л) і призводить до остеопорозу, карієсу зубів, розвитку серцево-судинних захворювань [272].

Стійкість організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища значною мірою залежить від стану ферментів системи детоксикації ксенобіотиків або системи метаболізму. Активність ферментів, що беруть участь у процесі детоксикації, визначається генетичними особливостями організму [141, 415, 295, 359].

Метою цього підрозділу було вивчення впливу поліморфізму генів детоксикації Cyp1A1 A1506G (Ile462Val), GSTM +(0), амелогенезу Amelx T>C rs17878486 і дентиногенезу DSPP c.49C>T Pro17Ser на етіологію та сприйнятливість до множинного карієсу у дітей в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору.

У даній роботі досліджували поліморфізм гена першої фази детоксикації Cyp1A1 A1506G (Ile462Val) і гена другої фази детоксикації GSTM +(0). Результати генотипування наведено в табл. 3.3. Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом за поліморфізмом A1506G гена CYP1A1 переважає функціональний алель А -86,7 %, а частота функціонального генотипу серед цієї групи становила 73,3 %. У групі порівняння ці показники відповідають 90 % і 80 % відповідно. Гетерозиготи виявлені у 26,7 % дітей основної групи і у 20 % дітей групи порівняння. Мінорний генотип G/G у досліджуваних групах не виявлено.

Ферменти першої фази CYP1A1 зв'язують ксенобіотики з утворенням мутагенних проміжних метаболітів, таких як супероксиданіон-радикал та ароматичні вуглеводні, які під дією ферментів другої фази перетворюються

на нетоксичні продукти та виводяться з організму. Поліморфний варіант A1506G гена CYP1A1 являє собою однонуклеотидну заміну аденіну на гуанін у положенні 1506, результатом чого є значне збільшення експресії гена і активності ферменту цитохрому P450 1A1. Це може призводити до підвищеного утворення як супероксиданіон-радикалів, так і продуктів їхнього окислення, здатних приєднуватися до нуклеофільних груп молекул ДНК, спричиняючи їхнє пошкодження [171, 289, 142, 322, 418].

Таблиця 3.3

Частота зустрічаємості алелей і генотипів генів Cyp1A1 A1506G (Ile462Val), GSTM +(0) у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору

Cyp1A1 A1506G (Ile462Val)			GSTM +(0)		
Алель, генотип	Групи n (%)		Алель, генотип	Групи n (%)	
	основна n=15	порівняння n=10		основна n=15	порівняння n=10
A	26 (86,7)	18 (90)	(+)	8 (53,3)	8 (80)
G	4 (13,3)	2 (10)			
AA	11 (73,3)	8 (80)			
AG	4 (26,7)	2 (20)	(0)	7 (46,7)	2 (20)
GG	0	0			

Під час дослідження делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1 виявлено значне підвищення частки нефункціонального

алеля в групі дітей із множинним карієсом порівняно з контрольною групою - 46,7 % і 20 % відповідно.

Глутатіон-S-трансферази (GSTs) - мультигенна родина ферментів, які беруть участь у детоксикації великої кількості електрофільних ксенобіотиків шляхом їхньої кон'югації з глутатіоном. Синтез глутатіон-S-трансфераз контролюють гени, для кожного з яких описано поліморфізми. У гені GSTM1 виявлено протяжну делецію, наявність якої призводить до того, що синтезуються вкорочені білкові продукти без вираженої ферментативної активності. Наявність того чи іншого алельного варіанта може як визначати значні відмінності в метаболізмі екзогенних сполук, так і виступати як чинник схильності до патологічних станів.

Дані літератури описують можливий зв'язок між генами, відповідальними за виробництво різних білків емалі та виникнення карієсу. У низці досліджень показано асоціацію між мутаціями генів LTF, ENAM і AMELX та схильністю до карієсу зубів. [287, 375, 181]. Амелогенін (AMEL) являє собою основну матрицю білків, що відіграє важливу роль у формуванні емалі. Він становить понад 90 % вмісту білка позаклітинного матриксу.

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса C287T гена амелогеніну (AMELX) встановлено частоту генотипів і алелів у дітей із множинним карієсом порівняно з групою дітей із низькою інтенсивністю каріозного ураження. Виявлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена Т/Т (53,3 %) і алель Т (76,6 %). У групі порівняння ці величини становлять відповідно 70 % і 85 % (табл. 3.4). Алель С становить 23,3 % в основній групі та 15 % у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 46,7 % дітей у досліджуваній групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 30 %. Функціонально неповноцінний генотип не було виявлено в обох групах.

Таблиця 3.4

**Частота зустрічаємості алелів і генотипів генів Amelx T>C
rs17878486, DSPP с.49C>T Pro17Ser у дітей з множинним карієсом в
умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору**

AMELX T>C rs17878486			DSPP с.49C>T Pro17Ser		
Алель, генотип	Групи n,(%)		Алель, генотип	Группы n,(%)	
	основна n=15	порівняння n=10		основна n=15	порівняння n=10
T	23(76,7)	17(85)	C	25(83,3)	18(90)
C	7(23,3)	3(15)	T	5(16,7)	2(10)
TT	8(53,3)	7(70)	CC	10(66,7)	8(80)
TC	7(46,7)	3(30)	CT	5(33,3)	2(20)
CC	0	0	TT	0	0

Під час розвитку емалі білок AMELX відповідає за біомінералізацію. Різні дослідження показують, що генетична мінливість може призвести до втрати мінералів зубними структурами, що сприяє зміні емалі, прикріпленню бактерій і відкладенню біоплівки. Поліморфізми AMELX відіграють критичну роль у регуляції мінералізації та товщини емалі. Фтор включається в кристали емалі, що формуються, під час формування емалі, а також після її повного формування, а включення низьких рівнів F- збільшує швидкість росту кристалів і робить отриману емаль стабільнішою, ніж чистий гідроксиапатит, тим самим підвищуючи її стійкість до карієсу завдяки

зниженню її розчинності в кислоті [175, 412, 407, 378, 397, 294, 385]. Однак, якщо під час амелогенезу фтор відсутній, то зуби формуються без будь-яких істотних дефектів, патологій або змін морфології та функції.

Дентинсіалофосфопротейн (DSPP) є ще одним важливим білком у процесі формування емалі та започатковує неколагенові білки дентину: сіалопротейн і дентинфосфопротейн (50 % неколагенового компонента), незамінні компоненти позаклітинного матриксу дентину та процес мінералізації. фосфопротейн дентину бере участь у процесі біомінералізації дентину.

Проведено дослідження поліморфізму с.49C>T Pro17Ser гена DSPP у дітей з різною інтенсивністю карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору. Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена C/C (66.7 %) і алель C (83,3 %) у положенні 49. У групі дітей із низькою низькою інтенсивністю карієсу ці показники становили 80 % і 90 % відповідно. (табл. 3.3). Алель T представлений у 16,7 % дітей основної групи і у 10 % дітей у групі порівняння. Гетерозиготний генотип C/T виявлено у 33,3 % дітей із множинним карієсом і у 20 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу. Мутації в областях гена DSPP пов'язані з недосконалим дентиногенезом (DI) і дисплазією дентину [372, 259, 268, 380].

Згідно з результатами порівняльного аналізу поліморфних локусів генів Cyp1A1, GSTM1, Amelx, DSPP, у дітей у групах із різною інтенсивністю каріозного ураження статистично значущих відмінностей не виявлено в частотах алелей досліджуваних генів (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Порівняльний аналіз розподілу алелей генів Cyp1A1 , GSTM1 ,
Amelx, DSPP у дітей у групах із різною інтенсивністю каріозного
ураження**

Ген/алель		Групи		
		Основна n=15	Порівняння n=10	Відношення Шансів(ВШ), Довір.інтервал, Рівень значущості (P)
Cyp1A1 A1506G	A	26	18	ВШ=1,38 (0..22-8.38) P=0,72
Cyp1A1 A1506G	G	4	2	
GSTM1	+	7	8	ВШ=4,57 (0.0.71-29.13) P=0,11
GSTM1	(0)	8	2	
AMELX T>C rs17878486	T	23	17	ВШ=1,52 (0.0.34-6.73) P=0,57
AMELX T>C rs17878486	C	7	3	
DSPP c.49C>T Pro17Ser	C	25	18	ВШ=1,80 (0.0.31-10.34) P=0,51
DSPP c.49C>T Pro17Ser	T	5	2	

У разі карієсу зубів імунна та запальна реакція, спричинена бактеріальною інфекцією емалі та дентину в пульпі зуба, спричиняє вироблення цитокінів та активних форм кисню. Щоб уникнути надмірного ушкодження, спричиненого продукуванням АФК, зубні клітини та нейтрофіли володіють антиоксидантними механізмами, що усувають їх і зменшують ушкодження клітин і тканин. Серед них ізоферменти, що кодуються сімейством генів глутатіон-S-трансферази [146]. Сімейство глутатіон-S-трансферази (GST), що відповідає за метаболізм ксенобіотиків у фазі II, захищає клітин від окисного ушкодження шляхом кон'югації глутатіону з електрофільними субстратами [354]. У нашому дослідженні показано, що істотний протективний вплив на розвиток карієсу в умовах

гіпоксії, дефіциту йоду і фтору чинить функціональний алель гена GSTM1 (ВШ=4.57) [42].

3.3 Поліморфізм генів супероксиддисмутази 2 і каталази у дітей із множинним карієсом в умовах гіпоксії

Навколишнє середовище людини, що містить комплекс хімічних, фізичних і біологічних чинників, чинить значний вплив на стан організму людини, на її здоров'я.

Повітря, що оточує нас, складається з різноманітних газів, одні з них постійно присутні в повітрі (О, N), а інші у вигляді газоподібних домішок (С, Н та ін.). Зі збільшенням висоти місцевості зменшується щільність атмосфери, тому в горах знижується барометричний тиск і вміст найбільш важливих для життя газів кисню та вуглекислоти.

За даними [242, 243], що нижчий рівень кисню в атмосферному повітрі, то глибші викликані ним зміни у функціонуванні всіх органів і систем організму.

Важливою є проблема використання адаптації до гіпоксії для профілактики та лікування захворювань, а також підвищення резистентності організму до різних несприятливих факторів середовища [170].

Зниження функції мітохондрій характеризується активізацією процесу гліколізу, який за гіпоксії супроводжується підвищенням у тканинах молочної та піровиноградної кислот, перекисних сполук, порушенням обміну кальцію [266]. Перераховані умови створюють високий ризик патологічних змін у тканинах організму дитини, що росте, особливо в тканинах зубів, що розвиваються, що і має місце при хронічних захворюваннях у дітей, які супроводжуються гіпоксичним синдромом [220, 389].

Встановлено негативний вплив внутрішньоутробної гіпоксії на анаболічні процеси енамеобластів, що призводить до зниження кількості зон ядерцевих організаторів у даній популяції та, як наслідок, - до патології у формуванні емалі [326].

Підвищення постгіпоксичної активності анаеробного гліколізу з посиленням біосинтезу молочної кислоти в організмі та, зокрема, в тканинах порожнини рота і в клітинах слинних залоз може бути одним із чинників створення постійної карієсогенної ситуації в дітей із первинною (генетично зумовленою) і вторинною (набутою) мітохондріальною недостатністю. Встановлено роль активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у розвитку ушкоджень твердих тканин зуба за стресу [213, 409].

Активність антиоксидантної системи, що обмежує розвиток радикальних окисних процесів, генетично детермінована, і генетичний дефект антиоксидантних ферментів призводить до зміни їхньої активності та порушення антиоксидантного захисту [130, 227].

Першу лінію захисту від окисного стресу становлять ферменти супероксиддисмутаза (СОД) і каталаза (CAT), рівень яких в організмі залежить від експресії їхніх генів (CAT, SOD1, SOD2 тощо) [250, 349]. Мутації в генах ферментів антиоксидантної системи можуть призводити до зміни антиоксидантного потенціалу, а одонуклеатидні варіанти генів SOD1, SOD2 і CAT підвищують ризик розвитку різних захворювань. Одонуклеатидні варіанти генів можуть бути використані як інструмент молекулярної діагностики.

Метою цього підрозділу було оцінка впливу поліморфізму генів SOD2 +9T/C Ala16Val rs4880, CAT C-262T rs1001179 у дітей у розвитку множинного карієсу в умовах гіпоксії.

Таблиця 3.5

**Частота зустрічальності алелів і генотипів генів SOD2+9T/C
Ala16Val rs4880, CAT C-262T rs1001179 у дітей з множинним карієсом в
умовах гіпоксії**

SOD2+9T/C Ala16Val rs4880			
Алель, генотип	Групи n,(%)		Відношення Шансів(ВШ), Довір.інтервал, Рівень значущості (P)
	Основна n=15	Порівняння n=10	
T	16(53,3)	13(65)	ВШ=1.620.51-5.21 P=0.41
C	14(46,7)	7(35)	
TT	3 (20)	4(40)	ВШ=2.67 0.45-15.95 P=0.28
TC	10(66,7)	5(50)	
CC	2(13,3)	1(10)	
CAT C-262T rs1001179			
Алель, генотип	Групи n,(%)		Відношення Шансів(ВШ), Довір.інтервал, Рівень значущості (P)
	Основна n=15	Порівняння n=10	
C	27(90)	19(95)	ВШ=2,11 0.20-21.87 P=0,53
T	3(10)	1(5)	
CC	12(80)	9(90)	ВШ=2,25 0,-21-25.36 P=0,51
CT	3(20)	1(10)	
TT	0	0	

У цій роботі досліджували поліморфізм генів антиоксидантного захисту SOD2 і CAT. Результати генотипування наведено в табл. 3.6. Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом за поліморфізмом +9T/C гена SOD2 переважає функціональний алель T - 86,7 %, а частота функціонального генотипу серед цієї групи становила 20 %.

У групі порівняння ці показники відповідають 65 % і 40 % відповідно. Гетерозиготи Т/С виявлено у 66,7 % дітей основної групи і у 50 % дітей групи порівняння. Мінорний генотип С/С представлений у 13,3 % дітей із множинним карієсом і в 10 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу.

Встановлено, що на активність супероксиддисмутази 2 впливає поліморфізм Ala16Val (або +9Т/С, rs4880). Поліморфізм Ala16Val, що призводить до заміни аланіну (Ala) на валін (Val), локалізовано в ділянці, яка відповідає за зв'язування з мітохондрією для транспортування ферменту до мітохондріального матриксу. Відповідно, у носіїв алеля Val і генотипу Val/Val накопичується супероксид у матриксі, що призводить до більшої вираженості окислених ушкоджень мтДНК [427]. Під час вивчення фактичного рівня ферменту в людей, активність SOD2 виявилася на 33 % вищою в носіїв СТ або ТТ генотипів порівняно з носіями СС генотипу [148]. Однак підвищена активність SOD2 може призвести до пошкодження клітин через перевиробництво H_2O_2 , особливо у людей зі зниженою здатністю видаляти цю високотоксичну АФК за допомогою САТ [283].

У нашому дослідженні 13,3 % дітей із множинним карієсом і 10 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу є носіями СС-генотипу, який зумовлює низьку активність супероксиддисмутази 2, що призводить до недостатнього захисту антиоксидантними ферментами і визначає необхідність застосування антиоксидантної терапії.

Другим ферментом, що прискорює нейтралізацію H_2O_2 до води та кисню, є каталаза. Каталаза належить до ферментів, які найдовше зберігають свою високу активність, локалізуючись внутрішньоклітинно, а в позаклітинних рідинах швидко втрачають активність. За окислювального стресу каталаза починає відігравати важливу роль у розкладанні перекису водню [321, 343, 207].

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса С-262Т гена каталази (САТ) встановлено частоту генотипів і алелей у дітей із множинним карієсом порівняно з групою дітей із

низькою інтенсивністю каріозного ураження. Виявлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена С/С (80 %) і алель С (90 %). У групі порівняння ці величини становлять відповідно 90 % і 95 %. Мінорний алель Т становить 10 % в основній групі та 5 % у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 20 % дітей у досліджуваній групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 10 %. Функціонально неповноцінний генотип не було виявлено в обох групах.

Каталаза перетворює хімічно активні перекиси водню на воду та кисень і тим самим пом'якшує токсичну дію перекису водню. Передбачається, що окислювальний стрес відіграє роль у розвитку багатьох хронічних або пізніх захворювань, таких як діабет, астма, хвороба Альцгеймера, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і рак. Поліморфізми в цьому гені пов'язані зі зменшенням активності каталази

Поліморфізм - 262С/Т у гені САТ виражається в одонуклеотидній заміні цитозину (С) на тимін (Т) у промоторній ділянці. У носіїв генотипу СС гена САТ спостерігається вища активність ферменту каталази, ніж для генотипів СТ і ТТ, що сприяє підвищенню антиоксидантного статусу клітин. Поширеність мінорного алеля Т поліморфізму С262Т гена САТ у різних популяціях світу варіює від 3,4 до 23,9 %.

Згідно з результатами порівняльного аналізу поліморфних локусів генів SOD2 і САТ у дітей у групах із різною інтенсивністю каріозного ураження статистично значущих відмінностей не виявлено в частотах алелей досліджуваних генів (табл. 3.6). Проте виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів генів SOD2 +9Т/С Ala16Val rs4880, САТ С-262Т rs1001179 відносно гетерозиготних генотипів (ВІШ=2,67 і 2,25 відповідно).

Hegde A.M. зі співавторами виявили, що активність антиоксидантної системи у дітей з раннім дитячим карієсом вища, ніж у контрольній групі [244]. Мутації, що відповідають за функціонування SOD-2, САТ, є прогностично несприятливими факторами, предикторами розвитку

множинного карієсу. Ця категорія дітей потребує постійного ретельного спостереження та контролю.

Для багатьох ферментів, зокрема й для супероксиддисмутази та каталази, характерне явище перехресної регуляції активності. Для каталази супероксидний аніонрадикал є негативним ефектором, а H_2O_2 позитивним, для СОД - навпаки. Для гіпоксії, згідно з даними літератури, і характерна така різноспрямована зміна активностей цих двох ферментів. Було відзначено, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія спричиняє зниження активності СОД і підвищення активності каталази, а в період реоксигенації спостерігається пригнічення активності обох ферментів із тенденцією до поступового збільшення [257]. Показано, що спільне застосування СОД і каталази значно ефективніше захищає клітини від окисного стресу, ніж призначення ферментів окремо [41].

3.4 Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей

У роботі [20] запропоновано оцінювати фізіологічний стан людини за електрофоретичною рухливістю ядер та плазмолем клітин букального епітелію (КБЕ), поміщених у зовнішнє електричне поле. При цьому заряд ядра, плазмолем та їх відношення відображає генетичні та фізіологічні особливості стану клітини і функціональну активність. У роботі наведено порівняння середньостатистичної кривої відсотка рухомих клітинних ядер від загальної кількості спостережуваних нативних клітин (показник електронегативності ядер) залежно від віку донорів з випадком наявності карієсу та гінгівіту, яке свідчить про відсутність при цьому швидкого зростання відсотка електрофоретичних ядер до 20-25 років (норма).

Водночас відомо [400, 240], що запальний процес, який лежить в основі гінгівіту і пародонтиту, визначається як етіологічними, так і генетично-фенотипічними чинниками. Більшість процесів, пов'язаних із запаленням та

їх перебіг, залежать від динамічної стійкості ядерно-цитоплазматичних відносин у клітинах, структурно-функціональних зв'язків між різними органелами в них, а також від стану параметрів біологічних мембран. Очевидно, що не останню, якщо не першочергову, роль у функціональному стані клітин відіграє величина і локалізація електричних зарядів живої клітини і, зокрема, заряду ядра клітини. Тому наявність або відсутність запальних процесів в організмі, мабуть, має бути пов'язана із зарядовим станом клітини.

У роботі [20] проведено дослідження вікової залежності зарядового стану ядер і плазмолем КБЕ в дітей залежно від віку (від 7 до 17 років) у нормі та за стоматологічної патології. Значно повільніше зростання показника електронегативності ядер із віком порівняно із середньостатистичними даними, яке спостерігається в дослідженнях у разі норми, означає зменшення швидкості зростання функціональних можливостей клітини при цьому і може бути пояснене відмінністю функціональних можливостей організму. У разі наявності запальних процесів, а також при карієсі зубів відсоток рухомих електронегативних ядер клітин букального епітелію виявляється в будь-якому віці значно нижчим, ніж у нормі. Це свідчить про погіршення в цьому випадку фізіологічного стану організму [20].

Відомо [365], що після народження дитини пасивний гуморальний імунітет забезпечується в основному материнськими антитілами, який поступово послаблюється. До 3-4 років система місцевого імунітету залишається нерозвиненою і перебуває на стадії завершення свого розвитку.

Проведені нами дослідження в м. Чорноморськ (Одеська обл.) серед дітей 2-6 років свідчать про те, що в 2 роки електрофоретична рухливість ядер КБЕ виявилася досить високою (90-95 %) і в нормі, і за умов карієсу зубів (табл. 3.7). Однак по мірі зниження пасивного гуморального імунітету з віком дітей цей показник падає, при чому, за наявності карієсу значно

швидше, ніж у нормі, і подальшого зростання цього показника з віком практично не спостерігалось порівняно з нормою.

Таблиця 3.6

**Вікова залежність електрофоретичної рухливості ядер КБЕ дітей
м. Чорноморськ**

Показники Вік	Ая, норма, %	Ая, карієс, %	Апл/Ая норма	Апл/Ая карієс
2 роки, n=52	95	90	1.2	0.75
3 роки, n=54	80	40	1.35	0.93
4 роки, n=56	60	40	1.2	1.02
5 років, n=53	50	45	1.23	1.23
6 років, n=50	70	55	1.48	1.27

Звертає на себе увагу той факт, що темп зростання показника електронегативності ядер КБЕ після 4-х років при наявності карієсу був значно нижчим, ніж у нормі. Наявність мінімуму електрофоретичної рухливості ядер КБЕ у 4-5 років у дітей відповідає клінічним даним про збільшення в цьому віці захворюваності на карієс зубів і зниження неспецифічної резистентності організму [24, 45].

Висновки до розділу 3:

– У містах Долина, Калуш та Ужгород зафіксовано одні з найвищих показників індексу кпз у дітей дошкільного віку (від 5,0 до 9,6), що свідчить про складну стоматологічну ситуацію в західних регіонах України. Недостатнє фторування води, зокрема повна відсутність фтору ($<0,05$ мг/л), є ключовим фактором, який посилює каріозну активність.

– Хімічний аналіз питної води в Долині та Калуші підтверджує низьку загальну жорсткість і критично низький рівень фтору (0,05 мг/л і менше). При цьому в Ужгороді додатково виявлено підвищений вміст

нітратів (68,3 мг/дм³). Ці показники ускладнюють профілактику карієсу, сприяючи гіпоксичним процесам і ослабленню мінералізації емалі.

– У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу T>C гена амелогеніну (AMELX) та локусу с.49 C>T гена DSPP виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів цих генів відносно гетерозиготних генотипів (ВШ = 1.52 і 1.80 відповідно). Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що генетичні чинники можуть чинити більший вплив на карієс зубів у середовищі з дефіцитом фтору.

– При дослідженні делеційного поліморфізму гена глутатіон S-трансферази M1 виявлено значне підвищення частки нефункціонального алеля в групі дітей із множинним карієсом порівняно з контрольною групою -46,7 % та 20 % відповідно. Істотний протективний вплив на розвиток карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду й фтору чинить функціональний алель гена GSTM1 (ВШ=4.57).

– Функціонально неповноцінний алель С гена Amelx T>C rs17878486 становить 23,3 % в основній групі та 15 % у групі порівняння.

– Функціонально неповноцінний алель Т гена с.49C>T гена DSPP представлений у 16,7 % дітей основної групи та у 10 % дітей у групі порівняння.

– У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса T>C гена амелогеніну (AMELX) і локуса с.49C>T гена DSPP виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів цих генів відносно гетерозиготних генотипів (ВШ = 1.52 і 1.80 відповідно).

– Карієс - це багатофакторне захворювання, на тяжкість перебігу якого впливає сукупність генетичних, середовищних чинників, включно із соціально-економічними. Досліджені в даній роботі гени детоксикації, амело- і дентиногенезу не є єдиними учасниками такого складного процесу, проте їх

вивчення сприяє визначенню груп ризику на доклінічному етапі для забезпечення профілактики карієсу зубів у ранньому дитинстві в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору.

– Проведене дослідження клітин букального епітелію дозволяє глибше зрозуміти особливості електрофоретичної рухливості ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей молодшого дошкільного віку, що важливо для розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування стоматологічної патології у даній віковій категорії. Вікові зміни в електрофоретичній рухливості ядер клітин букального епітелію можуть бути додатковим критерієм для оцінки стану здоров'я дітей, а також для виявлення ранніх ознак патологічних змін в організмі.

– Дані отримані в ході епідеміологічних досліджень в подальшому були використані для розробки патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу для дітей з різною формою гіпоксії, які проживають в гірському регіоні України.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-9, 19-20, 22, 24-26], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЗУБНИХ ЕЛІКСИРІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Зубні еліксири і полоскання належать до класу рідких засобів гігієни порожнини рота (РЗГПР), який налічує велике число рідких засобів народної медицини, призначених для полоскань порожнини рота при різних стоматологічних захворюваннях [17, 301, 10]. Інші джерела до числа РЗГПР відносять відвари і настої лікарських або харчових рослин, які готують, використовуючи або цілі рослини, або їхні частини (квіти, листя, коріння).

В Україні випуск зубних еліксирів регламентується технічними умовами: ТУ 569А-013903778.001-92 (зі зміною до ТУ від 21.02.2008, гігієнічний висновок МОЗ № 05.03.02-07/9486) і ТУ У 24.5-13903778-37:2005, гігієнічний висновок МОЗ № 05.03.02-07/29066 від 04.07.2005). Перші ТУ стосуються спиртовмісних зубних еліксирів, які після внесення змін регламентують мінімальний вміст спирту 30 % об.

Другі ТУ стосуються безспиртових зубних еліксирів, особливо тих, які містять білки, чутливі до спирту. У цих випадках до складу такого еліксиру обов'язково вводять який-небудь консервант.

На жаль, багато важливих показників якості еліксирів (очисні, дезодоруючі, антимікробні, трофічні та ін. властивості) не регламентуються вищевказаними ТУ, що вимагає їх удосконалення.

Крім поділу зубних еліксирів за вмістом спирту на спиртові та неспиртові, доволі часто їх розрізняють за вмістом тих, чи інших БАР: вітамінів, поліфенолів, ферментів, мікроелементів тощо.

У таблиці 4.1 подано перелік головних діючих речовин, що входять до складу зубних еліксирів.

Таблиця 4.1

**Перелік основних діючих речовин, що входять до складу зубних
еліксирів**

Група	Представники
1. Антимікробні засоби	хлоргексидин, триклозан, саліцилати, бензоат, евінол, ментол
2. Поверхнево-активні речовини (детергенти)	аніонактивні (лаурилсульфат), катіонактивні (цетавлон), неіоногенні (твіни)
3. Антиоксиданти	фенольні сполуки (токоферол), тіолові сполуки (ліпоєва кислота), біофлаваноїди (кверцетин), Se, аскорбінова кислота
4. Макро- і мікроелементи	Ca, Mg, F, Zn, Cu
5. Вітаміни	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₅ (PP), B ₆ , C, P
6. Ферменти або їхні інгібітори	Лізоцим, РНКаз, протеази, овомукоїд
7. Пребіотики	Інулін, фруктоолігосахариди, α-галактосахара

Першу сходинку в цьому переліку посідають антимікробні засоби, які вельми суттєво різняться за своєю бактерицидною дією [388, 190, 234].

Практично немає зубних еліксирів, які б не містили ті чи інші кількості ПАР (детергентів).

Головні функції ПАР у ротовій порожнині: очищувальна; антимікробна; інгібіторна щодо ферментів; дезодоруюча.

Як показали наші дослідження, найсильніші очищувальні властивості (зняття м'якого зубного нальоту) мають катіонактивні ПАР (зокрема, цеталон) [255, 314].

Ці ж детергенти мають і найбільшу антимікробну активність [426].

Аніонактивні детергенти мають здатність інгібувати багато ферментів, зокрема, і ферменти слини. Нами було показано, що на відміну від аніонактивних ПАР катіонактивні детергенти активують лізоцим слини [311].

У багатьох рецептурах зубних еліксирів містяться антиоксиданти - клас сполук, різних за хімічною природою, але об'єднаних здатністю гальмувати вільно-радикальні процеси або руйнувати утворені перекиси. Встановлено, що так звані активні форми кисню, які утворюються під час вільнорадикального окислення (ВРО), - так звані активні форми кисню (АФК), представлені супероксиданіонрадикалом $O_2^{\bullet-}$, перекисом водню (H_2O_2), гідроксильним радикалом ($OH^{\bullet}$) та ін., мають патогенну дію на клітини і тканини [314].

Вважається, що АФК є основними учасниками запально-дистрофічних процесів, зокрема і в ротовій порожнині. Показано їхню участь у розвитку пародонтиту [229, 195, 162, 363], стоматитів [209, 230, 350], хірургічної патології органів порожнини рота [363, 246, 356].

За механізмом своєї дії антиоксиданти поділяються на такі групи:

- пастки радикалів (фенольні сполуки, тіолові сполуки);
- інгібітори оксидаз і оксигеназ, таких як ксантиноксіяза або ліпоксигенази (біофлаваноїди та низка інших поліфенольних речовин);
- хелатори, що зв'язують у неактивні комплекси іони важких металів (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} та ін.), які індукують вільнорадикальне окислення (поліаміни, біофлаваноїди);
- індуктори антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази тощо). (біофлаваноїди, Se).

Четверту групу речовин, що входять до складу зубних еліксирів, становлять макро- і мікроелементи, тобто різні мінеральні сполуки, потрібні для підтримки орального гомеостазу. У ротовій порожнині діє так звана ремінералізуюча система, покликана відновлювати мінеральну цілісність емалі зубів [274, 132, 430, 226, 151, 351, 304, 241]. Учасниками цієї системи є кальцій-вмісні білки слини, фермент лужна фосфатаза, органічні фосфати. За відповідних умов ($pH > 7,0$, чиста поверхня емалі, відсутність інгібіторів)

ремінералізуюча система забезпечує додаткову кальцифікацію і навіть біосинтез гідроксиапатиту в поверхневому шарі емалі зубів.

Найчастіше кальцій у складі зубних еліксирів використовують у вигляді його органічних солей (лактат, ацетат кальцію тощо). Магній, як активатор фосфатаз і один з учасників процесу мінералізації, використовують у складі зубних еліксирів у вигляді сульфату магнію.

З мікроелементів найчастіше в складі зубних еліксирів використовується фтор. Загальновідома карієспрофілактична дія фтористих сполук, які знайшли широке застосування в стоматології [384, 413].

Фтор досить часто використовують і для профілактики, а також лікування остеопорозу. Фтор активує в певних концентраціях процеси мінералізації емалі зубів, стимулює регенерацію кісткової тканини.

Однак уже невелике перевищення його терапевтичної дози спричиняє низку побічних реакцій (флюороз зубів), аж до токсичних ефектів (гепатит).

У зубних еліксирах зазвичай використовують фтор у вигляді фториду натрію.

Використання вітамінів у складі зубних еліксирів зумовлене позитивними даними щодо ефективності вітамінотерапії при стоматологічних захворюваннях [311].

Як відомо, вітаміни належать до групи так званих каталітичних речовин їжі і беруть найактивнішу участь у тканинному обміні, біоенергетиці, здійсненні нейроендокринних функцій. Тому використання вітамінів у складі зубних еліксирів виправдане в разі дистрофічних процесів у пародонті, слизовій оболонці порожнини рота. У складі зубних еліксирів майже не використовують жиророзчинні вітаміни (А, D, Е і К). Нині вже є водорозчинні форми вітамінів D і К, які цілком можна використовувати в складі еліксирів.

Що ж стосується вітаміну Р (вітамін проникності), то він у складі зубних еліксирів, що містять рослинні екстракти, представлений біофлаваноїдами [197, 264].

Нижче представлено перелік біологічних функцій, які виконують в організмі БФ: ангіопротекторна; кардіопротекторна; гепатопротекторна; седативна; протизапальна; імуностимулююча; протипухлинна; мембранопротекторна.

В основі багатьох біологічних функцій БФ лежить їх виражена ангіопротекторна активність.

БФ погано розчиняються у вигляді, проте порівняно добре розчиняються у водно-спиртових розчинах, що полегшує їх використання у складі класичних зубних еліксирів.

Висока терапевтична ефективність БФ при стоматологічних захворюваннях [111, 16, 18] дала підставу рекомендувати включення цієї групи сполук до складу зубних еліксирів.

Включення ферментів до складу зубних еліксирів уперше було здійснене понад 30 років тому в Інституті стоматології, коли було отримано спиртовмісні зубні еліксири з введенням лізоциму і РНКаз («Фермент-1» і «Фермент-2», а.с. СРСР, 1976).

Використання ферментів у складі еліксирів було обґрунтовано їхніми високими лікувально-профілактичними властивостями, вибірковістю біохімічної дії, відсутністю побічних ефектів.

Використання лізоциму і РНКаз у складі еліксирів пояснювалося також і їхньою здатністю розчинятися у водно-спиртових розчинах без інактивації.

В ДУ «ІСЦЛХ НАМН» запропоновано рецептури лізоцимовмісних зубних еліксирів «Лізодент» і «Лізомукоїд» на безспиртовій основі.

До речі, «Лізомукоїд» – перший еліксир, що містить інгібітор протеаз із яєчного білку – овомукоїд, який має здатність інактивувати низку протеолітичних ферментів (трипсин, хімотрипсин, калікреїн, субтилізин та ін.).

Нарешті, останнім часом до складу зубних еліксирів стали вводити пребіотики – речовини, що стимулюють ріст пробіотичної мікрофлори [297, 139, 270, 422, 134, 320].

Здебільшого пребіотики представлені олігосахаридами, які не розщеплюються ферментами макроорганізму, проте легко засвоюються біфідобактеріями, лактобацилами та іншими пробіотичними бактеріями.

До складу зубних еліксирів введення пребіотиків вперше здійснили співробітники Інституту стоматології («Ексоидент-1» - 1998 рік; «Цикорій» - 2005 рік). Перший із цих еліксирів містив як пребіотик α -галактоцукри (стахіоза+рафіноза), а другий - інулін і фруктоолігосахариди (ФОС) з коренів цикорію.

Головне призначення пребіотиків у складі зубних еліксирів – це усувати явища орального дисбіозу.

Біологічна дія в ротовій порожнині всіх перерахованих вище сполук можлива лише за умови їх всмоктування слизовою оболонкою. Наявні з цього приводу дані свідчать про високу всмоктувальну здатність слизової порожнини рота.

За допомогою радіоізотопних методів нами було показано здатність невеликих за розмірами білкових молекул (до 20 тис. Да) проникати в слизову порожнину рота. До таких малих молекул належать РНКаза (м.м. = 13680 Да), лізоцим (м.м. = 14600 Да), інсулін (м.м. = 6300 Да), інгібітор Бауман-Бірка з насіння сої (м.м. = 8800 Да), інгібітор Кунітца-Норттропа з підшлункової залози (м.м. = 6500 Да).

Відповідно до основного напрямку фізіологічної дії БАР, що входять до складу зубних еліксирів, останні можна розділити на 7 груп (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Функціональна класифікація лікувально-профілактичних зубних
еліксирів**

№	Назва класу	Головний чинник, що діє	Приклади зубних еліксирів
1	Антимікробні	антисептик	«Санодент» «Лізодент» «Тетяна»
2	Протизапальні	інгібітор протеаз	«Ексомент-1» «Біодент-4» «Лізомукоїд»
3	Салівогенні (ті, що стимулюють салівацію)	гіркоти	«Цикорій» «Грейпфрутовий»
4	Ремінералізуючі (протикаріозні)	кальцій, фтор, біофлаваноїди	«Біодент-3» «Ексомент-1»
5	Пародонтопротекторні	біофлаваноїди	«Ексомент-1»
6	Пребіотичні	пребіотик	«Цикорій» «Ексомент-1»
7	Мукопротекторні	лізоцим, інгібітор протеаз, вітаміни	«Лізомукоїд» «Апельсиновий» «Грейпфрутовий» «Біодент-4»

Структура та біологічна активність вищерозглянутих сполук визначає характер зубного еліксиру, а комбінація цих сполук надає еліксиру полівалентності дії (очищувальна, дезодорувальна, антимікробна тощо).

Як правило, майже всі лікувально-профілактичні зубні еліксири (ЛПЗЕ) містять обов'язковий набір сполук: ПАР, ароматизатор, БАР. Останніми роками до складу ЛПЗЕ вводять по кілька БАР, що розширює показання до клінічного застосування цих гігієнічних засобів.

Накопичений досвід дослідження БФ, який показав незвично широкий спектр їх біологічної дії (антиоксидантна, мембранопротекторна, ангіопротекторна, остеотропна, протизапальна, антимікробна, пребіотична), дав змогу створити зубні еліксири з дуже широким діапазоном лікувально-профілактичних властивостей. До таких ЛПЗЕ належать «Біодент», «Ексомент», «Цикорій», зубні еліксири, що містять БФ цитрусових або винограду.

У механізмі дії ЛПЗЕ слід розрізняти їхню локальну дію на тканини та органи ротової порожнини, а також загальнорезорбтивну дію, яка здійснюється в результаті всмоктування БАР у систему кровообігу.

Слід пам'ятати, що завжди якась частина зубного еліксиру залишається в ротовій порожнині та разом зі слиною потрапляє до шлунка і нижченаведених відділів травного тракту, де може проявити свою біологічну дію. Однак переважна кількість БАР ЛПЗЕ чинить свою дію безпосередньо в ротовій порожнині.

4.1 Експериментальне обґрунтування застосування Біотріт-вмісних лікувально-профілактичних зубних еліксирів

До складу зубних еліксирів цієї серії в обов'язковому порядку входять 10 %-ний м'ятно-пшеничний екстракт, що містить БАВ з біотриту і надземної частини м'яти перцевої (співвідношення біотрит: м'ята = 3:1, у перерахунку на суху речовину). До складу першого, крім м'ятно-пшеничного екстракту, входить фтористий натрій (0,015 %), кислота лимонна (1 %) і ментол (0,7 %).

Проведені дослідження гострої та хронічної токсичності зубного еліксиру «Біодент-3» відповідно до вимог показали повну нешкідливість препарату.

Нами проведені дослідження карієспрофілактичної дії зубного еліксиру «Біодент-3», що представлені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Вплив зубного еліксиру «Біодент-3» на показники експериментального карієсу зубів, $M \pm m$

№ п/п	Показники	Число каріозних уражень на 1 щура	Глибина карієсу	КПЕ, %	Атрофія альвеолярного відростка, %
	Групи				
1	Інтактна	4,80±0,30	6,20±0,50	–	28,70±1,20
2	КР	10,76±1,00	13,14±1,20	0	29,58±1,50
3	КР + обробка водою	8,64±0,75	11,48±1,30	8,60±0,72	27,88±1,80
4	КР + «Біодент-3»	5,76±0,42	8,12±0,75	20,30±1,87	23,6±1,50

Як свідчать результати, представлені в таблиці 4.2, утримання щурів на карієсогенному раціоні призводить до збільшення ступеня (з 4,80±0,30 до 10,76±1,00) і глибини (з 6,20±0,50 до 13,14±1,20 балів) каріозного ураження. Щоденні зрошення порожнини рота щурів водою дещо знижують ці показники ($p > 0,05$). Застосування зубного еліксиру «Біодент-3» зменшує кількість каріозних уражень з 10,76±1,00 до 5,76±0,42, а глибину ураження - з 13,14±1,20 до 8,12±0,75 балів. Отримані результати демонструють високу карієспрофілактичну ефективність (КПЕ) пропонованого гігієнічного засобу.

При дослідженні карієспрофілактичних ефектів нового засобу гігієни порожнини рота важливе місце відводять вивченню активності фосфатаз у ротовій рідині та пульпі.

Каталітична функція ЛФ полягає у відщепленні фосфатних груп від органічних фосфорних ефірів та їхньому активному перенесенні у тверді тканини, забезпечуючи тим самим процес мінералізації. У здоровій пульпі зубів активність ЛФ досить висока, завдяки чому склад і властивості емалі зубів перебувають у нормі.

Численні дослідження встановили, що при карієсі через порушення мінералізуючої функції пульпи, активність ЛФ в ній знижується. При цьому одночасне підвищення активності цього ферменту в ротовій рідині та

тканинах пародонту прийнято розглядати як компенсаторне явище, що забезпечує потреби організму в неорганічних фосфатах.

Наші дослідження підтвердили той факт, що під час розвитку карієсу активність ЛФ у пульпі знижується (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Зміна активності лужної фосфатази в ротовій рідині та пульпі різців щурів за умов розвитку карієсу та за використання зубного еліксиру «Біодент-3», $M \pm m$

Показники Групи	Пульпа, мккат/кг	Ротова рідина, нкат/л
Інтактна	46,82±3,46	2,62±0,20
КР	27,31±1,42 p<0,001	4,90±0,45 p<0,002
КР + обробка водою	30,02±2,43 p<0,001	5,14±0,49 p<0,002
КР + «Біодент-3»	39,51±2,95 p>0,1	3,02±0,15 p>0,25

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «Інтактна».

Після зрошень порожнини рота щурів зубним еліксиром відбувається деяка стабілізація активності ЛФ: підвищення в пульпі різців з одночасним зниженням у ротовій рідині - результати не відрізняються від групи «норма».

Кисла фосфатаза - фермент катаболічний і бере участь у процесах демінералізації твердих тканин шляхом відщеплення фосфатних груп від основного мінералу зубів і кісток гідроксиапатиту. Під час розвитку карієсу

активність цього ферменту в пульпі різко зростає від $58,2 \pm 4,2$ до $96,0 \pm 8,7$ мк-кат/кг (табл. 4.4), наслідком чого є руйнування дентину і поява каріозних порожнин.

Таблиця 4.4

Вплив зубного еліксиру «Біодент-3» на активність кислої фосфатази у ротовій рідині, пульпі щурів за умов розвитку карієсу, $M \pm m$

Показники Групи	Пульпа, мк-кат/кг	Ротова рідина, мк-кат/л
Інтактна	$58,2 \pm 4,2$	$4,2 \pm 0,32$
КР	$96,0 \pm 8,7$ $p < 0,002$	$9,1 \pm 0,72$ $p < 0,001$
КР + обробка водою	$78,4 \pm 6,20$ $p < 0,01$	$8,0 \pm 0,62$ $p < 0,001$
КР + «Біодент-3»	$68,2 \pm 5,8$ $p > 0,25$	$5,0 \pm 0,4$ $p > 0,8$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «Інтактна».

Обробка порожнини рота щурів водою на тлі карієсу не призводить до істотних змін активності КФ, рівень якої залишається достовірно високим по відношенню до відповідних параметрів групи «норма»: у пульпі та ротовій рідині.

Активність цього ферменту знижується, наближаючись до нормальних значень у всіх досліджуваних об'єктах тільки під час зрошення ротової порожнини щурів еліксиром «Біодент-3».

Як показано в таблиці 4.5, множинний карієс зубів у щурів призводить до достовірного підвищення рівня білка в ротовій рідині та пульпі різців. Підвищення концентрації білка в ротовій рідині на тлі карієсу можна пояснити посиленою десквамацією епітелію та еміграцією лейкоцитів у ротову порожнину. В пульпі рівень білка збільшується у наслідок посилення синтетичних процесів, які можна розглядати як захисну реакцію на дію карієсогенних чинників.

Таблиця 4.5

Зміна вмісту білка в ротовій рідині та пульпі у білих щурів під впливом зубного еліксиру «Біодент-3», $M \pm m$

Показники Групи	Пульпа, г/кг	Ротова рідина, г/л
Інтактна	$28,6 \pm 2,40$	$5,82 \pm 0,49$
КР	$46,2 \pm 3,85$ $p < 0,001$	$9,34 \pm 0,84$ $p < 0,002$
КР + обробка водою	$40,34 \pm 3,92$ $p < 0,05$	$7,92 \pm 0,54$ $p < 0,02$
КР + «Біодент-3»	$35,72 \pm 2,60$ $p > 0,1$	$6,95 \pm 0,54$ $p > 0,1$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «Інтактна».

Ополіскування ротової порожнини щурів водою на тлі карієсу істотно не змінює рівень білка у всіх досліджуваних об'єктах. Отримані дані при цьому достовірно вищі щодо відповідних показників групи «норма»: у ротовій рідині та в пульпі.

Застосування зубного гігієнічного засобу «Біодент-3» знижує вміст білка в ротовій рідині з $9,34 \pm 0,84$ г/л до $6,95 \pm 0,54$ г/л. При цьому рівень білка падає і в пульпі різців з $46,21 \pm 3,85$ до $35,72 \pm 2,60$.

Проведені експериментальні дослідження дають змогу зробити висновок, що новий гігієнічний засіб зубний еліксир «Біодент-3» має виражений карієспрофілактичний ефект. Регулярне застосування цього препарату на тлі карієсогенних чинників ефективно знижує гіперферментемію в ротовій рідині. При цьому спостерігається стимуляція ослабленої мінералізуючої функції пульпи за рахунок підвищення в ній активності ЛФ і зниження активності КФ.

Нами проведені дослідження карієспрофілактичної дії зубного полоскання «Ольга», що представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Вплив зубного полоскання «Ольга» на розвиток карієсу у білих щурів,
M $\pm$ m**

Групи	Показники	
	Кількість каріозних уражень, у середньому на 1 щура	Глибина ураження зубів карієсом, бали
Інтактна	$5,7 \pm 0,40$	$14,4 \pm 1,20$
КР	$12,7 \pm 1,00$	$30,1 \pm 1,50$
КР + вода	$10,2 \pm 0,92$ $p > 0,05$	$26,3 \pm 1,40$ $p > 0,05$
КР + «Ольга»	$7,4 \pm 0,50$ $p < 0,001$	$16,5 \pm 0,90$ $p < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «КР».

Утримання щурів на карієсогенному раціоні призводить до збільшення кількості (з $5,7 \pm 0,4$ до $12,7 \pm 1,0$) і глибини (з $14,4 \pm 1,2$ до $30,1 \pm 1,5$ балів) каріозного ураження. Щоденне зрошення порожнини рота щурів водою дещо знижує ці показники. Використання зубного полоскання «Ольга» протягом 30 діб зменшує зазначені параметри більш значно: кількість каріозних уражень у цій групі становила $7,4 \pm 0,5$, а глибина ураження зубів карієсом - $16,5 \pm 0,9$ бала. Отримані результати демонструють високу карієспрофілактичну ефективність пропонованого гігієнічного засобу.

Як показали проведені біохімічні дослідження, утримання тварин на карієсогенному раціоні протягом 30 діб призводить до істотної зміни активності всіх досліджуваних ферментів у ротовій рідині та пульпі різців. Так, активність нейтральних протеаз за експериментального карієсу зубів збільшується в ротовій рідині в 2,4 рази (табл. 4.7). За множинного карієсу зубів відбувається посилена десквамация епітелію слизової та еміграція лейкоцитів у ротову порожнину. А оскільки і епітелій слизової, і лейкоцити є джерелом нейтральних протеаз ротової рідини, розвиток карієсу призводить до збільшення активності цих ферментів у ротовій рідині.

Таблиця 4.7

Зміна активності нейтральних протеаз у ротовій рідині білих щурів під впливом полоскання «Ольга» на тлі карієсу ($M \pm m$, $n=12$)

Групи	Показники	Ротова рідина, нкат/л
Інтактна		$2,4 \pm 0,1$
КР		$5,8 \pm 0,4$
КР + вода		$5,0 \pm 0,3$ $p > 0,05$
КР + «Ольга»		$4,0 \pm 0,3$ $p < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «КР».

Як показано в таблиці 4.7, зрошення порожнини рота щурів водою не чинить істотного впливу на активність протеаз у ротовій рідині, а щоденне застосування полоскання «Ольга» протягом 30 діб на тлі карієсу знижує цей показник у ротовій рідині з $5,8 \pm 0,4$ нкат/л до $4,0 \pm 0,3$ нкат/л відповідно. Отримані результати дослідження свідчать про зниження запальних процесів у ротовій порожнині при карієсі під впливом щоденних зрошень зубним полосканням «Ольга».

Під час дослідження карієспрофілактичних ефектів нових засобів гігієни порожнини рота важливе місце відводять вивченню активності фосфатаз у ротовій рідині та пульпі.

Наші дослідження підтвердили той факт, що під час розвитку карієсу активність ЛФ у пульпі знижується (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Зміна активності лужної фосфатази в ротовій рідині, пульпі різців і тканинах пародонту щурів за умов карієсу під впливом зубного полоскання «Ольга» ($M \pm m$, $n=12$)

Показники Групи	Пульпа, мк-кат/кг	Ротова рідина, нкат/л
Інтактна	$46,82 \pm 3,46$	$2,62 \pm 0,20$
КР	$27,31 \pm 1,42$ $p < 0,001$	$4,90 \pm 0,41$ $p < 0,002$
КР + вода	$30,02 \pm 2,43$ $p < 0,001$	$5,14 \pm 0,50$ $p < 0,002$
КР + «Ольга»	$42,0 \pm 3,6$ $p > 0,1$	$2,80 \pm 0,10$ $p > 0,6$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «КР».

Обробка порожнини рота щурів водою не призвела до істотних змін цього показника в усіх досліджуваних об'єктах. Після зрошень порожнини рота щурів зубним полосканням «Ольга» відбувається деяка стабілізація

активності ЛФ: підвищення в пульпі різців з одночасним зниженням у ротовій рідині (результати не відрізняються від групи «норма»).

Під час розвитку карієсу активність КФ у пульпі різко зростає від $0,42 \pm 0,03$ до $0,91 \pm 0,07$ мк-кат/кг (табл. 4.9), наслідком чого є руйнування дентину і поява каріозних порожнин.

Таблиця 4.9

Вплив гігієнічного зубного полоскання «Ольга» на активність кислій фосфатази у ротовій рідині, пульпі різців на тлі карієсогенного раціону,

$M \pm m$

Показники Групи	Пульпа, мк-кат/кг	Ротова рідина, нкат/л
Інтактна	$0,42 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,04$
КР	$0,91 \pm 0,07$ $p < 0,001$	$0,96 \pm 0,09$ $p < 0,002$
КР + вода	$0,80 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$0,78 \pm 0,06$ $p < 0,01$
КР + «Ольга»	$0,39 \pm 0,03$ $p > 0,2$	$0,61 \pm 0,06$ $p > 0,4$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «КР».

Обробка порожнини рота щурів водою на тлі карієсу не призводить до істотних змін активності КФ, рівень якої залишається достовірно високим по відношенню до відповідних параметрів групи «норма»: у пульпі та ротовій рідині.

Активність цього ферменту знижується, наближаючись до нормальних значень, у всіх досліджуваних об'єктах тільки під час зрошення ротової порожнини щурів полосканням «Ольга» (табл. 4.9).

Проведені дослідження дають змогу зробити висновок, що гігієнічний засіб – зубне полоскання «Ольга» має виражений карієспрофілактичний ефект. Регулярне застосування препарату на тлі карієсогенних чинників

ефективно знижує гіперферментемію і вміст білка в ротовій рідині. При цьому спостерігається стимуляція ослабленої мінералізуючої функції пульпи за рахунок підвищення в ній активності ЛФ і зниження активності КФ.

Цетавлон, декаметоксин і невеликі кількості спирту надають гігієнічному засобу антимікробних і протизапальних властивостей. Але більш значущим компонентом у складі полоскання є адаптоген біотрит.

4.2 Експериментальне застосування зубних еліксирів, що містять сосвий екстракт

Нами також проведені дослідження карієспрофілактичної дії зубного еліксиру «Ексодент-1», що представлені в таблиці 4.10.

Як видно з результатів, наведених у таблиці 4.10, утримання одномісячних щурів на карієсогенному раціоні підвищує в них кількість каріозних уражень із $3,8 \pm 0,25$ до $6,95 \pm 0,52$ (у середньому на 1 щура). При цьому збільшується і глибина каріозних порожнин з $6,8 \pm 0,72$ до $9,50 \pm 0,72$ балів. Профілактичне застосування «Ексодент-1» протягом 30 діб знизило до нормальних значень і кількість, і глибину каріозних уражень зубів щурів.

Таблиця 4.10

Вплив «Ексодент-1» на розвиток експериментального карієсу у щурів,

$M \pm m$

Показники Групи	Кількість каріозних уражень, у середньому на 1 щура	Глибина каріозних порожнин на 1 щура, бали
Інтактна	$3,8 \pm 0,25$	$6,8 \pm 0,72$
КР	$6,95 \pm 0,52$ $p < 0,02$	$9,50 \pm 0,72$ $p < 0,01$
КР + «Ексодент-1», $n=10$	$4,97 \pm 0,32$ $p > 0,6; p_1 < 0,01$	$7,83 \pm 0,60$ $p > 0,5; p_1 < 0,05$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи «Інтактна»;

p_1 – показник вірогідності відмінностей від групи «КР».

Відомо, що в нормально функціонуючій пульпі зубів активність ЛФ досить висока, що сприяє процесам мінералізації твердих тканин зуба. За наявності карієсу зубів активність ЛФ пульпи знижується з $14,5 \pm 1,2$ до $9,1 \pm 1,0$ нкат/г (рис. 4.1). Недостатня активність цієї фосфатази в пульпі призводить до того, що відщеплення фосфатних груп від органічних фосфатів не може здійснюватися повною мірою, і останні не можуть переноситися в тверді тканини зубів. Профілактичне зрошення ротової порожнини еліксиром «Ексоидент-1» сприяло достовірному піднесенню активності ЛФ у пульпі, хоча нормальних значень цей показник не досяг.

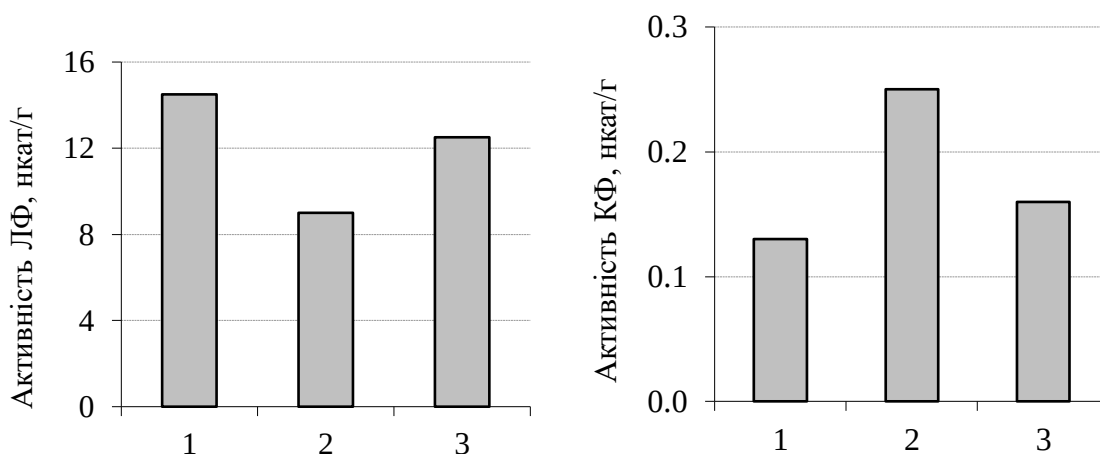


Рис. 4.1. Активність лужної та кислої фосфатаз пульпи різців щурів за використання еліксиру «Ексоидент-1»:

1 - дієта віварію; 2 - карієсогенний раціон (КР); 3 - КР + «Ексоидент-1».

На тлі зниження активності ЛФ за карієсу активність КФ пульпи збільшується майже в 2 рази, що свідчить про посилення патологічного процесу, оскільки КФ є маркерним ферментом катаболізму твердих тканин. «Ексоидент-1» знижує рівень активності КФ у пульпі, що призводить до зниження інтенсивності демінералізації зубів.

Проведене експериментальне дослідження показало карієспрофілактичну ефективність зубного еліксиру «Ексоидент-1».

4.3 Експериментальне обґрунтування застосування лізоцим-вмісних зубних еліксирів на тлі експериментальної патології

Нами також проведені дослідження карієспрофілактичної дії лізоцим-вмісних еліксирів, що представлені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Вплив лізоцим-вмісних препаратів на розвиток карієсу й атрофію пародонту щурів на тлі моделювання перекисного пародонтиту, $M \pm m$

№ п/п	Показники Групи	Кількість каріозних порожнин на 1 щура	Глибина каріозних уражень, бали	Ступінь атрофії альвеолярного відростку, %
1	2	3	4	5
1	Інтактна	$2,80 \pm 0,22$	$2,72 \pm 0,20$	$20,3 \pm 0,19$
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	$3,51 \pm 0,24$ $p > 0,1$	$3,35 \pm 0,31$ $p > 0,1$	$24,6 \pm 0,18$ $p < 0,02$
3	МПП + «Лісобакт»	$2,34 \pm 0,20$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,2$	$2,37 \pm 0,20$ $p > 0,4$ $p_1 > 0,1$	$23,1 \pm 0,16$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,2$
4	МПП + «Санодент»	$2,30 \pm 0,19$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,1$	$2,25 \pm 0,18$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,1$	$21,8 \pm 0,12$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
5	МПП + «Лізодент»	$2,24 \pm 0,20$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$	$2,30 \pm 0,16$ $p > 0,4$ $p_1 > 0,05$	$22,5 \pm 0,16$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
6	МПП + «Лізомукоїд»	$2,01 \pm 0,18$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,03$	$2,11 \pm 0,20$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	$20,6 \pm 0,15$ $p > 0,5$ $p_1 < 0,01$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи №1;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей від групи №2.

В групі, де моделювався перекисний пародонтит (МПП) на протязі 30 діб, було виявлено, що кількість каріозних порожнин на щура становила 3,51, що на 25,4 % вище, ніж в інтактній групі, де цей показник був 2,80. Також у МПП групі глибина каріозних уражень досягла 3,35 балів, перевищуючи

показник інтактної групи (2,72 бали) на 23,2 %. Ступінь атрофії альвеолярного відростку у МПП групі склав 24,6 %, що на 21,2 % більше, ніж у інтактній групі (20,3 %).

У групі «МПП + Лісобакт» кількість каріозних порожнин знизилася до 2,34, що на 33,3 % менше порівняно з МПП групою. Глибина каріозних уражень у цій групі також зменшилася до 2,37 балів, на 29,3 % менше, ніж у МПП групі. Ступінь атрофії альвеолярного відростку в групі «МПП + Лісобакт» склав 23,1%, що на 6,1 % нижче, ніж у МПП групі.

В групі, що отримувала «Санодент», кількість каріозних порожнин знизилася до 2,30, на 35,9 % менше від показників МПП групи. Глибина каріозних уражень зменшилася до 2,25 балів, що на 32,8 % менше, ніж у МПП. Атрофія альвеолярного відростку в цій групі становила 21,8 %, на 11,4 % менше, ніж у МПП.

«Лізодент» у своїй групі демонстрував ще більше зниження кількості каріозних порожнин до 2,24 (на 36,2 % менше від МПП) та глибини уражень до 2,30 балів (на 31,3 % менше). Ступінь атрофії альвеолярного відростку зменшився до 22,5 %, що на 8,5 % нижче, ніж у МПП.

Найбільш вражаючі результати показала група «МПП + Лізомукоїд». Кількість каріозних порожнин в цій групі знизилася до 2,01, на 42,7 % менше від показників МПП. Глибина каріозних уражень зменшилася до 2,11 балів, що на 36,9 % менше, а ступінь атрофії альвеолярного відростку склав 20,6 %, на 16,3 % менше від показників МПП групи. Ці результати вказують на високу ефективність «Лізомукоїда» у зниженні впливу карієсогенних та пародонтитних факторів у модельованих умовах.

4.4 Експериментально-клінічне обґрунтування впливу зубного еліксиру «Екстравін-Дента» на порожнини рота

Проведені експериментальні дослідження протикаріозної ефективності зубного еліксиру «Екстравін-Дента» представлено у таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

Протикаріозна ефективність зубного еліксиру «Екстравін-Дента», $M \pm m$

№ п/п	Показники Групи	Кількість каріозних уражень
1	Інтактна	$2,3 \pm 0,2$
2	КР + вода	$7,8 \pm 0,5$ $p < 0,001$
3	КР + «Екстравін-Дента»	$3,5 \pm 0,2$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$
4	КР + «Біодент-3»	$5,5 \pm 0,4$ $p > 0,01$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи №1;

p_1 – показник вірогідності відмінностей від групи №2.

У експериментальних дослідженнях оцінювали карієспрофілактичну ефективність зубного еліксиру «Екстравін-Дента», брали участь щури, розділені на кілька груп. Дослідження дозволило оцінити вплив цього еліксиру порівняно з іншими обробками та контрольною групою.

Інтактна група, яка отримувала звичайний раціон без будь-якого карієсогенного впливу, показала, що середня кількість каріозних уражень на одного щура становила $2,3 \pm 0,2$. Це послужило основою для порівняння з іншими експериментальними групами.

У 2 групі тварин, яким моделювали карієс обробляли ротову порожнину водою, значно погіршилися показники: кількість каріозних уражень зросла до $7,8 \pm 0,5$. Це свідчить про високу карієсогенну активність в умовах експерименту.

Проведені експериментальні дослідження показали, що на тлі моделювання карієсу зубів застосування зубного еліксиру «Екстравін-Дента» у вигляді зрошень ротової порожнини щурів протягом 30 діб, середня кількість каріозних уражень знижувалася до $3,5 \pm 0,2$. Це демонструє зниження карієсогенного впливу завдяки використанню еліксиру.

Для порівняння, ще одна група, яка отримувала карієсогенний раціон та обробку іншим зубним еліксиром «Біодент-3», показала середню кількість каріозних уражень на рівні $5,5 \pm 0,4$. Це вказує на певну ефективність «Біодент-3», хоча вона й була меншою, ніж у групи з «Екстравін-Дента».

Результати проведених досліджень свідчать про те, що зубний еліксир «Екстравін-Дента» має значний потенціал як засіб для профілактики карієсу та захисту пародонту, зменшуючи карієсогенний вплив значно ефективніше, ніж стандартна обробка водою чи використання альтернативного еліксиру «Біодент-3» [44].

Висновки до розділу 4:

– Проведені експериментальні дослідження зубних еліксирів які містять біологічно активні речовини сприяли зменшенню нейтральних протеаз та кислої фосфатази в ротовій рідині та пульпі зубів, що вказує на позитивний вплив на процеси ремінералізації твердих тканин зубів, про що свідчить зниження кількості каріозних зубів та їх глибини у порівнянні з моделлю експериментального карієсу.

– Проведені нами експериментальні дослідження показали, що застосування зубних еліксирів також сприяє зниженню активності нейтральних протеаз та кислої фосфатази, підвищення активності лужної фосфатази у ротовій рідині та пульпі зубів, що може вказувати на процеси ремінералізації тканин зуба. Отже, результати експериментів підтверджують ефективність використання різноманітних зубних еліксирів як засобів для профілактики та лікування карієсу, вказуючи на їх потенціал у покращенні стану здоров'я порожнини рота.

Матеріали розділу опубліковані в працях [21], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЕСУ ЗУБІВ НА ТЛІ ГІПОКСІЇ

Проведені нами епідеміологічні дослідження в м. Калуш, м. Долина та м. Ужгород свідчать про високу захворюваність основними стоматологічними захворюваннями по відношенню з іншими регіонами України, в котрих проводилися наші дослідження. Однією з причин високої стоматологічної захворюваності може бути низький рівень фтору в питній воді та високий рівень стронцію та нітратів. Постійне застосування в питній воді нітратів може призводити до водно-нітратної медгемоглобінемії наслідком якої виникає гіпоксія тканин організму, що призводить до високої захворюваності основними стоматологічними захворюваннями в порожнині рота. Воду з високим рівнем нітратів використовували не тільки діти але і їх батьки протягом тривалого часу.

5.1 Вплив різних патогенних факторів на стоматологічний статус та стан тканин ротової порожнини щурів

У зв'язку з вище зазначеним, нами були проведені експериментальні дослідження по впливу карієсогенного раціону гіпоксії, гіпертеріозу, гіпофторозу на стан тканин порожнини рота, сироватки крові щурів (табл. 5.1.) [43, 34, 35].

Отримані нами результати дослідження свідчать, що карієсогенний раціон за 1 місяць дослідів викликав у щурів достовірне посилення ступеня атрофії кісткової тканини пародонту на 34,4 % (від 100 % в інтактній групі). Цей показник збільшився на 17,8 % – після перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії, на 24,5 % – в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів та фтору. Максимальне посилення ступеня атрофії альвеолярного відростку (63,2 %)

zareєстровано у щурів, у яких було змодельовано комплексний вплив патогенних факторів (табл. 5.1).

Утримання щурів на карієсогенному раціоні протягом 30 днів сприяло також достовірному збільшенню на 32,0 % числа каріозних порожнин (в середньому на 1 щура) (табл. 5.1). При цьому глибина уражень зубів карієсом (у балах) збільшувалася недостовірно (на 13 %). Моделювання умов внутрішньоутробної гіпоксії у 3-ої групі, гіпотиреозу і гіпофторозу у 4-ої групі викликало приблизно однакове збільшення кількості каріозних порожнин у тварин – на 44,0 % і 36,0 %, відповідно. Моделювання впливу комбінації патогенного впливу сприяло найзначнішому збільшенню кількості каріозних порожнин у зубах щурів 5-ої групи – на 56,0 %.

Найвища ступінь глибини уражень зубів карієсом також встановлена в зубах щурів 5-ої групи, у якої моделювали поєднану патологію. Відсоток збільшення у цій групі склав 43,8 %. Тоді як в умовах внутрішньоутробної гіпоксії він збільшився на 18,8 %, а при гіпотиреозі та гіпофторозі - на 25,0 % (табл. 5.1).

Отримані результати дослідження зубощелепної системи щурів свідчать про негативний вплив на розвиток карієсу зубів і стан кісткової тканини щелеп високосахарозного карієсогенного раціону, внутрішньоутробної гіпоксії, дефіциту тиреоїдних гормонів і аліментарної недостачі фтору. Комплексний вплив цих патогенних факторів надав найбільш суттєві зміни стану зубощелепної системи щурів.

Таблиця 5.1

**Стан зубощелепної системи щурів в умовах моделювання
експериментальних патологій, $M \pm m$**

№	Групи тварин	Показники резорбції кісткової тканини пародонту (в %)	Кількість каріозних порожнин на 1 щура	Глибина уражень зубів карієсом (у балах)
1	Інтактна, n=10	16,3±0,9	2,5±0,2	3,2±0,3
2	Карієсогенний раціон (КР), n=10	21,9±0,5 p<0,001	3,3±0,2 p<0,001	3,6±0,2 p>0,1
3	Гіпоксія, n=10	19,2±1,0 p<0,001	3,6±0,2 p<0,001	3,8±0,2 p<0,001
4	Гіпотиреоз+гіпофтороз, n=10	20,3±0,6 p<0,001	3,4±0,3 p<0,001	4,0±0,3 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів, n=10	26,6±1,6 p<0,001	3,9±0,3 p<0,001	4,6±0,3 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

Мінералізаційну здатність пульпи відображає активність кислої та лужної фосфатаз. Результати цих досліджень у пульпі зубів щурів представлено у таблиці 5.2. Так, карієсогенний раціон протягом 30 днів збільшував активність кислої фосфатази в пульпі зубів щурів у 1,64 рази, що свідчило про активацію одонтокластів у даному об'єкті дослідження (табл. 5.2). Перенесення внутрішньоутробної гіпоксії збільшило активність кислої фосфатази пульпи щурів у 1,34 рази, гіпотиреоз у сукупності з гіпофторозом – у 1,79 разів, а комбінований вплив патогенних факторів – у 2,17 разів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Активність фосфатаз у пульпі зубів щурів, $M \pm m$

№	Групи тварин	Активність	
		кислої фосфатази (нкат/г)	лужної фосфатази (мккат/г)
1	Інтактна, n=10	68,8±4,6	2,10±0,17
2	Карієсогенний раціон (КР), n=10	113±10,2 p<0,001	1,45±0,11 p<0,001
3	Гіпоксія, n=10	92,0±7,3 p<0,001	1,28±0,10 p<0,001
4	Гіпотиреоз+гіпофтороз, n=10	123,0±4,8 p<0,001	1,13±0,11 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів, n=10	149,0±14,2 p<0,001	0,86±0,05 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

На тлі активації кислої фосфатази (КФ) пульпи вплив різних патогенних факторів призвів до зниження активності лужної фосфатази (ЛФ), що є маркерним ферментом одонтобластів. Так, активність лужної фосфатази пульпи щурів 2-ої групи, яка отримувала карієсогенний раціон, зменшилась порівняно з інтактною групою у 1,4 рази. Внутрішньоутробна гіпоксія у тварин 3-ої групи викликала зниження лужної фосфатази пульпи у 1,6 рази, дефіцит тиреоїдних гормонів і фтору – у 1,9 разів, а сукупна патогена дія – у 2,4 рази (табл. 5.2).

Взагалі результати приведені в таблиці 5.2 говорять про переважання деструктивних процесів над мінералізуючими у пульпі зубів щурів під впливом досліджуваних патогенних члників та зниження загального мінералізуючого потенціалу пульпи тварин в умовах моделювання патології. Максимальне зрушення процесів у бік деструкції відзначено в пульпі зубів тварин 5-ої групи, яких піддавали комбінованого впливу патогенних факторів.

Нами також проведено дослідження стану міжклітинного матриксу (МКМ) сполучної тканини (СТ) пародонту представлено у таблиці 5.3. У слизовій оболонці порожнини рота рівень глікозаміногліканів (ГАГ), які становлять основу МКМ, в умовах карієсогенного раціону знижувався на 29,1 %; в умовах перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії – на 24, 6 %, після моделювання гіпотиреозу і гіпофторозу – на 35,8 %. Більш значне зниження рівня ГАГ у слизовій оболонці порожнини рота щурів відмечено після моделювання комбінації патогенних станів – на 45,5 % (табл. 5.3).

При цьому, у слизовій оболонці порожнини рота щурів вміст оксипроліну (загального, зв'язаного та вільного) суттєво не змінювався при дії карієсогенного раціону у 2-ої групи та в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів і гіпофторозу у тварин 4-ої групи. Перенесення внутрішньоутробної гіпоксії сприяло тенденції до зниження загального оксипроліну у слизовій оболонці порожнини рота тварин 3-ої групи на 11,5 % за рахунок вільної форми – на 12,3 %. Комбінація патогенних факторів призвела до зниження загального оксипроліну на 20,3 %, зв'язаного – на 37,5 % та вільного – на 17,5 %. Отримані результати свідчать про порушення структури МКМ слизової оболонки порожнини рота щурів в умовах означених патологічних станів. Більш значні зміни загальних компонентів МКМ зареєстровано у слизовій оболонці порожнини рота тварин, яким моделювали внутрішньоутробну гіпоксію, потім карієс і одночасно гіпотиреоз і гіпофтороз.

Карієсогенний раціон сприяв також зниженню рівня загального оксипроліну у кістковій тканині пародонту на 25,4 % за рахунок вільного, вміст якого зменшився на 36,3 % на тлі незміненої кількості зв'язаного. Вміст ГАГ в щелепах щурів, які отримували карієсогенний раціон, також зменшився на 25,1 % (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники стану міжклітинного матриксу пародонту щурів, $M \pm m$

№	Групи тварин	Вміст			
		оксипроліну (мкмоль/г)			ГАГ (мг/г)
		загальний	зв'язаний	вільний	
Слизова оболонка порожнини рота					
1	Інтактна, n=10	355,1±13,5	47,2±1,2	308,2±6,2	13,4±1,1
2	Карієсогенний раціон (КР), n=10	343,0±18,3 p>0,1	45,8±3,4 p>0,1	297,3±4,8 p<0,1	9,5±0,5 p<0,001
3	Гіпоксія, n=10	314,1±10,2 p<0,001	44,5±4,80 p>0,1	270,1±18,3 p<0,001	10,1±0,9 p<0,001
4	Гіпотиреоз+гіпофтороз, n=10	344,2±4,01 p>0,1	37,7±2,6 p<0,001	306,2±13,4 p>0,1	8,6±0,7 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів, n=10	283,2±9,60 p<0,001	29,5±1,7 p<0,001	254,3±19,6 p<0,001	7,3±0,6 p<0,001
Кістка альвеолярного відростка					
1	Інтактна, n=10	686±21	220,1±19,1	466,3±27,2	36,7±3,2
2	Карієсогенний раціон (КР), n=10	512±18 p<0,001	215,2±14,8 p>0,1	297,2±21,4 p<0,001	27,5±2,6 p<0,001
3	Гіпоксія, n=10	399±34 p<0,001	203,2±15,0 p>0,1	196,1±13,4 p<0,001	25,0±1,8 p<0,001
4	Гіпотиреоз+гіпофтороз, n=10	366±18 p<0,001	188,3±7,20 p<0,001	178,2±11,3 p<0,001	26,7±2,0 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів, n=10	307±8 p<0,001	111,1±19,8 p<0,001	196,3±16,8 p<0,001	21,3±1,9 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

Більш значне зменшення загального та вільного оксипроліну зареєстровано в кістковій тканині щелеп щурів 3-ої і 4-ої груп, яких піддавали впливу внутрішньоутробної гіпоксії або моделювали гіпотиреоз+гіпофтороз: загальний оксипролін знизився на 41,8 % і 46,6 %, відповідно. Ці зміни також визначалися за рахунок вільної форми оксипроліну.

Найбільш істотне зниження рівня загального оксипроліну було встановлено в кістковій тканині щелеп 5 групи тварин, яким моделювали комплексну патологію – на 55,2 %. Важливо підкреслити, що цей показник при сукупності патогенних факторів знизився як за рахунок зв'язаної (на 49,5 %), так і вільної (на 57,9 %) форми оксипроліну (табл. 5.3).

Вміст ГАГ в кістковій тканині щелеп тварин знижався після моделювання усіх патологічних станів, але максимальне зменшення цього компоненту МКМ зареєстровано у щурів 5-ої групи, яких піддавали внутрішньоутробної гіпоксії, отримували на карієсогенному раціоні з дефіцитом фтору на фоні тиреоїдної недостатності. Рівень ГАГ у щелепах щурів після комбінованої дії патогенних факторів було зменшено на 42,0 % (табл. 5.3).

Таким чином, дослідження компонентів МКМ СТ пародонту встановили їхнє зменшення після дії патогенних факторів як у слизовій оболонці порожнини рота, так і у кістковій тканині щелеп. Більш суттєві зміни загальних компонентів МКМ зареєстровано у тварин після внутрішньоутробної гіпоксії, моделювання карієсу, гіпотиреозу і гіпофторозу.

У таблиці 5.4 наведені результати визначення вмісту сіалових кислот та лактату у сироватці крові досліджуваних щурів. Збільшення 30,0 % рівня сіалових кислот у сироватці крові щурів, яких тримали на карієсогенному раціоні (КР) говорить про посилення запальних явищ у тканинах та про розпад глікопротеїнів міжклітинного матриксу. Сіалові кислоти – похідні

нейрамінової кислоти, що утворюються під впливом нейрамінідази за її розпаду.

Після перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії рівень сіалових кислот у сироватці щурів підвищився на 24,1 %, після моделювання гіпотиреозу і гіпофторозу – на 16,7 %. А комбінація патогенних факторів збільшила цей показник на 49,8 % (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Вміст лактату та сіалових кислот у сироватці крові щурів, $M \pm m$

№	Групи тварин	Вміст	
		Лактат (ммоль/л)	Сіалові кислоти (ммоль/л)
1	Інтактна	$0,75 \pm 0,07$	$2,03 \pm 0,12$
2	Карієсогенний раціон	$1,22 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$2,64 \pm 0,17$ $p < 0,001$
3	Гіпоксія	$1,15 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$2,52 \pm 0,10$ $p < 0,001$
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	$0,98 \pm 0,07$ $p < 0,001$	$2,37 \pm 0,19$ $p < 0,05$
5	Комбінація патогенних факторів	$1,30 \pm 0,08$ $p < 0,001$	$3,04 \pm 0,25$ $p < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

На тлі зростання рівня сіалових кислот в сироватці крові тварин зареєстровано також збільшення вмісту лактату. Так, цей показник підвищився на 62,7 %, 53,3 %, 30,7 %, відповідно у сироватці крові тварин 2-ої, 3-ої і 4-ої груп. Вміст лактату в сироватці крові щурів, яким моделювали комбіновану патологію, збільшувався максимально – на 73,3 % (табл. 5.4). Збільшення кількості лактату свідчить про те, що рівень надходження лактату перевищував рівень його катаболізму і вказую на порушення енергетичного обміну в організмі тварин, особливо після дії кількох патогенних впливів.

Навпаки, вміст лактату у слизовій оболонці порожнини рота щурів, знижувалося після отримання на карієсогенному раціоні у 1,4 рази; після

перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії – у 1,6 рази, при гіпотиреозі гіпофторзі – у 1,4 рази, а після поєднання шкідливих факторів – у 2,1 рази (табл. 5.5). Встановлене зниження вмісту лактату у слизовій оболонці порожнини рота щурів може свідчити про збільшення активності лактатдегідрогенази.

Таблиця 5.5

Вміст лактату та пірувату у слизовій оболонці порожнини рота щурів, $M \pm m$

№	Групи тварин	Вміст		
		Лактат (ммоль/г)	Піруват (ммоль/г)	Лактат/Піруват
1	Інтактна	1,53±0,12	0,47±0,03	3,25
2	Карієсогенний раціон	1,11±0,07 p<0,001	0,79±0,06 p<0,001	1,41
3	Гіпоксія	0,98±0,13 p<0,001	0,92±0,08 p<0,001	1,07
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	1,06±0,08 p<0,001	0,84±0,07 p<0,001	1,26
5	Комбінація патогенних факторів	0,74±0,05 p<0,001	1,09±0,08 p<0,001	0,68

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

Рівень пірувату у слизовій оболонці ротової порожнини щурів достовірно збільшувався при карієсогенному раціоні у 1,7 рази, а після внутрішньоутробної гіпоксії – у 1,9 рази. Гіпотиреоз і гіпофтороз сприяв збільшенню пірувату у 1,8 рази, а комбінація патогенних факторів – у 2,3 рази. Отримані результати можуть свідчити про зниження активності піруват-дегідрогеназного комплексу, найбільш суттєво у 5-ої групі тварин, яким моделювали комбіновану патологію (табл. 5.5).

Лактат/піруватний індекс у слизовій оболонці ротової порожнини досліджуваних щурів знижувався від 2,3 разів після моделювання карієсу зубів до 4,8 разів після впливу комплексу патогенних факторів (табл. 5.5).

У таблиці 5.6 наведені результати дослідження маркерів запалення у слизовій оболонці порожнини рота досліджуваних тварин. Так, карієсогенний раціон призвів до збільшення активності кислої фосфатази на 30,4 %, внутрішньоутробна гіпоксія – на 63,6 %, а гіпотиреоз і гіпофтороз – на 51,0 %. Поєднання карієсогенного раціону, гіпоксії на тлі недостатності тиреоїдних гормонів і аліментарного дефіциту фтору у щурів 5-ої групи призвело до збільшення активності кислої фосфатази на 78,4 %. Отримані результати говорять про руйнування мембран, як наслідок запалення у слизової оболонки порожнини рота щурів, яким моделювали патогенні стани (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Активність кислої фосфатази та еластази у слизовій оболонці
порожнини рота щурів, $M \pm m$**

№	Групи тварин	Активність	
		Кислої фосфатази, мк-кат/кг	Еластази, мк-кат/кг
1	Інтактна	53,3 $\pm$ 2,9	65,1 $\pm$ 5,8
2	Карієсогенний раціон	69,5 $\pm$ 3,6 p<0,001	77,1 $\pm$ 6,1 p<0,05
3	Гіпоксія	87,2 $\pm$ 3,3 p<0,001	84,1 $\pm$ 5,7 p<0,001
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	80,5 $\pm$ 3,5 p<0,001	89,3 $\pm$ 8,0 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів	95,1 $\pm$ 3,8 p<0,001	95,2 $\pm$ 7,4 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

Посилення запальних явищ у даному об'єкті дослідження підтверджують визначення другого маркеру запалення – активності еластази. Як бачимо у таблиці 5.6, активність еластази не зменілася суттєво у слизовій оболонці порожнини рота щурів 2-ої групи, яким моделювали карієс зубів. При цьому перенесення внутрішньоутробної гіпоксії щурами призвело до збільшення активності еластази у їхній порожнині рота на 29,2 %. Тиреодна недостатність в сукупності з дефіцитом фтору сприяла підвищенню цього маркеру запалення на 37,2 %. Максимальне збільшення активності еластази (на 46,2 %) зареєстровано у слизовій оболонці порожнини рота щурів 5-ої групи, яку піддавали впливу внутрішньоутробної гіпоксії, містили на карієсогенному раціоні у поєднанні з дефіцитом фтору та на тлі тиреоїдної недостатності. Наведені у таблиці 5.6 дані свідчать про наявність запальних процесів у порожнині рота спостерігаємих тварин, максимально виражених після моделювання комбінації патогенних факторів.

На наступному етапі проводили дослідження деяких показників, що характеризують стан антиоксидантно-прооксидантної системи (активність каталази і глутатіонпероксидази, вміст малонового діальдегіду) у сироватці крові, печенці, у слизовій оболонці порожнини рота та кістковій тканині альвеолярного відростку щелеп спостерігаємих тварин. Результати цих визначень представлені у таблиці 5.7.

В умовах відтворення карієсогенного раціону у сироватці крові щурів посилювалися процеси ПОЛ, про що уклали щодо збільшення концентрації МДА на 30 %. Перенесення внутрішньоутробної гіпоксії щурами 3-ої призвело до збільшення цього показнику на 43,9 %. Незначне збільшення рівня МДА відзначено у сироватці крові щурів після моделювання гіпотиреозу у поєднанні з алиментарним дефіцитом фтору у тварин 4-ої групи – на 14,3 %. У сироватці крові щурів 5-ої групи, яким моделювали комплексну патологію, вміст МДА збільшувався максимально – на 63,7 % (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Вміст малонового діальдегіду та активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові та кістковій тканині пародонту щурів, $M \pm m$

№	Групи тварин	Вміст МДА, ммоль/л; ммоль/кг	Активність	
			Каталази, мкат/л; мкат/кг	ГПО, мкмоль/с·мл; мкмоль/с·г
1	2	3	4	5
Сироватка крові				
1	Інтактна	0,45±0,04	2,05±0,20	3,06±0,18
2	Карієсогенний раціон	0,58±0,05 p<0,001	1,60±0,12 p<0,1	2,65±0,09 p<0,001
3	Гіпоксія	0,64±0,03 p<0,001	1,30±0,16 p<0,001	1,92±0,11 p<0,001
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	0,51±0,04 p<0,1	1,45±0,09 p<0,001	2,38±0,17 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів	0,73±0,05 p<0,001	0,90±0,07 p<0,001	1,62±0,13 p<0,001
Печінка				
1	Інтактна	37,3±2,5	8,02±0,54	69,7±4,63
2	Карієсогенний раціон	41,5±3,7 p>0,1	6,15±0,47 p<0,001	52,8±3,75 p<0,001
3	Гіпоксія	62,1±4,2 p<0,001	5,62±0,41 p<0,001	45,9±4,10 p<0,001
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	48,1±3,5 p<0,001	6,58±0,52 p<0,001	49,2±4,18 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів	69,2±4,8 p<0,001	4,83±0,29 p<0,001	35,1±2,9 p<0,001
Слизова оболонка порожнини рота				
1	Інтактна	62,9±4,6	11,0±1,0	119±2,9
2	Карієсогенний раціон	81,3±5,1 p<0,001	9,2±0,5 p<0,01	105±3,6 p<0,001
3	Гіпоксія	94,2±5,3 p<0,001	8,6±0,4 p<0,001	102±7,8 p<0,001
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	85,1±6,9 p<0,001	9,4±0,8 p<0,01	99,5±9,5 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів	106,2±6,8 p<0,001	7,2±0,5 p<0,001	83,1±6,6 p<0,001

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5
Кістка альвеолярного відростка				
1	Інтактна	8,6±0,5	3,38±0,30	114,1±5,3
2	Карієсогенний раціон	10,5±0,9 p<0,001	2,75±0,19 p>0,1	89,5±6,8 p<0,001
3	Гіпоксія	13,1±1,1 p<0,001	1,91±0,16 p<0,001	76,7±8,7 p<0,001
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	11,6±0,9 p<0,001	2,83±0,26 p>0,1	83,8±7,5 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів	15,3±1,2 p<0,001	1,83±0,16 p<0,001	65,4±3,2 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

Встановлену інтенсифікацію ПОЛ у сироватці крові тварин з різними патологічними станами можна пояснити зниженням антиоксидантного захисту, про що свідчать дослідження активності каталази та глутатіонпероксидази (табл. 5.7). Менш виражене зниження активності каталази зареєстровано в сироватці крові тварин 2-ої (карієс) та 4-ої груп (гіпотиреоз+гіпофтороз) – на 21,9 % і 32,6 %, відповідно. Внутрішньоутробна гіпоксія у щурів 3-ої групи знизилася активність каталази на 36,6 %, поєднання патологічних факторів у тварин 5-ої групи – на 56,1 % (табл. 5.7).

Активність другого антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази у сироватці крові спостерігається тварин також зменшувалася – у 1,2 рази при карієсі; у 1,6 рази при гіпоксії; у 1,3 рази при гіпотиреозі+гіпофторозі і найбільшою мірою при комбінації патогенних факторів – у 1,9 рази (табл. 5.7).

У печінці експериментальних тварин встановлені такі самі зміни в антиоксидантно-прооксидантному стані. Так, вміст МДА збільшувався на 11,3 % (карієс), на 66,5 % (внутрішньоутробна гіпоксія), на 28,9 % (гіпотиреоз+гіпофтороз) і 85,5 % (поєднання патологічних чинників). Активність антиоксидантних ферментів у печінці при цьому була зниженою. Активність каталази зменшилася на 23,3 % після карієсу зубів, на 30,2 %

після перенесення внутрішньоутробної гіпоксії, на 18,0 % після гіпотиреозу+гіпофторозу і на 40,1 % після дії комбінації патогенних факторів (табл. 5.7). Активність глутатіонпероксидази у печінці також була зниженою після дії несприятливих умов : на 24,2 % (карієс), на 34,1 % (гіпоксія), на 29,4 % (гіпотиреоз+гіпофтороз) і більш значно – на 49,6 % (комплексна патологія, табл. 5.7).

Дослідження слизової оболонки порожнини рота також виявили порушення антиоксидантно-прооксидантної системи. Рівень МДА був збільшен на 29,3 % у тварин, що отримували карієсогенний раціон, на 49,8 % – у тварин, яким моделювали гіпоксію, на 35,3 % – у тварин, яким моделювали гіпотиреоз та гіпофтороз і на 68,5 % – у тварин при комбінованій патології. На фоні цього знижувалась активність каталази у слизовій оболонці порожнини рота на 16,4 % (карієс), на 21,8 % (гіпоксія), на 14,5 % (гіпотиреоз+гіпофтороз) і на 34,5 % (комбінована патологія). У меншому ступені моделювання патологічних станів призвело до зпадиння активності глутатіонпероксидази у слизовій оболонці порожнини рота тварин 2-ої групи на 11,8 %, у 3-ої групи – на 14,3 %, у 4-ої групи – на 16,4 % і у 5-ої групи – на 30,2 % (табл. 5.7).

У кістці альвеолярного відростка посилення перекисних процесів також було вираженим: у групі тварин, що отримували карієсогенний раціон вміст МДА збільшувався на 23,2 %; у групі при моделюванні гіпоксії – на 52,7 %, у групі гіпотиреоз+гіпофтороз – на 34,9 %. Найбільша інтенсифікація ПОЛ зареєстрована в кістковій тканині щурів 5-ї групи, в якій моделювали комбінацію патологій – збільшення рівня МДА на 78,3 %. При цьому активність кісткової каталази знижувалася на 18,6 % (карієс), на 43,5 % (гіпоксія), на 16,2 % (гіпотиреоз+гіпофтороз) і на 45,9 % (поєднана патологія). Активність глутатіон-пероксидази знижувалася відповідно у 1,3 рази (2-га група), у 1,5 рази (3-я група), у 1,4 рази (4-та група) і у 1,7 рази (комбінація патогенних факторів), що говорить про недостатнє функціонування системи антиоксидантного захисту (табл. 5.7).

Підсумовуючи результати дослідження антиоксидантно-прооксидантного статусу в печінці, слизовій оболонці порожнини рота, кісткової тканини альвеолярного відростка та в сироватці крові тварин, у яких викликали різні патологічні стани, можна зробити висновок про розвиток оксидативного стресу після всіх видів моделювання патологічних впливів. Оксидативний стрес проявлявся зниженням антиоксидантного захисту з одночасною інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів у досліджених тканинах щурів. Потрібно також відзначити, що за вираженістю ступеня оксидативного стресу ці процеси мали найменший прояв у всіх досліджених тканинах після карієсу зубів і поєднання гіпотиреозу з гіпофторозом. Більш виражені зрушення в антиоксидантно-прооксидантній системі зареєстровані в тканинах щурів після перенесення ними внутрішньоутробної гіпоксії, а максимальні - після моделювання гіпоксії в поєднанні з карієсом зубів, тиреоїдною недостатністю та аліментарним дефіцитом фтору.

Наступний етап досліджень було присвячено визначенню маркерів ремоделювання кісткової тканини щелеп щурів, яким моделювали різні патологічні стани. В умовах дії карієсогенного раціону, перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії, гіпотиреозу, гіпофторозу та їх поєднання були виявлені суттєві зміни стану мінерального обміну в кістковій тканині пародонту щурів (табл. 5.8).

Так, карієсогенний раціон у кістковій тканині щелеп знижував активність лужної фосфатази (маркера остеобластів) на 21,7 %, вміст кальцію – на 23,9 % і вміст фосфору – на 27,2 % порівняно з даними інтактної групи (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Стан мінерального обміну у кістковій тканині альвеолярного
відростка щурів, $M \pm m$**

№	Групи тварин	Активність лужної фосфатази, мккат/кг	Вміст	
			Кальцію, ммоль/г	Фосфору, ммоль/г
1	Інтактна	117,0±8,2	3,43±0,31	5,29±0,13
2	Карієсогенний раціон	91,6±6,0 p<0,001	2,61±0,21 p<0,05	3,85±0,26 p<0,001
3	Гіпоксія	74,1±5,7 p<0,001	3,03±0,29 p<0,1	4,29±0,24 p<0,001
4	Гіпотиреоз + гіпофтороз	80,4±4,9 p<0,001	2,93±0,15 p<0,01	4,65±0,37 p<0,001
5	Комбінація патогенних факторів	69,0±3,6 p<0,001	2,48±0,17 p<0,001	3,49±0,27 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

Внутрішньоутробна гіпоксія сприяла також зменшенню показників ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростку тварин 3-ої групи: активності лужної фосфатази на 36,7 %, вмісту кальцію – на 11,7 % і вмісту фосфору – на 18,9 %. Моделювання дефіциту тиреоїдних гормонів на тлі аліментарної недостатності фтору призвело до зниження активності лужної фосфатази на 31,3 %, концентрацію кальцію на 14,6 % і концентрацію фосфору на 12,1 % у кістковій тканині альвеолярного відростка щелеп тварин 4-ої групи.

При поєднаному впливі карієсогенного раціону, гіпоксії, гіпотиреозу та гіпофторозу в щелепах щурів 5-ої групи активність лужної фосфатази знижувалася більш значно: на 41,0 %; концентрація кальцію в кістці пародонту зменшилися на 27,7 % та фосфору – на 34,0 % (табл. 5.8).

Взагалі результати таблиці 5.8 вказують на зниження функціональної активності остеобластів та інтенсивності ремоделювання кісткової тканини в умовах дії патологічних факторів. Найбільш значні порушення встановлені у кістковій тканині щелеп щурів, яких піддавали комплексному впливу патологічних факторів.

У таблиці 5.9 представлені данні визначення рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові інтактних щурів, а також після моделювання гіпотиреозу у сукупності з гіпофторозом у щурів 4-ої групи та після дії комплексу патогенних факторів у 5-ої групі. Проведені дослідження показали, що в результаті застосування тиреостатика мерказоліла на тлі дефіциту фтору був змодельований експериментальний гіпотиреоз, про що судили з достовірного зменшення вмісту в сироватці крові щурів гормонів щитовидної залози – вільного тироксину (T_4) на 36,4 % та трийодтироніна (T_3) – на 42,2 %. У сироватці крові щурів з комбінованою патологією було виявлено зниження рівня вільного тироксину (T_4) на 50,0 %. Рівень трийодтироніну (T_3) знижувався порівняно з інтактною групою на 31,1 % (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Рівень вмісту трийодтироніну і вільного тироксину у сироватці крові щурів при різних експериментальних патологіях, $M \pm m$

№	Групи тварин	Вміст	
		Трийодтиронін T_3 (нг/мл)	Вільний тироксин cT_4 (нг/мл)
1	Інтактна	$1,18 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,09$
2	Гіпотиреоз + гіпофтороз	$0,75 \pm 0,08$ $p < 0,001$	$0,52 \pm 0,07$ $p < 0,001$
3	Комбінація патогенних факторів	$0,59 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$0,62 \pm 0,070$ $p < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою.

Отримані результати свідчать про те, що комбінація патогенних факторів суттєво не погіршує вироблення тиреоїдних гормонів, та провідною ланкою зменшення синтезу гормонів щитовидної залози є введення мерказолілу на тлі аліментарного дефіциту фтору.

Проведені дослідження зубощелепної системи щурів встановили інтенсифікацію розвитку карієсу зубів і резорбції альвеолярного відростку кісткової тканини щелеп під впливом високосахарозного карієсогенного раціону, внутрішньоутробної гіпоксії, дефіциту тиреоїдних гормонів і аліментарної недостачі фтору. Комплексний вплив цих патогенних факторів надав найбільш суттєві зміни стану зубощелепної системи щурів.

Усі патогенні чинники та їх поєднання викликала значні зміни у показниках сироватки крові, зубо-щелепної системи та тканин пародонту щурів, які свідчать про розвиток у них запальних явищ, порушень метаболізму міжклітинного матриксу (спостерігалася часткова деградація його гелевої основи, що встановили по зниженню вмісту глікозаміногліканів), зрушення рівнів метаболічних маркерів, резорбції кісткової тканини пародонту. Посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині пародонту відбувалося на фоні порушень мінерального обміну.

Карієсогенний раціон, моделювання гіпоксії, гіпотиреозу і гипофторозу викликали в тканинах пародонту зниження вмісту оксипроліну та глікозаміногліканів. В організмі щурів посилювалися запальні процеси – у сироватці крові збільшувався вміст сіалових кислот, у слизовій оболонці порожнини рота – активність кислої фосфатази та еластази, порушення мінералізуючої функції пульпи зубів зі зрушенням у бік де мінералізації за рахунок активації одонтокластів.

В організмі щурів, печінці, слизовій оболонці порожнини рота та у кістковій тканині пародонту підвищувалась інтенсивність ПОЛ (рівень МДА) на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонредуктази.

В організмі та тканинах пародонту щурів спостерігалися метаболічні порушення, пов'язані, очевидно, з нестачею кисню та порушеннями енергетичного обміну. Відомо, що при анаеробному метаболізмі в умовах нестачі кисню піруват перетворюється на лактат за допомогою ферменту лактатдегідрогенази. Накопичення лактату в цих умовах призводить до розвитку лактат-ацидозу зі зниженням рН крові, що, у свою чергу, викликає різкі порушення в клітинному метаболізмі.

Поєднання внутрішньоутробної тканинної гіпоксії, карієсогенного раціону, йодної та фтористої недостатності у щурів значно збільшувало кількість каріозних порожнин та агресивність усіх встановлених патологічних процесів, ніж лише при дії одного патогенного фактору.

На нашу думку, активація процесів демінералізації зубів, резорбції кісткової тканини щелеп, перекисного окислення ліпідів, запалення у тканинах тварин, а також порушення метаболічних маркерів, пов'язані з погіршенням енергетичного обміну та нестачею кисню.

5.2 Антигіпоксанта та антиоксидантна терапія при метаболічних порушеннях у тканинах ротової порожнини щурів в умовах дії патогенних факторів

Отримані нами результати дослідження свідчать про вплив різних етіологічних факторів на розвиток патології тканин порожнини рота свідчать про необхідність розробки та застосування лікувально-профілактичних заходів.

У таблиці 5.10 представлено результати впливу профілактичних комплексів на стан зубощелепної системи щурів в умовах відтворення гіпоксії та карієсогенного раціону.

Проведені експериментальні дослідження показали значне збільшення кількості каріозних уражень у середньому на 1 щура – на 96,3 % у 2-ої групі, якої моделювали сукупність патологічних факторів. Достовірно підвищилася

(на 79,4 %) також глибина уражень зубів щурів карієсом під дією несприятливих чинників. Показники резорбції кісткової тканини пародонту у щурів 2-ої групи також достовірно змінювалися – ступень атрофії альвеолярного відростку зросли на 58,7 % (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Вплив профілактичних комплексів на стан зубощелепної системи щурів в умовах відтворення гіпоксії та карієсогенного раціону, $M \pm m$

Групи тварин	Показники резорбції кісткової тканини пародонту, %	Кількість каріозних порожнин на 1 щура	Глибина уражень зубів карієсом, бали
Інтактна, n=8	18,4±1,2	2,7±0,2	3,4±0,4
Модель патології (МП), n=6	29,2±1,8 p<0,001	5,3±0,4 p<0,001	6,1±0,3 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	24,6±1,3 p<0,001 p ₁ <0,001	3,9±0,3 p<0,001 p ₁ <0,001	4,9±0,2 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+гліцин, n=6	25,2±1,3 p<0,001 p ₁ <0,001	4,1±0,3 p<0,001 p ₁ <0,001	5,2±0,3 p<0,001 p ₁ <0,01
МП+фтор і йод-селен, n=8	23,9± 1,0 p<0,001 p ₁ <0,001	3,7±0,2 p<0,001 p ₁ <0,001	4,5±0,2 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	19,2±0,7 p>0,1 p ₁ <0,001	3,1±0,2 p<0,1 p ₁ <0,001	3,9±0,2 p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою; p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Застосування бурштинової кислоти сприяло покращенню усіх показників стану зубощелепної системи щурів з сукупною патологією. Кількість каріозних порожнин у щурів зменшилася на 26,4 %, їх глибина – на 19,7 %, а ступень атрофії альвеолярного відростку – на 15,8 %.

Введення до раціону щурів дієтичної добавки «Гліцин» призвело до достовірного зниження кількості та глибини каріозних порожнин на 22,6 % та 14,8 %, % відповідно. Під дією гліцину показники резорбції кісткової тканини пародонту щурів зменшилися на 13,7 % (табл. 5.10).

Також під впливом препаратів «Фтор-актив» та «Йод-селен», які вводилися щурам в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та дефіциту тиреоїдних гормонів було виявлено, що кількість каріозних порожнин на 1 щура достовірно зменшилась на 30,2 %, а глибина уражень – знизилась на 26,2 %. Показники резорбції кісткової тканини пародонту щурів в даній групі достовірно зменшились на 18,2 % (табл. 5.10).

Найбільш суттєві покращення стану зубощелепної системи щурів з патологією встановлені після профілактичного введення усього вітамінно-мінерального комплексу. Показники резорбції кісткової тканини пародонту щурів під дією цього комплексу препаратів («МП+комплекс») достовірно знижувались в порівнянні з групою «Модель патології» (МП) на 34,2 %. Кількість каріозних порожнин (на 1 щура), а також глибина уражень зубів карієсом (у балах) знижувалась на 41,5 % та 36,1 %, відповідно (табл. 5.10).

Результати, які представлено таблиці 5.10 свідчать про карієспрофілактичну та пародонтопротекторну ефективність бурштинової кислоти, гліцину, препарату фтора і йод-селену в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та дефіциту тиреоїдних гормонів. А повністю запобігти патологічним процесам у зубощелепній системі вдалося тільки за допомогою застосування одночасно всіх препаратів.

Проведені дослідження підтвердили отримані нами раніше дані про зниження активності лужної фосфатази та одночасне збільшення активності кислої фосфатази у пульпі зубів щурів, яким моделювали сукупність патогенних чинників (табл. 5.11). Під впливом бурштинової кислоти у пульпі зубів щурів достовірно знижувалась активність КФ – на 44,0 %; активність ЛФ збільшувалася на 68,8 %, що говорить про активацію одонтобластів при застосуванні бурштинової кислоти в умовах відтворення гіпоксії, карієсу зубів, гіпофторозу та гіпотиреозу (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

**Вплив профілактичних комплексів на активність фосфатаз у
пульпі зубів щурів, $M \pm m$**

Групи тварин	Активність	
	КФ, мк-кат/г	ЛФ, мкат/кг
Інтактна, n=8	72,5±5,3	2,40±0,12
Модель патології (МП), n=6	183,0±11,8 p<0,001	1,09±0,08 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	102,5±8,2 p<0,001 p ₁ <0,001	1,84±0,13 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+гліцин, n=6	90,8±4,9 p<0,001 p ₁ <0,001	1,73±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод-селен, n=8	85,3±5,7 p<0,01 p ₁ <0,001	1,99±0,14 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	64,9±4,6 p<0,1 p ₁ <0,001	2,05±0,16 p<0,01 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

При введенні щурам дієтичної добавки «Гліцин» спостерігалось значне зменшення, у 2 рази, показників активності КФ. Це свідчить про зниження активності одонтокластів, оскільки цей фермент є для них маркером. У той же час активність ЛФ в даній групі збільшилась на 58,7 % в порівнянні з групою «Модель патології» (табл. 5.11).

Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» знижували активність КФ на 53,4 % в пульпі зубів щурів, що свідчить про зниження метаболізму одонтокластів в даному об'єкті дослідження. Активність ЛФ під впливом цих препаратів збільшилась на 82,6 %, що говорить про одночасну активацію одонтобластів в пульпі зубів під дією препаратів (табл. 5.11).

Показники активності КФ (маркер одонтокластів) в пульпі зубів щурів під дією «Комплексу» знижувались на 64,5 % в порівнянні з групою «Модель патології» (МП), а активність ЛФ була на 88,0 % вище, що також свідчить про значну активацію одонтобластів під дією комплексу препаратів (табл. 5.11). Активність фосфатаз пульпи зубів щурів, які отримували в умовах патології комплекс препаратів практично відповідала значенням у щурів інтактної групи. Результати дослідження активності фосфатаз пульпи зубів пояснюють карієспрофілактичну ефективність досліджуваних препаратів, найкращій з яких є комплекс.

Вплив профілактичних засобів на показники міжклітинного матриксу пародонту щурів з сукупною патологією представлено в таблиці 5.12. Як видно із представлених даних, вміст загального, зв'язаного, вільного оксипроліну, глікоамінгліканів у тканинах пародонту при дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та дефіциту тиреоїдних гормонів були вірогідно зменшені.

Таблиця 5.12

**Вплив профілактичних комплексів на показники стану
міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту та слизової
оболонки порожнини рота щурів, $M \pm m$**

Групи тварин	Вміст			
	Оксипроліну, мкмоль/г			ГАГ, мг/г
	Загальний	Зв'язаний	Вільний	
Кістка альвеолярного відростка				
Інтактна, n=8	713±25,4	231±17,4	482±27,5	32,3±0,50
Модель паталогії (МП), n=6	344±10,7 p<0,001	178±9,2 p<0,001	136±11,3 p<0,001	19,0±0,32 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	502±10,8 p<0,001 p ₁ <0,001	192±7,0 p<0,001 p ₁ <0,1	310±16,8 p<0,001 p ₁ <0,001	23,0±0,30 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+гліцин, n=6	565±13,7 p<0,001 p ₁ <0,001	204±8,4 p<0,01 p ₁ <0,01	361±17,4 p<0,001 p ₁ <0,001	22,3±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод- селен, n=8	620±32,2 p<0,001 p ₁ <0,001	212±3,9 p<0,1 p ₁ <0,001	408±21,9 p<0,001 p ₁ <0,001	25,9±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	678±16,2 p<0,01 p ₁ <0,001	249±12,3 p>0,1 p ₁ <0,001	425±23,7 p<0,01 p ₁ <0,001	29,2±0,85 p<0,01 p ₁ <0,001
Слизова оболонка порожнини рота				
Інтактна	347±15,4	101±8,6	269±20,1	16,3±0,5
Інтактна, n=8	264±13,7 p<0,001	88±5,2 p<0,001	176±11,3 p<0,001	9,7±0,8 p<0,001
Модель паталогії (МП), n=6	304±21,3 p<0,001 p ₁ <0,01	91±7,5 p<0,1 p ₁ >0,1	213±9,6 p<0,001 p ₁ <0,001	11,5±0,9 p<0,001 p ₁ <0,01
МП+бурштинова кислота, n=7	289±8,04 p<0,001 p ₁ <0,01	90±4,3 p<0,05 p ₁ >0,1	208±6,1 p<0,001 p ₁ <0,001	10,2±0,6 p<0,001 p ₁ >0,1
МП+гліцин, n=6	315±12,8 p<0,01 p ₁ <0,001	93±6,1 p<0,1 p ₁ >0,1	222±14,5 p<0,01 p ₁ <0,001	12,3±0,9 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод- селен, n=8	354±6,8 p>0,1 p ₁ <0,001	94±7,2 p<0,1 p ₁ >0,1	260±15,9 p>0,1 p ₁ <0,001	14,7±0,8 p<0,05 p ₁ <0,001

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
р₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні групою «Модель паталогії».

Під дією бурштинової кислоти вміст глікозаміногліканів (ГАГ) – гелевої основи міжклітинного матриксу у слизовій оболонці порожнини рота щурів збільшувався на 18,6 %. В кістці альвеолярного відростка вміст ГАГ збільшувався на 21,1 % (табл. 5.12).

Після введення щурам препарату «Гліцин», вміст ГАГ, представленого полісахаридами основної речовини матрикса сполучної тканини, збільшився на 5,2 % в слизовій оболонці порожнини рота щурів та на 17,4 % в кістці альвеолярного відростку. При цьому вміст загального оксипроліну в слизовій оболонці порожнини рота збільшився на 9,5 %; зв'язаного – на 2,3 %; вільного – на 18,2 %. В кістковій тканині парадонту цей показник під впливом гліцину збільшився у більший мірі: на 64,2 %; зв'язаного – на 14,6 %; вільного – на 165,4 % в порівнянні з групою «Модель патології» (табл. 5.12).

Затосування препаратів Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» підвищило вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота на 26,8 %, а в той же час в зразках кісткової тканини ці значення збільшилися на 36,3 % в порівнянні з показником у групі щурів з патологією (МП). Вміст загального оксипроліну в кістковій тканині парадонту під впливом цих препаратів збільшився на 80,2 %; зв'язаного – на 19,1 %; вільного – на 200 %. Ці ж показники у слизовій оболонці порожнини рота також збільшилися: загального – на 19,3 %; зв'язаного – на 5,7 % та вільного – на 26,1 % (табл. 5.12).

Застосування комплексу препаратів (у групі МП+комплекс) позитивно вплинуло на стан колагену та вміст глікозаміногліканів в слизовій оболонці порожнини рота та в кістковій тканині парадонту. Так, вміст ГАГ підвищився на 51,5 % та на 53,7 % відповідно, а вміст загального оксипроліну збільшився на 34,0 % та 97,0 % і ці показники найбільш відповідали значенням інтактної групи (табл. 5.12). Наведені у таблиці 5.12 результати можуть пояснити пародонтопротекторну ефективність усіх

досліджуваних препаратів з більш вираженою дією усіх препаратів, які вводили щурам одночасно, тобто комплексу.

У табл. 5.13 приведені дані визначення у сироватці крові щурів вмісту лактату та сіалових кислот, значення яких суттєво підвищуються у щурів 2-ої групи, якої моделювали внутрішньоутробну гіпоксію, карієс зубів, гіпофтороз та дефіцит тиреоїдних гормонів. Рівень сіалових кислот у сироватці крові дослідних тварин в групі з застосуванням бурштинової кислоти знижувався на 18,9 % щодо групи з патологією, але не досягав рівня інтактної, що говорить про зменшення запальних явищ у даному об'єкті досліджень. Вміст лактату в сироватці крові також достовірно знижувався на 34,0 %, не досягаючи показників інтактної групи (табл. 5.13).

Введення до раціону щурів дієтичної добавки «Гліцин» теж призвело до зниження вмісту сіалових кислот в сироватці крові щурів на 14,5 % та рівню лактату на 23,7 %, проявляючи протизапальну дію препарату (табл. 5.13).

В умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, дефіциту фтору та йоду застосування препаратів Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» знизив рівень сіалових кислот в сироватці крові тварин на 12,0 %. Вміст лактату в сироватці крові під дією цих препаратів знижувався на 17,9 % (табл. 5.13).

Під впливом комплексу в сироватці крові знижувався рівень сіалових кислот на 31,1 %, що свідчить про протизапальні властивості даного комплексу препаратів. Вміст лактату сироватки крові під дією комплексу знижувалось на 30,0 % відповідно групі тварин з патологією (МП), і досягало майже рівня інтактної групи (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Вплив профілактичних комплексів на вміст лактату та сіалових кислот у сироватці крові щурів, $M \pm m$

Групи тварин	Вміст	
	Лактат, ммоль/л	Сіалові кислоти, ммоль/л
Інтактна, n=8	0,87±0,06	2,19±0,12
Модель паталогії (МП), n=6	1,56±0,09 p<0,001	3,25±0,10 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	1,03±0,05 p<0,01 p ₁ <0,001	2,64±0,15 p<0,01 p ₁ <0,001
МП+гліцин, n=6	1,19±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	2,78±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод-селен, n=8	1,28±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	2,86±0,17 p<0,001 p ₁ <0,01
МП+комплекс, n=7	1,09±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001	2,24±0,13 p>0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні групою «Модель паталогії».

В таблиці 5.14 представлено результати дослідження впливу профілактичних комплексів на вміст лактату та пірувату у слизовій оболонці порожнини рота дослідних щурів. Як встановлено нами раніше, моделювання внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, гіпофторозу та гіпотиреозу призводить до зменшення вмісту лактату на тлі збільшення вмісту пірувату у слизовій оболонці порожнини рота щурів, що свідчить про активацію лактатдегідрогенази, яка признана маркером деструкції тканин, та підтверджує розвиток патологічних процесів у порожнині рота щурів з сукупною патологією.

Таблиця 5.14

**Вплив профілактичних комплексів на вміст лактату та пірувату у
слизовій оболонці порожнини рота щурів, $M \pm m$**

Групи тварин	Вміст		
	Лактат, ммоль/г	Піруват, ммоль/г	Лактат/піруват
1	2	3	4
Інтактна, n=8	1,75±0,12	0,52±0,03	3,5
Модель паталогії (МП), n=6	0,82±0,06 p<0,001	0,91±0,07 p<0,001	0,9
МП+бурштинова кислота, n=7	1,41±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	0,64±0,05 p<0,01 p ₁ <0,001	2,3
МП+гліцин, n=6	1,12±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001	0,70±0,06 p<0,001 p ₁ <0,001	1,6
МП+фтор і йод-селен, n=8	1,29±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	0,81±0,05 p<0,001 p ₁ <0,1	1,6
МП+комплекс, n=7	1,58±0,13 p<0,1 p ₁ <0,001	0,60±0,04 p<0,01 p ₁ <0,001	2,6

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель паталогії».

Під впливом бурштинової кислоти рівень лактату в слизовій оболонці ротової порожнини збільшувався на 72,0 %; вміст пірувату знижувався на 29,7 %, наближаючись до даних інтактних груп. Співвідношення лактат/піруват збільшувалося в 2,5 рази, але не досягав рівня інтактної групи (табл. 5.14).

В слизовій оболонці порожнини рота гліцин викликав суттєве зниження вмісту пірувату (на 23,1 %) та збільшення рівня лактату (на 36,6 %) в порівнянні з даними в групі МП. Співвідношення лактат/піруват під

впливом гліцину збільшувалось в 1,8 рази, не досягаючи, однак, рівня інтактної групи (табл. 5.14).

Введення до раціону щурів комплексу дієтичних добавок Фтор для дітей «Natural fluoride» і «Йод-селен» призвело до незначного зниження вмісту пірувату (на 11,0 %) та підвищення рівня лактату на 57,3 % у слизовій оболонці порожнини рота дослідних тварин. Співвідношення лактат/піруват під впливом цих препаратів, як і в попередній групі, збільшувалось в 1,8 рази (табл. 5.14).

Як видно з даних таблиці 5.14, застосування профілактичного комплексу в групі «МП+комплекс», призвело до більш значного зниження рівня пірувату на 34,1 % та одночасному суттєвому збільшенню вмісту лактату на 92,7 % у слизовій оболонці порожнини рота дослідних щурів.

Співвідношення лактат/ піруват під впливом комплексу збільшилось в 2,9 рази, найбільш наближаючись до рівня інтактної групи (табл. 5.14).

Результати аналізу впливу профілактичних комплексів на вміст малонового дільдегіду та активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові, печінці, слизовій оболонці порожнини рота і кістковій тканині пародонту дослідних тварин представлені в таблиці 5.15.

Проведений аналіз підтвердив отримані нами раніше дані, щодо підвищення вмісту МДА, а значить і інтенсивності ПОЛ, у сироватці крові на 50,0 %, печінці на 53,7 %, слизовій оболонці порожнини рота на 42,5 % та кістковій тканині пародонту щурів на 63,2 %, які перенесли внутрішньоутробну гіпоксію, карієс зубів, гіпофтороз та недостатність тиреоїдних гормонів. Збільшення вмісту МДА в тканинах щурів з патологією можна пояснити погіршенням стану антиоксидантного захисту, тобто активності деяких антиоксидантних ферментів. Так, тривала дія сукупності патогенних чинників сприяла зменшенню активності каталази на 39,2 % у сироватці крові тварин, на 26,9 % у печінці, на 39,8 % (у слизовій оболонці порожнини рота та на 46,4 % у кістковій тканині щелеп. Моделювання патології також знижувало активність глутатіонпероксидази (ГПО) у

тканинах щурів: в 1,9 рази у сироватці крові, в 1,6 рази у печінці, в 1,4 рази у слизовій оболонці порожнини рота та в 1,9 рази у кістковій тканині альвеолярного відростку (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Вплив профілактичних комплексів на вміст малонового діальдегіду та активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові, печінці, слизовій оболонці порожнини рота кістковій тканині пародонту щурів,

$M \pm m$

Групи тварин	Вміст МДА, ммоль/л; ммоль/кг	Активність	
		Каталази, мкат/л; мкат/кг	ГПО, мкмоль/с·мл; мкмоль/с·г
1	2	3	4
Сироватка крові			
Інтактна, n=8	0,56±0,04	2,14±0,19	3,15±0,19
Модель паталогії (МП), n=6	0,84±0,05 p<0,001	1,30±0,10 p<0,001	1,68±0,10 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	0,69±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001	1,69±0,13 p<0,001 p ₁ <0,001	2,35±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+гліцин, n=6	0,75±0,06 p<0,001 p ₁ <0,1	1,62±0,09 p<0,001 p ₁ <0,001	2,21±0,14 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод-селен, n=8	0,71±0,05 p<0,001 p ₁ <0,01	1,58±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001	2,06±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	0,62±0,04 p<0,1 p ₁ <0,001	2,07±0,15 p>0,1 p ₁ <0,001	2,84±0,17 p<0,1 p ₁ <0,001

Продовження таблиці 5.15

1	2	3	4
Печінка			
Інтактна, n=8	48,2±2,5	6,7±0,5	63,5±2,7
Модель паталогії (МП), n=6	74,1±5,4 p<0,001	4,9±0,3 p<0,001	39,2±3,1 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	60,9±4,7 p<0,001 p ₁ <0,001	5,7±0,4 p<0,01 p ₁ <0,01	48,1±2,6 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+гліцин, n=6	57,4±3,8 p<0,001 p ₁ <0,001	5,1±0,3 p<0,001 p ₁ >0,1	43,7±3,5 p<0,001 p ₁ <0,1
МП+фтор і йод-селен, n=8	63,9±4,6 p<0,001 p ₁ <0,01	6,0±0,3 p<0,1 p ₁ <0,001	52,6±4,2 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	52,3±4,1 p>0,1 p ₁ <0,001	7,0±0,5 p>0,1 p ₁ <0,001	67,6±3,4 p>0,1 p ₁ <0,001
Слизова оболонка порожнини рота			
Інтактна, n=8	10,6±0,88	13,3±0,9	139,0±10,6
Модель паталогії (МП), n=6	15,1±0,69 p<0,001	8,0±0,5 p<0,001	99,5±8,1 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	13,8±1,01 p<0,001 p ₁ <0,1	9,7±0,6 p<0,001 p ₁ <0,001	112,4±9,2 p<0,001 p ₁ <0,1
МП+гліцин, n=6	14,2±1,17 p<0,001 p ₁ >0,1	10,2±0,8 p<0,001 p ₁ <0,001	105,3±8,6 p<0,001 p ₁ >0,1
МП+фтор і йод-селен, n=8	12,9±0,89 p<0,001 p ₁ <0,001	12,4±1,1 p>0,1 p ₁ <0,001	118,0±7,4 p<0,01 p ₁ <0,01
МП+комплекс, n=7	11,7±0,96 p<0,1 p ₁ <0,001	14,6±1,0 p>0,1 p ₁ <0,001	127±9,6 p<0,05 p ₁ <0,001

Продовження таблиці 5.15

1	2	3	4
Кістка альвеолярного відростка			
Інтактна, n=8	8,7±0,6	2,8±0,2	96,2±4,0
Модель паталогії (МП), n=6	14,2±0,9 p<0,001	1,5±0,1 p<0,001	50,8±2,6 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	12,9±1,1 p<0,001 p ₁ <0,1	1,9±0,7 p<0,001 p ₁ <0,05	65,4±4,1 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+гліцин, n=6	11,6±0,7 p<0,001 p ₁ <0,01	1,8±0,1 p<0,001 p ₁ <0,05	73,9±3,9 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод-селен, n=8	9,6±0,8 p>0,1 p ₁ <0,001	2,0±0,2 p<0,001 p ₁ <0,01	78,1±4,3 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	7,9±0,6 p<0,1 p ₁ <0,001	2,6±0,2 p>0,1 p ₁ <0,001	88,5±5,2 p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель паталогії».

Бурштинова кислота в експериментальних дослідженнях знижувала рівень ПОЛ у всіх досліджуваних тканинах: сироватці крові, печінці, слизовій оболонці порожнини рота та кістковій тканині пародонту (табл. 5.15). Так, вміст МДА знижувалося у сироватці крові та печінці на 17,9 % та в слизовій оболонці порожнини рота на 8,6 % і кістковій тканині пародонту на 9,2 % (табл. 5.15).

Під дією бурштинової кислоти активність антиоксидантних ферментів значно збільшувалася порівняно з групою «Модель паталогії»: каталази – в 1,3 рази в сироватці крові та кістковій тканині пародонту та в 1,2 рази в печінці та слизовій оболонці порожнини рота, ГПО – у 1,3 рази в печінці та кістковій тканині пародонту; в 1,4 рази – в сироватці крові; в 1,1 рази – в слизовій оболонці порожнини рота (табл. 5.15).

Введення до раціону щурів, які перенесли внутрішньоутробну гіпоксію, карієс зубів, гіпофтороз та недостатність тиреоїдних гормонів, дієтичної добавки «Гліцин» також призвело до зниження показників ПОЛ в усіх досліджуваних зразках. За результатами аналізу вміст МДА знизився в печінці на 22,5 %; в кістці альвеолярного відростку – на 18,3 %; в сироватці крові – на 10,7 % та в слизовій оболонці порожнини рота – незначно на 6,0 %. Активність антиоксидантних маркерів підвищилась в усіх зразках: ГПО – у 1,5 рази в кістці альвеолярного відростку; в 1,3 рази – у сироватці крові та у 1,1 рази – в печінці та слизовій оболонці порожнини рота. Активність каталази після прийому гліцину збільшилась на 27,5 % – в слизовій оболонці порожнини рота; на 24,6 % – у сироватці крові, на 4,1 % – в печінці та на 20,0 % – у кістковій тканині пародонту (табл. 5.15).

За результатами дослідження, під дією комплексу дієтичних добавок Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» вміст МДА знижувався на 13,8 % в печінці; на 15,5 % – у сироватці крові, на 14,6 % – у слизовій оболонці порожнини рота та на 32,4 % – у кістковій тканині пародонту дослідних тварин. Показники активності каталази збільшувались у всіх досліджуваних об'єктах: в 1,2 рази – в сироватці крові та печінці; в 1,3 рази – в кістці альвеолярного відростку та в 1,6 рази – в слизовій оболонці порожнини рота. Активність ГПО збільшувалась в 1,2 рази – в сироватці крові та слизовій оболонці порожнини рота; в 1,3 рази – у печінці; в 1,5 разів – в кістці альвеолярного відростку порівняно з контрольною групою «Модель патології» (табл. 5.15).

Застосування «Комплексу» на тлі патології («МП+комплекс») призвело до суттєвого зниження показника ПОЛ у всіх об'єктах дослідження. Вміст МДА в слизовій оболонці порожнини рота знизився на 22,5 %; в сироватці крові – на 26,2 %; в печінці – на 29,4 %; в альвеолярному відростку – на 44,4 % в порівнянні з групою «Модель патології». Показники антиоксидантної системи тканин щурів збільшувались: активність каталази – в 1,4 рази у печінці; в 1,6 рази у сироватці крові; в 1,7 в кістковій тканині

пародонту та в 1,8 рази у слизовій оболонці порожнини рота; активність ГПО – в 1,3 рази в слизовій оболонці порожнини рота; в 1,7 рази – в сироватці крові, печінці та в кістці альвеолярного відростку в порівнянні з показниками у інтактній групі тварин (табл. 5.15).

Проведені дослідження антиоксидантно-прооксидантного стану тканин пародонту, печінці та організму щурів з патологією показали виражені антиоксидантні властивості комплексу препаратів, що виявляються в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та недостатності тиреоїдних гормонів.

Результати досліджень впливу запропонованих профілактичних комплексів на показники запалення у слизовій оболонці порожнини рота щурів представлені в таблиці 5.16. Моделювання патології призвело до збільшення обох показників запалення у слизовій оболонці порожнини рота тварин: активності кислої фосфатази (КФ) – на 72,3 % та активності еластази – на 30,9 %.

У слизовій оболонці порожнини рота щурів, які отримували бурштинову кислоту на фоні поєднання внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та гіпотиреозу, активність КФ знижувалася на 19,0 %, а активність еластази – тільки на 6,2 % в порівнянні з контрольною групою «Модель паталогії», що свідчило про зменшення запальних явищ у даному об'єкті дослідження (табл. 5.16).

Встановлено, що препарат «Гліцин» в умовах сукупної патології також проявляв протизапальні властивості у слизовій оболонці порожнини рота щурів: знижував на активність КФ 22,7 % та активність еластази на 15,2 % в порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 5.16).

Дослідження показали, що на фоні впровадження запропонованих препаратів Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» також, як і в попередій групі, відбувалося зниження маркерів запалення: активності КФ – на 18,2 % та еластази – на 13,4 % (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

**Вплив профілактичних комплексів на показники запалення у
слизовій оболонці порожнини рота щурів, $M \pm m$**

Групи тварин	Активність	
	КФ, мккат/кг	Еластази, мккат/кг
Інтактна, n=8	50,6±2,9	79,5±6,4
Модель паталогії (МП), n=6	87,2±3,4 p<0,001	104,1±7,3 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	70,6±4,5 p<0,001 p ₁ <0,001	97,6±3,0 p<0,001 p ₁ >0,1
МП+гліцин, n=6	67,4±2,3 p<0,001 p ₁ <0,001	88,3±5,7 p<0,1 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод-селен, n=8	71,3±5,3 p<0,001 p ₁ <0,001	90,2±6,4 p<0,1 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	58,2±4,6 p<0,05 p ₁ <0,001	73,5±5,1 p>0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель паталогії».

Проведення дослідним тваринам профілактики в групі «МП+комплекс» встановило виражену протизапальну дію всього комплексу препаратів. Так активність КФ та еластази в цих дослідних об'єктах зменшились найбільшою мірою: на 33,3 % та 29,4 % відповідно, найбільш наближаючись своїми значеннями до показників інтактної групи (табл. 5.16).

В таблиці 5.17 представлені результати дослідження впливу профілактичних препаратів на стан мінерального обміну в кістковій тканині альвеолярного відростка досліджуваних тварин. Як було встановлено раніше, у кістковій тканині щурів після моделювання внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності активність лужної

фосфатази суттєво зменшилася – на 47,7 % також як і вміст кальцію на 37,2 % та фосфору на 35,3 %, що говорить про посилення резорбційних процесів в щелепах тварин та пояснює збільшення атрофії альвеолярного відростку.

Таблиця 5.17

Вплив профілактичних комплексів на стан мінерального обміну в кістці альвеолярного відростка щурів, $M \pm m$

Групи тварин	Активність ЛФ, мк-кат/кг	Концентрація	
		Кальцію, ммоль/г	Фосфору, ммоль/г
Інтактна, n=8	124,5±9,2	3,28±0,17	6,20±0,37
Модель патології (МП), n=6	65,1±5,4 p<0,001	2,06±0,14 p<0,001	4,01±0,28 p<0,001
МП+бурштинова кислота, n=7	88,6±5,4 p<0,001 p ₁ <0,001	2,75±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001	4,65±0,24 p<0,001 p ₁ <0,01
МП+гліцин, n=6	82,5±6,3 p<0,001 p ₁ <0,001	2,81±0,16 p<0,01 p ₁ <0,001	4,96±0,25 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+фтор і йод-селен, n=8	95,6±4,7 p<0,001 p ₁ <0,001	2,90±0,18 p<0,1 p ₁ <0,001	4,70±0,19 p<0,001 p ₁ <0,001
МП+комплекс, n=7	110,4±8,1 p<0,1 p ₁ <0,001	3,10±0,15 p>0,1 p ₁ <0,001	5,62±0,41 p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Під впливом перорального введення бурштинової кислоти в кістковій тканині пародонту змінювалися показники мінерального обміну. Так, активність ЛФ збільшувалася на 36,1 %, концентрація кальцію – на 33,5 %, фосфору – на 16,0 % (табл. 5.17).

Дієтична добавка «Гліцин» також покращувала стан мінерального обміну в кістці альвеолярного відростку щурів: на 26,7 % збільшувала активність маркерного фермента остеобластів ЛФ; концентрація кальцію – на 36,4 %; фосфору на 23,7 % (табл. 5.17).

За результатами аналізу під дією препаратів Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» в кістці альвеолярного відростку щурів збільшувалась активність ЛФ на 46,9 %, концентрація кальцію збільшувався на 40,8 %, а фосфору – на 17,2 % (табл. 5.17).

Введення до раціону щурів комплексу («МП+комплекс») призвело до збільшення показників активності ЛФ на 69,6 %; концентрацію кальцію – на 50,5 %; фосфору – на 40,1 % та наближенню цих значень до таких в інтактній групі (табл. 5.17).

Таким чином, результати проведених експериментальних досліджень показали, що моделювання у щурів внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності викликало збільшення атрофії альвеолярного відростку, розвиток каріозного процесу завдяки порушення мінералізуючої функції пульпи зубів, погіршення стану міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту та слизової оболонки порожнини рота (зменшення вмісту ГАГ та оксипроліну), активацію запальних процесів у організмі тварин (збільшення вмісту сіалових кислот у сироватці крові) та у слизовій оболонці порожнини рота (підвищення вмісту пірувату, активності кислої фосфатази та еластази), активацію ПОЛ на тлі зниження активності антиоксидантної системи у печінці, слизовій оболонці порожнини рота, кістковій тканині щелеп та сироватці крові, порушення ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростку.

Буриштинова кислота на фоні внутрішньоутробної тканинної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та гіпотиреозу виявила карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію. Значно знижувалися ступень атрофії альвеолярного відростку щелеп тварин, кількість каріозних порожнин і тяжкість каріозного процесу (глибина), дещо покращувала

мінералізуючи функцію пульпи зубів (активність фосфатаз). Бурштинова кислота в обраних умовах дослідів мала позитивний вплив на метаболізм МКМ кісткової тканини пародонту та слизовій оболонці порожнини рота щурів; виявляла протизапальну дію (зниження вмісту сіалових кислот у сироватці крові, активності кислої фосфатази та еластази у слизовій оболонці порожнини рота), мала антиоксидантну дію, знижуючи вміст МДА на тлі збільшення активності каталази та глутатіонпероксидази у сироватці крові, печінці, слизовій оболонці порожнини рота та кістковій тканині щелеп тварин. Вміст лактату, пірувату, лактат-піруватний індекс у слизовій оболонці порожнини рота та стан мінерального обміну в кістковій тканині щелеп щурів під впливом бурштинової кислоти також покращувалися.

Гліцин в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, дефіциту фтору та тиреоїдних гормонів проявив також позитивну дію на всі досліджувані показники приблизно такою ж мірою, як і бурштинова кислота, тобто виявляв профілактичну дію, пов'язану з гальмуванням каріозного процесу, резорбції кісткової тканини щелеп, покращанням стан колагену у кістці альвеолярного відростку щурів та міжклітинного матриксу слизової оболонці порожнини рота, а також метаболічних маркерів, протизапальної та антиоксидантної ефективності.

Препарати Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» в комплексі в умовах відтворюваної патології виявляли схожі з бурштиною кислотою і гліцином профілактичні властивості приблизно в такому ж ступені.

Профілактичне застосування *комплексу досліджуваних препаратів* в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, аліментарного дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності проявило максимальну ефективність щодо попередження встановлених порушень у зубо-щелепній системі тварин, виявляв карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію, нормалізував мінералізуючу функцію пульпи, мінеральний обмін у кістковій тканині щелеп, стан колагену і вміст ГАГ у

слизовій оболонці порожнини рота та у кістковій тканині пародонту, процеси ПОЛ і активує ферменти антиоксидантного захисту тканин порожнини рота, сироватці крові і печенці, а також виявляє виражену протизапальну ефективність [251, 46, 58].

5.3 Корекція метаболічних змін у тканинах ротової порожнини щурів з використанням комплексу дієтичних добавок та препарату рослинних поліфенолів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, тиреоїдної недостатності і дефіциту фтору

Результати досліджень щодо впливу застосування лікувально-профілактичного комплексу препаратів на стан зубощелепної системи щурів, які перебували в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та дефіциту тиреоїдних гормонів (комплексна модель патології), представлені в таблиці 5.18.

Таблиця 5.18

Вплив композиції профілактичних препаратів на стан зубощелепної системи щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів,

$M \pm m$

№	Групи тварин	Ступень атрофії альвеолярного відростку, %	Кількість каріозних порожнин на 1 щура	Глибина уражень зубів карієсом, бали
1	Інтактна, n=7	17,2±1,8	1,9±0,4	2,1±0,4
2	Комплексна модель патології (КМП), n=8	24,6±1,5 p<0,001	3,4±0,3 p<0,001	3,7±0,2 p<0,001
3	КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	21,5±1,9 p<0,05 p ₁ <0,1	2,5±0,2 p<0,05 p ₁ <0,001	2,8±0,2 p<0,05 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Проведені дослідження підтвердили раніше отримані дані про суттєве збільшення атрофії альвеолярного відростку щелеп, кількості каріозних уражень та їх глибини у щурів, яким моделювали комплексний патологічний стан, на 43,0 %, 78,9 % і 76,2 %, відповідно (табл. 5.18).

Пероральне щоденне застосування мінерального комплексу у сукупності місцевого нанесення геля з ПФП призвело до ступеню атрофії альвеолярного відростку щурів 3-ої групи на 12,6 %, каріозних порожнин у середньому на 1 щура на 26,5 % (табл. 5.18). Достовірно зменшувалася також глибина уражень зубів карієсом (у балах) – на 24,3 % (табл. 5.18). Отримані результати свідчать про досить високу пародонтопротекторну та карієспрофілактичну ефективність комплексу препаратів, який пропонується.

У таблиці 5.19 наведено дані про мінералізуючу активність пульпи зубів щурів, а саме – активність кислої та лужної фосфатази. Як бачимо, активність кислої фосфатази у пульпі зубів щурів 2-ої групи, у якій моделювали внутрішньоутробну гіпоксію, карієс, гіпофтороз та гипотиреоз, збільшена у 2,4 рази, що говорить про активацію остеокластів в даному об'єкті дослідження в умовах дії численних патогенних факторів. Застосування профілактичного комплексу препаратів у щурів 3-ої групи значно, у 2,1 рази гальмувало активність кислої фосфатази у пульпі зубів щурів. При цьому активність даного ферменту відповідала рівню в інтактній групі (табл. 5.19).

Моделювання комплексної патології сприяло зменшенню активності лужної фосфатази у пульпі зубів тварин 2-ої групи на 48,5 %, що говорить про зниження мінералізуючої функції пульпи в патологічних умовах. Під впливом комплексу препаратів активність лужної фосфатази пульпи, яка є маркерним ферментом одонтобластів, збільшувалася у 2,4 раза порівняно з показником у 2-ої групі та перевищувала рівень активності лужної фосфатази у інтактних тварин у 1,2 рази (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

**Вплив композиції профілактичних препаратів на активність
фосфатаз у пульпі зубів щурів в умовах відтворення патологічних
факторів, $M \pm m$**

Групи тварин	Активність	
	КФ, мк-кат/г	ЛФ, мкат/кг
Інтактна, n=7	62,0±4,6	1,98±0,16
Комплексна модель патології, n=8	151,7±5,0 p<0,001	1,02±0,09 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	71,5±5,3 p<0,05 p ₁ <0,001	2,43±0,22 p<0,05 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Таким чином, комплекс препаратів «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП в умовах внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та дефіциту тиреоїдних гормонів, проявляє виражену карієспрофілактичну ефективність завдяки покращенню мінералізуючої функції пульпи зубів.

Стан основних показників мінерального обміну кісткової тканини пародонту щурів представлено в таблиці 5.20. Рівень усіх досліджуваних параметрів у кістковій тканині щелеп тварин 2-ої групи вірогідно зменшувався : активність лужної фосфатази – на 48,9 %, вміст кальцію – на 34,9 %, вміст фосфору – на 31,6 %. Зниження наведених показників кісткової тканини пояснює збільшення атрофії альвеолярного відростку у щурів, які зазнали внутрішньоутробну гіпоксію та зростали в умовах карієсогенного раціону, гіпофторозу та тиреоїдної недостатності.

Таблиця 5.20

Вплив композиції профілактичних препаратів на стан мінерального обміну в кістковій тканині пародонту щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів, $M \pm m$

Групи тварин	Активність ЛФ, мккат/кг	Концентрація	
		Кальцію, ммоль/г	Фосфору, ммоль/г
Інтактна, n=7	143,8±2,20	3,35±0,12	6,07±0,25
Комплексна модель патології, n=8	73,5±1,03 p<0,001	2,18±0,09 p<0,001	4,15±0,08 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	124,7±1,52 p<0,001 p ₁ <0,001	3,09±0,13 p<0,001 p ₁ <0,001	5,23±0,19 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Комплекс препаратів мінералів та гель з ПФП вплинули на стан мінерального обміну в кістці альвеолярного відростка в умовах дії несприятливих факторів. Так, комплекс збільшував активність лужної фосфатази у порівнянні зі значеннями 2-ої групи у 1,7 рази і не відрізнявся від рівня у інтактній групі. Концентрація кальцію і фосфору збільшувався щодо даних у групі з патологією і практично відповідав даним інтактних, що говорить про відновлення мінерального обміну в кістковій тканині пародонту під дією комплексу «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП. Можна заключити про пародонтопротекторну ефективність комплексу препаратів та пояснити отриманими результатами гальмування резорбції альвеолярної кістки щурів 3-ої групи (табл. 5.20).

Активність кислій фосфатази змінювалася у м'яких та твердих тканинах пародонту щурів як при моделюванні патології, так і під впливом профілактики комплексом препаратів з мінералами та ПФП (табл. 5.21).

Моделювання патології за допомогою численних факторів призвело до підвищення активності кислої фосфатази, прозапального ферменту, у слизовій оболонці порожнини рота у 1,8 рази, що свідчило про розвиток запалення та порушення клітинних мембран слизовій обонки порожнини рота. Профілактичне введення комплексу препаратів щурам 3-ої групи ефективно попереджувало підвищення активності кислої фосфатази, рівень якої був нижчі на 24,3 % ніж відповідний показник у групі тварин з патологією, хоча і не знизився до нормальних значень. Отримані дані говорять про антизапальні властивості комплексу препаратів «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП в умовах внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та дефіциту тиреоїдних гормонів (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

**Вплив композиції профілактичних препаратів на активність
кислої фосфатази у тканинах пародонту щурів в умовах відтворення
комплексу патологічних факторів, $M \pm m$**

Групи тварин	Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	
	Слизова оболонка порожнини рота	Кістка альвеолярного відростка
Інтактна, n=7	69,8±5,1	6,5±0,4
Комплексна модель патології, n=8	125,7±10,6 p<0,001	10,8±0,8 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	95,2±3,90 p<0,001 p ₁ <0,001	7,9 ±0,6 p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

В кістці альвеолярного відростка активність кислої фосфатази, як показника активності остеокластів, в умовах моделювання комплексної патології збільшилася на 66,1 %, що підтверджує активацію резорбційних процесів у кістковій тканині на тлі патології. Регулярне застосування комплексу препаратів у щурів 3-ої групи призвело до зниження активності кісткової кислої фосфатази на 26,9 % (табл. 5.21), а значить і остеорезорбції кісткової тканини пародонту, що підтверджує зменшення атрофії альвеолярного відростку цих тварин (табл. 5.18).

Таким чином, «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП в умовах моделювання комплексної патології виявляли високі протизапальні та антирезорбційні ефекти.

Проведені дослідження ще раз підтвердили активацію перекисного окиснення ліпідів на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту у печінці, слизовій оболонці порожнини рота та кістковій тканині щелеп щурів, яким моделювали внутрішньоутробну гіпоксію, карієс зубів, гіпофтороз та дефіцит тиреоїдних гормонів. Результати цього дослідження приведені у таблиці 5.22.

Як показано у таблиці 5.22, під дією регулярного введення щурам 3-ої групи комплексу препаратів достовірно знижувався вміст МДА у печінці на 23,5 %, слизовій оболонці порожнини рота – на 31,5 % та кістки альвеолярного відростка – на 62,4 %. При цьому вміст МДА у тканинах пародонту і печінці нормалізувався та практично знаходився на рівні показника у інтактної групи.

Під впливом комплексу мінералів і мукоадгезивного гелю з ПФП на тлі моделювання патології у щурів 3-ої групи збільшувалася активність каталази у печінці на 19,0 %, слизовій оболонці порожнини рота – на 26,9 % та кістки альвеолярного відростка – на 82,4 % (табл. 5.22).

Таблиця 5.22

Вплив композиції профілактичних препаратів на вміст МДА та активність антиоксидантних ферментів у печінці та тканинах пародонту щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів, $M \pm m$

Групи тварин	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність	
		Каталази, мкат/кг	ГПО, мкмоль/с×г
Печінка			
Інтактна, n=7	37,3±1,5	8,2±0,5	69,7±4,6
Комплексна модель патології, n=8	54,8±1,7 p<0,001	6,3±0,4 p<0,001	41,5±2,8 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	41,9±2,91 p<0,001 p ₁ <0,001	7,5±0,6 p<0,05 p ₁ <0,05	54,8±9,3 p<0,01 p ₁ <0,05
Слизова оболонка порожнини рота			
Інтактна, n=7	112,9±4,6	16,8±1,3	118,5±7,3
Комплексна модель патології, n=8	185,3±9,3 p<0,001	11,5±0,9 p<0,001	73,2±5,6 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	126,9±2,8 p<0,001 p ₁ <0,001	14,6±0,8 p<0,01 p ₁ <0,001	106,2±7,7 p<0,05 p ₁ <0,001
Кістка альвеолярного відростка			
Інтактна, n=7	6,8±0,4	2,6±0,3	81,5±4,3
Комплексна модель патології, n=8	14,9±1,2 p<0,001	1,7±0,2 p<0,001	45,6±2,7 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	5,6±0,7 p<0,01 p ₁ <0,001	3,1±0,4 p<0,1 p ₁ <0,001	69,0±3,1 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Підвищення в умовах внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, аліментарного дефіциту фтору і тиреоїдної недостатності активність глутатіон-пероксидази тварин 3-ої групи після використання комплексу препаратів також збільшилася у печінці – на 32,0 %, слизовій оболонці порожнини рота – на 45,1 % та кістковій тканині пародонту – на 51,3 % (табл. 5.22).

Аналіз усіх досліджуваних показників антиоксидантно-прооксидантної системи показав, що максимальна антиоксидантна дія комплексу препаратів проявилася у кістковій тканині щурів, які перенесли внутрішньоутробну гіпоксію, карієс зубів, дефіцит фтору та тиреоїдних гормонів.

Результати дослідження впливу комплексу препаратів на показники МКМ тканин пародонту щурів з патологією представлено в таблиці 5.23.

Моделювання внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, аліментарного дефіциту фтору і тиреоїдної недостатності у щурів 2-ої групи викликало суттєве зменшення вмісту загального оксипроліну за рахунок вільного як у слизовій оболонці порожнини рота (на 20,3 %), так і у кістковій тканині щелеп тварин (на 69,6 %). Комплексна патологія призвела також до зниження рівня ГАГ у слизовій оболонці ротової порожнини на 37,2 % і у кістковій тканині – на 26,4 % (табл. 5.23).

Пропанований комплекс нормалізував показники загального оксипроліну у досліджених об'єктах. Так, у слизовій оболонці порожнини рота цей показник збільшився до нормальних значень в основному завдяки вільної форми, зріст якої відмечено на 21,2 %, пов'язаний – лише на 6,1 %. Більш значні зміни зареєстровано у кістковій тканині пародонту під впливом комплексу препаратів: загальний оксипролін збільшувався на 84,7 %, пов'язаний – не змінився, вільний – зріс у 3,2 рази (табл. 5.23).

Застосування комплексу препаратів у щурів з внутрішньоутробної гіпоксії, карієсом, дефіцитом фтору і йоду і вплинуло і на вміст ГАГ – гелеву основу МКМ слизової оболонки порожнини рота. Рівень ГАГ у даному об'єкті дослідження не відрізнявся від значень інтактної групи та був на

40,6 % вищим, ніж у групі з патологією. У кістки альвеолярного відростка вміст ГАГ збільшувався на 47,0 %, досягаючи рівня інтактної групи (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Вплив композиції профілактичних препаратів на показники стану міжклітинного матриксу пародонту щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів, $M \pm m$

Групи тварин	Вміст			
	Оксипроліну, мкмоль/г			ГАГ, мг/г
	Загальний	Зв'язаний	Вільний	
Слизова оболонка порожнини рота				
Інтактна, n=7	386±22,4	155±38,6	231±28,7	20,4±0,6
Комплексна модель патології, n=8	298±12,5 p<0,001	114±8,9 p<0,05	184±9,2 p<0,001	12,8±0,7 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	344±25,0 p<0,05 p ₁ <0,001	121±6,8 p<0,1 p ₁ >0,1	223±18,2 p>0,1 p ₁ <0,001	18,0±0,9 p<0,1 p ₁ <0,001
Кістка альвеолярного відростка				
Інтактна, n=7	685±19,1	241±9,6	444±18,8	15,9±0,8
Комплексна модель патології, n=8	346±23,6 p<0,001	211±16,0 p<0,01	135±17,0 p<0,001	11,7±0,6 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	639±21,4 p<0,05 p ₁ <0,001	203±19,1 p<0,001 p ₁ >0,1	436±17,5 p>0,1 p ₁ <0,001	17,2±0,9 p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Узагальнюючи результати таблиці 5.23, можна зробити висновок, що «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП в умовах моделювання внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, аліментарного дефіциту фтору і тиреоїдної недостатності виявляли позитивну дію на стан МКМ тканин

пародонту щурів, стимулюючи синтез оксипроліну, особливо вільного, та ГАГ.

У таблиці 5.24 наведено результати дослідження вмісту пірувату та активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) у печінці та тканинах пародонту щурів, яких спостеригали у експерименті. Як показано у таблиці 5.24, ці показники збільшилися в тканинах тварин в умовах комплексної патології. Збільшення активності ЛДГ зазначено у 1,9 рази в печінці, у 2,2 рази у слизовій оболонці порожнини рота та найбільше – у 3,8 рази у кістковій тканині альвеолярного відростку. Вміст пірувату у печінці та слизовій оболонці порожнини рота тварин 2-ої групи був підвищен у 1,9 рази, а у кістковій тканині – у 3,4 рази. Отримані дані свідчать про посилення процесів деструкції досліджуваних тканин в умовах внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, аліментарного дефіциту фтору і тиреоїдної недостатності, оскільки ЛДГ є маркером деструкції тканин, а піруват – продукт її діяльності. Найбільш чутливою до патогенних чинників виявилася кісткова тканина альвеолярного відростку, у якій були зареєстровано максимальне збільшення вмісту пірувату та активності ЛДГ (табл. 5.24).

Під впливом мінерального комплексу «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП у печінці тварин 3-ої групи знижувався рівень пірувату та активність ЛДГ у 1,8 та 1,5 рази, відповідно (табл. 5.24). Зниження вмісту пірувату в слизовій оболонці порожнини рота щурів склало 42,2 %, а активності ЛДГ – 27,6 %. У кістці альвеолярного відростка щурів 3-ої групи, яким на тлі моделювання патології проводили профілактику, вміст пірувата зменшився 2,4 рази, а активність ЛДГ – у 2,1 рази. Незважаючи на те, що в більшості випадків досліджувані показники після проведення профілактики не досягли рівня у інтактних тварин, значне їх зменшення може говорити про ефективне запобігання компонентами комплексу препаратів деструкції тканин, викликаній патологічними факторами (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Вплив композиції профілактичних препаратів на на вміст пірувату та активність лактатдегідрогенази у тканинах щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів, $M \pm m$

Групи тварин	Вміст пірувату (ммоль/г)	Активність ЛДГ (мккат/г)
Печінка		
Інтактна, n=7	0,89±0,05	14,1±0,63
Комплексна модель патології, n=8	1,74±0,17 p<0,001	26,4±0,90 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	0,97±0,05 p>0,1 p ₁ <0,001	18,2±0,42 p<0,001 p ₁ <0,001
Слизова оболонка порожнини рота		
Інтактна, n=7	0,69±0,03	0,97±0,09
Комплексна модель патології, n=8	1,35±0,07 p<0,001	2,14±0,13 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	0,78±0,06 p<0,1 p ₁ <0,001	1,55±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001
Кістка альвеолярного відростка		
Інтактна, n=7	0,85±0,06	0,06±0,02
Комплексна модель патології, n=8	2,93±0,09 p<0,001	0,23±0,01 p<0,001
КМП+«Макромол» + ПФП + Фтор, n=8	1,21±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	0,11±0,01 p<0,01 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Таким чином, лікувально-профілактичний комплекс «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності виявив виражену карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію. Під його впливом достовірно знижувалося кількість каріозних зубів (на 1 щура),

глибина уражень карієсом (у балах) та ступень атрофії альвеолярного відростку щелеп тварин.

Дослідження показали, що карієспрофілактична ефективність комплексу здійснювалася завдяки його здатності стимулювати мінералізуючу функцію пульпи зубів, а саме – збільшувати активність лужної фосфатази пульпи, як показника активації одонтобластів, на тлі зниження активності кислої фосфатази, маркера остеобластів.

Пародонтопротекторна дія «Макромолу», фтору для дітей «Natural fluoride» та мукоадгезивного гелю з ПФП формувалась завдяки властивостям комплексу підвищувати активність лужної фосфатази, концентрацію кальцію та фосфору на тлі зниження кислої фосфатази у кістковій тканині пародонту щурів, яким моделювали комплексний патологічний стан. Комплекс надав позитивний вплив на стан міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту, збільшуя вміст загального оксипроліну за рахунок вільної форми та глюкозамінгліканів у кістковій тканині щелеп тварин, яким моделювали внутрішньоутробну гіпоксію, карієс зубів, дефіцит фтору та тиреоїдну недостатність.

Протизапальні властивості лікувально-профілактичного комплексу виразилися у зниженні активності прозапального ферменту кислої фосфатази у слизовій оболонці ротової порожнини, збільшенні вмісту глюкозамінгліканів та оксипроліну. Підтвердженням протизапальної ефективності комплексу препаратів є суттєве зменшення у слизовій оболонці порожнини рота щурів з патологією маркерів деструкції – вмісту пірувату та активності лактатдегідрогенази.

Істотний внесок у профілактичну ефективність досліджуваного комплексу препаратів зробили також його антиоксидантні властивості. «Макромол» фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП нормалізував перекисні процеси у кістковій тканині пародонту та слизовій оболонці порожнини рота завдяки

зниженню рівня продукта ПОЛ – малонового діальдегиду та активував каталазу і фермент обміну глутатіону – глутатіон-пероксидазу.

Важливо відзначити, що крім позитивної дії на тканини пародонту, пропонований комплекс справляв ефективний вплив на печінку тварин з патологією – запобігав деструктивним і перекисним процесам і проявляв антиоксидантну дію [48, 56, 39].

5.4 Корекція змін у біохімічних маркерах тканин щурів в умовах дії гемічної гіпоксії та карієсогенного раціону за допомогою комплексу дієтичних добавок та препарату поліфенолів кропиви

Дослідження впливу комплексу препаратів проводили за умов відтворення експериментальної гемічної гіпоксії у поєднанні з карієсом зубів у 1-місячних щурів. Стан зубощелепної системи щурів після моделювання патології, а також профілактики комплексом «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви (ПФК) представлений в таблиці 5.25.

Показники резорбції кісткової тканини пародонту щурів за умов відтворення гемічної гіпоксії збільшувалась порівняно з інтактною групою на 19,9 %. Кількість каріозних порожнин (на 1 щура), а також глибина уражень зубів карієсом (у балах) збільшувалась на 50,0 % та 58,6 % відповідно (табл. 5.25).

Відтворення експериментальної гемічної гіпоксії у поєднанні з карієсом зубів у щурів в 3 групі призвело до збільшення кількості каріозних порожнин та глибини їх уражень в 2 рази, показники резорбції кісткової тканини пародонту щурів збільшились на 38,1 % відповідно до цих показників в інтактній групі (табл. 5.25).

Таблиця 5.25

**Стан зубощелепної системи щурів при гемічній гіпоксії, карієсі
зубів та після профілактики, $M \pm m$**

№	Групи тварин	Показники резорбції кісткової тканини пародонту, %	Кількість каріозних порожнин на 1 щура	Глибина уражень зубів карієсом, бали
1	Інтактна, n=8	23,6±1,7	2,6±0,1	2,9±0,1
2	Гемічна гіпоксія, n=7	28,3±1,6 p<0,01	3,9±0,3 p<0,001	4,6±0,3 p<0,001
3	Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	32,6±1,5 p<0,001	5,3±0,4 p<0,001	5,8±0,5 p<0,001
4	Модель патології + комплекс препаратів, n=8	27,6±1,8 p<0,01 p ₁ <0,001	3,1±0,2 p<0,05 p ₁ <0,001	3,2±0,2 p>0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

В той же час, введення профілактичного комплексу препаратів щурам в 4 групі показало, що досліджувані показники зменшились порівняно з відповідними значеннями у 3 групі: кількість каріозних порожнин на 1 щура – на 41,5 %, а глибина уражень – знизилась на 44,8 %; показники резорбції кісткової тканини пародонту – на 15,3 %, наблизившись до показників інтактної групи, але не відповідали їм (табл. 5.25). Отримані результати вказують на виражену карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію комплексу препаратів Макромол, Фітолакс в поєднанні з місцевим застосуванням мукзоадгезивного гелю з полфенлами листя кропиви.

У таблиці 5.26 представлені результати дослідження активності кислої та лужної фосфатази у пульпі зубів щурів при гемічній гіпоксії, карієсі зубів та після профілактики комплексом препаратів.

Під впливом гемічної гіпоксії активність кислої фосфатази (КФ - маркеру одонтокластів) в пульпі зубів щурів збільшувалась на 15,9 %, активність ЛФ (ЛФ - маркеру одонтобластів) – зменшилась на 20,8 % відповідно інтактної групи. В пульпі 3-ої групи тварин, яким моделювали гемічну гіпоксію в поєднанні з карієсом зубів, спостерігалось значне збільшення активності КФ на 61,5 % та зниження активності ЛФ на 45,0 % в порівнянні з інтактною групою (табл. 5.26). Ці дані вказують на більш значні порушення мінералізуючої функції пульпи зубів у тварин з сукупною патологією.

Таблиця 5.26

**Активність фосфатаз у пульпі зубів щурів при гемічній гіпоксії,
карієсі зубів та після профілактики, $M \pm m$**

№	Групи тварин	Активність	
		КФ, мк-кат/кг	ЛФ, мкат/кг
1	Інтактна, n=8	76,8±2,0	2,31±0,20
2	Гемічна гіпоксія, n=7	89,0±4,9 p<0,001	1,83±0,14 p<0,001
3	Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	124,0±6,7 p<0,001	1,27±0,09 p<0,001
4	Модель патології + комплекс препаратів, n=8	87,5±6,07 p<0,01 p ₁ <0,001	1,90±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Введення щурам 4-ої групи профілактичного комплексу препаратів призвело до того, що активність лужної фосфатази була на 49,6 % вище, а активність кислої фосфатази зменшилась на 29,4 %, ніж у групі тварин з патологією, що свідчило про значну активацію одонтобластів, зниження активності одонтокластів та поліпшення мінералізуючої функції пульпи під дією комплексу препаратів в умовах гемічної гіпоксії та карієсогенного раціону (табл. 5.26).

Стан мінерального обміну кістки пародонту представлено в таблиці 5.27. Так, активність кіскової ЛФ у 2-ої групі за умов гемічної гіпоксії зменшувалася на 30,6 % порівняно з інтактною групою. При цьому рівень кальцію та фосфору також зменшувався на 20,2 % та на 11,6 % від показників інтактної групи (табл. 5.27).

Таблиця 5.27

**Стан мінерального обміну в кістковій тканині пародонту щурів
при гемічній гіпоксії, карієсі зубів та після профілактики, $M \pm m$**

№	Групи тварин	Активність ЛФ, мккат/кг	Концентрація	
			Кальцій, ммоль/г	Фосфор, ммоль/г
1	Інтактна, n=8	135,7±9,4	3,31±0,24	6,21±0,18
2	Гемічна гіпоксія, n=7	94,2±2,8 p<0,001	2,64±0,15 p<0,001	5,49±0,27 p<0,001
3	Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	72,5±3,4 p<0,001	2,27±0,18 p<0,001	4,23±0,25 p<0,001
4	Модель патології + комплекс препаратів, n=8	123,8±5,7 p>0,1 p ₁ <0,001	2,88±0,24 p<0,1 p ₁ <0,001	5,64±0,38 p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

При моделюванні сукупної патології у дослідних тварин 3-ої групи стан мінерального обміну кістки пародонту погіршився. Показники активності ЛФ зменшились на 46,6 %. Вміст кальцію та фосфору знижувався на 31,4 % та на 31,9 % відповідно інтактній групі.

За результатами аналізу, після введення експериментальним тваринам 4-ої групи профілактичного комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з ПФК, активність лужної фосфатази у кістковій тканині пародонту збільшилась на 70,8 %, а вміст кальцію та фосфору у цих щурів збільшилась на 26,9 % та на 9,2 % відповідно до показників групи з модельованою патологією, найбільш наблизивши свої показники до таких в інтактній групі (табл. 5.27).

Результати дослідження активності кислої фосфатази у слизовій оболонці порожнини рота та кістковій тканині щелеп тварин наведено у таблиці 5.28. Проведений аналіз показав, що у 2-й групі щурів в умовах гемічної гіпоксії рівень активності кислої фосфатази в слизовій оболонці порожнини рота підвищувався на 32,3 %, в порівнянні з інтактною групою. Аналогічно, в зразках кістки альвеолярного відростка цих щурів, даний біохімічний показник збільшувався на 39,0 %. Це свідчить про наявні запальні процеси в слизовій оболонці порожнини рота та активацію резорбційних явищ у щелепах тварин в умовах немічної гіпоксії.

В групі з сукупною патологією гіпоксії та карієсу зубів активність маркера запалення (КФ), а отже й процесів запалення, збільшувалась значніше: на 88,7 % – у слизовій оболонці порожнини рота та на 78,0 % – у кістці альвеолярного відростку щурів у порівнянні з інтактною групою (табл. 5.28).

Таблиця 5.28

**Активність кислої фосфатази у тканинах пародонту щурів при
гемічній гіпоксії, карієсі зубів та після профілактики, $M \pm m$**

№	Групи тварин	Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	
		Слизова оболонка порожнини рота	Кістка альвеолярного відростка
1	Інтактна, n=8	45,2±3,2	4,1±0,2
2	Гемічна гіпоксія, n=7	59,8±4,6 p<0,001	5,7±0,3 p<0,001
3	Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	85,3±4,1 p<0,001	7,3±0,5 p<0,001
4	Модель патології + комплекс препаратів, n=8	51,0±3,7 p<0,1 p ₁ <0,001	5,2±0,5 p<0,01 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Комплекс профілактики в умовах кисневої недостатності знижував активність КФ у кістці альвеолярного відростка на 28,8 % щодо значень 3-ої групи. У слизовій оболонці порожнини рота активність КФ знижувалася на 40,2 % (табл. 5.28). Результати аналізу свідчать про наявність протизапальних властивостей даного профілактичного комплексу препаратів.

Вплив комплексу Макромол, Фітолакс з препаратом ПФК на процеси ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів в печінці, слизовій оболонці

порожнини рота та кістковій тканині альвеолярного відростку представлено в таблиці 5.29.

МДА – маркер інтенсивності ПОЛ, тоді як каталаза це фермент (антиокисник), який є однією з форм природнього захисту організму від мутагенних факторів, а глутатіон-пероксидаза (ГПО) – фермент, який належить до ендогенної системи антиоксидантного захисту (регенерація окисленого глутатіону у відновлений).

Так, вміст МДА у печінці щурів 2-ої групи (гемічна гіпоксія) збільшувався на 32,4 % (табл. 5.29). При цьому активність глутатіон-пероксидази та каталази зменшувалась на 23,1 % та 24,5 %, відповідно, порівняно з інтактною групою (табл. 5.29). В слизовій оболонці порожнини рота вміст МДА в даній групі збільшився на 27,7 %, а активність каталази та ГПО зменшилась на 19 % та 18 %, відповідно інтактній групі. В зразках кістки альвеолярного відростку 2-ої групи тварин вміст МДА збільшився на 28,8 %, активність каталази та ГПО – зменшилась на 20,0 % та на 17,0 %, відповідно (табл. 5.29).

Формування патлогії в 3-й групі призвело до підвищення рівня МДА в усіх досліджуваних зразках. А саме, в печінці – на 51,4 %; в слизовій оболонці порожнини рота – на 59,3 %; в кістці альвеолярного відростку – у 2 рази (табл. 5.29). Одночасно відбулося зниження показників активності каталази та глутатіон-пероксидази: в печінці – на 33,0 % та на 33,3 %; в слизовій оболонці порожнини рота – на 29,4 % та на 31,7 %; в кістці альвеолярного відростку – на 45,7 % та на 36,1 %, відповідно показникам інтактної групи (табл. 5.29).

Введення тваринам в 4 групі профілактичних препаратів Макромол, Фітолакс та місцеве застосування гелю з ПФК сприятливо вплинуло на антиоксидантну систему в дослідних тканинах.

Таблиця 5.29

**Вміст малонового діальдегіду та активність антиоксидантних ферментів
у печінці та тканинах пародонту щурів при гемічній гіпоксії, карієсі
зубів та після профілактики, $M \pm m$**

Групи тварин	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність	
		Каталази, мкат/кг	ГПО, мкмоль/схг
1	2	3	4
Печінка			
Інтактна, n=8	43,2±2,6	9,4±0,6	52,8±3,5
Гемічна гіпоксія, n=7	57,2±3,1 p<0,001	7,1±0,3 p<0,001	40,6±2,2 p<0,001
Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	65,4±3,8 p<0,001	6,3±0,4 p<0,001	35,2±2,7 p<0,001
Модель патології + комплекс препаратів, n=8	40,9±2,5 p>0,1 p ₁ <0,001	8,2±0,5 p<0,1 p ₁ <0,001	47,0±3,1 p>0,1 p ₁ <0,001
Слизова оболонка порожнини рота			
Інтактна, n=8	92,4±5,3	15,3±1,1	106,1±8,5
Гемічна гіпоксія, n=7	118,0±6,8 p<0,001	12,4±0,8 p<0,001	87,0±6,1 p<0,001
Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	147,2±9,3 p<0,001	10,8±0,6 p<0,001	72,5±0,7 p<0,001
Модель патології + комплекс препаратів, n=8	104±8,5 p<0,1 p ₁ <0,001	13,8±0,9 p<0,1 p ₁ <0,001	96,8±5,4 p<0,1 p ₁ <0,001

Продовження таблиці 5.29

1	2	3	4
Кістка альвеолярного відростка			
Інтактна, n=8	8,0±0,5	3,5±0,2	74,0±3,9
Гемічна гіпоксія, n=7	10,3±0,7 p<0,001	2,8±0,1 p<0,001	61,4±4,2 p<0,001
Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	15,7±0,9 p<0,001	1,9±0,1 p<0,001	47,3±2,7 p<0,001
Модель патології + комплекс препаратів, n=8	9,1±0,4 p<0,05 p ₁ <0,001	4,0±0,3 p<0,1 p ₁ <0,001	65,0±5,8 p<0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Так, вміст МДА в зразках печінки знизився на 37,5 %, в слизовій оболонці порожнини рота та кістці альвеолярного відростка – на 29,3 % та 42 % порівняно з групою «Модель патології».

Активність каталази та ГПО в печінці тварин 4-ої групи збільшилась на 30,2 % та 33,5 % (табл. 5.29). В слизовій оболонці порожнини рота показники збільшувались на 27,8 % та на 33,5 %. В кістковій тканині альвеолярного відростка активність антиоксидантних ферментів під впливом комплексу препаратів збільшувалась: каталази – на 14,3 %, ГПО – на 37,4 % (табл. 5.29). Отримані дані говорять про виражені антиоксидантні властивості застосованого комплексу препаратів в умовах гемічної гіпоксії та карієсогенного раціону.

Вплив гемічної гіпоксії, карієсу зубів та профілактики комплексом Макромол, Фітолакс і гелю з ПФК на вміст глікозаміногліканів (ГАГ) пародонта щурів представлено в таблиці 5.30.

В 2-ій групі (гемічна гіпоксія) вміст ГАГ, який представлено полісахаридами основної речовини матрикса сполучної тканини, зменшився

на 17,0 % в слизовій оболонці порожнини рота щурів та на 14,4 % в кістці альвеолярного відростку (табл. 5.30).

Сукупне моделювання патології гіпоксії та карієсу зубів в 3 групі тварин негативно вплинуло на вміст ГАГ (гелеву основу міжклітинного матриксу), а саме знизила цей показник в слизовій оболонці порожнини рота та в кістці альвеолярного відростку на 30,4 % та на 27,8 % відповідно інтактної групи (табл. 5.30).

Комплекс препаратів та місцеве застосування гелю з ПФК позитивно вплинуло на стан глікозаміногліканів СТ слизової оболонки порожнини рота та в кістці альвеолярного відростка. Так, рівень ГАГ збільшувався у слизовій оболонці порожнини рота щурів 4-ої групи на 30,1 % та на 28,1 % – в кістці альвеолярного відростку (табл. 5.30).

Таблиця 5.30

Вміст глікозаміногліканів пародонта щурів при гемічній гіпоксії, карієсі зубів та після профілактики комплексом препаратів, мг/г, $M \pm m$

Групи тварин			
Інтактна, n=8	Гемічна гіпоксія, n=7	Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	Модель патології + комплекс препаратів, n=8
Слизова оболонка порожнини рота			
25,3±1,7	21,0±1,8 p<0,01	17,6±1,2 p<0,001	22,9±1,4 p<0,1 p ₁ <0,001
Кістка альвеолярного відростка			
18,7±0,9	16,0±1,1 p<0,01	13,5±0,8 p<0,001	17,3±1,2 p>0,1 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Завдяки покращенню стану сполучної тканини пародонту, мінерального обміну та антиоксидантно-прооксидантної системи кісткової тканини щелеп

щурів, які отримували профілактику, можна пояснити гальмування атрофії (резорбції) альвеолярного відростку тварин в умовах гемічної гіпоксії та карієсогенного раціону.

Рівні метаболічних маркерів гіпоксії у тканинах пародонту представлені в таблиці 5.31. В слизовій оболонці порожнини рота та в кістковій тканині альвеолярного відростку за умов гемічної гіпоксії відбулося суттєве зниження вмісту пірувату на 34,0 % і на 63,4 % проти значень у інтактній групі, також активність лактатдегідрогенази збільшилась у цих зразках на 48,2 % і 70 % відповідно (табл. 5.31). Ці данні підтверджують активацію руйнівальних процесів у тканинах пародонту в умовах гемічної гіпоксії.

Як видно з даних таблиці 5.31, формування патології при відтворенні експериментальної гемічної гіпоксії у поєднанні з карієсом зубів (група «Модель патології») призвело до зменшення рівню пірувату в слизовій оболонці порожнини рота та в кістці альвеолярного відростку у 1,6 рази та в 1,8 рази відповідно, проти показників інтактної групи. Активність ЛДГ в даних зразках збільшилась в 2,2 рази і в 2,6 разів, відповідно (табл. 5.31).

Вміст пірувату у слизовій оболонці порожнини рота під дією комплексу знижувався на 26,8 %. У кістковій тканині пародонту рівень пірувату зменшувався на 31,3 % (табл. 5.31).

Активність ЛДГ у слизовій оболонці ротової порожнини зменшилася на 38,7 %, що може свідчити про збільшення рівня лактату, як субстрату зазначеного ферменту, та припинення деструктивних процесів під дією комплексу запропонованих препаратів. Активність ЛДГ у кістковій тканині пародонту після проведення профілактики за допомогою комплексу знижувалася на 46,2 % (табл. 5.31). Хоч показники покращилися, але не досягли рівня інтактної групи, а отримані результати свідчить про гальмування деструкції кістковій тканині під впливом препаратів в патологічних умовах.

Таблиця 5.31

Вміст пірувату та активність лактатдегідрогенази у тканинах щурів при гемічній гіпоксії, карієсі зубів та після комплексної профілактики, $M \pm m$

Групи тварин	Вміст пірувату, ммоль/г	Активність ЛДГ, мккат/г
Слизова оболонка порожнини рота		
Інтактна, n=8	0,50±0,03	1,10±0,08
Гемічна гіпоксія, n=7	0,67±0,04 p<0,001	1,63±0,12 p<0,001
Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	0,82±0,05 p<0,001	2,38±0,19 p<0,001
Модель патології + комплекс препаратів, n=8	0,60±0,05 p<0,01 p ₁ <0,001	1,46±0,10 p<0,1 p ₁ <0,001
Кістка альвеолярного відростка		
Інтактна, n=8	0,82±0,05	0,10±0,01
Гемічна гіпоксія, n=7	1,34±0,07 p<0,001	0,17±0,01 p<0,001
Гемічна гіпоксія + карієсогенний раціон (модель патології), n=7	1,50±0,09 p<0,001	0,26±0,02 p<0,001
Модель патології + комплекс препаратів, n=8	1,03±0,10 p<0,01 p ₁ <0,001	0,14±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з інтактною групою;
p₁ – показник вірогідності відмінностей в порівнянні з групою «Модель патології».

Таким чином, проведені дослідження встановили індукцію каріозного процесу та резорбції кістковій тканини альвеолярного відростку у щурів в умовах гемічної гіпоксії та карієсогенного раціону. Механізм карієсогенної дії здійснюється завдяки порушенню мінералізуючої функції пульпи зубів, а саме зниженню активності ЛФ та підвищенню активності КФ. Резорбція у кістковій тканині щелеп тварин відбулася завдяки активації остеокластів (збільшенню активності КФ) на тлі пригнічення остеобластів (зниженню активності ЛФ, вмісту кальцію та фосфору), інтенсифікації процесів ПОЛ і

активності ЛДГ, зниження вмісту ГАГ і активності антиоксидантних ферментів.

Моделювання гемічної гіпоксії та карієсу зубів призвело також до розвитку запалення у СОПР щурів, що зареєстровано по активації КФ, ПОЛ, ЛДГ, зменшенням вмісту ГАГ та активності антиоксидантних ферментів. Карієсогенний раціон у сукупності з гемічною гіпоксією знижував антиоксидантний захист, активував процеси ПОЛ у печінці щурів.

Комплекс профілактичних препаратів «Макромол», «Фітолакс» з препаратом рослинних поліфенолів листя «Крапиви дводомної» в умовах відтворення експериментальної гемічної гіпоксії у поєднанні з карієсом зубів виявив значну карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію. Комплекс знижував кількість та глибину уражень зубів карієсом, а також значно зменшував резорбцію кісткової тканини пародонту. Під дією комплексу в кістковій тканині пародонту виявлено зниження дії остеокластів та активацію одонтобластів – збільшення активності ЛФ у кістці альвеолярного відростка та пульпі зубів, а також зниження активності КФ у кістковій тканині пародонту.

Комплекс в умовах відтворення експериментальної гемічної гіпоксії у поєднанні з карієсом зубів нормалізував процеси ПОЛ та активував глутатіон-пероксидазу та каталазу у слизовій оболонці порожнини рота, печінці та кістковій тканині альвеолярного відростку.

Під дією комплексу покращувався стан сполученої тканини у слизовій оболонці порожнини рота, а також твердих тканинах пародонту щурів, зменшилися процеси запалення та деструкції.

Під впливом комплексу препаратів в кістці альвеолярного відростка змінювався стан мінерального обміну. Так, активність ЛФ збільшувалася порівняно з інтактною групою на 70,8 %. Вміст кальцію у кістці альвеолярного відростка під дією комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви збільшувався на 26,9 %, рівень фосфору збільшувався на 9,2 % .

Активність КФ у слизовій оболонці порожнини рота під дією комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви знижувалася на 40,2 %; порівняно з контрольною групою, що свідчить про зменшення запальних явищ під впливом зазначеного комплексу препаратів. Активність КФ у кістковій тканині пародонту знизилась на 28,8 %.

Про зниження запальних явищ та про зменшення перекисних процесів у м'яких тканинах пародонту свідчило зниження вмісту МДА в печінці на 37,5 %; в слизовій оболонці порожнини рота та кістці альвеолярного відростку – на 29,3 % та на 42,0 %. Активність глутатіон-пероксидази та каталази в печінці збільшувалася під впливом комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви на 33,5 % та на 30,2 %; в слизовій оболонці порожнини рота та кістці альвеолярного відростку – збільшувалася на 33,5 % та на 37,4 %, (ГПО) та на 27,8 % і 14,3 % (каталаза).

Основа міжклітинного матриксу СТ – глікозаміноглікани у слизовій оболонці порожнини рота збільшувався на 30,1 %; в кістці альвеолярного відростка – на 28,1 %.

Зміни рівнів метаболічних маркерів під впливом профілактичного комплексу препаратів виявили наступне: в слизовій оболонці порожнини рота вміст пірувату знижувався на 26,8 %, активність ЛДГ знижувалася на 38,7 %. У кістці альвеолярного відростка вміст пірувату знижувався на 31,3 %; активність ЛДГ знижувалася на 46,2 % [40, 47, 55, 252, 253].

Висновки до розділу 5:

– Проведені дослідження зубощелепної системи щурів в першому етапі експерименту встановили інтенсифікацію розвитку карієсу зубів і резорбції альвеолярного відростку кісткової тканини щелеп під впливом високосахарозного карієсогенного раціону, внутрішньоутробної гіпоксії, дефіциту тиреоїдних гормонів і аліментарної недостачі фтору. Комплексний

вплив цих патогенних факторів надав найбільш суттєві зміни стану зубощелепної системи щурів

– Результати проведення другого етапу експерименту показали, що моделювання у щурів внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності викликало збільшення атрофії альвеолярного відростку, розвиток каріозного процесу завдяки порушення мінералізуючої функції пульпи зубів, погіршення стану міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту та слизової оболонки порожнини рота (зменшення вмісту ГАГ та оксипроліну), активацію запальних процесів у організмі тварин (збільшення вмісту сіалових кислот у сироватці крові) та у слизовій оболонці порожнини рота (підвищення вмісту пірувату, активності кислої фосфатази та еластази), активацію ПОЛ на тлі зниження активності антиоксидантної системи у печінці, слизовій оболонці порожнини рота, кістковій тканині щелеп та сироватці крові, порушення ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростку.

– Профілактичне застосування комплексу усіх препаратів в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, аліментарного дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності проявило максимальну ефективність щодо попередження встановлених порушень у зубо-щелепної системі тварин, виявляючи карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію, нормалізуючи мінералізуючу функцію пульпи, мінеральний обмін у кістковій тканині щелеп, стан колагену і вміст ГАГ у слизовій оболонці порожнини рота та у кістковій тканині пародонту, процеси ПОЛ і активуючи ферменти антиоксидантного захисту тканин порожнини рота, сироватці крові і печінці, а також виявляючи виражену протизапальну ефективність.

Матеріали розділу опубліковані в працях [10-18, 27-31], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ НА ТЛІ ДИСБАЛАНСУ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ, ЩО ПРОЖИВАЄ В ГІРСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

6.1 Клінічна оцінка ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу

Проведені експериментальні дослідження, що описані у 4 та 5 розділах свідчать про те, що запропонована схема профілактики, що містять в собі мінералізуючі, ремінералізуючі, адаптогенні, мікрофлору коригуючі та імуномодуючі компоненти мають виражену лікувально-профілактичну дію на тверді тканини зубів.

Під нашим наглядом на протязі 2-х років у дослідженні приймали участь 67 дітей, що проживали у м. Калуш та м. Долина. Діти міста Калуш отримували лікувально-профілактичний комплекс згідно схеми, що представлена у таблиці 2.1. Ці два міста не відрізнялися за рівнем захворюваності, складом питної води та вмістом фтору.

Результати аналізу динаміки приросту карієсу зубів у дітей 4-5 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів представлено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Динаміка зміни індексу $кп_3$ у дітей 4-5 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник Терміни	Основна група, м. Калуш $n=35$		Група порівняння, м. Долина $n=32$	
	$кп_3$	Приріст	$кп_3$	Приріст
Вихідний	$8,78 \pm 0,72$ $p > 0,1$	-	$8,68 \pm 0,84$	-
Через 6 місяців	$8,88 \pm 0,81$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	0,1	$8,89 \pm 0,85$ $p_1 > 0,1$	0,21
Через 1 рік	$9,03 \pm 0,88$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	0,15	$9,1 \pm 0,89$ $p_1 > 0,1$	0,21
Через 2 роки	$9,18 \pm 0,85$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	0,15	$9,41 \pm 0,92$ $p_1 > 0,1$	0,31
Приріст за 2 роки	-	0,4	-	0,73

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Аналіз таблиці 6.1 показує, що обидві групи мали подібні вихідні показники індексу $кп_3$ ($8,78 \pm 0,72$ у основній групі та $8,68 \pm 0,84$ у групі порівняння), з невеликою різницею, що не мала статистичної достовірності ($p > 0,1$). Це свідчить про однорідність вибірки на початку дослідження.

Протягом дворічного періоду спостереження в обох групах спостерігався поступовий приріст індексу $кп_3$. Однак, цей приріст був більш помітним у групі порівняння, де він становив 0,73 проти 0,4 у основній групі. Незважаючи на це, різниця між приростами груп не була статистично значущою на жодному етапі спостереження ($p_1 > 0,1$).

Карієспрофілактичний ефект (КПЕ) було розраховано за формулою:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{0,4 \cdot 100}{0,73} = 54,79 \%$$

Отриманий карієспрофілактичний ефект свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в основній групі порівняно з контрольною. Це вказує на позитивний вплив проведених заходів на зменшення інтенсивності розвитку карієсу серед досліджуваних дітей в цьому віковому діапазоні [54].

У таблиці 6.2 наведено результати аналізу динаміки приросту карієсу зубів у дітей 6 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів.

Таблиця 6.2

Динаміка зміни індексу КПВз у дітей 6 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник Терміни	Основна група, м. Калуш n=38		Група порівняння, м. Долина n=33	
	КПВз	Приріст	КПВз	Приріст
1	2	3	4	5
Вихідний	0,43±0,03 p>0,1	-	0,42±0,04	-
Через 6 місяців	0,54±0,04 p<0,001 p ₁ <0,01	0,11	0,70±0,05 p ₁ <0,001	0,28
Через 1 рік	0,75±0,06 p<0,001 p ₁ <0,001	0,21	1,08±0,08 p ₁ <0,001	0,38

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5
Через 2 роки	1,13±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	0,38	1,64±0,13 p ₁ <0,001	0,56
Приріст за 2 роки	-	0,7	-	1,22

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Аналізуючи дані, можна відзначити, що вихідні показники індексу КПВз були майже однаковими в обох групах, з незначною різницею між основною групою (0,43±0,03) та групою порівняння (0,42±0,04), що не мала статистичної достовірності (p>0,1). В м. Калуш та в м. Долина вміст фтору в питній воді складав 0,05 мг/л при нормі 1,2 мг/л. Однак, за період спостереження приріст цього показника у групі порівняння був значно вищим, ніж у основній групі, що може свідчити про ефективність лікувально-профілактичних заходів, які були застосовані в основній групі.

Наприклад, через 6 місяців приріст індексу КПВз у основній групі становив 0,11 (з 0,43±0,03 до 0,54±0,04) зі статистично значущим відрізненням (p<0,001), в той час як у групі порівняння приріст склав 0,28 (з 0,42±0,04 до 0,70±0,05), також зі значущими відмінностями (p₁<0,001). Це свідчить про значно більшу інтенсивність розвитку карієсу в групі порівняння. Аналогічна тенденція спостерігалась і через 1 рік (приріст у основній групі - 0,21; у групі порівняння - 0,38) та 2 роки (приріст у основній групі - 0,38; у групі порівняння - 0,56) спостереження. Показники достовірності змін у обох групах (p<0,001 та p₁<0,001) підтверджують значущість спостережених змін.

Ці дані вказують на те, що вплив дефіциту фтору у питній воді на розвиток карієсу зубів в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів у дітей може бути мінімізований завдяки впровадженню відповідних

профілактичних та лікувальних заходів, особливо враховуючи значні різниці в динаміці розвитку карієсу між основною та контрольною групами.

Карієспрофілактичний ефект (КПЕ) було розраховано за формулою:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{0,7 \cdot 100}{1,22} = 57,3 \%$$

Отриманий карієспрофілактичний ефект у розмірі 57,3 % в основній групі, порівняно з приростом у групі порівняння, вказує на значну ефективність запропонованого комплексу заходів.

Результати аналізу динаміки приросту карієсу зубів у дітей 6 років м. Ужгород, які зазнавали впливу дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді (котра може призводити до нітратної медгемоглобінемії) в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів представлено у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Динаміка приросту карієсу зубів у дітей 6 років м. Ужгород в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник Терміни	Основна група n=34		Група порівняння n=29	
	КПВз	Приріст	КПВз	Приріст
1	2	3	4	5
Вихідний	0,86±0,07 p>0,1	-	0,89±0,08	-
Через 6 місяців	0,95±0,08 p<0,1 p ₁ >0,1	0,09	1,20±0,10 p ₁ <0,01	0,31
Через 1 рік	1,16±0,11 p<0,001 p ₁ <0,01	0,21	1,59±0,13 p ₁ <0,001	0,39

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5
Через 2 роки	1,51±0,14 p<0,001 p ₁ <0,001	0,35	2,14±0,18 p ₁ <0,001	0,55
Приріст за 2 роки	-	0,65	-	1,25

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Так, в питній воді м. Ужгород вміст фтору складає 0,02 мг/л і відмічається підвищений вміст нітратів. Згідно оцінки споживних вод в м. Ужгород вміст нітратів в свердловині «Мінай» складає 54,5 мг/л, в свердловині «Шахта» 68,3 мг/л при нормі до 45 мг/л.

Аналіз таблиці 6.3 показує, що в обох групах спостерігався приріст індексу КПВз протягом двох років. Вихідні показники індексу були схожими в обох групах (0,86±0,07 у основній групі та 0,89±0,08 у групі порівняння), без статистично значущих відмінностей (p>0,1).

Проте, впродовж дослідження, приріст індексу КПВз у групі порівняння, де не проводили ніяких лікувально-профілактичних заходів був більш виражений, ніж у основній групі. Через 6 місяців, приріст у основній групі становив 0,09 (з 0,86±0,07 до 0,95±0,08) зі статистичною значущістю (p<0,1), тоді як у групі порівняння приріст склав 0,31 (з 0,89±0,08 до 1,20±0,10) з вищою статистичною значущістю (p₁<0,01). Схожі тенденції зберігалися і через 1 рік та 2 роки спостереження, де приріст індексу КПВз у групі порівняння був значно вищим (0,39 та 0,55 відповідно), ніж у основній групі (0,21 та 0,35), з високою статистичною достовірністю (p<0,001 та p₁<0,001).

Карієспрофілактичний ефект (КПЕ) було розраховано за формулою:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{0,65 \cdot 100}{1,25} = 52,0 \%$$

Отриманий карієспрофілактичний ефект у розмірі 52,0 % свідчить про значну ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів у основній групі.

У таблиці 6.4 представлено дослідження стану тканин пародонту у дітей 6 років в містах Калуш та Долина, які брали участь у лікувально-профілактичних заходах.

Таблиця 6.4

Стан тканин пародонту у дітей 6 років в м. Калуш та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Група \ Показник		РМА %	Кровоточивість
Основна група, м. Калуш n=38	Вихідний	19,86±3,31 p>0,1	0,40±0,04 p>0,1
	Через 6 місяців	8,28±1,45 p<0,001 p ₁ <0,001	0,20±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001
	Через 1 рік	7,65±1,40 p<0,001 p ₁ <0,001	0,21±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001
	Через 2 роки	7,34±1,08 p<0,001 p ₁ <0,001	0,21±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001
Група порівняння, м. Долина n=33	Вихідний	20,06±3,62	0,39±0,04
	Через 6 місяців	19,54±3,23 p ₁ >0,1	0,42±0,04 p ₁ >0,1
	Через 1 рік	20,96±3,55 p ₁ >0,1	0,44±0,05 p ₁ >0,1
	Через 2 роки	20,44±3,62 p ₁ >0,1	0,43±0,06 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Згідно з даними, в основній групі з міста Калуш, індекс РМА % із початкового рівня $19,86 \pm 3,31$ знизився до $7,34 \pm 1,08$ через два роки, вказуючи на значне покращення стану тканин пародонту ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$). Аналогічно, індекс кровоточивості в цій групі зменшився з $0,40 \pm 0,04$ до $0,21 \pm 0,02$, що також свідчить про високу ефективність застосованих заходів лікування і профілактики ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$).

Навпаки, у групі порівняння з міста Долина спостерігались незначні погіршення індексу РМА та індексу кровоточивості протягом двох років. Індекс РМА варіювався в межах $20,06 \pm 3,62$ на початку дослідження до $20,44 \pm 3,62$ через два роки, а індекс кровоточивості з $0,39 \pm 0,04$ до $0,43 \pm 0,06$, без статистично значущих відмінностей ($p_1 > 0,1$), що свідчить про відсутність значних покращень у стані пародонту без спеціалізованих втручань.

Ці результати підкреслюють важливість спеціалізованих лікувально-профілактичних заходів у поліпшенні стану пародонту у дітей, демонструючи значне покращення в основній групі порівняно з групою порівняння.

У таблиці 6.5 відображено динаміку змін стану гігієни порожнини рота у дітей 6 років у містах Калуш та Долина протягом проведення лікувально-профілактичних заходів, виміряно за допомогою індексів Silness-loe та Stallard.

В основній групі дітей з міста Калуш спостерігалось значне поліпшення обох показників протягом двох років. Зокрема, індекс Silness-loe знизився з початкового рівня $1,78 \pm 0,24$ до $0,93 \pm 0,09$, а індекс Stallard – з $1,70 \pm 0,20$ до $0,65 \pm 0,12$ за 2 роки спостережень, що свідчить про значне покращення гігієни порожнини рота завдяки проведеним профілактичним та лікувальним заходам ($p < 0,001$). Важливо відзначити, що покращення показників відбувалося прогресивно з кожним вимірюванням, що підтверджує тривалий та стійкий ефект заходів.

Таблиця 6.5

**Динаміка змін стану гігієни порожнини рота у дітей 6 років в м. Калуш
та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних
заходів, $M \pm m$**

Показник Група		Silness-loe	Stallard
Основна група, м. Калуш n=38	Вихідний	$1,78 \pm 0,24$ $p > 0,1$	$1,70 \pm 0,20$ $p > 0,1$
	Через 6 місяців	$0,85 \pm 0,11$ $p < 0,1$ $p_1 < 0,001$	$0,59 \pm 0,07$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	$1,05 \pm 0,10$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	$0,70 \pm 0,08$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 2 роки	$0,93 \pm 0,09$ $p < 0,1$ $p_1 < 0,001$	$0,65 \pm 0,12$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Група порівняння, м. Долина n=33	Вихідний	$1,73 \pm 0,21$	$1,64 \pm 0,17$
	Через 6 місяців	$1,07 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$1,14 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	$1,19 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$	$1,26 \pm 0,16$ $p_1 < 0,1$
	Через 2 роки	$1,28 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$	$1,34 \pm 0,16$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

У групі порівняння з міста Долина також було зафіксовано покращення гігієни порожнини рота, але в менш вираженому ступені. Індекс Silness-loe зменшився з $1,73 \pm 0,21$ до $1,28 \pm 0,13$, а індекс Stallard – з $1,64 \pm 0,17$ до $1,34 \pm 0,16$ через два роки. Ці зміни, хоч і є статистично значущими ($p_1 < 0,001$ для Silness-loe та $p_1 > 0,1$ для Stallard), демонструють менш інтенсивне поліпшення порівняно з основною групою.

Отже, результати дослідження підкреслюють ефективність лікувально-профілактичних заходів у покращенні стану гігієни порожнини рота дітей основної групи. Вони свідчать про значне зниження рівнів зубного нальоту та каменю, що є ключовими для запобігання розвитку захворювань пародонту та збереження здоров'я зубів від раннього віку.

На основі проведених досліджень, ми виявили, що найбільш негативний стоматологічний статус спостерігався у дітей, які вживали питну воду з підвищеним вмістом нітратів. Це спонукало нас зосередити наші подальші зусилля на детальному вивченні стану тканин пародонту та гігієни порожнини рота саме в цій групі пацієнтів.

Мікро-, макроелементоз та гіпоксія негативно впливають в першу чергу на стан тканин пародонту, про що свідчать проведені нами експериментальні дослідження. В таблиці 6.6 представлено результати дослідження стану тканин пародонту у дітей 6 років з гемічною гіпоксією в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів.

Вихідні показники РМА % були схожими в обох групах ($20,17 \pm 3,42$ у основній групі та $20,23 \pm 3,88$ у групі порівняння), що свідчить про однорідність вибірки на початку дослідження. Втім, протягом дворічного періоду спостереження в основній групі відбулася помітна зміна: індекс РМА значно знизився, досягнувши $7,34 \pm 1,08$ через 2 роки, в порівнянні з $20,17 \pm 3,42$ на початку. Це зниження було статистично значущим ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$), свідчаючи про ефективність застосованих методів у лікуванні та профілактиці запальних змін у пародонті.

Таблиця 6.6

**Стан тканин пародонту у дітей 6 років м. Ужгород в процесі проведення
лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$**

Показник Група		РМА %	Кровоточивість
Основна група	Вихідний	$20,17 \pm 3,42$ $p > 0,1$	$0,42 \pm 0,06$ $p > 0,1$
	Через 6 місяців	$9,07 \pm 1,55$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,22 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	$8,17 \pm 1,46$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,24 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 2 роки	$7,36 \pm 1,05$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,23 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Група порівняння	Вихідний	$20,23 \pm 3,88$	$0,36 \pm 0,05$
	Через 6 місяців	$19,43 \pm 3,23$ $p_1 > 0,1$	$0,40 \pm 0,07$ $p_1 > 0,1$
	Через 1 рік	$21,13 \pm 3,69$ $p_1 > 0,1$	$0,43 \pm 0,06$ $p_1 > 0,1$
	Через 2 роки	$20,53 \pm 3,70$ $p_1 > 0,1$	$0,42 \pm 0,08$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Натомість, у групі порівняння значних змін в індексі РМА не спостерігалось. Індекс залишався відносно стабільним протягом усього дослідження, коливаючись в межах $19,43 \pm 3,23$ до $20,53 \pm 3,70$. Відсутність статистично значущих змін ($p_1 > 0,1$) свідчить про те, що без спеціалізованих заходів стан пародонту не покращується.

Щодо індексу кровоточивості, вихідні показники також були аналогічними між групами ($0,42 \pm 0,06$ у основній групі та $0,36 \pm 0,05$ у групі порівняння). Але, подібно до індексу РМА, індекс кровоточивості у основній групі значно покращився, знизившись до $0,23 \pm 0,04$ через 2 роки. Зменшення цього показника також мало високу статистичну значущість ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$), що вказує на поліпшення гігієни порожнини рота та зменшення запалення ясен у результаті проведених профілактичних та лікувальних заходів.

У групі порівняння жодних значних змін в індексі кровоточивості не було виявлено. Індекс залишався майже незмінним протягом двох років, коливаючись від $0,40 \pm 0,07$ до $0,42 \pm 0,08$, без статистично значущих відмінностей ($p_1 > 0,1$).

Отже, результати дослідження демонструють ефективність вжитих заходів у основній групі для поліпшення стану тканини пародонту у дітей з гемічною гіпоксією, що проявляється як у зменшенні показників запальних змін, так і кровоточивості.

У таблиці 6.7 відображено динаміку змін стану гігієни порожнини рота у дітей 6 років у м. Ужгород протягом проведення лікувально-профілактичних заходів.

Аналізуючи динаміку змін стану гігієни порожнини рота у дітей 6 років з гемічною гіпоксією, можна розглянути два ключові показники: індекс Silness-loe та індекс Stallard.

Індекс Silness-loe вимірює рівень нальоту на зубах, що є важливим показником гігієни порожнини рота. Вихідні дані індексу були аналогічними в обох групах ($1,85 \pm 0,21$ у основній групі проти $1,79 \pm 0,19$ у групі

порівняння), що свідчить про відносно однаковий рівень гігієни порожнини рота на початку дослідження.

Таблиця 6.7

Динаміка змін стану гігієни порожнини рота у дітей 6 років м. Ужгород в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник Група		Silness-loe	Stallard
Основна група, n=34	Вихідний	$1,85 \pm 0,21$ $p > 0,1$	$1,78 \pm 0,20$ $p > 0,1$
	Через 6 місяців	$0,92 \pm 0,10$ $p < 0,1$ $p_1 < 0,001$	$0,62 \pm 0,07$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	$1,11 \pm 0,12$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	$0,67 \pm 0,08$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 2 роки	$1,02 \pm 0,11$ $p < 0,1$ $p_1 < 0,001$	$0,97 \pm 0,12$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Група порівняння, n=29	Вихідний	$1,79 \pm 0,19$	$1,74 \pm 0,17$
	Через 6 місяців	$1,12 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$	$1,20 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	$1,21 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$	$1,40 \pm 0,16$ $p_1 < 0,1$
	Через 2 роки	$1,32 \pm 0,14$ $p_1 < 0,1$	$1,50 \pm 0,16$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Проте, в процесі дослідження в основній групі спостерігалось значне покращення стану гігієни порожнини рота. Індекс Silness-loe знизився до $0,92 \pm 0,10$ через 6 місяців, потім до $1,11 \pm 0,12$ через рік та до $1,02 \pm 0,11$ через 2 роки. Ці зміни були статистично значущими ($p_1 < 0,001$), що свідчить про ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів.

У групі порівняння також спостерігалось невелике покращення індексу Silness-loe протягом дослідження, але зміни були менш виражені та менш статистично значущі (індекс знизився до $1,12 \pm 0,12$ через 6 місяців, до $1,21 \pm 0,13$ через рік та до $1,32 \pm 0,14$ через 2 роки).

Індекс Stallard оцінює наявність зубного каменю, що також є важливим аспектом стану гігієни порожнини рота. Початкові показники в обох групах були схожими ($1,78 \pm 0,20$ у основній групі та $1,74 \pm 0,17$ у групі порівняння).

За період дослідження в основній групі спостерігалось значне покращення цього показника. Індекс Stallard знизився до $0,62 \pm 0,07$ через 6 місяців, до $0,67 \pm 0,08$ через рік та до $0,97 \pm 0,12$ через 2 роки з високою статистичною значущістю ($p_1 < 0,001$), що демонструє ефективність лікувально-профілактичних заходів.

У групі порівняння індекс Stallard показав менш виражене зниження та меншу статистичну значущість змін. Індекс знизився до $1,20 \pm 0,14$ через 6 місяців ($p_1 < 0,001$), до $1,4 \pm 0,16$ через рік ($p_1 < 0,1$) та до $1,50 \pm 0,16$ через 2 роки ($p_1 > 0,1$).

Загалом, ці результати вказують на те, що вжиті лікувально-профілактичні заходи в основній групі значно покращили стан гігієни порожнини рота у дітей з гемічною гіпоксією, як це видно зі зниження обох індексів Silness-loe та Stallard.

З аналізу результатів досліджень, представлених у таблицях, можна зробити загальний висновок про значну ефективність лікувально-профілактичних заходів, що були застосовані у основній групі дітей з гемічною гіпоксією.

Спостерігалось помітне поліпшення стану тканин пародонту, що виявлялося у зниженні індексів РМА та кровоточивості ясен. Це вказує на зменшення запальних змін у пародонті та покращення загального стану здоров'я порожнини рота. Також відзначалося значне покращення гігієни порожнини рота, що було підтверджено зниженням індексів Silness-loe та Stallard. Ці зміни свідчать про успішне зменшення нальоту та зубного каменю, ключових факторів у профілактиці карієсу та інших захворювань порожнини рота.

6.2 Оцінка біохімічних показників ротової рідини у дітей в динаміці проведення профілактичних заходів

Метою даного етапу роботи було вивчення біохімічних показників ротової рідини дитячого населення на тлі дисбалансу макро- та мікроелементів. Розширене розуміння біохімічних процесів, що відбуваються в організмі дітей, які перебувають під впливом гемічної гіпоксії, дозволить розробити більш ефективні стратегії профілактики та лікування стоматологічних захворювань у цій категорії пацієнтів у майбутньому.

В таблиці 6.8 представлено результати дослідження показнику запалення – активності еластази у ротовій рідині дітей 6 років з гемічною гіпоксією в динаміці проведення профілактики.

Результати дослідження ступеня запальних процесів у ротовій порожнині, інтенсивність яких характеризує активність еластази – протеолітичного ферменту лейкоцитів у ротовій рідині, в обох групах «порівняння» і «основна», у вихідному строку показали наступні дані: їх показники були достовірно підвищені в порівнянні з нормою у 2 та 1,6 рази відповідно ($p < 0,001$ та $p < 0,002$; табл. 6.8). Після проведення тільки санації ротової порожнини значення цього показника так і не наблизилось до норми, а навпаки – збільшилось. Через 6, 12 та 24 місяці активність еластази була

достовірно вище норми на 65,6 %, 131,3 % та 112,5 %, відповідно ($p < 0,01 - 0,001$; табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Активність еластази у ротовій рідині дітей 6 років м. Ужгород з гемічною гіпоксією в динаміці проведення профілактики, $M \pm m$

Показник		Активність еластази, мк-кат/л
Група		
Норма		$0,32 \pm 0,05$
Основна група n=34	Вихідний	$0,55 \pm 0,04$ $p < 0,002$ $p_2 > 0,25$
	Через 6 місяців	$0,34 \pm 0,02$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 1 рік	$0,26 \pm 0,02$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 2 роки	$0,31 \pm 0,03$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Група порівняння n=29	Вихідний	$0,63 \pm 0,05$ $p < 0,001$
	Через 6 місяців	$0,53 \pm 0,04$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$
	Через 1 рік	$0,74 \pm 0,06$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
	Через 2 роки	$0,68 \pm 0,06$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p_1 – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p_2 – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

В основній групі, при додатковому застосуванні запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, вже через 6 місяців активність маркеру запалення досягла норми, та зберігалася на протязі 12 та 24 місяців ($p > 0,3 - 0,8$; табл. 6.8).

Результати проведеного дослідження показали, що в основній групі, вже через 6 місяців спостерігання, після застосування запропонованого комплексу, показники активності даного ферменту достовірно зменшились на 35,8 % ($p_2 < 0,001$) відносно групи порівняння. Наступні дослідження через 12 та 24 місяців показали, що цей показник достовірно знизився вже в 2,8 рази та 2,2 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.8) відповідно щодо групи порівняння.

Таким чином, дослідження активності еластази в ротовій рідині дітей підтвердило ефективність запропонованого комплексу і показало протизапальну спрямованість цієї схеми профілактики.

Оскільки провідним карієсогенним фактором є патогенна та умовно – патогенна мікрофлора, яка виробляє уреазу, на відміну від корінної мікрофлори, то за активністю цього ферменту в ротовій рідині судили про рівень мікробного обсіменіння. Результати визначення активності уреазу на різних етапах досліджень узагальнені в таблиці 6.9.

Вже на початку дослідження в групі дітей, якій проводили тільки санацію ротової порожнини, показники активності уреазу достовірно знизилися в 1,8 рази в порівнянні з вихідним станом ($p_1 < 0,001$; табл. 6.9). В основній групі цей показник також зменшився в 3,2 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.9).

Аналіз ротової рідини дітей групи порівняння через 6 місяців після проведення санації показав достовірне зниження активності уреазу на 43,8 % ($p_1 < 0,001$; табл. 6.9). Проте наступні отриманні дані свідчать про зниження ефективності проведення тільки санації.

Активність цього ферменту у дітей, яким було запропоновано лікувально-профілактичний комплекс, досягало показників норми протягом 24 місяців спостереження ($p < 0,001$; табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Показник мікробного обсіменіння у ротовій рідині дітей 6 років
м. Ужгород з гемічною гіпоксією в динаміці проведення профілактики,
 $M \pm m$

Група \ Показник		Активність уреазы, мк-кат/л
Норма		0,065±0,005
Основна група n=34	Вихідний	0,19±0,03 p<0,001 p ₂ >0,5
	Через 6 місяців	0,06±0,004 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	Через 1 рік	0,04±0,003 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	Через 2 роки	0,08±0,005 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Група порівняння n=29	Вихідний	0,16±0,02 p<0,001
	Через 6 місяців	0,09±0,007 p<0,001 p ₁ <0,005
	Через 1 рік	0,14±0,01 p<0,001 p ₁ >0,1
	Через 2 роки	0,17±0,02 p<0,001 p ₁ >0,1

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;
 p₁ – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;
 p₂ – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Також показники активності уреазі в основній групі були нижчими за такі в групі порівняння: через 6 місяців – на 33,3 % ($p_2 < 0,001$; табл. 6.9), через 12 місяців – на 71,4 % ($p_2 < 0,001$; табл. 6.9) та через 24 місяці спостереження – на 52,9 % ($p_2 < 0,001$; табл. 6.9).

Отримані результати свідчать про те, що для ефективного знищення карієсогенної мікрофлори та стійкого карієсогенного ефекту не достатньо лише проведення санації ротової порожнини, а необхідні додаткові заходи. Крім того, спостерігалось висока здатність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу запобігати надмірному зростанню та розмноженню умовно-патогенної мікрофлори в порожнині рота.

Ключову роль у системі антимікробного захисту ротової порожнини виконує лізоцим, фермент, здатний руйнувати бактерії та віруси, а також активувати імуноглобуліни та фагоцитуючі лейкоцити. Результати дослідження цього ферменту було представлено у таблиці 6.10.

Первинне обстеження дітей показало, що активність цього ферменту не висока в обох групах: активність лізоциму в групі порівняння достовірно нижче норми на 44,8 % ($p < 0,001$; табл. 6.10), а в основній групі – достовірно на 31 % ($p < 0,01$; табл. 6.10) порівняно з нормою. Це свідчить про недостатньо високий рівень неспецифічної резистентності у ротовій порожнині дітей з гіпоксією.

Через 6 місяців після проведення санації порожнини рота в групі порівняння встановлено достовірне зниження активності лізоциму на 24,1 % ($p < 0,001$; табл. 6.10) відповідно групи норми. Дослідження ротової рідини дітей групи порівняння через 12 та 24 місяці також показало достовірне зменшення активності цього антимікробного ферменту на 37,9 % та 51,7 % відповідно ($p < 0,001$; табл. 6.10).

Проведений аналіз ротової рідини у дітей основної групи через 6 місяців показав, що вміст лізоциму був нижче норми на 10,8 %. На наступних строках спостереження (через 12 та 24 місяців) цей показник досяг рівня норми (хоча $p > 0,2 - 0,8$; табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Активність лізоциму у ротовій рідині дітей 6 років м. Ужгород з гемічною гіпоксією в динаміці проведення профілактики, $M \pm m$

Показник		Активність лізоциму, од/мл
Група		
Норма		0,14±0,01
Основна група n=34	Вихідний	0,10±0,01 p<0,01 p ₂ >0,1
	Через 6 місяців	0,13±0,01 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₂ >0,1
	Через 1 рік	0,17±0,01 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	Через 2 роки	0,15±0,01 p>0,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001
Група порівняння n=29	Вихідний	0,08±0,01 p<0,001
	Через 6 місяців	0,11±0,01 p<0,001 p ₁ <0,05
	Через 1 рік	0,09±0,01 p<0,001 p ₁ >0,1
	Через 2 роки	0,07±0,01 p<0,001 p ₁ >0,1

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p₁ – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p₂ – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Порівнюючи результати обох дослідних груп, спостерігається достовірне підвищення вмісту лізоциму в основній групі в 1,9 та 2,1 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.10) відповідно групи порівняння через 12 та 24 місяці.

Результати дослідження активності лізоциму у ротовій рідині дітей показали, що запропонований метод лікування та профілактики має виражений антимікробний ефект та стимулює вироблення власного неспецифічного антимікробного фактора в ротовій порожнині.

У ротовій рідині дітей, що спостерігаються, на всіх етапах дослідження проводили також визначення вмісту малонового диальдигіду (МДА) – одного з найважливіших показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Результати дослідження показнику вмісту МДА було представлено у таблиці 6.11.

Проведений біохімічний аналіз ротової рідини встановив інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у ротовій рідині дітей з гіпоксією. Так, у основній групі та в групі порівняння рівень МДА на початку дослідження достовірно перевищував норму у 2,4 та 3 рази ($p < 0,001$; табл. 6.11) відповідно. Цей показник також достовірно перевищував норму в групі порівняння через 6 місяців на 104,3 % ($p < 0,001$; табл. 6.11), через 12 та 24 місяці – на 131,2 % і 168,8 % відповідно ($p < 0,001$; табл. 6.11).

Вміст МДА в ротовій рідині дітей з введенням лікувально-профілактичного комплексу через 6 місяців з початку дослідження достовірно перевищував норму на 45,2 % ($p < 0,02$; табл. 6.11). На наступних етапах аналізу через 12 та 24 місяці у дітей основної групи рівень МДА показав зниження та наближення до показників норми (хоча $p > 0,5 - 0,8$; табл. 6.11). На цих же строках рівень МДА був достовірно нижче за такий в групі порівняння в 2,4 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Показник перекисного окислення ліпідів (МДА) у ротовій рідині дітей 6 років м. Ужгород з гемічною гіпоксією в динаміці проведення профілактики, $M \pm m$

Показник		Вміст МДА, ммоль/л
Група		
Норма		0,18±0,01
Основна група n=34	Вихідний	0,45±0,06 p<0,001 p ₂ >0,1
	Через 6 місяців	0,27±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,1
	Через 1 рік	0,18±0,02 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	Через 2 роки	0,21±0,03 p>0,5 p ₁ <0,005 p ₂ <0,001
Група порівняння n=29	Вихідний	0,56±0,07 p<0,001
	Через 6 місяців	0,38±0,05 p<0,001 p ₁ <0,05
	Через 1 рік	0,43±0,05 p<0,001 p ₁ >0,1
	Через 2 роки	0,50±0,04 p<0,001 p ₁ >0,5

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p₁ – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p₂ – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Це свідчить про те, що проведення тільки санації ротової порожнини недостатньо для зниження інтенсивності ПОЛ у ротовій порожнині. А призначення регулярних курсів лікувально-профілактичного комплексу призвело до стабільного зниження рівня МДА у ротовій рідині дітей основної групи. Отримані дані свідчать про антиоксидантну ефективність досліджуваного комплексу.

Підтвердженням вищевикладеного є також дослідження активності основного антиоксидантного ферменту – каталази в ротовій рідині дітей в основній групі.

В таблиці 6.12 представлено результати дослідження активності каталази у ротовій рідині дітей 6 років в динаміці.

Після проведення санації ротової порожнини на вихідному строку зафіксовано достовірне зниження активності каталази в ротовій рідині дітей групи порівняння на 33,3 % відносно норми ($p < 0,05$; табл. 6.12). При аналізі ротової рідини на наступних етапах спостереження через 6, 12 і 24 місяці активність каталази в групі порівняння залишалася стабільно низькою: на 20 % (хоча $p > 0,2$), 40 % ($p < 0,2$) та 26,7 % ($0,05 < p < 0,1$; табл. 6.12) відповідно нижче норми.

На початку дослідження в основній групі дітей спостерігалось незначне зниження досліджуваного показника відповідно норми (хоча $p > 0,25$). Підвищення активності каталази у ротовій рідині дітей основної групи спостерігалось вже через 6 місяців застосування профілактичного комплексу, на 13,3 % (хоча $p > 0,4$). Проведення біохімічного дослідження активності каталази через 12 та 24 місяці показали стабільно високі показники антиоксидантної системи після ЛПК – збільшення на 26,7 % та 20 % відповідно норми (хоча $p > 0,1 - 0,4$, табл. 6.12).

Як показали проведені дослідження, активність даного ферменту була вищою в основній групі дітей з гіпоксією ніж у групі порівняння протягом всіх етапів дослідження. ($p_2 < 0,001 - 0,01$; табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Активність антиоксидантного ферменту каталази у ротовій рідині дітей 6 років м. Ужгород з гемічною гіпоксією в динаміці профілактики, $M \pm m$

Показник		Активність каталази, мкат/л
Група		
Норма		0,15±0,01
Основна група n=34	Вихідний	0,12±0,01 p>0,1 p ₂ >0,3
	Через 6 місяців	0,17±0,01 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
	Через 1 рік	0,19±0,01 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	Через 2 роки	0,18±0,02 p>0,1 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Група порівняння n=29	Вихідний	0,10±0,011 p<0,05
	Через 6 місяців	0,12±0,01 p>0,1 p ₁ >0,1
	Через 1 рік	0,09±0,01 p<0,05 p ₁ >0,1
	Через 2 роки	0,11±0,01 p<0,1 p ₁ >0,5

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;
 p₁ – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;
 p₂ – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Отриманні результати свідчать про те, що проведення лише санації порожнини рота у дітей в групі порівняння майже не вплинуло на стан антиоксидантного захисту, оскільки не призвело до суттєвих змін активності каталази у ротовій рідині, активність якої зберігається на низькому рівні до кінця дослідження. Введення запропонованого лікувально-профілактичного комплексу сприяло нормалізації активності каталази у дітей.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення біохімічних показників ротової рідини дітей (4–6 років) м. Калуш та м. Долина (Івано-Франківська область) із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня за умов дефіциту фтору в динаміці проведення профілактичних заходів. У дослідженнях приймали участь 28 дітей із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня які були розподілені наступним чином: група порівняння – діти м. Долина, яким була проведена тільки основна базова терапія за протоком та основна група – діти м. Калуш яким додатково до базової терапія призначали лікувально-профілактичний комплекс.

На сьогодні відомо, що на розвиток множинного карієсу зубів діє низка місцевих і загальних чинників – це порушення гомеостазу порожнини рота, дефіцит фтору у питній воді і їжі, ступінь резистентності твердих тканин зубів, погана гігієна порожнини рота, незбалансоване харчування, низький соціально-економічний рівень, спадкова схильність, кількісний склад та властивості ротової рідини, а також наявність карієсогенної мікрофлори [24, 62].

Фтор – мікроелемент, основним джерелом надходження до організму є вода. Фтор чинить суттєвий вплив на розчинність емалі, іони якого входять у кристалічну решітку гідроксиапатиту. Така емаль має низьку розчинність і викликає суттєві зміни мінеральної основи емалі зубів. Також, фтор має вплив на мікроорганізми ротової порожнини – знижує їх кислотоутворюючі властивості. Необхідно відзначити, що фтор спроможний суттєво впливати на метаболізм ротової рідини – підвищувати її ремінералізуючі властивості,

стимулювати мінералізуючу здатність кальцію ротової рідини, а також у слинних залозах підвищувати їх функціональну активність.

Із літературних джерел відомо, що зниження у ротовій рідині концентрації мінеральних компонентів в основному це – фтору, приводить до погіршення її буферних властивостей, зниження її ремінералізуючої здатності, що призводить до неспроможності протидії небезпечного впливу кислот на тверді тканини зубів.

Отже, за результатами багатьох дослідників свідчить, що недостатня кількість фтору в організмі дітей приводить до розвитку карієсу. Таким чином, профілактика і лікування дітей із множинним карієсом в умовах дефіциту фтору є актуальним та потребує розробки нових лікувально-профілактичних комплексів.

У таблиці 6.13 представлений біохімічний аналіз визначення активності еластази у ротовій рідині спостережуваних дітей в умовах дефіциту фтору на тлі множинного карієсу та гінгівіту у динаміці проведення профілактики.

Еластаза є сериною протеазою, основним джерелом якої є сегментоядерні нейтрофіли, вона розщеплює колаген та еластин і є одним із маркерів запалення в порожнині рота.

До лікування активність еластази спостережуваних дітей обох груп із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня в умовах дефіциту фтору була статистично значуще збільшена більш ніж у 2 рази ($p < 0,001$) відносно референтних значень норми. Через 6 місяців у дітей групи порівняння де була проведена основна базова терапія за протоколом активність еластази зменшилась на 16,7 % ($p_1 < 0,001$) відносно даних вихідного етапу. Але, це зниження було лише на короткий термін – уже через 1 рік та 2 роки активність маркера запалення була на рівні вихідного стану, що свідчить про недостатність проведення тільки санації порожнини рота, а слугує про необхідність включення до профілактики препаратів протизапальної дії.

Таблиця 6.13

Активність еластази у ротовій рідині дітей 6 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Група \ Показник		Активність еластази, мк-кат/л
Норма		$0,32 \pm 0,03$
Основна група, n=15	Вихідний	$0,68 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,8$
	Через 6 місяців	$0,42 \pm 0,03$ $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
	Через 1 рік	$0,29 \pm 0,01$ $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 2 роки	$0,35 \pm 0,03$ $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Група порівняння, n=13	Вихідний	$0,70 \pm 0,05$ $p < 0,001$
	Через 6 місяців	$0,56 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	$0,68 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,7$
	Через 2 роки	$0,74 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,8$

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p_1 – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p_2 – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

В якості додаткового застосування лікувально-профілактичного комплексу в основній групі дітей із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня на тлі дефіциту фтору активність еластази мала вірогідне зниження на 38,2 % ($p_1 < 0,001$). Надалі через 12 та 24 місяці активність цього маркера запалення була зниженою у 2,3 рази ($p_1 < 0,001$) та 1,9 рази ($p_1 < 0,001$) відповідно, щодо даних вихідного терміну і сягала цифрових даних норми ($p > 0,4$).

Аналіз біохімічного дослідження ротової рідини показав, що у основній групі дітей які регулярно застосовували лікувально-профілактичний комплекс активність цього ферменту через 6 місяців була вірогідно нижчою на 25 % ($p_2 < 0,001$), а на віддалених етапах спостереження через 12 місяців на 57,3 % ($p_2 < 0,001$), та 24 місяці на 52,7 % ($p_2 < 0,001$), відносно даних групи порівняння.

Отже, проведені біохімічні дослідження визначення активності еластази у ротовій рідині дітей із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня в умовах дефіциту фтору слугують про виражену протизапальну дію застосованого лікувально-профілактичного комплексу.

У нашій роботі також вивчали основні мінеральні компоненти ротової рідини, які визначають її мінералізуючу здібність – рівень кальцію та неорганічного фосфору (таблиця 6.14–6.15). Мінералізуюча функція ротової рідини націлена на дозрівання емалі після прорізування зубів, мінералізацію зубів, підтримування оптимального складу емалі та її відновлення після пошкодження та захворювань.

Таблиця 6.14

**Концентрація кальцію у ротовій рідині дітей 6 років, що проживають в
м. Калуш та м. Долина в процесі проведення лікувально-
профілактичних заходів, $M \pm m$**

Показник Група		Концентрація кальцію, ммоль /л
Норма		$1,10 \pm 0,10$
Основна група, n=15	Вихідний	$0,48 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,5$
	Через 6 місяців	$0,87 \pm 0,06$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 1 рік	$1,0 \pm 0,08$ $p > 0,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 2 роки	$0,92 \pm 0,06$ $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Група порівняння, n=13	Вихідний	$0,44 \pm 0,02$ $p < 0,001$
	Через 6 місяців	$0,50 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,5$
	Через 1 рік	$0,53 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
	Через 2 роки	$0,47 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p_1 – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p_2 – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Із представлених даних таблиці 6.14 свідчить, що при первинному дослідженні рівень кальцію у обох спостережуваних груп дітей був значно нижчим у 2,5 рази ($p < 0,001$) щодо референтних значень норми ($1,10 \pm 0,10$ ммоль/л). Це свідчить про недостатній рівень мінералізації у ротовій порожнині дітей із дефіцитом фтору на тлі множинного карієсу зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня. Проведення санації порожнини рота у дітей групи порівняння привело до незначного підвищення рівня кальцію. Так, через 6 місяців цей показник збільшився на 13,6 % (хоча $p_1 > 0,5$), через 12 місяців на 20,4 % (хоча $p_1 > 0,1$), відносно даних до лікування, а через 24 місяці відповідав показникам вихідного стану ($p_1 > 0,8$).

Додаткове призначення лікувально-профілактичного комплексу дітям основної групи із дефіцитом фтору на тлі множинного карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня уже через 6 місяців привело до вірогідного збільшення концентрації кальцію на 81,3 % ($p_1 < 0,001$), через 12 місяців на 108,3 % ($p_1 < 0,001$), через 24 місяці на 91,7 % ($p_1 < 0,001$), відносно початкового етапу спостережень.

Порівнюючи результати аналізу обох спостережуваних груп фіксували вірогідне збільшення рівня кальцію в основній групі через 6 місяців на 74 % ($p_2 < 0,001$), 12 місяців на 88,7 % ($p_2 < 0,001$), а 24 місяці на 95,7 % ($p_2 < 0,001$), відносно даних групи порівняння.

У таблиці 6.15 узагальнені результати біохімічного аналізу неорганічного фосфору у ротовій рідині дітей із недостатнім надходженням фтору на фоні множинного карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня.

Таблиця 6.15

Концентрація неорганічного фосфору у ротовій рідині дітей 6 років, що проживають в м. Калус та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник Група		Концентрація неорганічного фосфору, ммоль /л
Норма		5,24±0,22
Основна група, n=15	Вихідний	5,0±0,42 p>0,4 p ₂ >0,6
	Через 6 місяців	5,28±0,31 p>0,7 p ₁ >0,6 p ₂ >0,5
	Через 1 рік	5,36±0,40 p>0,6 p ₁ >0,5 p ₂ >0,4
	Через 2 роки	5,42±0,36 p>0,6 p ₁ >0,5 p ₂ >0,5
Група порівняння, n=13	Вихідний	4,96±0,20 p>0,4
	Через 6 місяців	4,72±0,33 p>0,2 p ₁ >0,7
	Через 1 рік	4,83±0,28 p>0,25 p ₁ >0,8
	Через 2 роки	5,20±0,38 p>0,6 p ₁ >0,6

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p₁ – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p₂ – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

У ротовій рідині дітей неорганічний фосфор у нормі ($5,24 \pm 0,22$ ммоль/л). Вивчення рівня неорганічного фосфору у ротовій рідині обстежених дітей обох груп в умовах дефіциту фтору на тлі множинного карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня виявило незначне зниження на цього показника 5,3 % та 4,5 % (хоча $p > 0,4$) відносно референтних значень норми. У динаміці дослідження рівень неорганічного фосфору у обстежуваних дітей основної групи мав невірогідне підвищення відносно даних групи порівняння: через 6 місяців на 11,8 % ($p_2 > 0,5$), 12 місяців на 10,9 % ($p_2 > 0,4$) та 24 місяці на 4,2 % ($p_2 > 0,5$).

Таким чином, узагальнюючи результати аналізу таблиць 6.14–6.15 встановлено, що при множинному карієсі зубів та хронічному катаральному гінгівіті легкого ступеня у дітей із дефіцитом фтору відбувається зниження рівня загального кальцію у ротовій рідині та практично не змінюється концентрація неорганічного фосфору. Цей факт також підтверджують дані Каськової Л.Ф. [63].

Результати визначення активності уреаз у ротовій рідині дітей із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня в умовах дефіциту фтору у динаміці досліджень представлені у таблиці 6.16.

Уреаза (карбамід – аміногідролаза) це гідролітичний фермент із групи амідаз, який чинить токсичний ефект на поліморфноядерні нейтрофіли, при цьому знижує їх функціональну активність та сприяє розмноженню цих бактерій.

Таблиця 6.16

Активність уреазу у ротовій рідині дітей 6 років, що проживають в м. Калус та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник		Активність уреазу, мк-кат/л
Група		
Норма		0,065±0,005
Основна група, n=15	Вихідний	0,19±0,01 $p < 0,001$ $p_2 > 0,2$
	Через 6 місяців	0,074±0,005 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 1 рік	0,042±0,003 $p < 0,002$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 2 роки	0,070±0,004 $p > 0,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Група порівняння, n=13	Вихідний	0,22±0,02 $p < 0,001$
	Через 6 місяців	0,16±0,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,02$
	Через 1 рік	0,20±0,01 $p < 0,001$ $p_1 > 0,4$
	Через 2 роки	0,24±0,02 $p < 0,001$ $p_1 > 0,4$

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p_1 – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p_2 – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Аналіз біохімічного дослідження маркера мікробного обсіменіння у ротовій рідині дітей на початковому етапі в обох групах показав наступні результати: у групі порівняння та основній групі цей маркер був статистично значуще збільшений у 3,4 рази ($p < 0,001$) та 2,9 рази ($p < 0,001$) відповідно, відносно референтних значень норми. Значне підвищення активності уреаз у ротовій рідині дітей із карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня на тлі дефіциту фтору свідчить про суттєве зростання умовно-патогенної й патогенної мікрофлори у порожнині рота.

Через 6 місяців після проведення основної базової терапії за протоколом (група порівняння) біохімічний аналіз ротової рідини показав вірогідне зниження активності уреаз на 27,3 % ($p_1 < 0,02$; табл. 6.16). Необхідно відмітити, що це зниження було лиш на короткий термін після проведення гігієни, на віддалених етапах дослідження (через 12 та 24 місяці) цей маркер сягав цифрових даних до лікування.

Водночас, у основній групі дітей яким після проведення санації порожнини рота регулярно призначали лікувально-профілактичний комплекс активність цього маркеру мала статистично значуще зниження уже через 6 місяців у 2,6 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.16) щодо даних вихідного етапу. Надалі, через 12 місяців активність уреаз вірогідно знизилась у 4,5 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.16) відносно початкового стану та була на 35,4 % ($p_2 < 0,001$; табл. 6.16) вищою за показники норми. На віддаленому терміні дослідження (через 24 місяці) цей маркер мав незначне підвищення відносно попереднього етапу, але був достовірно вищий у 2,7 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.16) щодо даних вихідного стану. Слід зазначити, що активність уреаз у дітей основної групи на всіх етапах спостереження була вірогідно вищою за показники групи порівняння – через 6 місяців у 2,2 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.16), 12 місяців у 4,8 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.16) та 24 місяці у 3,4 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.16).

Таким чином, зниження активності уреаз у ротовій рідині дітей основної групи яким додатково, регулярно призначали лікувально-

профілактичний комплекс свідчить про зниження мікробного обсіменіння порожнини рота.

У таблиці 6.17 представлені результати вивчення маркера неспецифічного імунітету (активності лізоциму) у ротовій рідині дітей з множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня на фоні недостатнього надходження фтору.

У ротовій рідині активність лізоциму виразно корелює із рівнем неспецифічних й навіть специфічних антимікробних факторів. Зміни цього маркера у ротовій рідині слугують про мікробну контамінацію, або про збільшення антимікробного захисту та вказують на стан адаптаційної реакції порожнини рота.

Як свідчить із даних таблиці, що активність лізоциму у дітей із дефіцитом надходження до організму фтору на фоні карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня на початку обстеження була статистично значуще збільшеною як у групі порівняння (діти м. Калуш) так і у основній групі (діти м. Долина) у 2,3 рази ($p < 0,001$; табл. 6.17) та 2,0 рази ($p < 0,001$; табл. 6.17) відповідно, відносно референтних значень норми. Отже, суттєве зниження активності лізоциму призводить до надмірного росту умовно-патогенної і патогенної мікробіоти у порожнині рота.

Проведення санації порожнини рота у дітей групи порівняння через 6 місяців призвело до вірогідного підвищення рівня лізоциму на 50 % ($p_1 < 0,001$; табл. 6.17). Водночас, у основній групі спостережуваних дітей яким додатково призначали лікувально-профілактичний комплекс активність лізоциму мала статистично значуще збільшення на 71,4 % ($p_1 < 0,001$; табл. 6.17) щодо даних вихідного терміну. Слід зазначити, що у дітей групи порівняння на віддалених етапах спостереження активність дослідженого маркера сягала даних до лікування ($p_1 > 0,2$; $p_1 > 0,1$).

Таблиця 6.17

Активність лізоциму у ротовій рідині дітей 6 років, що проживають в м. Калус та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Група \ Показник		Активність лізоциму, од/мл
Норма		0,14±0,01
Основна група, n=15	Вихідний	0,07±0,006 $p < 0,001$ $p_2 > 0,7$
	Через 6 місяців	0,12±0,009 $p > 0,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 1 рік	0,18±0,01 $p > 0,25$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 2 роки	0,15±0,01 $p > 0,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Група порівняння, n=13	Вихідний	0,06±0,004 $p < 0,001$
	Через 6 місяців	0,09±0,006 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
	Через 1 рік	0,07±0,005 $p < 0,001$ $p_1 > 0,2$
	Через 2 роки	0,05±0,004 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p_1 – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p_2 – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

При цьому, в якості регулярного застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей основної групи активність лізоциму мала вірогідне збільшення через 12 місяців у 2,5 рази ($p_1 < 0,001$) відносно даних початкового стану і на 28,6 % ($p > 0,25$) була вищою за референтні значення норми. На завершальному етапі обстеження активність досліджуваного ферменту була збільшена у 3,0 рази ($p_1 < 0,001$), щодо даних до лікування і сягала даних норми ($p > 0,8$). Порівнюючи цифрові дані групи порівняння де була проведена санація порожнини рота та основної групи дітей, яким додатково призначали композицію препаратів активність лізоциму на протязі усього терміну дослідження була вірогідно вищою: через 6 місяців у 1,3 рази ($p_2 < 0,001$), 12 місяців у 2,5 рази ($p_2 < 0,001$) та 24 місяці у 3,0 рази ($p_2 < 0,001$).

Отже, результати біохімічного аналізу активності лізоциму у ротовій рідині дітей із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня на тлі дефіцитного надходження фтору показали, що регулярне застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяє підвищенню неспецифічного антимікробного захисту в ротовій порожнині.

На завершальному етапі нашої роботи ми вивчали стан прооксидантно-антиоксидантної системи у дітей з множинним карієсом зубів, хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня на тлі дефіциту фтору, результати цих даних представлені у таблицях 6.18 – 6.19.

Представлені дані біохімічних досліджень показали, що множинний карієс зубів та хронічний катаральний гінгівіту легкого ступеня у дітей на фоні недостатнього надходження фтору до організму призводить до істотних змін у прооксидантно-антиоксидантній системі. При цьому, майже у три рази підвищується уміст МДА ($p < 0,001$; табл. 6.18), та вірогідно удвічі знижується активність каталази ($p < 0,001$; табл. 6.19) у обох обстежуваних групах дітей на початковому етапі обстеження.

Таблиця 6.18

Рівень малонового діальдегіду у ротовій рідині дітей 6 років, що проживають в м. Калус та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник		Вміст МДА, ммоль/л
Група		
Норма		0,18±0,01
Основна група, n=15	Вихідний	0,54±0,05 p<0,001 p ₂ >0,7
	Через 6 місяців	0,28±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	Через 1 рік	0,16±0,01 p>0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
	Через 2 роки	0,21±0,02 p>0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Група порівняння, n=13	Вихідний	0,58±0,04 p<0,001
	Через 6 місяців	0,45±0,03 p<0,001 p ₁ <0,01
	Через 1 рік	0,51±0,04 p<0,001 p ₁ >0,2
	Через 2 роки	0,55±0,04 p<0,001 p ₁ >0,6

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p₁ – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p₂ – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Одержані результати біохімічних досліджень ротової рідини свідчать про недостатній рівень антиоксидантного захисту порожнини рота дітей та інтенсивний перебіг процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі захворювань на карієс зубів та хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеня за умов дефіциту фтору в організмі.

Проведення санації порожнини рота дітям групи порівняння через 6 місяців привело до вірогідного зниження рівня МДА на 22,4 % ($p_1 < 0,001$; табл. 6.18) щодо цифрових даних до лікування. Слід відзначити, що рівень МДА мав зниження тільки на короткий термін, надалі через 12 та 24 місяці він сягав даних до лікування. При цьому, аналогічні дані фіксували при вивченні активності першої ланки антиоксидантної системи – каталази, яка мала не значне підвищення у групі порівняння тільки через 6 місяців після проведення санації на 25,0 % (хоча $p_1 > 0,1$; табл. 6.19), що свідчить про необхідність включення до схеми профілактики препаратів антиоксидантної дії.

У обстежуваних дітей основної групи, яким додатково після проведення санації проводили профілактику розробленим лікувально-профілактичним комплексом, показник (ПОЛ) уміст МДА мав достовірне зниження протягом усіх термінів спостереження – через 6 місяців у 1,9 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.18), через 12 місяців у 3,4 рази ($p_1 < 0,001$ табл. 6.18), та 24 місяці у 2,5 рази ($p_1 < 0,001$ табл. 6.18) відносно даних до лікування, що свідчить про зниження перекисних процесів.

При цьому, уміст МДА у ротовій рідині дітей основної групи яким додатково після проведення санації порожнини рота призначали лікувально-профілактичний комплекс у динаміці спостереження був вірогідно нижчим за показники групи порівняння: через 6 місяців у 1,6 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.18), 12 місяців у 3,2 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.18) та через 24 місяці у 2,6 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.18). Необхідно відзначити, що рівень МДА через 12 місяців сягав показника референтних значень норми, а через 24 місяці мав незначне підвищення (хоча $p_2 < 0,001$; табл. 6.18).

Таблиця 6.19

Активність антиоксидантного ферменту каталази у ротовій рідині дітей 6 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів, $M \pm m$

Показник		Активність каталази, мкат/л
Група		
Норма		0,15±0,01
Основна група, n=15	Вихідний	0,07±0,005 $p < 0,001$ $p_2 > 0,8$
	Через 6 місяців	0,13±0,01 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 1 рік	0,17±0,01 $p > 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	Через 2 роки	0,15±0,009 $p > 0,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Група порівняння, n=13	Вихідний	0,08±0,006 $p < 0,001$
	Через 6 місяців	0,10±0,01 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$
	Через 1 рік	0,07±0,006 $p < 0,001$ $p_1 > 0,7$
	Через 2 роки	0,09±0,008 $p < 0,001$ $p_1 > 0,7$

Примітка. p – показник вірогідності відмінностей показників груп «порівняння» і «основна» по відношенню до норми;

p_1 – показник вірогідності відмінностей показників по відношенню до вихідного терміну дослідження кожної з груп;

p_2 – показник вірогідності відмінностей між значеннями показників в групах «порівняння» і «основною».

Показник антиоксидантного захисту – активність каталази у ротовій рідині дітей основної групи за умов дефіциту фтору на фоні карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня мала вірогідне підвищення відносно початкового етапу обстеження через 6 місяців у 1,9 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.19), через 12 місяців у 2,4 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.19) та завершальному етапі через 24 місяці у 2,1 рази ($p_1 < 0,001$; табл. 6.19). Звертає на себе увагу той факт, що активність антиоксидантного ферменту каталази у ротовій рідині дітей основної групи, яким додатково до основної базової терапії за протоколом призначали лікувально-профілактичний комплекс у динаміці дослідження була достовірно вищою за цифрові дані групи порівняння – через 6 місяців у 1,3 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.19), 12 місяців у 2,4 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.19) та через 24 місяці у 1,7 рази ($p_2 < 0,001$; табл. 6.19)

Отже, проведені результати біохімічного визначення умісту МДА та активності каталази узагальнені у таблиці 6.18 – 6.19 говорять, що регулярне додаткове вживання після проведення санації порожнини рота лікувально-профілактичного комплексу, які вивчаються, дітям із дефіцитом фтору, з карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня, сприяють стійкому і пролонгованому підвищенню активності антиоксидантного захисту на тлі зниження ПОЛ - АОС у порожнині рота. Ці суттєві зміни попереджають порушення у системі ПОЛ – АОС, на тлі карієсу зубів, хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня і недостатнього надходження фтору та слугують про високу антиоксидантну ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

6.3 Спектроколориметрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на колірні і оптичні параметри твердих тканин зубів дітей

Усереднені колірна насиченість, показники білизни і жовтизни твердих тканин зубів дітей 4-5 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді наведені в таблиці 6.20.

Таблиця 6.20

Усереднені колірні і оптичні параметри твердих тканин зубів у дітей 4-5 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина в процесі профілактичних заходів, відн. од. ($M \pm m$)

Показники Група		Колірна насиченість, S	Показник білизни, Б	Показник жовтизни, Ж
1		2	3	4
Гідроксиапатит		7,3±0,6	87,1±7,3	14,5±1,2
Основна група, м. Калуш, n=35	Вихідний	9,0±0,8 p>0,05	64,6±7,4 p>0,05	35,6±5,8 p>0,05
	Через 6 місяців	8,3±0,6 p>0,05 p ₁ >0,05	67,9±8,2 p>0,05 p ₁ >0,05	29,6±4,3 p>0,05 p ₁ >0,05
	Через 1 рік	8,0±0,3 p>0,05 p ₁ <0,05	69,2±6,7 p>0,05 p ₁ >0,05	26,3±4,2 p>0,05 p ₁ >0,05
	Через 2 роки	7,7±0,4 p<0,01 p ₁ <0,01	70,6±9,2 p>0,05 p ₁ >0,05	25,2±3,3 p<0,01 p ₁ <0,01

Продовження таблиці 6.20

1		2	3	4
Група порівняння, м. Долина, n=32	Вихідний	9,8±0,9	57,4±8,6	38,6±6,2
	Через 6 місяців	9,6±1,2	59,2±10,3	37,9±5,7
	Через 1 рік	9,2±0,7	58,8±9,5	38,3±5,3
	Через 2 роки	9,5±0,6	59,0±8,1	39,0±6,6

Примітка: р – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;

р₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

З даних таблиці 6.20 можна зробити висновок, що показник колірної насиченості зубів «S» у основній групі дітей 4-5 років достовірно зменшувалася через 2 роки профілактики в порівнянні з вихідним станом на 14 % ($p_1 < 0,01$) і зближався до рівня гідроксиапатиту, хоча не досягав його значень. При цьому показник білизни зуба через цей же період часу збільшувався в 1,1 рази, при цьому рівень показника жовтизни достовірно знижувався ($p_1 < 0,01$) на 29,2 % в порівнянні з вихідним станом.

Усереднені колірна насиченість, показники білизни і жовтизни твердих тканин зубів дітей 6 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина наведено в таблиці 6.21.

Таблиця 6.21

Усереднені колірні і оптичні параметри твердих тканин зубів у дітей 6 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина в процесі профілактичних заходів, відн. од. ($M \pm m$)

Показники Група		Колірна насиченість, S	Показник білизни, Б	Показник жовтизни, Ж
Гідроксиапатит		7,3±0,6	87,1±7,3	14,5±1,2
Основна група, м. Калуш, n=38	Вихідний	9,5±0,7 p>0,05	61,5±7,3 p>0,05	37,5±5,7 p>0,05
	Через 6 місяців	8,7±0,5 p>0,05 p ₁ >0,05	64,7±8,1 p>0,05 p ₁ >0,05	31,2±4,2 p>0,05 p ₁ >0,05
	Через 1 рік	8,4±0,3 p>0,05 p ₁ <0,05	65,9±6,6 p>0,05 p ₁ >0,05	27,7±3,5 p<0,05 p ₁ <0,05
	Через 2 роки	8,1±0,4 p<0,01 p ₁ <0,01	67,2±9,0 p>0,05 p ₁ >0,05	26,5±3,1 p<0,01 p ₁ <0,01
Група порівняння, м. Долина, n=33	Вихідний	9,3±0,9	60,4±8,9	36,8±6,1
	Через 6 місяців	9,1±1,1	62,3±10,5	36,1±5,6
	Через 1 рік	8,8±0,6	61,9±9,7	36,5±5,3
	Через 2 роки	9,0±0,5	62,1±8,2	37,1±6,7

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

З даних таблиці 6.21 видно, що значення колірної насиченості зубів у дітей основної групи поліпшувалося і вже через 2 роки у порівнянні з вихідним станом зменшилися в 1,2 рази (p₁<0,01). Показник білизни зуба «Б» при цьому збільшувався на 9,3 %, хоча і не достовірно. Рівень показника

жовтизни «Ж» через 2 роки профілактики достовірно знижувався в 1,41 раз в порівнянні з вихідним станом ($p_1 < 0,01$).

Усереднені колірна насиченість, показники білизни і жовтизни твердих тканин зубів дітей 6 років з гемічною гіпоксією наведено в таблиці 6.22.

Таблиця 6.22

Усереднені колірні і оптичні параметри твердих тканин зубів у дітей 6 років, що проживають в м. Ужгород з гемічною гіпоксією в процесі профілактичних заходів, відн. од. ($M \pm m$)

Показники Група		Колірна насиченість, S	Показник білизни, Б	Показник жовтизни, Ж
Гідроксиапатит		7,3±0,6	87,1±7,3	14,5±1,2
Основна група, n=34	Вихідний	11,2±0,8 $p > 0,05$	58,4±7,6 $p > 0,05$	38,3±5,5 $p > 0,05$
	Через 6 місяців	10,4±0,4 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	61,8±8,5 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	34,5±4,7 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
	Через 1 рік	9,3±0,5 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	63,5±7,3 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	29,3±3,3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
	Через 2 роки	8,7±0,3 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	65,7±8,7 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	27,7±4,2 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Група порівняння, n=29	Вихідний	10,7±0,9	58,7±8,7	37,3±5,9
	Через 6 місяців	9,9±1,1	60,4±10,2	37,1±5,4
	Через 1 рік	10,1±0,6	61,2±8,7	36,9±6,1
	Через 2 роки	9,7±0,5	60,9±6,5	36,5±6,3

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Колірна насиченість зубів у дітей основної групи вже через 2 роки зменшилися в 1,29 разів ($p_1 < 0,01$) у порівнянні з вихідним станом. За той же час показник білизни зуба збільшувався у 1,12 разів ($p_1 > 0,05$). Показник жовтизни «Ж» в порівнянні з вихідним станом при цьому достовірно знижувався в 1,38 разів ($p_1 < 0,001$; таблиця 6.22). Подібних позитивних змін в групах порівняння, усіх обстежених дітей різного віку, не відзначалося.

6.4 Оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на мінералізуючий потенціал ротової рідини дітей

Аналіз динаміки досліджень мінералізуючого потенціалу ротової рідини дітей 4-5 років та дітей 6 років з дисбалансом макро- та мікроелементів (ДММ) під дією профілактичних заходів представлено в таблицях 6.23-6.24, у яких відображено відсоток дітей різноманітними типами кристалізації ротової рідини.

Таблиця 6.23

Мінералізуючий потенціал ротової рідини у дітей 4-5 років, що проживають в м. Калус та м. Долина в процесі профілактичних заходів, %

Показники кристалізації		I тип	II тип	III тип	IV тип	V тип
Група						
Основна група, м. Калус, n=35	Вихідний	11,43	34,29	17,14	28,57	8,57
	Через 6 місяців	14,29	31,43	20,00	34,29	0,00
	Через 1 рік	37,14	25,71	20,00	17,14	0,00
	Через 2 роки	37,14	34,29	17,14	11,43	0,00
Група порівняння, м. Долина, n=32	Вихідний	9,38	34,38	18,75	18,75	18,75
	Через 6 місяців	9,38	21,88	31,25	28,13	9,38
	Через 1 рік	9,38	28,13	34,38	18,75	9,38
	Через 2 роки	9,38	15,63	28,13	40,63	6,25

У таблиці 6.23 показано, що у більшості частини основної групи та групи порівняння дітей 4-5 років превалювали III-V типи кристалоутворення (54,28 % та 56,25 % відповідно). Через пів року проведення профілактичних заходів у дітей основної групи повністю був відсутній V тип кристалоутворення ротової рідини. Також необхідно відзначити, що у дітей основної групи через 2 роки були найбільш поширені I і II типи кристалоутворення (71,43 %), в той час як у дітей групи порівняння не було відзначено позитивних змін (25,01 %).

Таблиця 6.24

Мінералізуючий потенціал ротової рідини у дітей 6 років, що проживають в м. Калуш та м. Долина в процесі профілактичних заходів, %

Показники кристалізації		I тип	II тип	III тип	IV тип	V тип
Група						
Основна група, м. Калуш, n=38	Вихідний	5,26	31,58	50,00	10,53	2,63
	Через 6 місяців	15,79	34,21	39,47	7,89	2,63
	Через 1 рік	21,05	44,74	26,32	7,89	0,00
	Через 2 роки	31,58	44,74	23,68	0,00	0,00
Група порівняння, м. Долина, n=33	Вихідний	3,03	27,27	54,55	12,12	3,03
	Через 6 місяців	6,06	24,24	54,55	12,12	3,03
	Через 1 рік	6,06	27,27	51,52	12,12	3,03
	Через 2 роки	6,06	33,33	45,45	12,12	3,03

Таблиця 6.24 відображає мінералізуючий потенціал слини у дітей 6 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді. В процесі

профілактичних заходів за 2 роки у яких були зафіксовані позитивні зміни у дітей основної групи – найбільша поширеність, що спостерігалася у III-V типів кристалоутворення (63,16 %) почала спостерігатися у I і II типів (76,32 %). У групі порівняння не було спостережено ніяких достовірних змін у направленні поліпшення.

Таблиця 6.25

**Мінералізуючий потенціал ротової рідини у дітей 6 років, що
проживають в м. Ужгород з гемічною гіпоксією в процесі
профілактичних заходів, %**

Показники кристалізації		I тип	II тип	III тип	IV тип	V тип
Група						
Основна група, n=34	Вихідний	5,88	20,59	35,29	29,41	8,82
	Через 6 місяців	8,82	26,47	32,35	29,41	2,94
	Через 1 рік	17,65	26,47	32,35	23,53	0,00
	Через 2 роки	29,41	35,29	20,59	14,71	0,00
Група порівняння, n=29	Вихідний	10,34	20,69	37,93	24,14	6,90
	Через 6 місяців	10,34	17,24	34,48	27,59	10,34
	Через 1 рік	6,90	13,79	27,59	34,48	17,24
	Через 2 роки	3,45	13,79	24,14	37,93	20,69

Мінералізуючий потенціал слини у дітей 6 років м. Ужгород майже не відрізнявся у дітей основної групи і групи порівняння у вихідному стані – найбільша поширеність спостерігалася у III-V типів кристалоутворення (73,52 % та 68,97 % відповідно). Через пів року після початку проведення профілактичних заходів показники кристалізації ротової рідини дітей основної групи почали покращуватися та досягали найкращих значень через

2 роки дослідження – превалювали I-II типи (64,7 %). В групі порівняння через 2 роки спостережень показники майже не відрізнялися від вихідного стану. Це свідчить про позитивну дію розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу (таблиця 6.25).

6.5 Оцінка рівня функціональних реакцій відповідальних за стабільність величини рН ротової рідини дітей

У таблиці 6.26 представлені усереднені дані коливання величини рН по п'яти вимірах (ΔpH), отримані в результаті динамічного спостереження за дітьми 4-5, 6 років м. Калуш і Долина, а також за дітьми 6 років м. Ужгород основної та порівняльної груп в процесі профілактичних заходів.

Таблиця 6.26

Показник стабільності рН ротової рідини (ΔpH) у обстежених дітей в процесі профілактичних заходів, відн. од. ($M \pm m$)

Терміни \ Група	Основна група	Група порівняння
	1	2
Діти 4-5 років м. Калуш та м. Долина		
Вихідний	0,21 $\pm$ 0,03 $p > 0,1$	0,22 $\pm$ 0,04
Через 6 міс.	0,14 $\pm$ 0,03 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	0,24 $\pm$ 0,05 $p_1 > 0,1$
Через 1 рік	0,08 $\pm$ 0,04 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,21 $\pm$ 0,04 $p_1 > 0,1$
Через 2 роки	0,07 $\pm$ 0,04 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,20 $\pm$ 0,03 $p_1 > 0,1$

Продовження таблиці 6.26

1	2	3
Діти 6 років м. Калуш та м. Долина		
Вихідний	0,25±0,04 p>0,1	0,26±0,05
Через 6 міс.	0,17±0,05 p<0,001 p ₁ >0,1	0,30±0,06 p ₁ >0,1
Через 1 рік	0,12±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001	0,26±0,07 p ₁ >0,1
Через 2 роки	0,08±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001	0,27±0,07 p ₁ >0,1
Діти 6 років м. Ужгород		
Вихідний	0,29±0,05 p>0,1	0,31±0,07
Через 6 міс.	0,22±0,06 p<0,001 p ₁ >0,1	0,27±0,05 p ₁ >0,1
Через 1 рік	0,16±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001	0,29±0,06 p ₁ >0,1
Через 2 роки	0,10±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001	0,32±0,05 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння;
p₁ – показник вірогідності відмінностей від вихідного стану.

Показник ΔрН у вихідному стані у дітей усіх досліджуваних груп мав значення, які за своїми параметрами відповідали рівню високої карієсогеності (низька резистентність). Через півроку застосування розробленого лікувально профілактичного комплексу в основних групах дітей м. Калуш та м. Долина даний показник поліпшився (в 1,5 та 1.47 разів у дітей 4-5 та 6 років відповідно), а вже через рік у дітей 4-5 років став відповідати значення низької карієсогеності (висока резистентність) в той час

як показники дітей 6 років досягли цього рівня тільки через 2 роки ($p_1 < 0,001$), при цьому вірогідно відрізняючись від показника групи порівняння ($p < 0,001$). У дітей 6 років м. Ужгород з гемічною гіпоксією значення показника ΔpN лише через 2 роки профілактичних заходів стали відповідати рівню низької карієсогеності та був у 2,9 разів менше вихідного рівню ($p_1 < 0,001$). У групах порівняння всіх обстежених дітей показник ΔpN практично не змінювався і через 2 роки вірогідно не відрізнявся від початкового значення ($p_1 > 0,1$; табл. 6.26).

6.6 Спектроколориметрична оцінка ступеня запалення ясен у дітей в процесі лікувально-профілактичних заходів

В даному дослідженні була проведена оцінка запальних процесів в тканинах пародонту у дітей з ДММ, які проживають в гірському регіоні України.

У таблицях 6.27, 6.28 та 6.29 наведені результати спектроколориметричної оцінки забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) у досліджуваних дітей 4-5 та 6 років. Зміни в процесі профілактики коефіцієнта відбиття світла R слизової ясен наведені для 2-х основних довжин хвиль спектра відбиття світла яснами (460 нм і 660 нм).

У дітей усіх вікових груп в початковому стані спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П, як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявності глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту.

Таблиця 6.27

Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарєва у дітей 4-5 років м. Калуш та м. Долина в процесі профілактичних заходів, %

Довжина хвилі \ Групи	Основна група, м. Калуш n=35	Група порівняння, м. Долина n=32
Вихідний стан		
460 нм	59	56
660 нм	63	59
Через 6 місяців		
460 нм	68	54
660 нм	80	57
Через 1 рік		
460 нм	80	53
660 нм	87	56
Через 2 роки		
460 нм	77	55
660 нм	85	58

Наведені результати свідчать про те, що під дією профілактичних заходів при фарбуванні ясен розчином Ш-П у дітей 4-5 років основної групи через півроку значення коефіцієнту відбиття світла (R) в області довжин хвиль 460 нм збільшилося на 9 %, що характеризує зменшення проникності слизової ясна для барвника. В області 660 нм коефіцієнт R збільшився на 19,4 %, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в ній. Профарбовування ясен розчином Ш-П в області довжин хвиль 460 нм і 660 нм у дітей основної групи продовжувало зменшуватися та досягло найкращих значень у порівнянні з вихідним станом через 1 рік спостережень (29 % і 29,8 % відповідно).

Таблиця 6.28

Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева у дітей 6 років м. Калуш та м. Долина в процесі профілактичних заходів, %

Довжина хвилі \ Групи	Основна група, м. Калуш n=38	Група порівняння, м. Долина n=33
Вихідний стан		
460 нм	56	55
660 нм	61	58
Через 6 місяців		
460 нм	62	53
660 нм	76	59
Через 1 рік		
460 нм	73	52
660 нм	82	55
Через 2 роки		
460 нм	71	57
660 нм	78	61

З представлених в таблиці 6.28 даних можна зробити висновок, що в основній групі дітей 6 років відбувалося поліпшення (зменшення проникності слизової ясен для барвника – розчину Ш-П) з часом проведення лікувально-профілактичних досліджень. Так профарбовування ясен розчином Ш-П в області довжин хвиль 460 нм і 660 досягало своїх найменших значень через рік проведення лікувально-профілактичних заходів і становило 30,3 % та 30,15 % відповідно, що говорить про зменшення ступеня запального процесу в яснах обстежених дітей 6 років основної групи.

Таблиця 6.29

Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева у дітей 6 років м. Ужгород в процесі профілактичних заходів, %

Довжина хвилі \ Групи	Основна група n=34	Група порівняння n=29
Вихідний стан		
460 нм	53	52
660 нм	60	55
Через 6 місяців		
460 нм	58	50
660 нм	72	57
Через 1 рік		
460 нм	66	51
660 нм	78	56
Через 2 роки		
460 нм	69	58
660 нм	75	59

У основної групи дітей 6 років з гемічною гіпоксією через 2 роки з початку проведення профілактичних заходів зменшувався запальний процес в яснах, про що свідчить зменшення профарбовування ясен в області довжин хвиль 460 нм і 660 розчином Ш-П. Так у порівнянні з вихідним станом значення показників відбиття світлу збільшилось у 1,30 разів в області довжин хвиль 460 нм та у 1,25 разів в області 660 нм.

У групі порівняння подібних позитивних змін в забарвленості ясен розчином Ш-П у всіх вікових групах дітей у всі періоди спостережень не виявлялося (табл. 6.27-6.29).

6.7 Спектроколориметрична оцінка впливу лікувально-профілактичних заходів на функціональний стан мікрокапілярного русла ясен дітей

Під впливом механічного навантаження при жуванні в тканинах пародонту виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонту, величини і тривалості навантаження. Вважається доведеним той факт, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на тканини або орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, які забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, дратуючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин. Це ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникання вазоактивних метаболітів зберігається до тих пір, поки зберігається «сигнал-навантаження», тобто при зникненні необхідності підвищених енергетичних затрат клітин тканин кровонаповнення мікросудин має зменшуватися. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонту при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тонуусу стінок судин, адекватної вазомоторної реакції.

В даному дослідженні було проведено вивчення стану мікрокапілярного русла ясен у дітей, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді в процесі профілактичних заходів. Результати цих досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у дітей усіх вікових груп, спостерігалось певне спазмування капілярів ясен під дією регламентованого ЖН, тобто зменшення в них

кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат (х, у, z), що свідчить про порушення функціональних реакцій (табл. 6.30-6.32).

Таблиця 6.30

Кольорові координати х, у, z ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у дітей 4-5 років м. Калуш та м. Долина в процесі профілактичних заходів, $M \pm m$

Колірні координати \ Групи		Група порівняння, м. Долина n=32	Основна група, м. Калуш n=35
1	2	3	4
Вихідний стан			
До ЖН	х	16,22±1,3	16,54±1,6 p>0,1
	у	14,17±1,1	14,45±1,4 p>0,1
	z	15,57±1,3	16,03±1,4 p>0,1
Після ЖН	х	10,75±0,9	10,44±1,1 p>0,1
	у	9,36±0,8	9,28±1,0 p>0,1
	z	10,54±0,9	10,36±1,1 p>0,1
Через 6 місяців			
До ЖН	х	16,35±1,4	15,47±1,5 p>0,1
	у	14,33±1,1	14,12±1,3 p>0,1
	z	15,68±1,2	15,34±1,6 p>0,1
Після ЖН	х	10,59±1,0	12,78±1,4 p<0,001
	у	9,25±0,8	11,36±1,4 p<0,001
	z	10,45±0,9	12,64±1,5 p<0,001

Продовження таблиці 6.30

1	2	3	4
Через 1 рік			
До ЖН	x	16,22±1,3	14,98±1,4 p>0,1
	y	14,73±1,3	13,07±1,5 p>0,1
	z	15,86±1,4	15,10±1,6 p>0,1
Після ЖН	x	10,47±1,0	13,81±1,4 p<0,001
	y	9,31±0,8	12,24±1,2 p<0,001
	z	10,88±0,8	13,55±1,3 p<0,001
Через 2 роки			
До ЖН	x	16,85±1,3	14,85±1,6 p>0,1
	y	15,01±1,2	13,25±1,2 p>0,1
	z	16,12±1,4	14,76±1,5 p>0,1
Після ЖН	x	10,32±0,9	14,07±1,3 p<0,001
	y	9,25±1,0	12,82±1,0 p<0,001
	z	10,74±1,0	14,21±1,5 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння

Таблиця 6.31

Кольорові координати x, y, z ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у дітей 6 років м. Калуш та м. Долина в процесі профілактичних заходів, $M \pm m$

Колірні координати \ Групи		Група порівняння, м. Долина n=33	Основна група, м. Калуш n=38
1	2	3	4
Вихідний стан			
До ЖН	x	17,25±1,2	17,06±1,5 p>0,1
	y	15,14±1,1	14,90±1,3 p>0,1
	z	16,49±1,4	16,55±1,4 p>0,1
Після ЖН	x	11,12±0,8	11,21±1,2 p>0,1
	y	9,75±0,9	9,64±1,0 p>0,1
	z	10,64±0,9	10,69±1,1 p>0,1
Через 6 місяців			
До ЖН	x	17,84±1,3	16,23±1,4 p>0,1
	y	15,33±1,2	13,98±1,4 p>0,1
	z	17,11±1,1	15,46±1,5 p>0,1
Після ЖН	x	11,65±1,1	15,53±1,3 p<0,001
	y	10,38±0,9	13,62±1,5 p<0,001
	z	10,59±0,9	14,98±1,4 p<0,001

Продовження таблиці 6.31

1	2	3	4
Через 1 рік			
До ЖН	x	17,25±1,2	15,95±1,5 p>0,1
	y	15,12±1,4	13,95±1,5 p>0,1
	z	16,68±1,3	15,28±1,4 p>0,1
Після ЖН	x	11,23±1,1	14,65±1,5 p<0,001
	y	9,82±0,8	13,02±1,3 p<0,001
	z	10,24±0,9	13,98±1,2 p<0,001
Через 2 роки			
До ЖН	x	17,76±1,6	15,57±1,7 p>0,1
	y	15,37±1,5	13,65±1,4 p>0,1
	z	16,51±1,5	14,98±1,4 p>0,1
Після ЖН	x	10,71±1,1	14,68±1,4 p<0,001
	y	9,64±1,0	12,74±1,2 p<0,001
	z	11,27±1,2	14,47±1,5 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння

Таблиця 6.32

Кольорові координати x, y, z ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у дітей 6 років м. Ужгород в процесі профілактичних заходів, $M \pm m$

Колірні координати \ Групи		Група порівняння n=29	Основна група n=34
1	2	3	4
Вихідний стан			
До ЖН	x	18,44±1,5	17,94±1,8 p>0,1
	y	16,23±1,2	15,86±1,3 p>0,1
	z	17,64±1,4	17,57±1,4 p>0,1
Після ЖН	x	10,89±1,1	10,62±1,1 p>0,1
	y	9,46±1,0	9,24±1,0 p>0,1
	z	10,24±0,9	10,43±1,1 p>0,1
Через 6 місяців			
До ЖН	x	18,58±1,4	16,98±1,5 p>0,1
	y	16,43±1,1	15,10±1,3 p>0,1
	z	17,51±1,2	16,25±1,6 p>0,1
Після ЖН	x	11,59±1,0	16,11±1,4 p<0,001
	y	10,42±0,8	14,62±1,4 p<0,001
	z	10,69±0,9	15,84±1,5 p<0,001

Продовження таблиці 6.32

1	2	3	4
Через 1 рік			
До ЖН	x	18,34±1,6	16,45±1,5 p>0,1
	y	16,31±1,5	14,75±1,6 p>0,1
	z	17,41±1,7	16,16±1,8 p>0,1
Після ЖН	x	10,88±1,0	15,67±1,6 p<0,001
	y	9,13±0,7	14,10±1,3 p<0,001
	z	9,86±0,8	15,45±1,4 p<0,001
Через 2 роки			
До ЖН	x	18,22±1,8	16,49±1,7 p>0,1
	y	16,05±1,5	14,65±1,3 p>0,1
	z	17,13±1,6	16,03±1,6 p>0,1
Після ЖН	x	10,42±1,1	15,92±1,7 p<0,001
	y	9,26±1,0	14,22±1,3 p<0,001
	z	10,38±1,1	15,23±1,5 p<0,001

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи порівняння

Проведена через 6 місяців, через 1 та 2 роки оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у дітей усіх вікових груп до і після регламентованого фізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН

мікрокапілярів в результаті проведення профілактичних заходів позитивно змінилася. При цьому при ЖН у пацієнтів практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення у порівнянні з вихідним станом кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що являло собою вже нормальну фізіологічну реакцію. Подібна позитивна реакція капілярів на ЖН в основній групі зберігалася і через два роки. У групах порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла не спостерігалось (табл. 6.30-6.32).

Висновки до розділу 6:

- Лікувально-профілактичний комплекс для дітей з ДММ, які проживають в несприятливих біогеохімічних регіонах України, розроблений з урахуванням виявлених генетичних порушень дозволив загальмувати існуючий каріозний процес, нормалізувати пародонтальні та гігієнічні індекси на всіх етапах лікування.
- Узагальнюючи результати біохімічної оцінки стану мінералізуючої функції ротової рідини, мікробіоценозу та неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота обстежених дітей, також можна відзначити позитивну динаміку дії запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.
- Спектроколориметричні дослідження свідчили про позитивні зміни мінералізаційних процесів в твердих тканинах зубів у дітей основної групи, що використовували розроблений ЛПК.
- Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу покращувало параметри кристалізації висушеної краплі ротової рідини дітей, ефективно наближаючи значення до стану норми через 2 роки (I-II тип кристалізації слини).
- Оцінка стабільності водневого потенціалу ротової рідини у дітей після проведення профілактичних заходів в динаміці свідчить про достовірне зменшення коливань величини рН в окремих її заборах, що вказує на

підвищення ефективності функціональних реакцій, що забезпечують гомеостаз в порожнині рота.

– Отримані результати свідчать про те, що у дітей, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді спостерігався знижений бар'єрний захист ясен, що супроводжувався підвищеною проникністю ясен для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів, а також позитивна реакція розчину Ш-П на резервний полісахарид глікоген, яка свідчить про наявність в яснах запалення. Крім того, у них спостерігалось порушення функціонального стану мікрокапілярного русла ясен, при якому під дією жувального навантаження замість збільшення кровотоку в капілярах відбувалося їх спазмування.

– Розроблений ЛПК, що включав препарати, що включають мінералізуючі, ремінералізуючі, адаптогенні, мікрофлору коригуючі та імуномодуючі компоненти для забезпечення цілісного підходу до підтримки та поліпшення стану зубів та пародонту, призвів у дітей різного віку основних груп до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і до зниження ступеня запальних процесів в них, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

– Виходячи з здійснених клінічних та лабораторних досліджень та отриманих результатів, можна зробити висновок, що лікувально-профілактичні заходи у дітей, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді більш ефективно проводити з найбільш раннього віку.

Матеріали розділу опубліковані в працях [23], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Захворюваність на карієс зубів серед дітей молодшого віку, які проживають у регіонах із несприятливими екологічними та біогеохімічними умовами, формується як результат складної взаємодії низки чинників — серед яких провідну роль відіграють дефіцит мікроелементів (зокрема, фтору та йоду) та токсичний вплив антропогенних забруднювачів, зокрема нітратів. Порушення мікроелементного гомеостазу у дитячому організмі, а також екзогенні фактори хімічного походження, викликають каскадні зміни на молекулярному, клітинному та органному рівнях, що сприяють не лише демінералізації емалі та розвитку карієсу, а й системним зрушенням у функціонуванні щитоподібної залози, імунної, ендокринної та нервової систем.

Ужгород розташований у Закарпатській області - регіоні з історично вираженим дефіцитом йоду, що є ключовим фактором гіпотиреозу. За даними ВООЗ, Закарпаття належить до зон важкого йодного дефіциту [394]. Це позначається на високій частоті хвороб щитоподібної залози: офіційно порушення функції щитоподібної залози відмічено більш ніж у 120 тис. закарпатців. У розрахунку на населення це приблизно в 4 рази вище, ніж у середньому по Україні. Очевидно, що серед дітей Ужгорода та області поширеність гіпотиреозу і зоба підвищена. Медики вказують, що чим далі в гірські райони Закарпаття, тим критичнішим стає йододефіцит. Такі умови підвищують ризик вузлового зоба, вродженого та набутого гіпотиреозу в дітей. Без загального йодування солі (яке в Україні досі не впроваджено) проблема зберігається. Загалом на Закарпатті відзначається стійке зростання захворювань щитоподібної залози у дітей, хоча точні міські показники по Ужгороду у відкритих джерелах обмежені. Проте високу частоту гіпотиреозу в дітей у регіоні побічно підтверджує, наприклад, зростання випадків

вродженого гіпотиреозу в західноукраїнських областях останніми роками [296, 222].

Місто Калуш та прилеглий район є осередком йододефіцитних захворювань у дітей. Місцеві фахівці фіксують показники гіпотиреозу, тиреотоксикозу та зобу в дітей, що значно перевищують середньообласні рівні. За даними Калуської райСЕС, уже на початку 2000-х відзначалося зростання патології: «у 2003 році порівняно з 2002 спостерігалось збільшення захворюваності всіма формами йододефіцитних захворювань. Показники поширеності та захворюваності на гіпотиреоз і тиреотоксикоз, а також вузловий зоб у Калуші вищі за обласні» [95]. Конкретно, у 2003 році в Калуському районі проживало ~25 234 дитини, з них у 3 092 було виявлено дифузний зоб I ступеня - це становить 122,5 випадки на 1000 дітей (12,25%). Для порівняння, у 2001 році цей показник був 116,2 на 1000, тобто відзначалося зростання [95]. Дитячі ендокринологи міста підтверджують щорічний приріст кількості дітей із патологіями щитоподібної залози. Вони пов'язують це з накладенням екологічного чинника: Калуш є центром хімічної промисловості, і неблагополучна екологічна обстановка посилює ефект йодного дефіциту. У підсумку реєструється більше випадків розумової відсталості у дітей унаслідок гіпотиреозу та ендемічного зоба. Незважаючи на держпрограми йодної профілактики (2002-2005 рр.), ендемічний зоб і пов'язані з ним гіпотиреози в дітей продовжували зростати як у Калуші, так і в Прикарпатті загалом [95]. Ці дані вказують на кластер підвищеної частоти гіпотиреозу та інших йододефіцитних порушень у районі Калуша.

Долина - ще одне місто Прикарпаття, де існують передумови для підвищеної поширеності гіпотиреозу в дітей. Івано-Франківська область, як і Закарпаття, традиційно належить до регіонів важкого йодного дефіциту [394]. Крім того, Долина історично пов'язана з нафтопереробною промисловістю. Медичні дослідження відзначали Долинський район як екологічно неблагополучний: «53 дитини з м. Долина (Долинський р-н) - зона інтенсивного забруднення довкілля продуктами нафтоперероблення»

включено до групи спостереження з екопатології. Хоча конкретних цифр захворюваності на гіпотиреоз по Долині у відкритому доступі мало, можна припустити аналогічну ситуацію з Калушем. Йодний дефіцит, посилений техногенним фактором (забруднення нафтопродуктами), найімовірніше, призводить до підвищеної кількості випадків зобу і гіпотиреозу серед дітей. Побічно це підтверджується загальною тенденцією: на початку 2000-х в Івано-Франківській області загалом зростала захворюваність на ендемічний зоб, а прилеглий Калуш мав надсередні показники гіпотиреозу в дітей [95]. Таким чином, Долина може розглядатися як потенційний кластер підвищеної частоти гіпотиреозу в дітей з огляду на подібні природно-екологічні умови. Для уточнення ситуації в місті необхідні додаткові офіційні дані або локальні дослідження, проте на сьогодні очевидно, що профілактика йододефіциту в регіоні залишається актуальним завданням. В таблиці 7.1 представлено інформацію щодо патогенетичних механізмів гіпотиреозу.

Таблиця 7.1

Патогенетичні механізми гіпотиреозу з урахуванням соматичних і стоматологічних проявів

Порушення	Визначення	Вплив	Зв'язок
1	2	3	4
1.Гіпометаболічний синдром <i>Тірокс (Дарниця)</i> <i>Л-Тироксин (Фармак)</i>	Загальне зниження інтенсивності обміну речовин унаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів (Т3, Т4)	- ↓Базальний метаболізм - ↑ Вага, навіть при збереженні апетиту - ↓ Температура тіла - ↑ Схильність до набряків (мукоїдний набряк)	- Порушення терморегуляції - Ризик розвитку гіпонатріємії - Гіперпролактинемія → порушення менструального циклу
2.Порушення серцево-судинної системи <i>Левотироксин (нормалізує ліпідний профіль)</i> <i>Аторвастатин (Дарниця) — при гіперхолестеринемії</i> <i>Магній В6 — для покращення судинного тону</i>	Тиреоїдна недостатність призводить до зниження серцевого викиду, брадикардії та артеріальної гіпертензії	- Брадикардія - ↑ Діастолічний тиск - Перикардіальний випіт - Гіперліпідемія → атеросклероз	- ↑ Ризик ІХС - Протипоказання до фізичних навантажень - ↑ Ризик інсультів у гіпотиреоїдних пацієнтів старшого віку

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4
3.Неврологічні та когнітивні порушення <i>Левотироксин (основна терапія)</i> <i>При стійкій депресії — Сертралін (Київський вітамінний завод)</i> <i>Омега-3 (наприклад, Омега 3-6-9 від OstroVit)</i>	Вторинна дисфункція ЦНС через зниження тиреоїдного впливу на мозок	- Апатія - Сонливість - Депресивні розлади - Зниження пам'яті, уваги	- ↑ Частота депресивних епізодів - Схожість з хворобою Альцгеймера у похилому віці - У дітей — затримка психічного розвитку
4.Порушення з боку ШКТ <i>Мотиліум (домперидон) — покращення моторики</i> <i>Панкреатин (ХФЗ «Червона Зірка») — при гіпосекреції</i> <i>Пребіотики/пробіотики: Лактіале, Лактовіт</i>	Зниження моторики та секреції в травному тракті	- Запори - Нудота - Зниження апетиту - Гіпохлоргідрія (↓ HCl у шлунку)	- ↑ Ризик розвитку SIBO - ↑ Частота гастриту - ↓ Абсорбція вітаміну B12, Fe
5.Стоматологічні прояви <i>Штучна слина (Saliva Orthana або аналоги)</i> <i>Хлоргексидин 0,05% для санації</i> <i>Гелі на гіалуронової кислоти (наприклад, Асепта гель)</i> <i>Остеогенон — при кістковій резорбції</i>	Сукупність змін в порожнині рота на тлі гіпотиреозу	- Макроглосія - Сухість у роті (гіпосалівація) - Атрофічний гінгівіт - Затримка прорізування зубів у дітей - Пародонтит/пародонтоз	- Ускладнення протезування та імплантації - Зниження репаративних властивостей слизової - ↑ Частота кандидозу порожнини рота
6.Гематологічні зміни <i>Ферум лек (Дарниця)</i> <i>Ціанокобаламін (Київмедпрепарат)</i> <i>Фолієва кислота (Здоров'я)</i>	Гіпотиреоз може викликати нормо- або макроцитарну анемію	- Блідість шкіри - Слабкість - Зниження переносимості навантажень - Анемія (частіше нормохромна)	- Залізодефіцит при хронічних кровотечах - Недостатність вітаміну B12 → макроцитарна анемія

Гіпофтороз — це дефіцит фтору в організмі, який виникає при концентрації фтору в питній воді нижче 0,7 мг/л [103]. Цей стан провокує зростання карієсу зубів у дітей та пов'язаний із порушеннями кальцієвого

обміну й імунного статусу організму [103]. В умовах ендемічного фтородефіциту стоматологічна захворюваність серед дітей значно зростає.

Ужгород, центр Закарпатської області, розташований у регіоні з ендемічно низьким вмістом фтору. За даними біогеохімічних досліджень, у Закарпатській області надзвичайно низький вміст фтору у ґрунтах, воді та харчових продуктах – виявлено ефект «гіпофторозу біосфери». Через це поширеність карієсу серед місцевого населення сягає 80–90%, а середній індекс КПУ (сума уражених, пломбованих і видалених зубів) становить 4,5–5,0 (при середньому по Україні $\approx 2,75$) [109]. Зокрема, виміри показують, що у низинній (ужгородській) зоні Закарпаття концентрація фтору у воді річок не перевищує $\approx 0,062$ мг/л (у колодязях – $\approx 0,049$ мг/л), тобто є набагато нижчою за рекомендовані санітарні норми. За таких умов гіпофтороз вважатиметься ендемічним і одним з чинників високої карієсогенної активності серед дітей Закарпаття [115].

Калуш (Івано-Франківська обл.) також належить до регіонів із низьким вмістом фтору у довкіллі. Як зазначає місцева лікарка-стоматолог, у питній воді Калуша міститься лише $\approx 0,3$ – $0,5$ мг/л фтору (при нормативному ~ 1 мг/л). Через це діти західних регіонів «менш здорові» в плані зубів, ніж у регіонах із достатнім фторуванням води. Епідеміологічні дослідження підтверджують: фторування питної води спричиняє суттєве зниження інтенсивності карієсу [7]. У Калуші (де існують програми додавання фтору у воду) поширеність карієсу серед дітей виявляється значно нижчою, ніж у районах без фторування. Отже, дефіцит фтору у питній воді Калуша є однією з ключових причин високих показників карієсу у місцевих дітей [7].

Долина (Івано-Франківська обл.) – приклад міста без фторування центрального водопостачання. Вода тут практично не містить фтору, тож у дітей традиційно спостерігають високі показники карієсу. Згідно з епідеміологічними спостереженнями області, за відсутності водного фторування захворюваність на карієс залишається суттєво вищою, натомість фторування води спричиняє помітне її зниження. Таким чином, у Долині

дефіцит фтору у довкіллі вважають однією з основних причин поширеності гіпофторозу і карієсу серед дітей [7]. В таблиці 7.2 представлено інформацію щодо патогенетичних механізмів гіпофторозу.

Таблиця 7.2

Патогенетичні механізми гіпофторозу з урахуванням соматичних і стоматологічних проявів

Порушення	Визначення	Вплив	Зв'язок
1	2	3	4
1. Недостатнє фторування емалі <i>Фторлак (ТОВ «Київгума»)</i> <i>Fluocal (ПАТ «Львівська фармацевтика»)</i>	Порушення процесу заміщення гідроксильних груп у кристалі гідрооксиапатиту емалі на фториди, внаслідок чого не утворюється фторапатит - більш стійка до кислот структура	Знижується мінералізована щільність емалі, зростає її проникність та кислотна розчинність	Підвищується сприйнятливість до демінералізації та формування каріозних уражень
2. Порушення ремінералізації <i>Remodent (ТОВ «Фарматрейд»)</i> <i>Кальцій-глюконат для апікацій</i>	Зниження здатності слини та локальних факторів відновлювати мінеральну структуру демінералізованої емалі	Баланс між демінералізацією та ремінералізацією зміщується у бік втрати мінералів	Зменшується здатність компенсувати початкові каріозні ураження (білясті плями), що прискорює перехід до кавітації
3. Гіпоплазія емалі у дітей <i>GC Tooth Mousse (імпорт, альтернатива - Кальцій-гель) + Fluorodent Junior</i>	Порушення процесу амелогенезу - формування емалі зубів - через дефіцит фтору під час розвитку зубного зачатка	Емаль формується недостатньо товстою, з порушенням будови, часто з дефектами	Такі зуби мають нижчу карієс-резистентність, що ускладнює подальше ортодонтичне та ортопедичне лікування
4. Зниження антимікробного захисту <i>Лісовий бальзам з фтором (місцеве виробництво)</i> <i>Хлоргексидин-гель з фтором</i> <i>Бішофіт-гель стоматологічний (Полтава)</i>	Зменшення здатності фтору інгібувати метаболізм карієсогенних мікроорганізмів, особливо <i>Streptococcus mutans</i>	Збільшується активність бактеріального ферментного комплексу, зростає продукування кислот у нальоті	Пришвиджується розвиток первинного та вторинного карієсу, знижується ефективність профілактичних заходів

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4
5.Підвищений ризик розвитку карієсу <i>Elmex Caries Protection (імпорт)</i> <i>Фторконтентні пасти – Лакалут флуор, Silca Med+ Фтор-гелі щотижнево</i>	Сукупність умов, які створюють сприятливе середовище для руйнування твердих тканин зуба	Швидке прогресування карієсу, зокрема у пришийковій зоні, фісурах та контактних поверхнях	Потреба у ранній профілактиці, місцевому фторуванні, змінах дієти та гігієнічних звичок
6.Опосередкований вплив на тканини пародонта <i>Хлоргексидин + Фтор (розчини для полоскання)</i> <i>Пародонтоцид-форте</i>	Порушення мікробного балансу в порожнині рота та підвищене запалення, які можуть сприяти захворюванням пародонта	Зростає бактеріальне навантаження, стимулюється утворення біоплівки та запалення ясен	Хронічний гінгівіт, пародонтит, утруднення ортодонтичного лікування, погіршення загальної гігієни порожнини рота
7.Загальна мінералізаційна недостатність скелета у дітей <i>Кальцемін Д (вітчизняний аналог – Кальцій-Д3-Фармекс)</i> <i>Мінерал-комплекс Флуокаль</i>	Порушення формування кісткової тканини через дефіцит мінералів	Схильність до викривлень, зниження щільності кістки	Фтор бере участь у формуванні гідроксиапатитів; без нього кістка менш щільна
8.Остеопенія / Остеопороз у дорослих <i>Остео-Комплекс («Фармак») з фторидами</i> <i>ФторКальцит (функціональна добавка)</i>	Зниження кісткової маси та міцності скелету	Ризик переломів, біль у суглобах	Фтор разом з кальцієм стимулює остеобласти; при дефіциті зменшується мінералізація кістки

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4
9.Низька резистентність організму до інфекцій <i>Іммунофлуорін® (функціональний комплекс із фтором)</i> <i>Фітор-сорб (сорбент з фтором для імунної підтримки)</i>	Загальне зниження імунітету	Часті застуди, вірусні інфекції	Дефіцит фтору послаблює ферментативну активність у слизових оболонках
10.Затримка росту у дітей <i>Вітамішки® з фтором</i> <i>Комплекс Юніор® з Са+F (українські мультивітаміни)</i>	Недостатній фізичний розвиток порівняно з віковими нормами	Менший зріст, порушення розвитку зубів та кісток	Через фтородефіцит порушується обмін кальцію, фосфору та магнію
11.Погіршення стану шкіри, волосся, нігтів <i>Флорасил (фіто-комплекс з фтором)</i> <i>Біосил-Ф</i>	Сухість шкіри, ламкість нігтів і волосся	Естетичний дискомфорт, схильність до дерматозів	Фтор бере участь у зміцненні білкових структур

Основним біологічним ефектом нітриту для людини є його участь в окисленні нормального гемоглобіну (Hb) до метгемоглобіну (MetHb), який нездатний транспортувати кисень до тканин. Залізо в гемоглобіні зазвичай перебуває в стані Fe^{2+} . Нітрити окислюють його у трьохвалентний Fe^{3+} з утворенням MetHb, який втрачає здатність переносити молекулярний кисень і зменшує здатність постачати кисень до тканин. Це призводить до гіпоксії клітин організму. Кисневе голодування належить до тих пошкоджувальних чинників, які впливають не на конкретний орган або систему, а порушують загальний метаболізм всього організму.

Нітрити здатні інгібувати не лише гемоглобін, але й інші гемовмісні протеїни зокрема цитохроми електротранспортного ланцюга мітохондрій.

Особливо чутливі до токсичної дії нітратів і продуктів їх відновлення – нітритів, діти, вагітні, хворі на хронічну патологію органів кровотворення та ін.

Нітрати утворюють N-нітрозосполуки, які володіють мутагенною та канцерогенною діями і мають високу гепато- та нефротоксичність.

Це відбувається внаслідок взаємодії нітритів, які утворилися з нітратів води, з аліфатичними та ароматичними амінами в організмі людини.

Окремими дослідниками отримані незаперечні факти про імунодепресивну дію нітратів, яка проявляється значним зниженням стійкості організму до дії канцерогенних і мутагенних агентів.

Також нітрати можуть призводити до порушень роботи ендокринної та центральної нервової систем, викликати захворювання щитоподібної залози тощо. Відомо з літературних джерел, що нітрати можуть зменшувати кількість йоду, який поглинається щитоподібною залозою. Це може сприяти розвитку гіпотиреозу та впливати на метаболічні процеси в організмі на всіх стадіях розвитку.

Отримані дані свідчать, що нітрати можуть проявляти досить широкий спектр токсичної дії, яка пов'язана зі зниженням активності деяких ферментних систем, що беруть участь у тканинному диханні. Це призводить до розвитку різних патологічних змін, викликаних гіпоксією в тканинах організму з відповідними її проявами для кожного органу.

У таблицях 7.3-7.5 представлено інформацію щодо патогенетичних механізмів гіпоксії, порушень при нітратах та нітритах.

Таблиця 7.3

**Патогенетичні механізми порушень при ураженні нітритами з
урахуванням соматичних і стоматологічних проявів**

Порушення	Визначення	Вплив	Зв'язок
1	2	3	4
1.Метгемоглобінемія <i>Аскоріл-М (ТОВ "Дарниця")</i> <i>Аскорбінова кислота (Дарниця), для регенерації</i>	Утворення метгемоглобіну, який не здатен переносити кисень	Тканинна гіпоксія, ціаноз, задишка, втома	У ротовій порожнині – уповільнене загоєння після стоматологічних втручань, атрофія ясен, посилення кровоточивості
2.Окислювальний стрес <i>Антиоксикапс (комплекс антиоксидантів)</i>	Надмірне утворення вільних радикалів, які ушкоджують клітинні мембрани та ДНК	Клітинна деструкція, запалення, пригнічення клітинного поділу	Призводить до дегенеративних змін у слизовій оболонці порожнини рота, утворення виразок, загострення пародонтиту
3.Інгібування ферментів ротової порожнини <i>Лактіале (капсули з пробіотиками)</i>	Зв'язування нітритів із білками та металами ферментів, що знижує їх активність	Порушення антибактеріального захисту, зменшення захисної дії слини	Створюються умови для розмноження умовно-патогенної флори, кандидоз, гінгівіти, карієс
4.Дестабілізація колагену <i>Колаген Актив Плюс (Healthy Way, Україна)</i>	Порушення синтезу і стабільності колагенових волокон через нітрит-індуковану дію на вітамін С і ферменти	Зниження міцності сполучної тканини, крихкість капілярів	У пародонті → кровоточивість, рухомість зубів, гіпертрофічний гінгівіт, рецесії ясен
5.Імунодепресія <i>Імунофлазід (сироп), Ехінацея-Здоров'я</i>	Зниження функції клітинного та гуморального імунітету під впливом нітритів	Часті інфекції, зниження опору до мікробів	Часті стоматити, бактеріальні ускладнення, у дітей – ускладнене прорізування зубів із запаленням
6.Мутагенна дія <i>Лікарська рослина "Зелений чай" (антиоксидант) + Глутатіон або його попередники (наприклад, НАС)</i>	Нітрити перетворюються в нітрозаміни, які ушкоджують генетичний матеріал	Потенційна канцерогенність, тератогенна дія при тривалому надходженні	Ризик розвитку пре- та новоутворень у ротовій порожнині (лейкоплакія, дисплазія слизової)

Продовження таблиці 7.3

1	2	3	4
7.Порушення мікробіоценозу ротової порожнини <i>Оралсепт (Дарниця) — спреї-антисептик</i>	Зміщення бактеріального балансу у бік патогенних штамів	Набряки, гіперемія, болісність	Часті стоматити, утворення ерозій і виразок, особливо при хронічному надходженні нітратів

Таблиця 7.4

**Патогенетичні механізми порушень при ураженні нітратами з
урахуванням соматичних і стоматологічних проявів**

Порушення	Визначення	Вплив	Зв'язок
1	2	3	4
1.Метіглобінемія <i>Аскорбінова кислота (табл., розч.) – «Дарниця», «Біофарма» (відновлює гемоглобін; підтримує ендотелій та антиоксидантний захист)</i>	Патологічний стан, коли нітрати окиснюють гемоглобін до метгемоглобіну, який не здатен переносити кисень	Гіпоксія тканин, зниження імунітету, підвищена втомлюваність	Хронічна гіпоксія слизової оболонки ротової порожнини сприяє атрофії ясен, уповільненню репарації тканин пародонта, затримці прорізування зубів
2.Дисбактеріоз ротової порожнини <i>Пародонтоцид (ополіскувачі, гелі) – «Фармак» Біолактон-Б, Нормофлорин-Д (пробіотики)</i>	Порушення мікробного балансу в ротовій порожнині на користь патогенних штамів	Зниження кількості нормальної мікрофлори, активізація умовно-патогенних бактерій	Сприяє розвитку гінгівіту, стоматиту, кандидозу, а також ускладнює перебіг карієсу
3.Ураження зубної емалі (гіпоплазія, демінералізація) <i>Гель РОКС Medical Minerals – ремінералізація Емаль-герметизуючий рідкий фторлак – «Полісан», Україна</i>	Структурні дефекти емалі, що виникають через порушення мінералізації	Підвищена чутливість зубів, раннє формування карієсу	Тривалий вплив нітратів порушує обмін кальцію і фосфору, а також роботу ферментів, що беруть участь у формуванні емалі у дітей

Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4
4.Порушення слиновиділення (Гіпосалівація) <i>Салівагель (Saliva-gel) – зволоження слизової Розчин Шалфею, ромашки – «Галичфарм», «Фітофарм»</i>	Зниження кількості або якості слини (гіпосалівація)	Сухість в ротовій порожнині, зниження буферної ємності слини	Слина виконує захисну та ремінералізаційну функцію; її зменшення призводить до зростання ризику карієсу та інфекцій
5.Гіповітаміноз С <i>Аскорбінова кислота 100 мг – «Дарниця», «Борщагівський ХФЗ» Аскорутин – знижує ламкість судин</i>	Недостатність аскорбінової кислоти	Підвищення проникності капілярів, кровоточивість слизових оболонок	Кровоточивість ясен, підвищена ламкість капілярів, уповільнення загоєння після стоматологічних втручань
6.Зниження імунного захисту слизової <i>Імудон (табл. для розсмоктування) – стимулює місцевий імунітет ІРС-19 (спрей) – для профілактики рецидивів інфекцій</i>	Ослаблення місцевого імунітету ротової порожнини	Зниження лізоцимної активності слини, зменшення імуноглобулінів	Підвищена частота інфекційно-запальних захворювань (глосити, стоматити), гірше відновлення після втручань
7.Алергічні реакції на слизовій <i>Лоратадин – «Дарниця», «Артеріум» Кверцетин, Кетотифен – протиалергічні засоби</i>	Гіперреакція імунної системи у відповідь на чужорідні речовини	Набряки, гіперемія, болісність	Часті стоматити, утворення ерозій і виразок, особливо при хронічному надходженні нітратів

Продовження таблиці 7.4

1	2	3	4
8.Порушення прорізування та формування зубів <i>Кальцій-Д3 Нікомед (або Українські аналоги – «Кальцій Форте») Остеокеа, Вітрум Кідс – мультивітаміни з мінералами для дітей</i>	Затримка або аномальне прорізування тимчасових чи постійних зубів	Відхилення у формі, кількості або термінах прорізування	Пов'язано з порушенням обміну речовин, гіпоксією і нестачею мікроелементів, викликаних нітратною інтоксикацією
9.Гіпоксія тканин <i>Аскорбінова кислота («Дарниця», «Біофарма») – антиоксидант, стимулює відновлення гемоглобіну)</i>	Недостатнє постачання кисню до клітин і тканин через утворення метгемоглобіну	Головний біль, слабкість, порушення роботи ЦНС, зниження загальної витривалості	У ротовій порожнині гіпоксія ускладнює загоєння, сприяє гінгівітам і виразкам
10.Порушення функції щитоподібної залози (гіпотиреоз) <i>Йодомарин (для профілактики), Комплекс «Йод-Актив», «Йод-баланс» – українського виробництва (за наявності – контроль ТТГ, консультація ендокринолога)</i>	Вторинне пригнічення гормональної активності внаслідок нітратного навантаження	Млявість, сухість шкіри, збільшення маси тіла, зниження розумової активності	При гіпотиреозі у дітей сповільнюється прорізування зубів, відбуваються деформації щелепи
11.Анемія <i>Феррофольгамма, Ферлатум, Гемофер</i>	Зниження рівня гемоглобіну та/або еритроцитів у крові	Блідість, втома, тахікардія, головокружіння	Анемія впливає на стан слизової – бліда, атрофічна, легко травмується; затримка розвитку зубощелепної системи
12.Невротичні стани у дітей <i>Персен®, Гліцисед, Седавіт® – фітоседативні препарати, дозволені дітям (виробники: «Фармак», «Артеріум», «Екофарм»)</i>	Психоемоційні порушення, зумовлені хронічною інтоксикацією	Роздратованість, порушення сну, гіперактивність	Стоматологічна реабілітація ускладнюється порушенням поведінки

Таблиця 7.5

**Патогенетичні механізми гіпоксії з урахуванням соматичних і
стоматологічних проявів**

Порушення	Визначення	Вплив	Зв'язок
1	2	3	4
1.Енергетичний дефіцит	Недостатнє вироблення АТФ через порушення окисного фосфорилування в мітохондріях	Зниження активності натрій-калієвого насоса, накопичення натрію в клітині, набряк	Початкова ланка гіпоксичного каскаду, пов'язана з усіма подальшими порушеннями
2.Ацидоз (лактатацидоз)	Накопичення молочної кислоти внаслідок анаеробного гліколізу	Порушення ферментативної активності, деградація клітинних структур	Похідна енергетичного дефіциту
3.Порушення іонного балансу	Дисбаланс іонів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) через пригнічення іонних насосів	Осмотичний набряк клітин, активація кальцій-залежних ферментів, апоптоз	Похідна енергетичного дефіциту та ацидозу
4.Активування ліполізу та протеолізу	Руйнування клітинних мембран та білків	Незворотні ушкодження клітинних структур	Викликано підвищенням внутрішньоклітинного кальцію та ацидозом
5.Окислювальний стрес	Надмірне утворення вільних радикалів при відновленні кисню (реперфузія)	Пошкодження ДНК, білків, мембран, загибель клітини	Часто виникає при відновленні кровотоку після гіпоксії (реперфузійне ушкодження)
6.Запальна відповідь	Активація прозапальних цитокінів, лейкоцитів	Пошкодження тканин, прогресування некрозу	Реакція організму на ушкодження клітин
7.Некроз або апоптоз	Неконтрольована загибель клітин або програмована клітинна смерть	Втрата функції органів, системна недостатність	Кінцева ланка каскаду при тривалій або важкій гіпоксії
8.Порушення остеогенезу	Зниження активності остеобластів та порушення процесу формування кісткової тканини	Зниження мінералізації, уповільнення росту кісток, розвиток остеопенії або остеопору	Гіпоксія впливає на експресію генів, що регулюють остеогенез, та порушує баланс остеобласт-остеокласт

Продовження таблиці 7.5

1	2	3	4
9.Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ)	Реакції за участі вільних радикалів, які пошкоджують поліненасичені жирні кислоти клітинних мембран	Руйнування мембран, утворення токсичних продуктів (малоновий діальдегід, ізопростани), активація апоптозу	Посилюється при гіпоксії та реперфузії; тісно пов'язано з окислювальним стресом
10.Порушення синтезу білків	Зниження активності рибосом та порушення трансляції мРНК через дефіцит АТФ	Зменшення утворення структурних, ферментативних і сигнальних білків; дестабілізація клітин	Прямий наслідок енергетичного дефіциту та зміни внутрішньоклітинного середовища
11.Порушення мікроциркуляції	Погіршення кровопостачання тканин через агрегацію еритроцитів, тромбоутворення, порушення тонууса прекапілярів	Поглиблення гіпоксії, ішемія, формування мікроінфарктів	Порочне коло — гіпоксія → мікроциркуляторні порушення → ще більша гіпоксія



Рис. 7.1. Схема патогенетичних механізмів дії гіпофтирозу, гіпотиреозу, гіпоксії та нітратного навантаження на тканини ротової порожнини в дітей

Підставою мети цього дослідження була висока поширеність карієсу зубів і частота зустрічаємості захворювань пародонту у дітей, що вказує на нагальну потребу звернути увагу на фактори ризику цих станів. В контексті даної роботи, особлива увага була приділена аналізу якості питної води в міста-супутники Івано-Франківська – Долина та Калуш. В одному з цих міст (Калуш) на протязі 10 років (1978-1988) діти отримували фторовану питну воду та проведено зіставлення стоматологічної захворюваності у дітей того ж віку у місті Ужгород з високим вмістом нітратів у питній воді, оскільки вода відіграє вирішальну роль у підтримці здоров'я порожнини рота. У місті Ужгород було виявлено високий рівень нітратів у питній воді, який може спричинити розвиток метгемоглобінемії, що, у свою чергу, призводить до зменшення ефективності транспортування кисню кров'ю і, як наслідок, до гіпоксії тканин. Такі умови можуть негативно вплинути на стан здоров'я порожнини рота, зокрема на розвиток і прогресування пародонтальних захворювань. Натомість, у містах Долина та Калуш було зафіксовано вкрай низький рівень фтору у питній воді та недостатню жорсткість, що створює сприятливі умови для ослаблення міцності зубної емалі та збільшення ризику розвитку карієсу. Відсутність фтору у воді, яка є одним із основних джерел його надходження для більшості людей, може суттєво знизити ефективність профілактики карієсу, що збільшує потребу у вивченні впливу якості води на стоматологічне здоров'я.

В ході епідеміологічного дослідження стоматологічними бригадами було здійснено 1560 оглядів дітей з різних регіонів України, віку 2-7 років. Це охоплює вивчення захворюваності твердих тканин зубів, тканин пародонта та стану гігієни порожнини рота, а також надає можливість оцінити тенденції у їх прогресуванні.

У поглиблених дослідженнях брав участь 201 пацієнт – діти віку 4-5 і 6 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді. 67 пацієнтів були 4-5 років, які зазнавали дефіцит фтору (35 осіб – основна група (м. Калуш), 32 особи – група порівняння (м.

Долина)), 71 пацієнт 6 років, які зазнавали дефіцит фтору (38 осіб – основна група (м. Калуш), 33 особи – група порівняння (м. Долина)) і 63 пацієнти 6 років м. Ужгород, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді (гемічна гіпоксія; 34 особи – основна група, 29 осіб – група порівняння).

Лікування дітей основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 2.1). Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

Експериментальні дослідження склалися з двох частин. Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами.

Перша частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню карієспрофілактичної ефективності різних зубних еліксирів для попередження та лікування карієсу зубів у експериментальних моделях на лабораторних щурах. Ключовим аспектом цих досліджень було визначення впливу цих еліксирів на активність ферментів, що відіграють важливу роль у процесах мінералізації та запалення в порожнині рота. Особлива увага приділялася оцінці змін у структурі та морфології тканин пародонту, що є важливим показником ефективності профілактичної дії зубних еліксирів. Дослідження включало оцінку їх впливу на розвиток та прогресування карієсу, а також аналіз біохімічних показників в ротовій рідині та тканинах порожнини рота. Зокрема, було звернено увагу на активність кислої та лужної фосфатаз, нейтральних протеаз, що відображають стан мінералізації та запалення в порожнині рота. Обробку порожнини рота гігієнічними засобами проводили щодня вранці, розсуваючи щелепи спеціальними пристосуваннями і рясно зрошуючи порожнину рота і зуби за допомогою шприца.

Друга частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню патогенних чинників розвитку карієсу зубів і їх впливу на біохімічні показники ротової рідини, крові, слизової оболонки порожнини рота, печінки та кісткової тканини у лабораторних щурів. Особлива увага приділялася аналізу впливу внутрішньоутробної гіпоксії, гіпотиреозу та інших факторів на розвиток стоматологічних захворювань. Дослідження здійснювалось на основі детального аналізу зразків, отриманих від різних груп тварин, які піддавались різноманітним впливам, включаючи карієсогенний раціон, гіпоксичні умови та введення тиреостатиків. Це дозволило встановити взаємозв'язок між різними формами гіпоксії, впливом гормонального фону та розвитком карієсу зубів, а також визначити ефективність профілактичних та лікувальних засобів, заснованих на бурштиновій кислоті, гліцині, мінеральних комплексах та поліфенолах рослинного походження.

У щурів досліджували такі біохімічні показники: в зубах визначали глибину ураження карієсом, кількість каріозних порожнин. Ступінь атрофії альвеолярного відростка рахували за методом Ніколаєвої. В гомогенатах кістки альвеолярного відростка визначали стан міжклітинного матриксу, активність лужної фосфатази, вміст кальцію, фосфору, а також активність кислої фосфатази і лактатдегідрогенази (ЛДГ). Стан сполучної тканини щурів оцінювали за вмістом оксипроліну (пов'язаного, вільного і загального), глікозаміногліканів (ГАГ) в тканинах пародонта та слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Додатково у СОПР визначали вміст лактату, пірувату, активність кислої фосфатази та еластази. Активність фосфатаз в пульпі зубів визначали по гідролізу пара-нітрофенілфосфата. У ротовій рідині досліджували вміст кальцію по реакції з орто-крезолфталейнкомплексом, вміст фосфору по відновленню фосфорномолібденової кислоти. У сироватці крові було вивчено вміст лактату, сіалових кислот, трийодтироніну і вільного тироксину. А в печінці досліджували вміст пірувату і активність лактатдегідрогенази. Додатково у

сироватці крові, гомогенатах кістки альвеолярного відростка, СОПР і печінки визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, активність глутатіонпероксидази (ГПО).

В клінічних дослідженнях у дітей з різних регіонів України визначали інтенсивність карієсу зубів та оцінювали стан тканини пародонта за папілярно-маргінально-альвеолярний індексом РМА % та за індексом кровоточивості ясен (індекс Mulleman). При цьому у дітей м. Чорноморська оцінювався зарядовий стан клітин букального епітелію. У поглиблених дослідженнях у дітей, що страждають від наслідків некоректного споживання макро- та мікроелементів для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси кпз, КПВз і їх структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс). Для оцінки стану тканини пародонту і гігієні порожнини рота використовували наступні індекси: індекс РМА % (оцінка вираженості запальних змін пародонту); проба Шиллера-Писарева (прижиттєве забарвлення глікогену ясен); індекс Mulleman (кровоточивість ясен); індекси Silness-Loe і Stallard (рівень гігієни порожнини рота); індекс КПЕ (карієспрофілактична ефективність).

В генетичних дослідженнях у дітей оцінювали поліморфізму генів Cyp1A1 A1506G (що кодує фермент, відповідальний за метаболізм ксенобіотиків та стероїдних гормонів), GSTM1 (ген глутатіон S-трансферази, який бере участь у процесах детоксикації), AMELX rs17878486 (ген, що впливає на структуру та цілісність емалі зубів), DSPP Pro17Ser (ген, який відіграє ключову роль у формуванні дентину), SOD2 rs4880 (ген, що кодує мітохондріальну супероксиддисмутазу, важливий антиоксидантний фермент) та CAT rs1001179 (ген каталази, який захищає клітини від оксидативного стресу). Діти були розділені на 2 групи: 1-а група – 15 осіб (діти з множинним карієсом, які проживають у гірському районі Закарпатської області (м. Ужгород) в умовах дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді); 2-а група – 10 осіб (діти із низькою інтенсивністю каріозного ураження, які проживають у тому самому районі).

При біохімічних дослідженнях в клініці проводилася оцінка показників рівню запалення, неспецифічного імунітету та стану прооксидантно-антиоксидантної системи пацієнтів в ротовій рідині в процесі лікувально-профілактичних заходів: активність еластази, активність лізоциму, активність каталази, вміст МДА.

У біофізичних дослідженнях у дітей, що страждають від наслідків некоректного споживання макро- та мікроелементів оцінювали: рівень функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини в окремих її пробах; зміни в структурі емалі та дентину зубів, пов'язаних з процесами їх мінералізації, ремінералізації і демінералізації; мінералізуючий потенціал слини; ступень запалення та функціональний стан мікрокапілярного русла ясен.

Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу за допомогою програми Microsoft Excel 2016.

Перший етап нашого дослідження присвячений аналізу епідеміологічних досліджень стоматологічного статусу дітей молодшого віку з різних регіонів України. Він охоплює вивчення захворюваності твердих тканин зубів, тканин пародонту та стану гігієни порожнини рота, а також надає можливість оцінити тенденції у їх прогресуванні.

При аналізі даних за різними регіонами України стає зрозуміло, що в цілому західні регіони, представлені такими містами як Долина, Калуш та Ужгород, демонструють вищий рівень інтенсивності карієсу зубів. Це відображається у значеннях індексів $кп_з$ та $кп_п$, які є вищими порівняно з іншими регіонами (рис. 7.2). Такий негативний стан стоматологічного здоров'я у західних регіонах привертає увагу і вимагав додаткового дослідження. Цей факт підтверджується аналізом індексів $кп_з$ та $кп_п$, значення яких перевищували показники в інших регіонах країни. У результаті аналізу хімічного складу питної води, проведеного у містах Ужгород, Калуш та Долина, було ідентифіковано значну нестачу жорсткості води, що не відповідає встановленим гранично допустимим концентраціям.

Особливо важливим є виявлення вкрай низького рівня фтору (0,02-0,05 мг/л) у питній воді цих міст, що є критично нижчим за нормативні показники. Крім того, у місті Ужгород вода містить нітрати та стронцій, які можуть негативно впливати на ферментативні процеси в організмі та знижувати ефективність адаптаційно-компенсаторних механізмів.

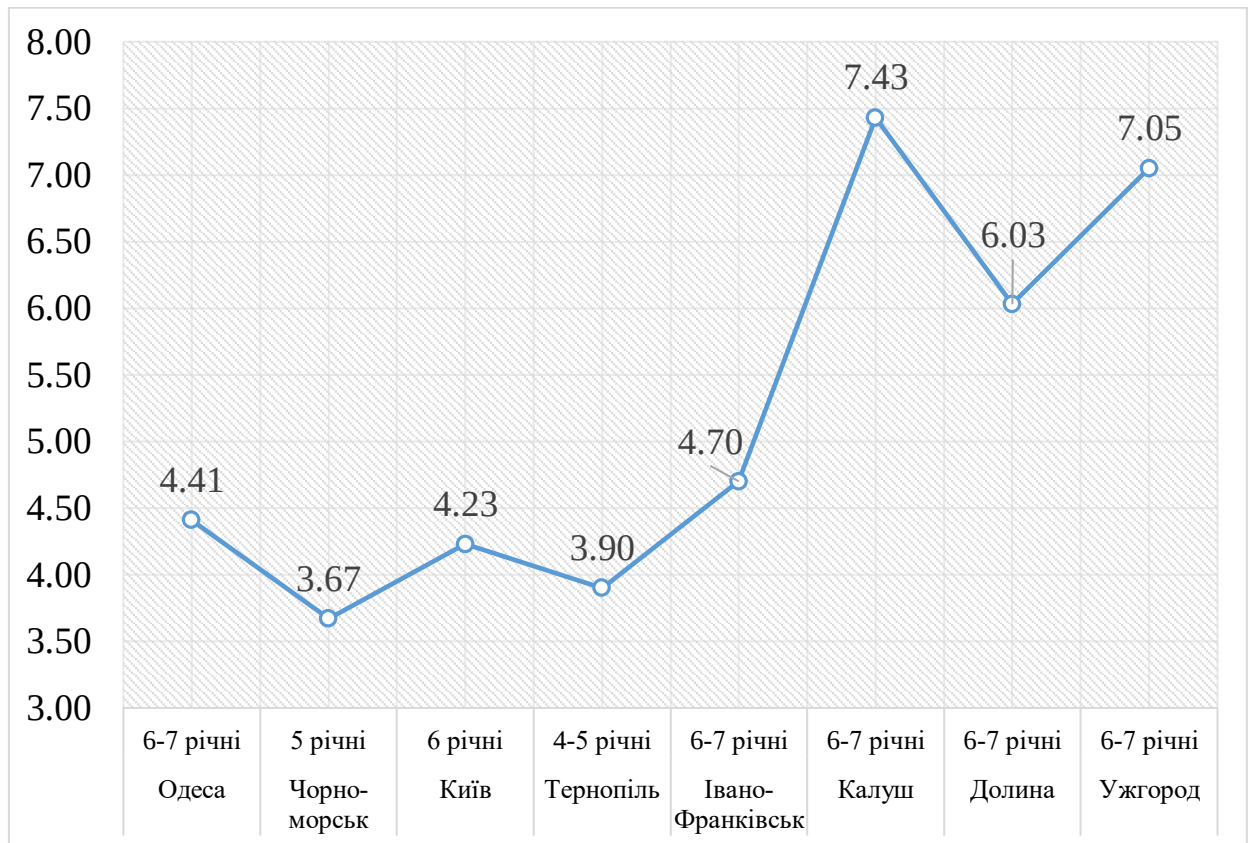


Рис. 7.2. Інтенсивність карієсу зубів за індексом КПЗ у дітей 5-7 років різних міст України.

Для формування груп ризику і розробки ефективних схем профілактичних і лікувальних заходів було важливо провести молекулярно-генетичні дослідження. Для цього оцінювався вплив поліморфних варіантів генів Cyp1A1 A1506G, GSTM1, AMELX rs17878486, DSPP Pro17Ser, SOD2 rs4880 та CAT rs1001179 на етіологію та сприйнятливість до множинного карієсу у дітей з множинним карієсом, які проживають у гірському районі

Закарпатської області (м. Ужгород) в умовах дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді.

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса C287T гена амелогеніну (AMELX) встановлено частоту генотипів і алелів у дітей із множинним карієсом порівняно з групою дітей із низькою інтенсивністю каріозного ураження. Виявлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена Т/Т (53,3 %) і алель Т (76,6 %). У групі порівняння ці величини становлять відповідно 70 % і 85 %. Алель С становить 23,3 % в основній групі та 15 % у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 46,7 % дітей у досліджуваній групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 30 %. Функціонально неповноцінний генотип не було виявлено в обох групах (рис 7.3).

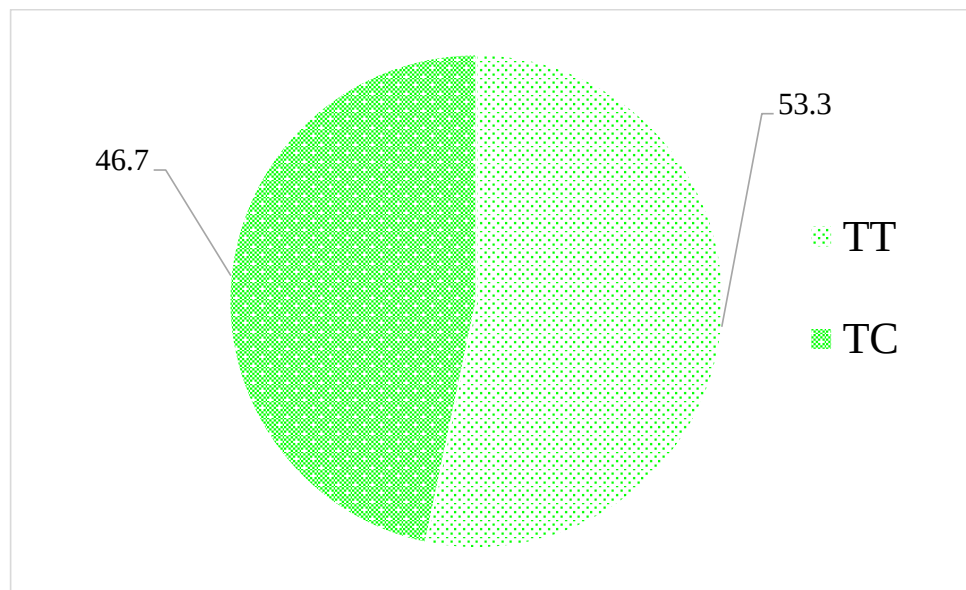


Рис. 7.3. Частота зустрічаємості алелів і генотипів гена AMELX T>C rs17878486 у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору.

Проведено дослідження поліморфізму с.49C>T Pro17Ser гена DSPP у дітей з різною інтенсивністю карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору. Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом

переважає функціональний варіант гена С/С (66.7 %) і алель С (83,3 %) у положенні 49. У групі дітей із низькою низькою інтенсивністю карієсу ці показники становили 80 % і 90 % відповідно.. Алель Т представлений у 16,7 % дітей основної групи і у 10 % дітей у групі порівняння. Гетерозиготний генотип С/Т виявлено у 33,3 % дітей із множинним карієсом і у 20 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу. Мутації в областях гена DSPP пов'язані з недосконалим дентиногенезом (DI) і дисплазією дентину (рис. 7.4).

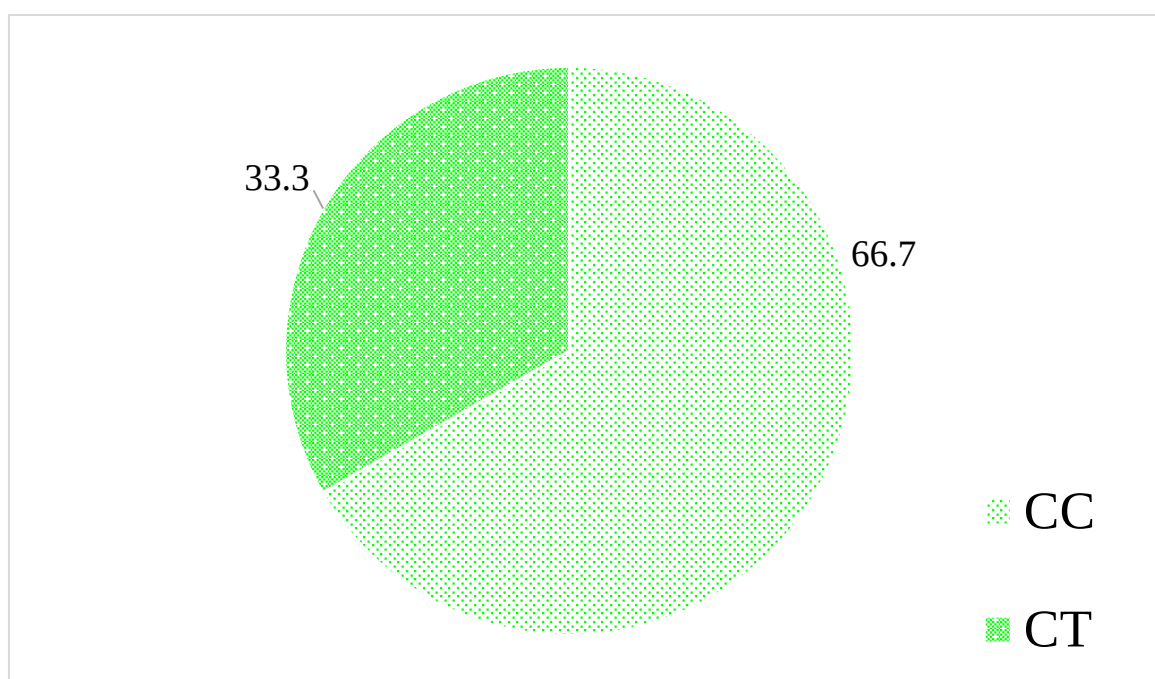


Рис. 7.4. Частота зустрічаємості алелів і генотипів гену DSPP с.49С>Т Pro17Ser у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору.

Встановлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом за поліморфізмом +9Т/С гена SOD2 переважає функціональний алель Т - 86,7 %, а частота функціонального генотипу серед цієї групи становила 20 %. У групі порівняння ці показники відповідають 65 % і 40 % відповідно. Гетерозиготи Т/С виявлено у 66,7 % дітей основної групи і у 50 % дітей групи порівняння. Мінорний генотип С/С представлений у 13.3 % дітей із

множинним карієсом і в 10 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу. У нашому дослідженні 13,3 % дітей із множинним карієсом і 10 % дітей із низькою інтенсивністю карієсу є носіями СС-генотипу, який зумовлює низьку активність супероксиддисмутази 2, що призводить до недостатнього захисту антиоксидантними ферментами і визначає необхідність застосування антиоксидантної терапії (рис. 7.5).

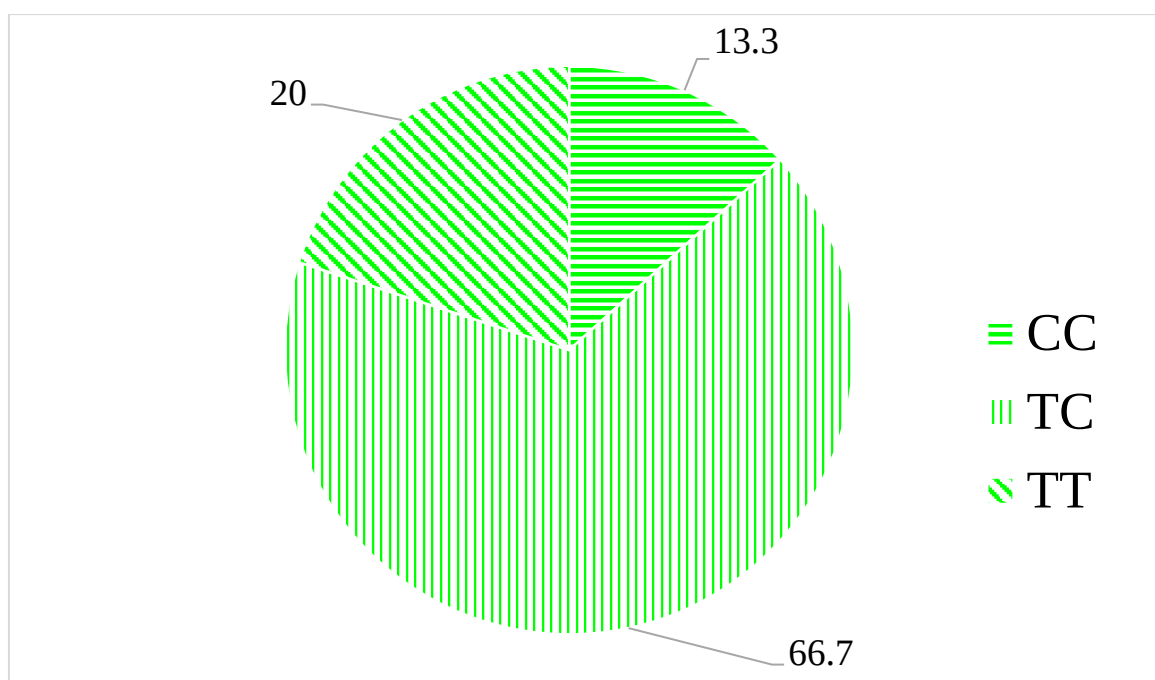


Рис. 7.5. Частота зустрічаємості алелів і генотипів гену SOD2+9T/C Ala16Val rs4880 у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії.

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса С-262Т гена каталази (CAT) встановлено частоту генотипів і алелів у дітей із множинним карієсом порівняно з групою дітей із низькою інтенсивністю карієзного ураження. Виявлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена С/С (80 %) і алель С (90 %). У групі порівняння ці величини становлять відповідно 90 % і 95 %. Мінорний алель Т становить 10 % в основній групі та 5 % у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 20 % дітей у

досліджуваний групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 10 %. Функціонально неповноцінний генотип не було виявлено в обох групах.

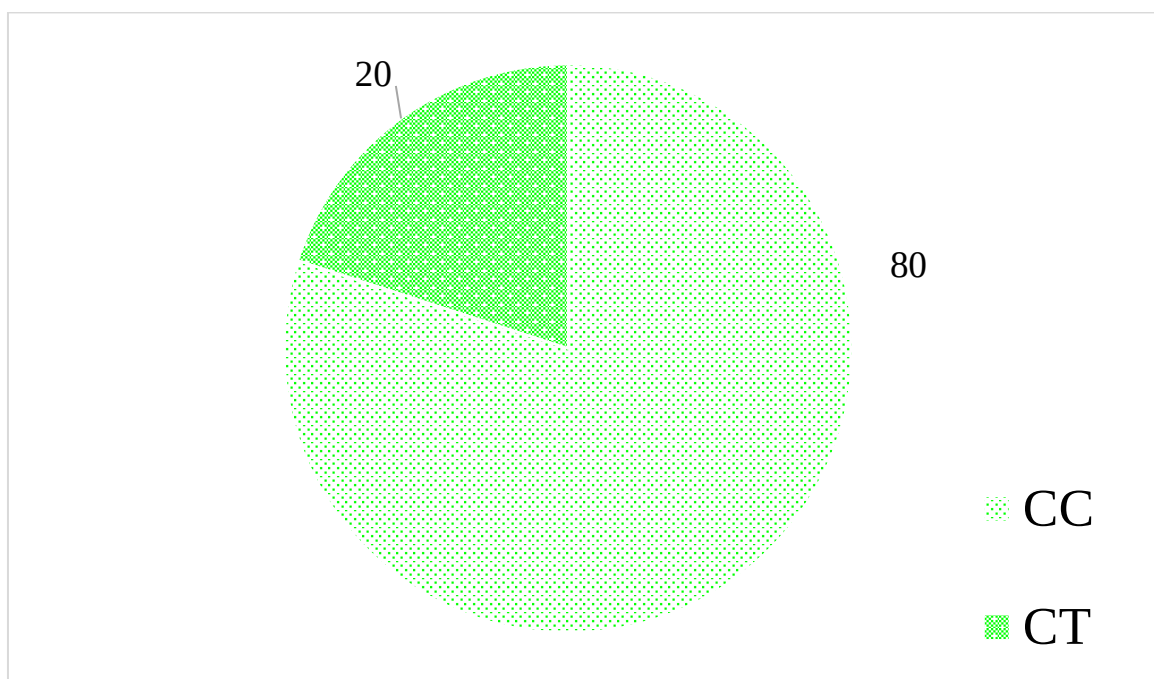


Рис. 7.6. Частота зустрічаємості алелів і генотипів гену CAT C-262T rs1001179 у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору.

Згідно з результатами порівняльного аналізу поліморфних локусів генів SOD2 і CAT у дітей у групах із різною інтенсивністю каріозного ураження статистично значущих відмінностей не виявлено в частотах алелів досліджуваних генів. Проте виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів генів SOD2 +9T/C Ala16Val rs4880, CAT C-262T rs1001179 відносно гетерозиготних генотипів (ВШ=2,67 і 2,25 відповідно).

Метою наступного етапу стало вивчення електрофоретичної рухливості ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей дошкільного віку м. Чорноморська (Одеська обл.). Вікові зміни в електрофоретичній рухливості ядер клітин букального епітелію можуть бути додатковим

критерієм для оцінки стану здоров'я дітей, а також для виявлення ранніх ознак патологічних змін в організмі.

Проведені нами дослідження в м. Чорноморськ (Одеська обл.) серед дітей 2-6 років свідчать про те, що в 2 роки електрофоретична рухливість ядер клітин букального епітелію виявилася досить високою (90-95 %) і в нормі, і за умов карієсу зубів. Однак по мірі зниження пасивного гуморального імунітету з віком дітей цей показник падає, при чому, за наявності карієсу значно швидше, ніж у нормі, і подальшого зростання цього показника з віком практично не спостерігалось порівняно з нормою (рис 7.7).

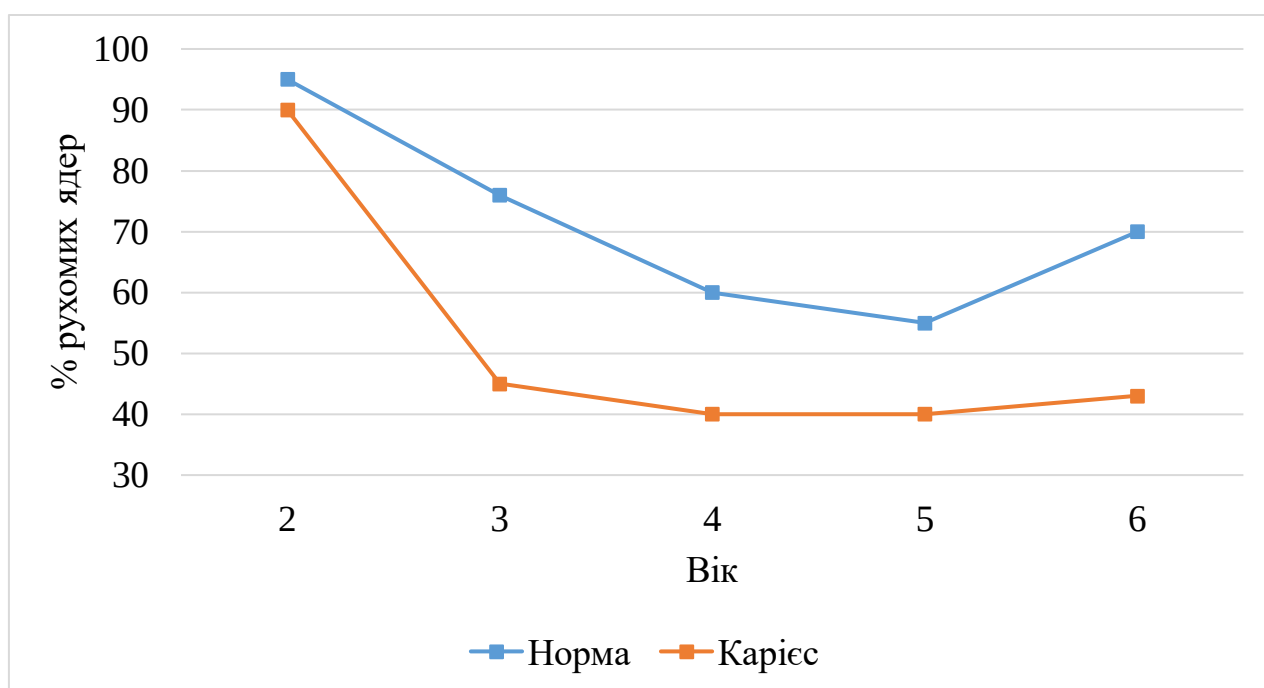


Рис. 7.7. Графік вікової залежності електрофоретичної рухливості ядер КБЕ дітей.

Звертає на себе увагу той факт, що темп зростання показника електронегативності ядер клітин букального епітелію після 4-х років при наявності карієсу був значно нижчим, ніж у нормі. Наявність мінімуму електрофоретичної рухливості ядер клітин букального епітелію у 4-5 років у дітей відповідає клінічним даним про збільшення в цьому віці захворюваності на карієс зубів і зниження неспецифічної резистентності організму.

Дослідження, які були присвячені вивченню карієспрофілактичної ефективності різних зубних еліксирів для попередження та лікування карієсу зубів у експериментальних моделях на лабораторних щурах стало першою частиною експерименту. Ключовим аспектом цих досліджень було визначення впливу цих еліксирів на активність ферментів, що відіграють важливу роль у процесах мінералізації та запалення в порожнині рота. Особлива увага приділялася оцінці змін у структурі та морфології тканин пародонту, що є важливим показником ефективності профілактичної дії зубних еліксирів.

Утримання щурів на карієсогенному раціоні призводить до збільшення ступеня (з $4,80 \pm 0,30$ до $10,76 \pm 1,00$) і глибини (з $6,20 \pm 0,50$ до $13,14 \pm 1,20$ балів) каріозного ураження. Щоденні зрошення порожнини рота щурів водою дещо знижують ці показники ($p > 0,05$). Застосування зубного еліксиру «Біодент-3» зменшує кількість каріозних уражень з $10,76 \pm 1,00$ до $5,76 \pm 0,42$, а глибину ураження - з $13,14 \pm 1,20$ до $8,12 \pm 0,75$ балів. Отримані результати демонструють високу карієспрофілактичну ефективність пропонованого гігієнічного засобу. Застосування зубного гігієнічного засобу «Біодент-3» знижує вміст білка в ротовій рідині з $9,34 \pm 0,84$ г/л до $6,95 \pm 0,54$ г/л. При цьому рівень білка падає і в пульпі різців з $46,21 \pm 3,85$ до $35,72 \pm 2,60$. При дослідженні зубного полоскання «Ольга» було встановлено, що утримання щурів на карієсогенному раціоні призводить до збільшення кількості (з $5,7 \pm 0,4$ до $12,7 \pm 1,0$) і глибини (з $14,4 \pm 1,2$ до $30,1 \pm 1,5$ балів) каріозного ураження. Щоденне зрошення порожнини рота щурів водою дещо знижує ці показники. Використання зубного полоскання «Ольга» протягом 30 діб зменшує зазначені параметри більш значно: кількість каріозних уражень у цій групі становила $7,4 \pm 0,5$, а глибина ураження зубів карієсом - $16,5 \pm 0,9$ бала. утримання тварин на карієсогенному раціоні протягом 30 діб призводить до істотної зміни активності всіх досліджуваних ферментів у ротовій рідині та пульпі різців. Так, активність нейтральних протеаз за експериментального карієсу зубів збільшується в ротовій рідині в 2,4 рази.

Зрошення порожнини рота щурів водою не чинить істотного впливу на активність протеаз у ротовій рідині, а щоденне застосування полоскання «Ольга» протягом 30 діб на тлі карієсу знижує цей показник у ротовій рідині з $5,8 \pm 0,4$ нкат/л до $4,0 \pm 0,3$ нкат/л відповідно. Під час розвитку карієсу активність кислої фосфатази у пульпі різко зростає від $0,42 \pm 0,03$ до $0,91 \pm 0,07$ мк-кат/кг. Регулярне застосування препарату на тлі карієсогенних чинників ефективно знижує гіперферментемію і вміст білка в ротовій рідині. При цьому спостерігається стимуляція ослабленої мінералізуючої функції пульпи за рахунок підвищення в ній активності ЛФ і зниження активності кислої фосфатази. При дослідженні еліксиру «Ексоидент-1» було встановлено, що утримання одномісячних щурів на карієсогенному раціоні підвищує в них кількість каріозних уражень із $3,8 \pm 0,25$ до $6,95 \pm 0,52$ (у середньому на 1 щура). При цьому збільшується і глибина каріозних порожнин з $6,8 \pm 0,72$ до $9,50 \pm 0,72$ балів. Профілактичне застосування «Ексоидент-1» протягом 30 діб знизило до нормальних значень і кількість, і глибину каріозних уражень зубів щурів. Дослідження лізоцим-вмісних зубних еліксирів встановило, що в групі, де моделювався перекисний пародонтит на протязі 30 діб, було виявлено, що кількість каріозних порожнин на щура становила 3,51, що на 25,4 % вище, ніж в інтактній групі, де цей показник був 2,80. Також у МПП групі глибина каріозних уражень досягла 3,35 балів, перевищуючи показник інтактною групи (2,72 бали) на 23,2 %. Ступінь атрофії альвеолярного відростку у групі, де моделювався перекисний пародонтит склав 24,6 %, що на 21,2 % більше, ніж у інтактній групі (20,3 %). У групі, де моделювався перекисний пародонтит + «Лісобакт» кількість каріозних порожнин знизилася до 2,34, що на 33,3 % менше порівняно з групою МПП. Глибина каріозних уражень у цій групі також зменшилася до 2,37 балів, на 29,3 % менше, ніж у МПП групі. Ступінь атрофії альвеолярного відростку в групі, де моделювався перекисний пародонтит + Лісобакт склав 23,1%, що на 6,1 % нижче, ніж у групі, де моделювався перекисний пародонтит. В групі, що отримувала «Санодент», кількість каріозних порожнин знизилася до 2,30, на

35,9 % менше від показників групи, де моделювався перекисний пародонтит. Глибина каріозних уражень зменшилася до 2,25 балів, що на 32,8 % менше, ніж у групи, де моделювався перекисний пародонтит. Атрофія альвеолярного відростку в цій групі становила 21,8 %, на 11,4 % менше, ніж у групи, де моделювався перекисний пародонтит. «Лізодент» у своїй групі демонстрував ще більше зниження кількості каріозних порожнин до 2,24 та глибини уражень до 2,30 балів. Ступінь атрофії альвеолярного відростку зменшився до 22,5 %, що на 8,5 % нижче, ніж у групи, де моделювався перекисний пародонтит. Найбільш вражаючі результати показала група де застосовували «Лізомукоїд». Кількість каріозних порожнин в цій групі знизилася до 2,01, на 42,7 % менше від показників групи, де моделювався перекисний пародонтит. Глибина каріозних уражень зменшилася до 2,11 балів, що на 36,9 % менше, а ступінь атрофії альвеолярного відростку склав 20,6 %, на 16,3 % менше від показників групи, де моделювався перекисний пародонтит. Дослідження карієспрофілактичної ефективності зубного еліксиру «Екстравін-Дента» показали, що на тлі моделювання карієсу зубів застосування зубного еліксиру «Екстравін-Дента» у вигляді зрошень ротової порожнини щурів протягом 30 діб, середня кількість каріозних уражень знижувалася до $3,5 \pm 0,2$. Це демонструє зниження карієсогенного впливу завдяки використанню еліксиру.

Комплексних досліджень впливу гіпоксії та інших негативних факторів викликаних некоректним споживанням макро- та мікроелементів на розвиток стоматологічних захворювань та стан організму дитячого населення, а також оцінки ефективності патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів при цьому вкрай мало. Тому було важливо провести попередні експериментальні дослідження лікувально профілактичного комплексу для дітей з такими захворюваннями, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді. Дослідження проводилося в 4 етапи.

На першому етапі отримані результати свідчили про те, що комбінація патогенних факторів (карієсогенного раціону, внутрішньоутробної гіпоксії, дефіциту тиреоїдних гормонів і аліментарної недостатчі фтору) суттєво не погіршує вироблення тиреоїдних гормонів, та провідною ланкою зменшення синтезу гормонів щитовидної залози є введення мерказолілу на тлі аліментарного дефіциту фтору. Проведені дослідження зубощелепної системи щурів встановили інтенсифікацію розвитку карієсу зубів і резорбції альвеолярного відростку кісткової тканини щелеп під впливом високосахарозного карієсогенного раціону, внутрішньоутробної гіпоксії, дефіциту тиреоїдних гормонів і аліментарної недостатчі фтору. Комплексний вплив цих патогенних факторів надав найбільш суттєві зміни стану зубощелепної системи щурів. Усі патогенні чинники та їх поєднання викликала значні зміни у показниках сироватки крові, зубо-щелепної системи та тканин пародонту щурів, які свідчать про розвиток у них запальних явищ, порушень метаболізму міжклітинного матриксу (спостерігалася часткова деградація його гелевої основи, що встановили по зниженню вмісту глікозаміногліканів), зрушення рівнів метаболічних маркерів, резорбції кісткової тканини пародонту. Посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині пародонту відбувалося на фоні порушень мінерального обміну. Карієсогенний раціон, гіпоксія, гіпотиреоз і гіпофтороз викликали в тканинах пародонту зниження вмісту оксипроліну та глікозаміногліканів. В організмі щурів посилювалися запальні процеси – у сироватці крові збільшувався вміст сіалових кислот, у слизовій оболонці порожнини рота – активність кислої фосфатази та еластази, порушення мінералізуючої функції пульпи зубів зі зрушенням у бік де мінералізації за рахунок активації одонтокластів. В організмі щурів, печінці, слизовій оболонці порожнини рота та у кістковій тканині пародонту підвищувалась інтенсивність ПОЛ (рівень МДА) на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів каталази і глутатіонредуктази. В організмі та тканинах пародонту щурів спостерігалися метаболічні порушення, пов'язані, очевидно, з нестачею кисню та

порушеннями енергетичного обміну. Відомо, що при анаеробному метаболізмі в умовах нестачі кисню піруват перетворюється на лактат за допомогою ферменту лактатдегідрогенази. Накопичення лактату в цих умовах призводить до розвитку лактат-ацидозу зі зниженням рН крові, що, у свою чергу, викликає різкі порушення в клітинному метаболізмі. Поєднання внутрішньоутробної тканинної гіпоксії, карієсогенного раціону, йодної та фтористої недостатності у щурів значно збільшувало кількість каріозних порожнин та агресивність усіх встановлених патологічних процесів, ніж лише при дії одного патогенного фактору. На нашу думку, активація процесів демінералізації зубів, резорбції кісткової тканини щелеп, перекисного окислення ліпідів, запалення у тканинах тварин, а також порушення метаболічних маркерів, пов'язані з погіршенням енергетичного обміну та нестачею кисню.

Результати другого етапу досліджень показали, що моделювання у щурів внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності викликало збільшення атрофії альвеолярного відростку, розвиток каріозного процесу завдяки порушення мінералізуючої функції пульпи зубів, погіршення стану міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту та слизової оболонки порожнини рота (зменшення вмісту ГАГ та оксипроліну), активацію запальних процесів у організмі тварин (збільшення вмісту сіалових кислот у сироватці крові) та у слизовій оболонці порожнини рота (підвищення вмісту пірувату, активності кислої фосфатази та еластази), активацію ПОЛ на тлі зниження активності антиоксидантної системи у печінці, слизовій оболонці порожнини рота, кістковій тканині щелеп та сироватці крові, порушення ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростку. Бурштинова кислота на фоні внутрішньоутробної тканинної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та гіпотиреозу виявила карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію. Значно знижувалися ступень атрофії альвеолярного відростку щелеп тварин, кількість каріозних порожнин і тяжкість каріозного процесу (глибина), дещо

покращувала мінералізуючи функцію пульпи зубів (активність фосфатаз). Бурштинова кислота в обраних умовах дослідів мала позитивний вплив на метаболізм МКМ кісткової тканини пародонту та слизовій оболонці порожнини рота щурів; виявляла протизапальну дію (зниження вмісту сіалових кислот у сироватці крові, активності кислої фосфатази та еластази у слизовій оболонці порожнини рота), мала антиоксидантну дію, знижуючи вміст МДА на тлі збільшення активності каталази та глутатіонпероксидази у сироватці крові, печінці, слизовій оболонці порожнини рота та кістковій тканині щелеп тварин. Вміст лактату, пірувату, лактат-піруватний індекс у слизовій оболонці порожнини рота та стан мінерального обміну в кістковій тканині щелеп щурів під впливом бурштинової кислоти також покращувалися. Гліцин в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, дефіциту фтору та тиреоїдних гормонів проявив також позитивну дію на всі досліджувані показники приблизно такою ж мірою, як і бурштинова кислота, тобто виявляв профілактичну дію, пов'язану з гальмуванням каріозного процесу, резорбції кістковій тканині щелеп, покращанням стан колагену у кістці альвеолярного відростку щурів та міжклітинного матриксу слизової оболонці порожнини рота, а також метаболічних маркерів, протизапальної та антиоксидантної ефективності. Препарати Фтор для дітей «Natural fluoride» та «Йод-селен» в комплексі в умовах відтворюваної патології виявляли схожі з бурштиновою кислотою і гліцином профілактичні властивості приблизно в такому ж ступені. Профілактичне застосування комплексу досліджуваних препаратів в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, аліментарного дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності проявило максимальну ефективність щодо попередження встановлених порушень у зубо-щелепній системі тварин, виявляючи карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію, нормалізуючи мінералізуючу функцію пульпи, мінеральний обмін у кістковій тканині щелеп, стан колагену і вміст ГАГ у слизовій оболонці порожнини рота та у кістковій тканині пародонту, процеси

ПОЛ і активуючи ферменти антиоксидантного захисту тканин порожнини рота, сироватці крові і печенці, а також виявляючи виражену протизапальну ефективність.

На третьому етапі експериментального дослідження було встановлено, що лікувально-профілактичний комплекс «Макромол», фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності виявив виражену карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію. Під його впливом достовірно знижувалося кількість каріозних зубів (на 1 щура), глибина уражень карієсом (у балах) та ступень атрофії альвеолярного відростку щелеп тварин. Карієспрофілактична ефективність комплексу здійснювалася завдяки його здатності стимулювати мінералізуючу функцію пульпи зубів, а саме – збільшувати активність лужної фосфатази пульпи, як показника активації одонтобластів, на тлі зниження активності кислої фосфатази, маркера остеобластів. Пародонтопротекторна дія «Макромолу», фтору для дітей «Natural fluoride» та мукоадгезивного гелю з ПФП формувалась завдяки властивостям комплексу підвищувати активність лужної фосфатази, концентрацію кальцію та фосфору на тлі зниження кислої фосфатази у кістковій тканині пародонту щурів, яким моделювали комплексний патологічний стан. Комплекс надав позитивний вплив на стан міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту, збільшуючи вміст загального оксипроліну за рахунок вільної форми та глікозамінгліканів у кістковій тканині щелеп тварин, яким моделювали внутрішньоутробну гіпоксію, карієс зубів, дефіцит фтору та тиреоїдну недостатність. Протизапальні властивості лікувально-профілактичного комплексу виразилися у зниженні активності прозапального ферменту кислої фосфатази у слизовій оболонці ротової порожнини, збільшенні вмісту глікозамінгліканів та оксипроліну. Підтвердженням протизапальної ефективності комплексу препаратів є суттєве зменшення у слизовій оболонці

порожнини рота щурів з патологією маркерів деструкції – вмісту пірувату та активності лактатдегідрогенази. Істотний внесок у профілактичну ефективність досліджуваного комплексу препаратів зробили також його антиоксидантні властивості. «Макромол» фтор для дітей «Natural fluoride» в поєднанні з місцевим застосуванням мукоадгезивного гелю з ПФП нормалізував перекисні процеси у кістковій тканині пародонту та слизовій оболонці порожнини рота завдяки зниженню рівня продукта ПОЛ – малонового діальдегіду та активував каталазу і фермент обміну глутатіону – глутатіон-пероксидазу. Важливо відзначити, що крім позитивної дії на тканини пародонту, пропонований комплекс справляв ефективний вплив на печінку тварин з патологією – запобігав деструктивним і перекисним процесам і проявляв антиоксидантну дію.

Проводячи аналіз результатів четвертого етапу *експериментальних досліджень* було встановлено індукцію каріозного процесу та резорбції кістковій тканини альвеолярного відростку у щурів в умовах моделювання гемічної гіпоксії та карієсогенного раціону. Механізм карієсогеної дії здійснюється завдяки порушенню мінералізуючої функції пульпи зубів, а саме зниженню активності ЛФ та підвищенню активності КФ. Резорбція у кістковій тканині щелеп тварин відбулася завдяки активації остеокластів (збільшенню активності КФ) на тлі пригнічення остеобластів (зниженню активності ЛФ, вмісту кальцію та фосфору), інтенсифікації процесів ПОЛ і активності ЛДГ, зниження вмісту ГАГ і активності антиоксидантних ферментів. Моделювання гемічної гіпоксії та карієсу зубів призвело також до розвитку запалення у СОПР щурів, що зареєстровано по активації КФ, ПОЛ, ЛДГ, зменшенням вмісту ГАГ та активності антиоксидантних ферментів. Карієсогенний раціон у сукупності з гемічною гіпоксією знижував антиоксидантний захист, активував процеси ПОЛ у печінці щурів. Комплекс профілактичних препаратів «Макромол», «Фітолакс» з препаратом рослинних поліфенолів листя «Крапиви дводомної» в умовах відтворення експериментальної гемічної гіпоксії у поєднанні з карієсом зубів виявив

значну карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію. Комплекс знижував кількість та глибину уражень зубів карієсом, а також значно зменшував резорбцію кісткової тканини пародонту. Під дією комплексу в кістковій тканині пародонту виявлено зниження дії остеокластів та активацію одонтобластів – збільшення активності ЛФ у кістці альвеолярного відростка та пульпі зубів, а також зниження активності КФ у кістковій тканині пародонту. Комплекс в умовах відтворення експериментальної гемічної гіпоксії у поєднанні з карієсом зубів нормалізував процеси ПОЛ та активував глутатіон-пероксидазу та каталазу у слизовій оболонці порожнини рота, печінці та кістковій тканині альвеолярного відростку. Під дією комплексу покращувався стан сполученої тканини у слизовій оболонці порожнини рота, а також твердих тканинах пародонту щурів, зменшилися процеси запалення та деструкції. Під впливом комплексу препаратів в кістці альвеолярного відростка змінювався стан мінерального обміну. Так, активність ЛФ збільшувалася порівняно з інтактною групою на 70,8 %. Вміст кальцію у кістці альвеолярного відростка під дією комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви збільшувався на 26,9 %, рівень фосфору збільшувався на 9,2 %. Активність КФ у слизовій оболонці порожнини рота під дією комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви знижувалася на 40,2 %; порівняно з контрольною групою, що свідчить про зменшення запальних явищ під впливом зазначеного комплексу препаратів. Активність КФ у кістковій тканині пародонту знизилась на 28,8 %. Про зниження запальних явищ та про зменшення перекисних процесів у м'яких тканинах пародонту свідчило зниження вмісту МДА в печінці на 37,5 %; в слизовій оболонці порожнини рота та кістці альвеолярного відростку – на 29,3 % та на 42,0 %. Активність глутатіон-пероксидази та каталази в печінці збільшувалася під впливом комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви на 33,5 % та на 30,2 %; в слизовій оболонці

порожнини рота та кістці альвеолярного відростку – збільшувалася на 33,5 % та на 37,4 %, (ГПО) та на 27,8 % і 14,3 % (каталаза). Основа міжклітинного матриксу СТ – глікозаміноглікани у слизовій оболонці порожнини рота збільшувалось на 30,1 %; в кістці альвеолярного відростка – на 28,1 %. Зміни рівнів метаболічних маркерів під впливом профілактичного комплексу препаратів «Макромол», «Фітолакс» та місцевим застосуванням гелю з поліфенолами кропиви виявили наступне: в слизовій оболонці порожнини рота вміст пірувату знижувався на 26,8 %, активність ЛДГ знижувалася на 38,7 %. У кістці альвеолярного відростка вміст пірувату знижувався на 31,3 %; активність ЛДГ знижувалася на 46,2 %.

У наших дослідженнях показано, що наслідки некоректного споживання макро- та мікроелементів справляють негативний вплив на стоматологічне здоров'я дітей. У зв'язку з цим потрібно було оцінити ефективність застосування розробленого і апробованого в експерименті лікувально-профілактичного комплексу у дітей з ДММ.

Результати аналізу динаміки приросту карієсу зубів у дітей 4-5 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів показують, що обидві групи мали подібні вихідні показники індексу kp_3 ($8,78 \pm 0,72$ у основній групі та $8,68 \pm 0,84$ у групі порівняння), з невеликою різницею, що не мала статистичної достовірності. Протягом дворічного періоду спостереження в обох групах спостерігався поступовий приріст індексу kp_3 . Однак, цей приріст був більш помітним у групі порівняння, де він становив 0,73 проти 0,4 у основній групі. В процесі застосування лікувально-профілактичного комплексу за 2 роки спостережень КПЕ склала 54,79 %.

Аналізуючи результати проведення лікувально-профілактичних заходів у дітей 6 років м. Калуш та м. Долина можна відзначити, що вихідні показники індексу КПВз були майже однаковими в обох групах, з незначною різницею між основною групою ($0,43 \pm 0,03$) та групою порівняння ($0,42 \pm 0,04$), що не мала статистичної достовірності. Отриманий

карієспрофілактичний ефект у розмірі 57,3 % в основній групі, порівняно з приростом у групі порівняння, вказує на значну ефективність запропонованого комплексу заходів. В основній групі з міста Калуш, індекс РМА % із початкового рівня $19,86 \pm 3,31$ знизився до $7,34 \pm 1,08$ через два роки, вказуючи на значне покращення стану тканин пародонту. Аналогічно, індекс кровоточивості в цій групі зменшився з $0,40 \pm 0,04$ до $0,21 \pm 0,02$, що також свідчить про високу ефективність застосованих заходів лікування і профілактики. індекс Silness-loe знизився з початкового рівня $1,78 \pm 0,24$ до $0,93 \pm 0,09$, а індекс Stallard – з $1,70 \pm 0,20$ до $0,65 \pm 0,12$ за 2 роки спостережень, що свідчить про значне покращення гігієни порожнини рота завдяки проведеним профілактичним та лікувальним заходам. В групі порівняння дані індекси в усі періоди спостереження не показували позитивної тенденції аналогічно основній групі.

Результати аналізу динаміки приросту карієсу зубів у дітей 6 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді (гемічна гіпоксія) в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів показують, що вихідні показники індексу КПВз були майже однаковими в обох групах ($0,86 \pm 0,07$ у основній групі та $0,89 \pm 0,08$ у групі порівняння), без статистично значущих відмінностей. Впродовж дослідження, приріст індексу КПВз у групі порівняння був більш виражений, ніж у основній групі. Через 6 місяців, приріст у основній групі становив 0,09 (з $0,86 \pm 0,07$ до $0,95 \pm 0,08$), тоді як у групі порівняння приріст склав 0,31 (з $0,89 \pm 0,08$ до $1,20 \pm 0,10$). Схожі тенденції зберігалися і через 1 рік та 2 роки спостереження, де приріст індексу КПВз у групі порівняння був значно вищим (0,39 та 0,55 відповідно), ніж у основній групі (0,21 та 0,35). Отриманий карієспрофілактичний ефект у розмірі 52,0 % свідчить про значну ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів у основній групі. Протягом дворічного періоду спостереження в основній групі відбулася помітна зміна – індекс РМА значно знизився, досягнувши $7,34 \pm 1,08$ через 2 роки. Вихідні показники індексу кровоточивості були

аналогічними між групами ($0,42 \pm 0,06$ у основній групі та $0,36 \pm 0,05$ у групі порівняння). Але, подібно до індексу РМА, індекс кровоточивості у основній групі значно покращився, знизившись до $0,23 \pm 0,04$ через 2 роки. Вихідні дані індексу Silness-loe були аналогічними в обох групах ($1,85 \pm 0,21$ у основній групі проти $1,79 \pm 0,19$ у групі порівняння), що свідчить про відносно однаковий рівень гігієни порожнини рота на початку дослідження. В процесі дослідження в основній групі спостерігалось значне покращення стану гігієни порожнини рота. Індекс Silness-loe знизився до $0,92 \pm 0,10$ через 6 місяців, потім до $1,11 \pm 0,12$ через рік та до $1,02 \pm 0,11$ через 2 роки. Початкові показники індексу Stallard в обох групах були схожими ($1,78 \pm 0,20$ у основній групі та $1,74 \pm 0,17$ у групі порівняння). В основній індекс Stallard знизився до $0,62 \pm 0,07$ через 6 місяців, до $0,67 \pm 0,08$ через рік та до $0,97 \pm 0,12$ через 2 роки з високою статистичною значущістю, що демонструє ефективність лікувально-профілактичних заходів. В групі порівняння не було помічено аналогічної позитивної тенденції в усі періоди спостереження у порівнянні з основною групою.

Детальний аналіз біохімічних маркерів ротової рідини дітей дозволяє отримати розширене розуміння процесів, що відбуваються в організмі дітей, які перебувають під впливом гемічної гіпоксії. Це стало наступним етапом роботи.

В основній групі, вже через 6 місяців спостереження, після застосування запропонованого комплексу, показник активності еластази достовірно зменшився на 35,8 % відносно групи порівняння. Наступні дослідження через 12 та 24 місяців показали, що цей показник достовірно знизився вже в 2,8 рази та 2,2 рази відповідно щодо групи порівняння. Показники активності уреаз в основній групі були нижчими за такі в групі порівняння: через 6 місяців – на 33,3 %, через 12 місяців – на 71,4 % та через 24 місяці спостереження – на 52,9 %. Первинне обстеження дітей показало, що активність лізоциму в групі порівняння було достовірно нижче норми на 44,8 %, а в основній групі – достовірно на 31 % порівняно з нормою.

Порівнюючи результати обох дослідних груп, спостерігалось достовірне підвищення вмісту лізоциму в основній групі в 1,9 та 2,1 рази (відповідно групи порівняння через 12 та 24 місяці. Вміст малонового діальдегіду в ротовій рідині дітей з введенням лікувально-профілактичного комплексу через 6 місяців з початку дослідження достовірно перевищував норму на 45,2 %. На наступних етапах аналізу через 12 та 24 місяці у дітей основної групи рівень малонового діальдегіду показав зниження та наближення до показників норми. На цих же строках рівень МДА був достовірно нижче за такий в групі порівняння в 2,4 рази. Проведення біохімічного дослідження активності каталази через 12 та 24 місяці показали стабільно високі показники антиоксидантної системи після профілактичного комплексу – збільшення на 26,7 % та 20 % відповідно норми.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення біохімічних показників ротової рідини дітей (4–6 років) м. Калуш та м. Долина (Івано-Франківська область) із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня за умов дефіциту фтору в динаміці проведення профілактичних заходів.

В основній групі дітей із множинним карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня на тлі дефіциту фтору активність еластази вже через 6 місяців вірогідно знизилася на 38,2 % відносно вихідного рівня, а через 12 і 24 місяців – у 2,3 та 1,9 рази відповідно. Усі досліджувані терміни показник був нижчим за такий у групі порівняння на 25 %, 57,3 % і 52,7 %. Активність уреазі в основній групі через 6 місяців зменшилася у 2,6 рази, через 12 місяців – у 4,5 рази й через 24 місяці – у 2,7 рази відносно показників початкового етапу; при цьому вона була нижчою за дані групи порівняння у 2,2; 4,8 і 3,4 рази відповідно. Застосування лікувально-профілактичного комплексу сприяло вірогідному підвищенню активності лізоциму: через 6 місяців – на 71,4 % відносно вихідного рівня, а через 12 і 24 місяців – у 2,5 та 3,0 рази відповідно; це перевищувало аналогічні показники у групі порівняння у 1,3; 2,5 і 3,0 рази. Вміст кальцію в

ротовій рідині основної групи підвищився через 6 місяців на 81,3 %, через 12 місяців – на 108,3 %, а через 24 місяці – на 91,7 % відносно вихідного рівня й перевищував показники групи порівняння на 74 %, 88,7 % та 95,7 % відповідно. Концентрація неорганічного фосфору істотно не змінювалася в обох групах. Вміст МДА знижувався в основній групі у 1,9 рази вже через 6 місяців, у 3,4 рази – через 12 і у 2,5 рази – через 24 місяці порівняно з даними до лікування, що було вірогідно менше за показники групи порівняння (у 1,6; 3,2 та 2,6 рази). Активність каталази зростала у 1,9 рази через 6 місяців, у 2,4 – через 12 і у 2,1 рази – через 24 місяці відносно вихідного терміну, перевищуючи при цьому аналогічні показники групи порівняння у 1,3; 2,4 і 1,7 рази відповідно. Отримані результати вказують на виражену протизапальну, антимікробну та антиоксидантну ефективність застосованого лікувально-профілактичного комплексу в умовах дефіциту фтору.

Наступним етапом дослідження стало вивчення ступеню мінералізації твердих тканин зубів (спектроколориметрія), рівня функціональних реакцій в порожнині рота по коливанням величини рН ротової рідини, мінералізуючого потенціалу слини, стану тканин пародонту (ступінь запалення) і його мікрокапілярного русла до і після жувального навантаження (ЖН) у дітей, що страждають від дисбалансу макро- та мікроелементів в організмі.

Показник колірної насиченості зубів «S» у основній групі дітей 4-5 років (м. Калуш) достовірно зменшувалася через 2 роки профілактики в порівнянні з вихідним станом на 14 % і наближався до рівня гідроксиapatиту, хоча не досягав його значень. При цьому показник білизни зуба через цей же період часу збільшувався в 1,1 рази, при цьому рівень показника жовтизни достовірно знижувався на 29,2 % в порівнянні з вихідним станом. Значення колірної насиченості зубів у дітей 6 років, що проживають в м. Калуш поліпшувалося і вже через 2 роки у порівнянні з вихідним станом зменшилися в 1,2 рази. Показник білизни зубів «Б» при цьому збільшувався на 9,3 %, хоча і не достовірно. Рівень показника жовтизни «Ж» зубів через 2 роки профілактики достовірно знижувався в 1,41 раз в порівнянні з вихідним

станом. Усереднені колірна насиченість твердих тканин зубів у дітей 6 років з гемічною гіпоксією вже через 2 роки зменшилися в 1,29 разів у порівнянні з вихідним станом. За той же час показник білизни зуба збільшувався у 1,12 разів. Показник жовтизни «Ж» в порівнянні з вихідним станом при цьому достовірно знижувався в 1,38 разів. Подібних позитивних змін в групах порівняння, усіх обстежених дітей різного віку, не відзначалося.

У більшій частини основної групи та групи порівняння дітей 4-5 років превалювали III-V типи кристалоутворення (54,28 % та 56,25 % відповідно). Через пів року проведення профілактичних заходів у дітей основної групи повністю був відсутній V тип кристалоутворення ротової рідини (рис. 7.8). Також необхідно відзначити, що у дітей основної групи через 2 роки були найбільш поширені I і II типи кристалоутворення (71,43 %), в той час як у дітей групи порівняння не було відзначено позитивних змін (25,01 %).

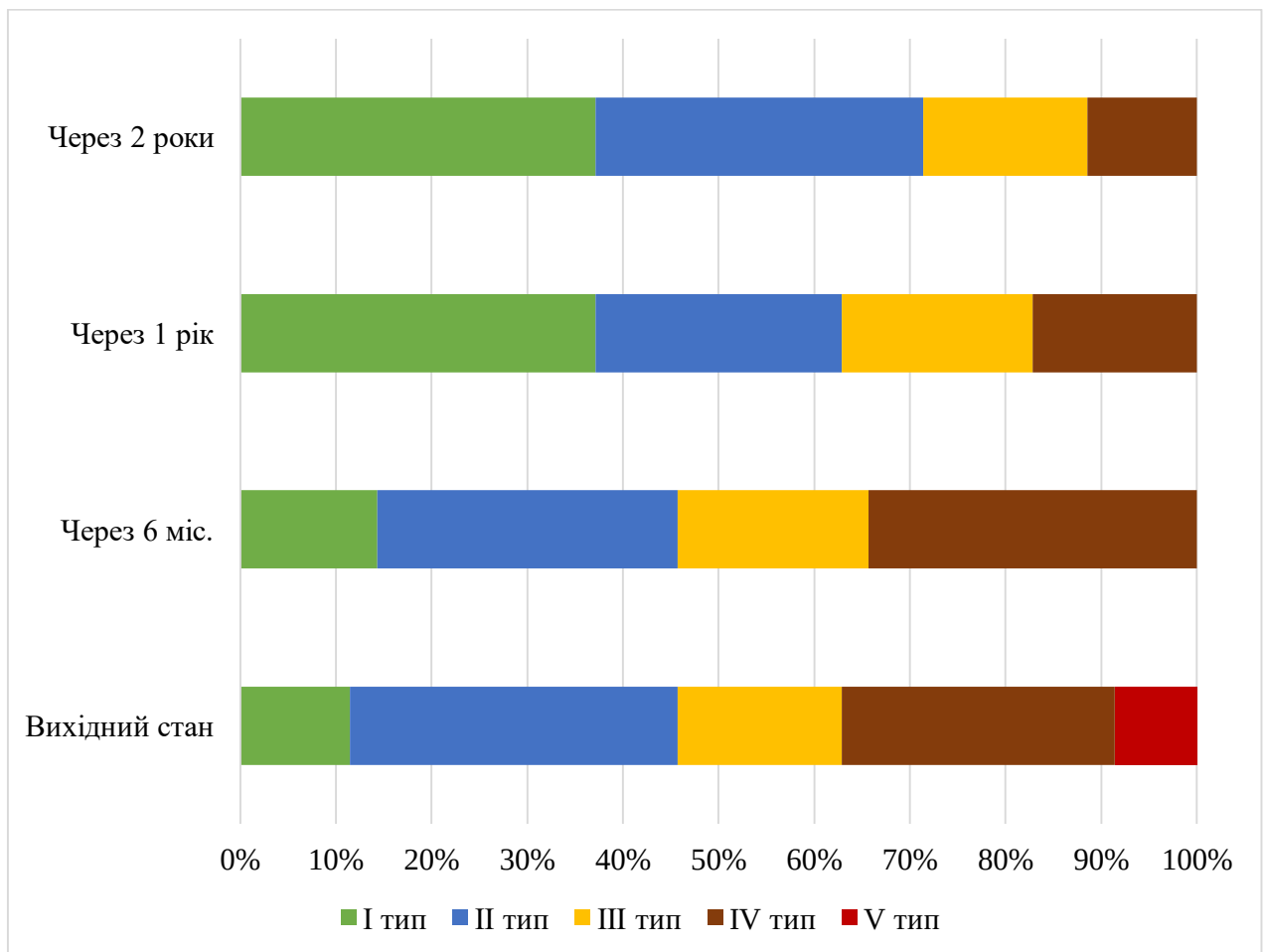


Рис. 7.8. Мінералізуючий потенціал слини у дітей основної групи 4-5 років (м. Калуш) в процесі профілактичних заходів, %

Мінералізуючий потенціал слини у дітей 6 років, які зазнавали впливу дефіциту фтору у питній воді, в процесі профілактичних заходів за 2 роки у яких були зафіксовані позитивні зміни у дітей основної групи – найбільша поширеність, що спостерігалася у III-V типів кристалоутворення (63,16 %) почала спостерігатися у I і II типів (76,32 %). У групі порівняння не було спостережено ніяких достовірних змін у направленні поліпшення (рис 7.8).

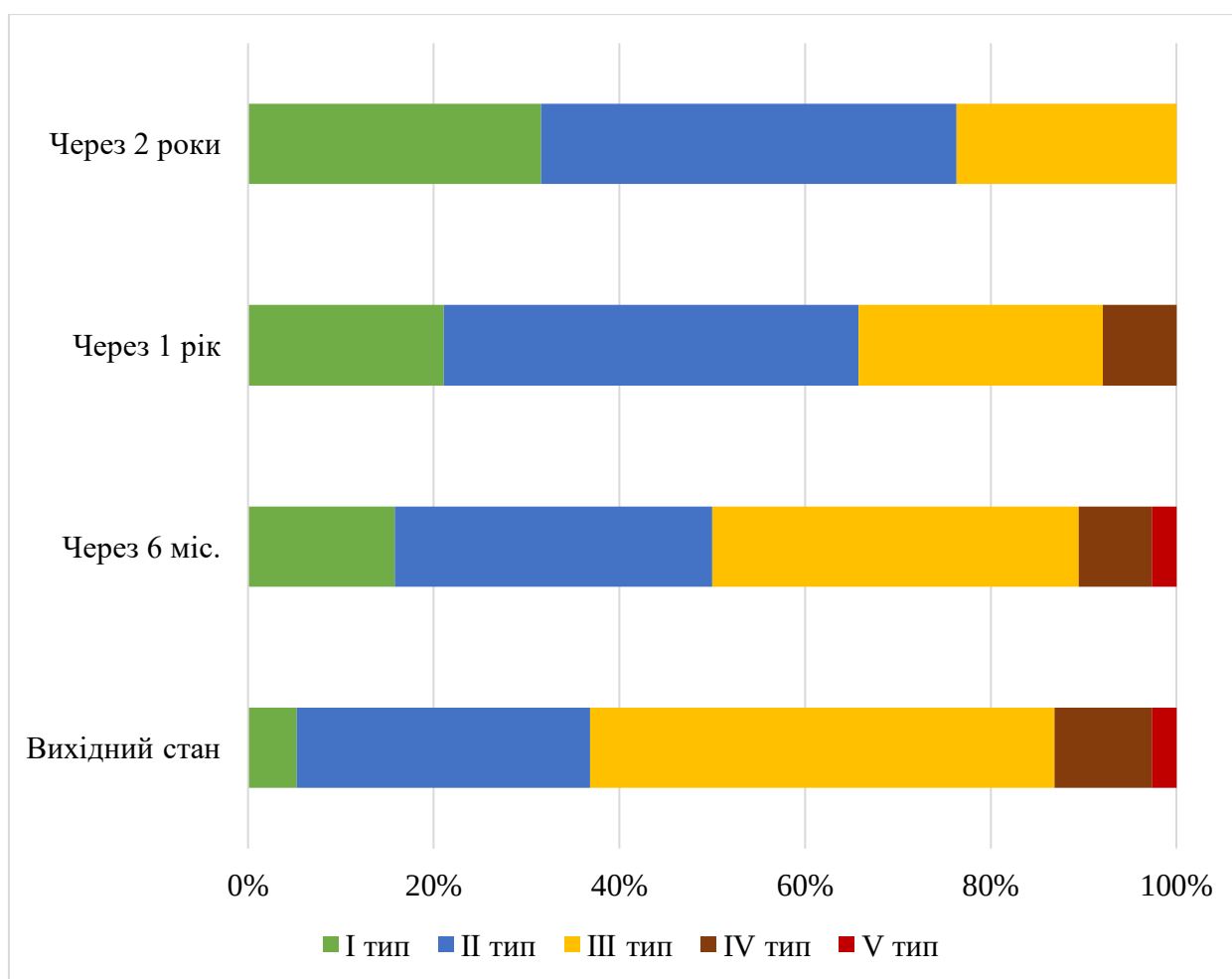


Рис. 7.9. Мінералізуючий потенціал слини у дітей основної групи 6 років (м. Калуш) в процесі профілактичних заходів, %

Мінералізуючий потенціал слини у дітей 6 років м. Ужгород майже не відрізнявся у дітей основної групи і групи порівняння у вихідному стані – найбільша поширеність спостерігалася у III-V типів кристалоутворення (73,52 % та 68,97 % відповідно). Через пів року після початку проведення

профілактичних заходів показники кристалізації ротової рідини дітей основної групи почали покращуватися та досягали найкращих значень через 2 роки дослідження – превалювали I-II типи (64,7 %). В групі порівняння через 2 роки спостережень показники майже не відрізнялися від вихідного стану. Це свідчить про позитивну дію розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу (рис. 7.9)

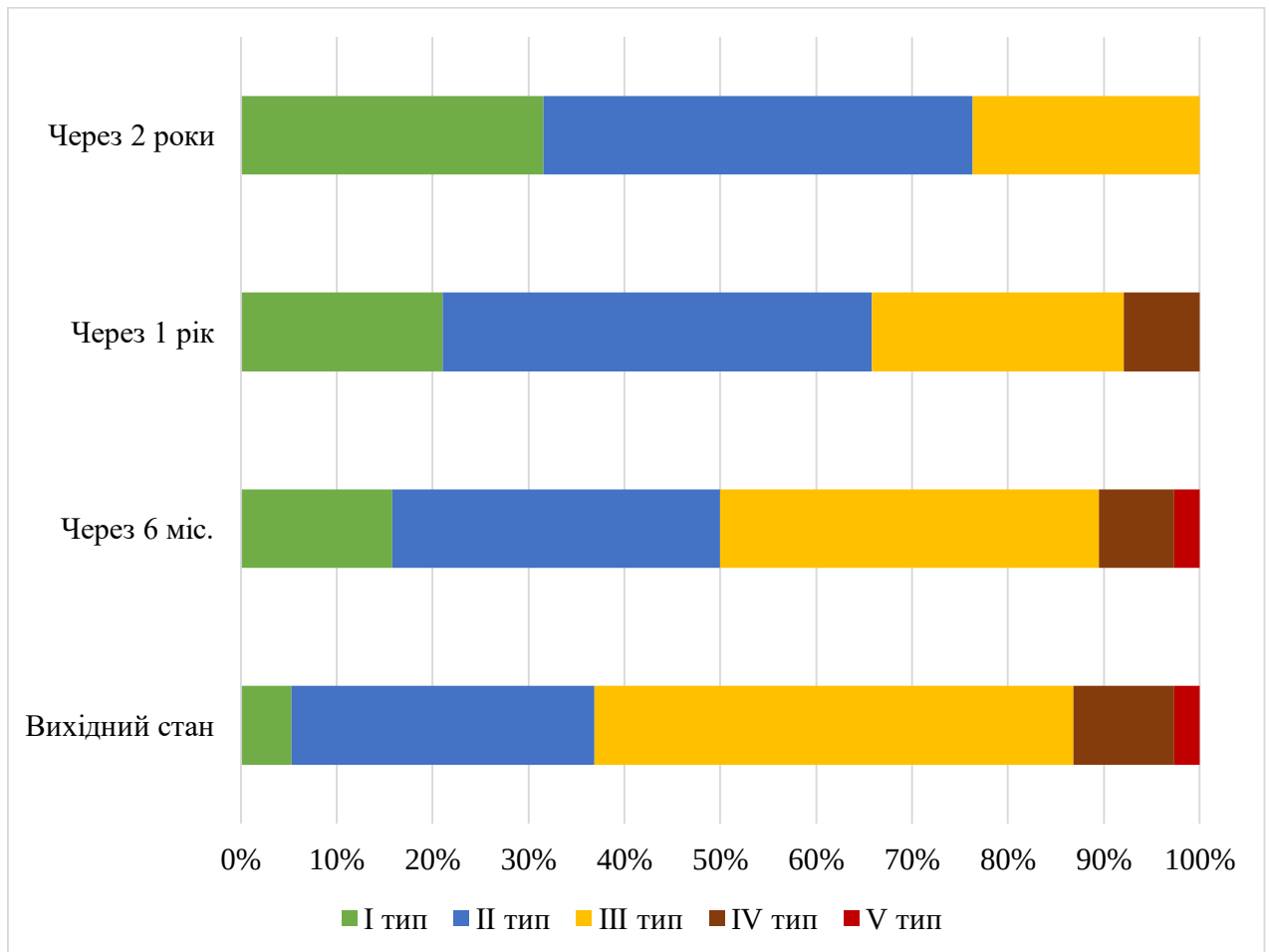


Рис. 7.10. Мінералізуючий потенціал слини у дітей основної групи 6 років (м. Ужгород) в процесі профілактичних заходів, %

Проведена оцінка рівня функціональних реакцій в порожнині рота дітей за коливаннями величини рН ротової рідини. Показник ΔpH у вихідному стані у дітей усіх досліджуваних груп мав значення, які за своїми параметрами відповідали рівню високої карієсогеності (низька резистентність). Через півроку прийняття розробленого лікувально-профілактичного комплексу в основних групах дітей м. Калуш та м. Долина

даний показник поліпшився (в 1,5 та 1.47 разів у дітей 4-5 та 6 років відповідно), а вже через рік у дітей 4-5 років став відповідати значення низької карієсогеності (висока резистентність) в той час як показники дітей 6 років досягли цього рівня тільки через 2 роки, при цьому вірогідно відрізняючись від показника групи порівняння (рис. 7.11, 7.12).

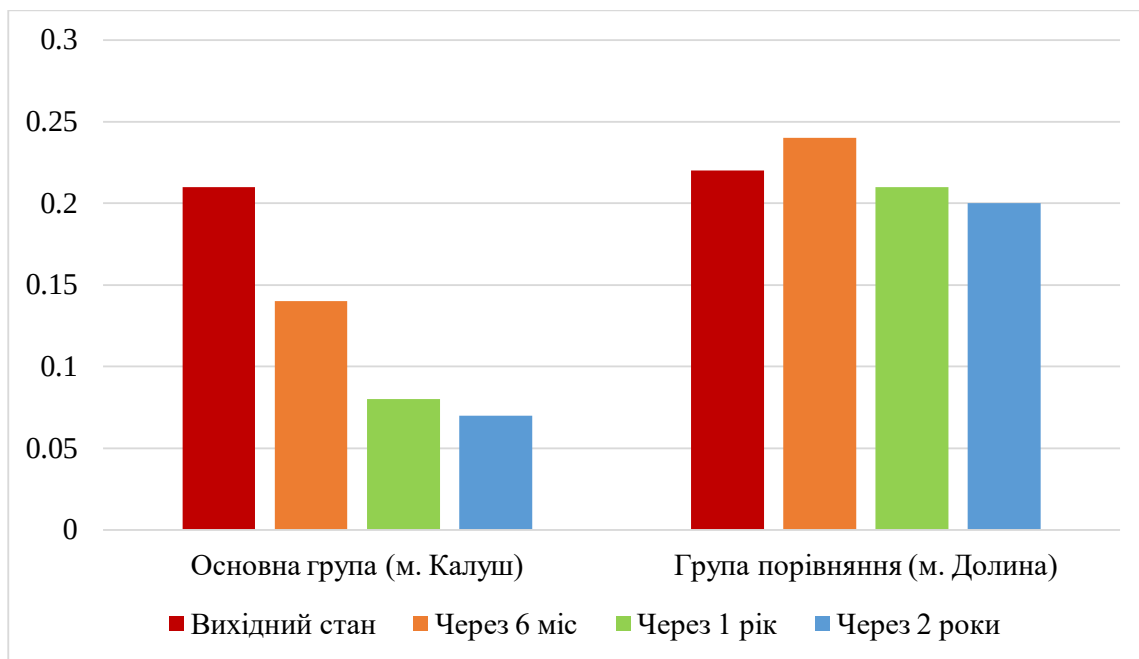


Рис. 7.11 Динаміка показника ΔpH у дітей 4-5 років в процесі профілактичних заходів, відн. од.

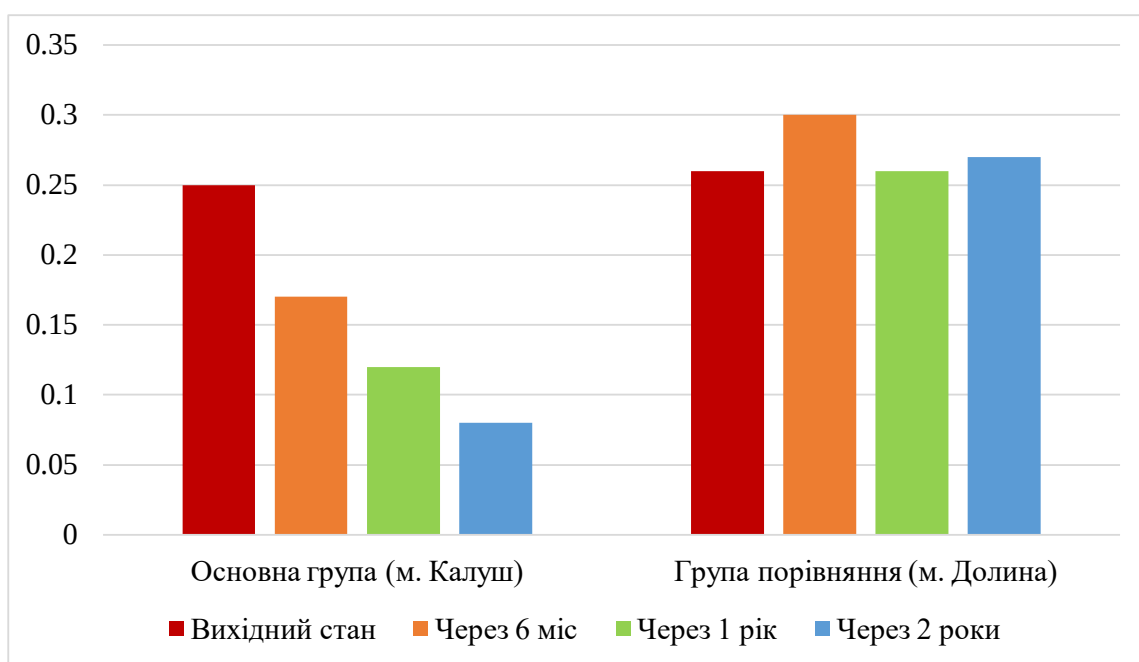


Рис. 7.12 Динаміка показника ΔpH у дітей 6 років в процесі профілактичних заходів, відн. од.

У дітей 6 років м. Ужгород з гемічною гіпоксією значення показника ΔpH лише через 2 роки профілактичних заходів стали відповідати рівню низької карієсогеності та був у 2,9 разів менше вихідного рівню. У групах порівняння всіх обстежених дітей показник ΔpH практично не змінювався і через 2 роки вірогідно не відрізнявся від початкового значення (рис. 7.13).

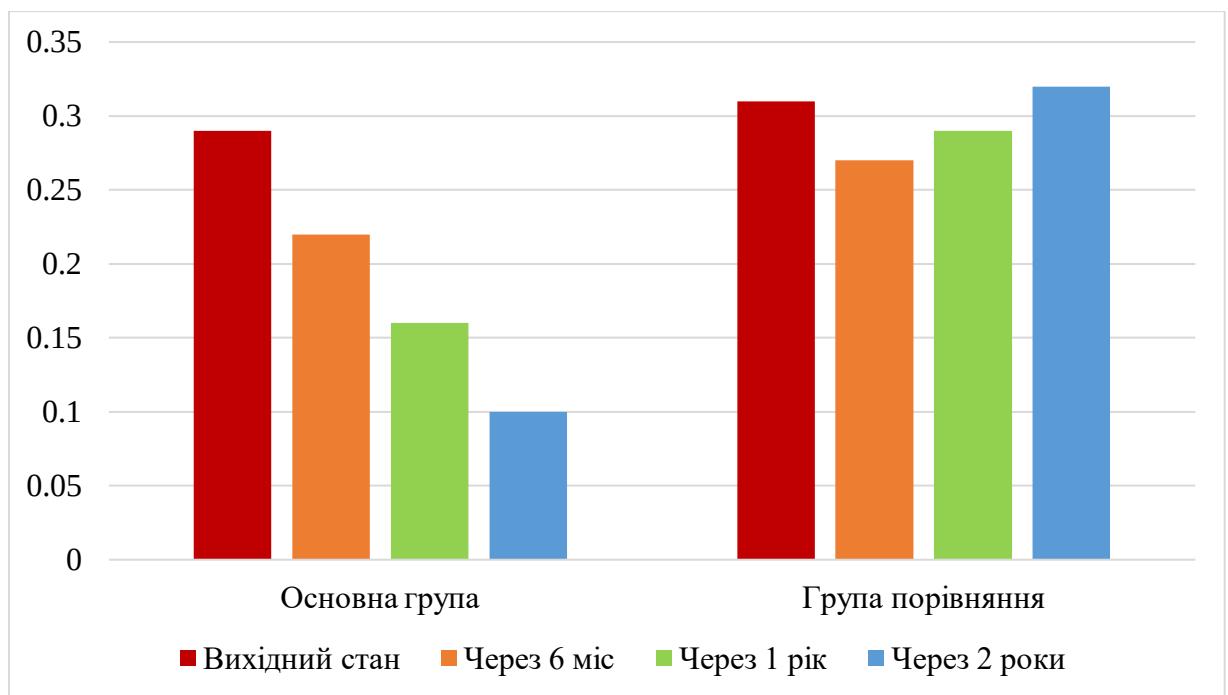


Рис. 7.13 Динаміка показника ΔpH у дітей 6 років (м. Ужгород) в процесі профілактичних заходів, відн. од.

Проведена оцінка запальних процесів в тканинах пародонту у дітей з ДММ, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді. У дітей усіх вікових груп в початковому стані спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П, як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявності глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту. Під дією профілактичних заходів при фарбуванні ясен

розчином Ш-П у дітей 4-5 років основної групи через півроку значення коефіцієнту відбиття світла (R) в області довжин хвиль 460 нм збільшилося на 9 %, що характеризує зменшення проникності слизової ясна для барвника. В області 660 нм коефіцієнт R збільшився на 19,4 %, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в ній (рис. 7.13). Профарбовування ясен розчином Ш-П в області довжин хвиль 460 нм і 660 нм у дітей основної групи продовжувало зменшуватися та досягло найкращих значень у порівнянні з вихідним станом через 1 рік спостережень (29 % і 29,8 % відповідно).

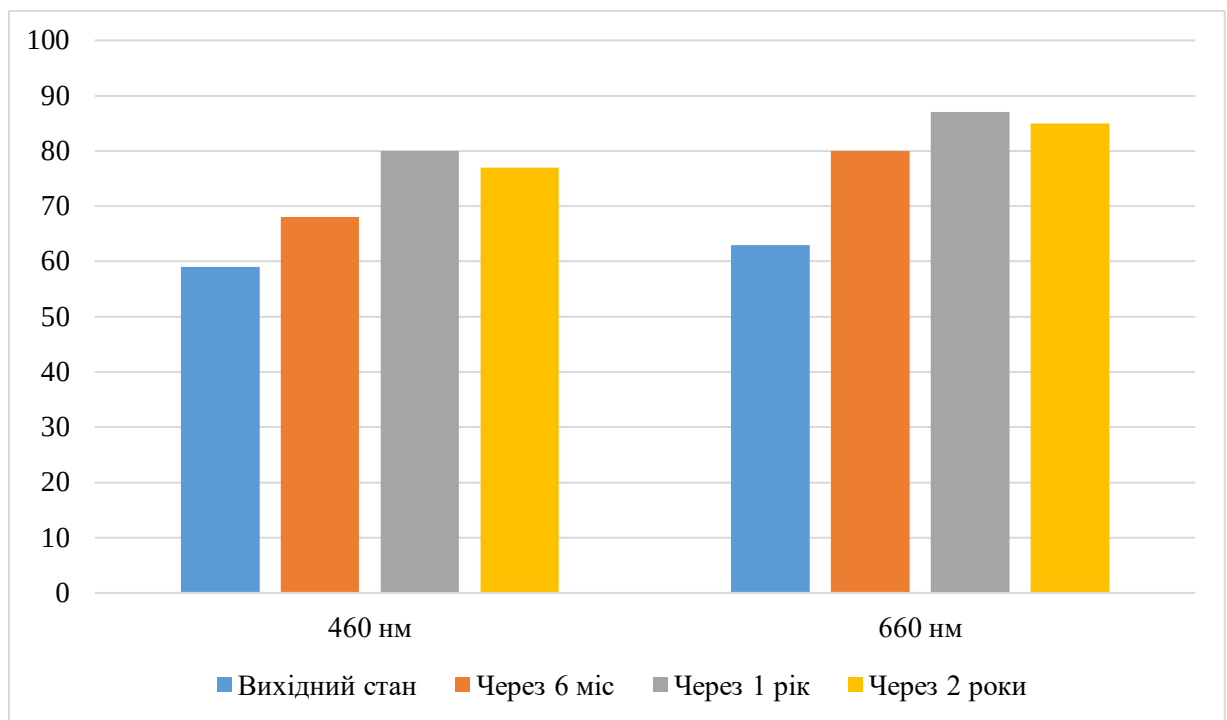


Рис. 7.14 Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Ш-П у дітей 4-5 років основної групи (м. Калуш) в процесі профілактичних заходів

В основній групі дітей 6 років відбувалося поліпшення (зменшення проникності слизової ясен для барвника – розчину Ш-П) з часом проведення лікувально-профілактичних досліджень. Так профарбовування ясен розчином Ш-П в області довжин хвиль 460 нм і 660 досягло своїх найменших значень через рік проведення лікувально-профілактичних заходів і становило 30,3 %

та 30,15 % відповідно, що говорить про зменшення ступеня запального процесу в яснах обстежених дітей 6 років основної групи (рис. 7.15).

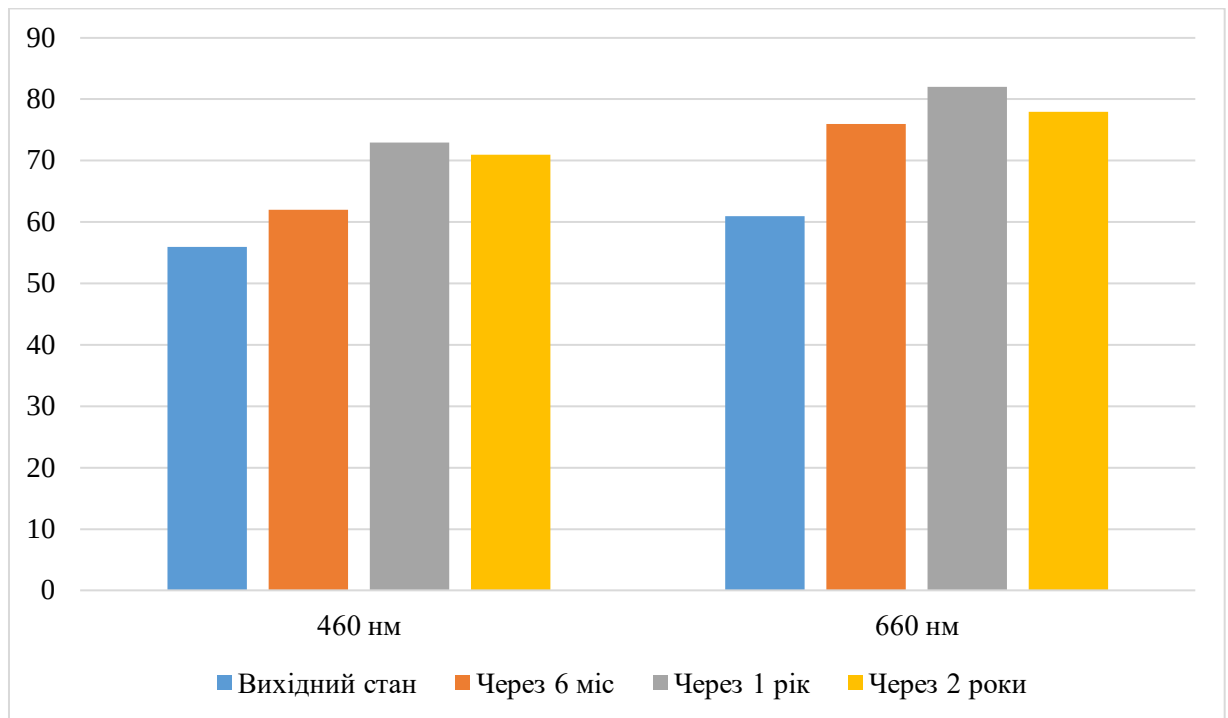


Рис. 7.15 Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Ш-П у дітей 6 років основної групи (м. Калуш) в процесі профілактичних заходів

У основної групи дітей 6 років з гемічною гіпоксією через 2 роки з початку проведення профілактичних заходів зменшувався запальний процес в яснах, про що свідчить зменшення профарбовування ясен в області довжин хвиль 460 нм і 660 розчином Ш-П. Так у порівнянні з вихідним станом значення показників відбиття світлу збільшилось у 1,30 разів в області довжин хвиль 460 нм та у 1,25 разів в області 660 нм. У групі порівняння подібних позитивних змін в забарвленості ясен розчином Ш-П у всіх вікових групах дітей у всі періоди спостережень не виявлялося (рис. 7.16).

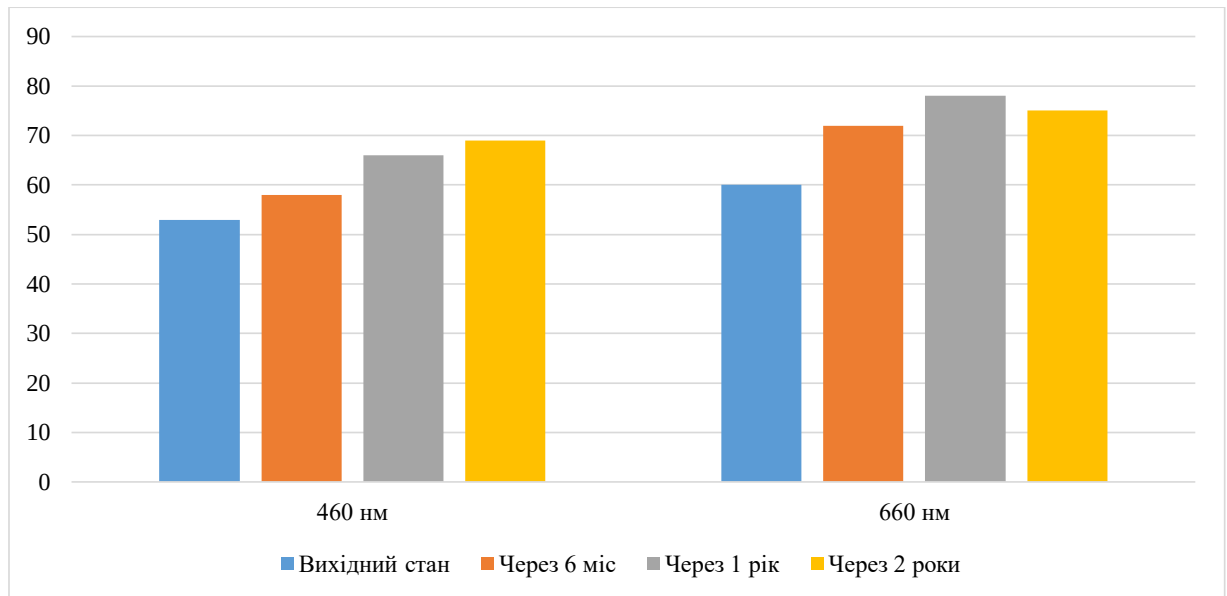


Рис. 7.16 Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Ш-П у дітей 6 років основної групи (м. Ужгород) в процесі профілактичних заходів

Результати досліджень вивчення стану мікрокапілярного русла ясен у дітей, які зазнавали дефіцит фтору та підвищених концентрації нітратів у питній воді в процесі профілактичних заходів показали, що у дітей усіх вікових груп, спостерігалось спазмування капілярів ясен під дією регламентованого ЖН, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат (x, y, z), що свідчить про порушення функціональних реакцій. Проведена через 6 місяців, через 1 та 2 роки оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у дітей усіх вікових груп до і після регламентованого фізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів в результаті проведення профілактичних заходів позитивно змінилася. При цьому при ЖН у пацієнтів практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення у порівнянні з вихідним станом кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що являло собою вже нормальну фізіологічну реакцію. Подібна позитивна реакція капілярів на ЖН в основній групі зберігалася і через два роки. У групах порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла не спостерігалось.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології, пов'язаної з профілактикою карієсу зубів у дітей молодшого віку, що проживають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного пестицидного навантаження, шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу, який включає мінералізуючі, адаптогенні, мікрофлору коригуючі та імуномодельючі компоненти, спрямовані на попередження карієсу, нормалізацію пародонтальних та гігієнічних індексів та покращення стоматологічного статусу дітей.

1. Встановлено, що в несприятливих біогеохімічних регіонах з низьким вмістом фтору, магнію, низкою жорсткістю, а також підвищеним вмістом нітратів та стронцію в питній, воді відмічається 100 % розповсюдженість карієсу зубів, а у дітей до 7 років інтенсивність карієсу в 2 рази вище, ніж в інших регіонах України, що потребує розробки специфікованих лікувально-профілактичних заходів.

2. У результаті аналізу хімічного складу питної води, проведеного у містах Ужгород, Калуш та Долина, було ідентифіковано значну нестачу жорсткості води, що не відповідає встановленим гранично допустимим концентраціям. Особливо важливим є виявлення вкрай низького рівня фтору (0,02-0,05 мг/л) у питній воді цих міст, що є критично нижчим за нормативні показники. Крім того, у місті Ужгород вода містить нітрати та стронцій, які негативно впливають на ферментативні процеси в організмі та знижують ефективність адаптаційно-компенсаторних механізмів.

3. У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу T>C гена амелогеніну (AMELX) та локусу с.49 C>T гена DSPP виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів цих генів відносно гетерозиготних генотипів (ВШ = 1,52 і 1,80 відповідно). Ці результати підтверджують

гіпотезу про те, що генетичні чинники можуть чинити більший вплив на карієс зубів у середовищі з дефіцитом фтору.

4. При дослідженні делеційного поліморфізму гена глутатіон S-трансферази M1 виявлено значне підвищення частки нефункціонального алеля в групі дітей із множинним карієсом порівняно з контрольною групою – 46,7 % та 20 % відповідно. Істотний протективний вплив на розвиток карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду й фтору чинить функціональний алель гена GSTM1 (ВШ=4,57).

5. У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локуса T>C гена амелогеніну (AMELX) і локуса c.49C>T гена DSPP виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів цих генів відносно гетерозиготних генотипів (ВШ = 1,52 і 1,80 відповідно).

6. Проведені експериментальні дослідження безспиртових зубних еліксирів, які містять біологічно активні речовини, показали їх здатність зменшувати активність нейтральних протеаз й кислої фосфатази та підвищувати активність лужної фосфатази в ротовій рідині та пульпі зубів, що вказує на позитивний вплив на процеси ремінералізації твердих тканин зубів, про що свідчить зниження кількості каріозних зубів та глибини каріозних уражень в 1,39 рази та 1,71 рази відповідно у порівнянні з щурами з експериментальними моделями.

7. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що моделювання різних патологій (високоцукровий карієсогенний раціон, внутрішньоутробна гіпоксія, дефіцит тиреоїдних гормонів, аліментарна недостача фтору) призводить до резорбції альвеолярного відростку (з 16,3 в нормі до 26,6 при комбінації патогенних факторів), збільшення кількості каріозних порожнин (з $2,5 \pm 0,2$ в нормі до $3,9 \pm 0,3$) та глибини каріозних уражень (з $3,2 \pm 0,3$ в нормі до $4,6 \pm 0,3$). В пульпі зубів відмічалось підвищення активності кислої фосфатази (з $68,3 \pm 4,6$ мк-кат/кг в нормі до $149,0 \pm 14,2$ мк-

кат/кг при дії патогенних факторів) та зниження активності лужної фосфатази (з $2,1 \pm 0,17$ мк-кат/кг до $0,86 \pm 0,05$ мк-кат/кг відповідно).

8. Встановлено, що моделювання карієсу зубів, внутрішньоутробної гіпоксії та експериментального гіпотиреозу призводило до збільшення атрофії альвеолярного відростку на 58,7%, каріозних уражень в 2 рази та глибини каріозних уражень в 1,8 рази у порівнянні з інтактними тваринами. Застосування лікувально-профілактичного комплексу призводило до нормалізації цих показників. При цьому у сироватці крові відмічалось посилення перекисного окислення ліпідів, про що свідчить збільшення вмісту малонового діальдегіду на 50,0 % та зниження активності каталази на 39,2 %, а в кістці альвеолярного відростку – на 63,2 % та 46,4 % відповідно. Моделювання патології призводило до зниження активності лужної фосфатази (з $124,5 \pm 9,2$ мк-кат/кг до $65,1 \pm 5,4$ мк-кат/кг), кальцію (з $3,28 \pm 0,17$ ммоль/г до $2,06 \pm 0,14$ ммоль/г) та фосфору (з $6,20 \pm 0,37$ ммоль/г до $4,01 \pm 0,28$ ммоль/г), а застосування лікувально-профілактичного комплексу на тлі моделювання патології призводило до нормалізації цих показників у кістці альвеолярного відростку.

9. Вперше встановлено, що відтворення патологічних факторів впливало на показники міжклітинного матриксу, про що свідчить зниження вмісту загального, зв'язаного та вільного оксипроліну та глікозаміногліканів, а застосування лікувально-профілактичного комплексу призводило до стимуляції синтезу оксипроліну, особливо вільного та глікозаміногліканів, як в ротовій рідині, так і в слизовій оболонці порожнини рота та кістці альвеолярного відростку експериментальних тварин.

10. Доведено, що моделювання гемічної гіпоксії у щурів призводило до посилення атрофії альвеолярного відростку на 19,9 %, збільшення кількості каріозних порожнин на 50,0 %, а їх глибини – на 58,6 %, а моделювання гемічної гіпоксії на тлі карієсогенного раціону збільшувало атрофію альвеолярного відростку на 37,8 %, а кількості та глибини каріозних уражень

– в 2 рази. Запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс призводив до нормалізації досліджуваних показників.

11. Моделювання гемічної гіпоксії у щурів призводило до підвищення у пульпі зубів активності кислої фосфатази на 15,8 %, зниження активності лужної фосфатази на 20,8 % у порівнянні з інтактною групою щурів, а моделювання гемічної гіпоксії на тлі карієсогенного раціону підвищувало активність кислої фосфатази на 61,4 % та знижувало активність лужної фосфатази на 45,0 %. Використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу наближало рівень цих показників до рівня показників інтактної групи тварин.

12. Відтворення моделі гемічної гіпоксії у експериментальних тварин призводило до зниження в кістці альвеолярного відростку активності лужної фосфатази на 20,6 %, концентрації кальцію та фосфору на 20,2 % та 11,6 % відповідно, активності каталази на 20 % та збільшення вмісту малонового діальдегіду на 28,7 % у порівнянні з інтактною групою тварин. У свою чергу відтворення поєднаної моделі патології знижувало активність лужної фосфатази на 46,6 %, а концентрацію кальцію та фосфору на 31,4 % та на 31,9 % відповідно, активність каталази на 45,7 %, збільшувало вміст малонового діальдегіду на 96,2 %. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс призводив до певної нормалізації даних показників.

13. Доведено, що гемічна гіпоксія призводить до збільшення у слизовій оболонці порожнини рота вмісту малонового діальдегіду на 27,7 % та зниження активності каталази на 19,0 %, а моделювання гемічної гіпоксії на тлі карієсогенного раціону на 59,3 % та 29,4 % відповідно. Застосування лікувально-профілактичного комплексу на тлі поєднаної патології наближало показники до рівня інтактних тварин.

14. За результатами проведеної клінічної оцінки лікувально-профілактичного комплексу встановлено, що у дітей 6 років м. Калуш за 2 роки проведених досліджень карієспрофілактичний ефект склав 57,3 %, а в

дітей того ж віку м. Ужгород – 52,0 %, що свідчило про значну ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів у дітей з дисбалансом макро- та мікроелементів.

15. При оцінці стану тканин пародонту у дітей м. Калуш та м. Ужгород з дисбалансом макро- та мікроелементів було встановлено, що до застосування лікувально-профілактичного комплексу показник РМА % був $19,86 \pm 3,31$ та $20,17 \pm 3,42$, а індекс кровоточивості був $0,40 \pm 0,04$ та $0,42 \pm 0,06$ відповідно. Через 2 роки після застосування комплексу показник РМА % знизився до $7,34 \pm 1,08$ та $7,36 \pm 1,05$, а індекс кровоточивості до $0,21 \pm 0,02$ та $0,23 \pm 0,04$ відповідно.

16. Встановлено, що у дітей м. Ужгород та м. Калуш в ротовій рідині відмічалось збільшення вмісту малонового діальдегіду в 1,5-2 рази, активності еластази – на 71,9 % та 112,5 % відповідно, уреазі – в 1,8-1,9 рази, зменшення лізоциму на 28,6 % та 50,0 %, каталази на 20,0 % та 53,0 % відповідно. Через 2 роки після початку застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей м. Ужгород та м. Калуш рівень досліджуваних показників наближався до стану норми.

17. При оцінці мінералізуючого потенціалу ротової рідини у дітей 6 років з дисбалансом макро- та мікроелементів м. Калуш та м. Ужгород відмічалось превалювання III-V типів кристалоутворення (63,16 % та 73,52 % відповідно), однак через 2 роки після початку застосування лікувально-профілактичних засобів відмічалось превалювання I-II типів кристалоутворення (76,32 % та 64,7 % відповідно), що свідчило про позитивну мінералізуючу дію розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, що мешкають в умовах нестачі фтору, йоду в питній воді та підвищеного антропогенного навантаження, рекомендовано використовувати комплекс ремінералізуючих, коригуючих мікрофлору, детоксикаційних, адаптогенних та імуномодуючих засобів.

2. Для оптимізації профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, що страждають від дисбалансу макро- та мікроелементів, рекомендовано проводити на клітинах букального епітелію молекулярно-генетичну оцінку стану маркерів генів AMELX, DSPP та гену глутатіон S-трансферази, спектроколориметричну оцінку колірних і оптичних параметрів твердих тканин зубів, мінералізуючого потенціалу слини та рівня функціональних реакцій в порожнині рота з метою оцінки ризику виникнення карієсу зубів та його ускладнень.

3. З метою диференційованого підходу до профілактики карієсу зубів у дітей молодшого віку, які зазнавали дефіцит фтору, йоду та підвищених концентрацій нітратів у питній воді, рекомендовано проводити генетичні, біохімічні, біофізичні дослідження: за наявності порушень вивчаємих біомаркерів рекомендовано призначення повного запропонованого лікувально-профілактичного комплексу загальної та місцевої дії, при відсутності порушень – місцеві профілактичні заходи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анісімова Л.В., Деньга О.В. Вікова залежність електрофоретичної рухливості ядер клітин буккального епітелію у дітей при запальних процесах у тканинах пародонту // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 283-284.
2. Бондаренко Ю.Г. et al. Епідеміологічна оцінка впливу нітратів питної води децентралізованих джерел водопостачання на здоров'я дітей раннього віку у Черкаській області // Довкілля та здоров'я. – 2019. – № 3 (92). – С. 38-41.
3. Валерко, Р. А.; Герасимчук, Л. О.; Зозуля, В. М. Оцінка ризику споживання питної води з підвищеним вмістом нітратів на здоров'я населення Житомирської об'єднаної територіальної громади // Екологічні науки. – 2021. – № 3 (36). – С. 137-141.
4. Валерко, Р. А.; Герасимчук, Л. О.; Касумова, В. Ю. Оцінка потенційного ризику для здоров'я сільського населення внаслідок споживання питної води // Таврійський науковий вісник. – 2022. – № 125. – С. 218-224.
5. Вахненко О.М., Коваленко І.О. Перспективи та шляхи розвитку доступної стоматології в Україні // Oral and General Health. – 2021. – № 2 (3). – С. 28-31.
6. Великов М.І. Розробка регіональної програми профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей Придунав'я: дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю–221 «Стоматологія». – Одеса, 2023. – 250 стор.
7. Вороненко Ю.В., Мазур І.П., Павленко О.В. Стоматологічна допомога в Україні: аналіз основних показників діяльності за 2018 рік: довідник. Кропивницький: Поліум, 2019. –176 с.
8. Гармаш О.В. Показники карієсу зубів у дітей харківської популяції, які народилися із макросомією. Ретроспективно-статистичне

дослідження // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – № 2.1 (149). – С. 341-345.

9. Гевкалюк Н.О. et al. Геохімічні та антропогенні предиктори карієсу зубів у популяції дітей 6-річного віку // Одеський медичний журнал. – 2024. – № 3. – С. 39-44.

10. Гевкалюк, Н. О.; Пинда, М. Я.; Пудяк, В. Є. Головні аспекти гігієни порожнини рота як основа профілактики стоматологічних захворювань // Редакційна колегія. – 2018. – № 106. – С. 260-270.

11. Годованець О.І. et al. Чинники ризику розвитку захворювань твердих тканин зубів у дітей. Сучасний стан питання // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – № 85 (4). – С. 111-120.

12. Годованець О.І., Котельбан А.В. Особливості мікроелементного забезпечення організму дітей та його вплив на стоматологічне здоров'я // Експериментальна і клінічна медицина. – 2023. – № 92 (2). – С. 44-49.

13. Годованець О.І., Котельбан А.В. Показники захворюваності карієсом постійних зубів у дітей 12 та 15 років // Вісник стоматології. – 2020. – № 111 (2). – С. 80-84.

14. Годованець О.І., Котельбан А.В., Гринкевич Л.Г. Поширеність та інтенсивність раннього дитячого карієсу в дітей Буковини // Вісник стоматології. – 2021. – № 115 (2). – Р. 59-62.

15. Годованець О.І., Котельбан А.В., Жирулик Ю.М. Молекулярно-генетичні детермінанти розвитку карієсу зубів // Медицина сьогодні і завтра. – 2021. – № 90 (2). – С. 48-56.

16. Гончарук С.В. et al. Вплив на салівацію та склад слини у осіб із хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом комплексного лікування з включенням зубного еліксиру “Цикорій” // Вісник стоматології. – 2006. – № 1. – С. 53-55.

17. Двуліт І.П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих // Клінічна стоматологія. – 2016. – № 2. – С. 8-13.

18. Двуліт І.П., Зубачик В.М., Макаренко О.А. Використання зубного еліксиру “Грейпфрутовий” в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту // Вісник стоматології. – 2009 – № 2. – С. 23-26.
19. Дедишина Л. Гігієна, правильне харчування та якість питної води // Фармацевт Практик. – 2019. – № 3. – С. 28-29.
20. Деньга О.В. Адаптогенні профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей : Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.22. – К., 2001. – 32 с. – укр.
21. Деньга О.В. Інформативність рН-тесту слини при проведенні санаційно-профілактичних функціональних реакцій у порожнині рота у дітей / О.В. Деньга, Е.М. Деньга, А.П. Левицький // Вісник стоматології. – 1995. – №1. – С. 42-45.
22. Деньга О.В. Метод оцінки поверхневого заряду плазматичних мембран клітин букального епітелію у дітей // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 449-451.
23. Деньга О.В., Ковальчук В.В., Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність дітей дошкільного віку м. Тернопіль // Вісник стоматології. – 2014. – № 2. – С. 61-64.
24. Деньга О.В., Пинда М.Я., Ковальчук В.В. Поширеність і інтенсивність карієсу у дітей, які проживають в умовах дефіциту фтору в питній воді // Вісник проблем біології і медицини – 2014. – № 3 (2). – С. 328-330.
25. Деньга О.В., Рейзвих О.Е., Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність у дітей України за період з 1985-2011 роки // Інновації в стоматології. – 2014. – № 1. – С. 58-62.
26. Деньга О.В., Світлична О.М., Ворохта Ю.М. Мікроелементи та стоматологічне здоров'я дитячого населення // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 1. – С. 53-56.

27. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляда за порожниною рота: Метод. Рекомендації / Терешина Т. П., Косенко К. М., Левницький А. П., Мозгова Н. В., Близнюк Г. О. – Київ, ДФЦ МОЗ України. – 2003. – С. 22–23.

28. Захворювання тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота у дітей : навч. посіб. вибірк. навч. дисципліни освітньо-проф. прогр. «Стоматологія» другого (магістр.) рівня вищ. освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спец. 221 «Стоматологія» / авт. : Мельник В. С., Білишук Л. М., Зомбор К. В. [та ін.] ; рец. : О. В. Клітинська, В. М. Кулигіна. – Ужгород : ДВНЗ "УжНУ", 2024. – 83 с. : табл. – Бібліогр.: с. 80-81.

29. Заяць О.Р., Ожоган З.Р. Поширеність дефектів зубних рядів у дітей в Івано-Франківській області // Art of medicine. – 2020. – № 2 (14). – Р. 48-53.

30. Зомбор К.В., Деньга О.В. Стоматологічний статус і генетична схильність до основних стоматологічних захворювань у дітей 6-7 років м. Ужгород при використанні різних джерел водопостачання // Вісник стоматології. – 2016. – № 2 (95). – С. 66-70.

31. Зорівчак Т.І. Ретроспективний аналіз поширеності карієсу та його ускладнень серед дітей Закарпатської області // Вісник стоматології. – 2024. – № 127 (2). – С. 96-100.

32. Зюзін В.О. et al. Захворюваність населення України запальними захворюваннями пародонта, прогнозування та профілактика патологій в сучасних умовах // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – № 6 (2). – С. 30-36.

33. Зюзін В.О. et al. Сучасні аспекти захворюваності гінгівітом та пародонтитом дітей та підлітків України, ефективність лікування та профілактики // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2022. – № 2 (36). – С. 150-159.

34. Иванов В.С. Изучение влияния внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона на состояние зубо-челюстной системы крыс.

Весняні наукові читання – 2020: XLI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція, м. Вінниця, Україна, Березень 10 2020: тези допов. м. Вінниця, Україна, 2020; 18-22.

35. Иванов В.С. Изучение влияния разных видов внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона на стоматологический статус и состояние тканей ротовой полости крыс. Prospects and achievements in applied basic sciences: IV International Science conference, Budapest, Hungary, February 9-12 2021: тези допов. Budapest, Hungary, 2021; 303-306.

36. Иванов В.С. Современные подходы к профилактике кариеса зубов у детей. Специальный выпуск, материалов 6-ого съезда стоматологов республики Узбекистан. м. Ташкент, Узбекистан, 15-16 квітня 2010 р.; тези допов. м. Ташкент, Узбекистан, 2010; Стоматология, 1 (41-42), 190-192.

37. Иванов В.С., Деньга О.В. Программа первичной профилактики кариеса зубов и болезней пародонта среди населения Украины. Достижения науки і практики в стоматології: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченій пам'яті професора К.М. Косенка, м. Одеса, Україна, 23–25 жовтня 2014 р.: тези допов. м. Одеса, Україна, Інновації в стоматології, 2014. №3; 156–157.

38. Иванов В.С., Деньга О.В. Уровень гигиены полости рта у дошкольников Приморского района города Одессы. Особенности первичной, вторичной і третичной профілактики у пацієнтів з різним соматичним статусом: Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, м. Одеса, Україна, 8–9 листопада 2013 р.: тези допов. м. Одеса, Україна, Вісник стоматології 2013, №4; 128.

39. Иванов В.С., Иванова В.В. Коррекция янтарной кислотой метаболических изменений состояния тканей ротовой полости крыс в условиях действия внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона. The latest problems of modern science and practice: IV Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference, Boston, USA, January 11-14 2022: тези допов. Boston, USA, 2022; 285-292.

40. Иванова В.В., Иванов В.С., Цевух Л.Б. Влияние минерального комплекса «Макромол» на состояние зубочелюстной системы крыс в условиях воспроизведения гипоксии и кариесогенного рациона. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 110-річчю з дня народження І.В. Савицького, м. Одеса, Україна, 22–23 квітня 2021 р.: тези доп. м. Одеса, Україна, ОНМедУ, 2021 135.

41. Иванов В.С., Вербицька Т.Г. Поліморфізм генів супероксиддисмутази 2 та каталази у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії // Інновації в стоматології. – 2023. – № 2. – С. 44-49.

42. Иванов В.С., Вербицька Т.Г. Роль поліморфізму генів детоксикації, амело- та дентиногенезу у розвитку множинного карієсу при гіпоксії, дефіциті йоду та фтору // Вісник стоматології. – 2022. – № 4. – С. 9-14.

43. Иванов В.С. et al. Вивчення впливу внутрішньоутробно гіпоксії та кариесогенного раціону на стан зубощелепної системи та тканин ротової порожнини щурів // Вісник стоматології. – 2020. – № 1. – С. 2-7.

44. Иванов В.С. et al. Експериментальні дослідження біохімічних показників пульпи різців щурів під дією розробленого зубного еліксиру // Вісник стоматології. – 2023. – № 122 (1). – С. 51-54.

45. Иванов В.С. et al. Електрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей молодшого дошкільного віку // Вісник стоматології. – 2024. – № 126 (1). – С. 199-202.

46. Иванов В.С. et al. Корекція комплексами антиоксидантів стану зубощелепної системи та тканин ротової порожнини щурів в умовах дії гіпоксії та кариесогенного раціону // Вісник стоматології. – 2020. – № 2. – С. 16-22.

47. Иванов В.С. et al. Корекція препаратом рослинних поліфенолів метаболічних змін тканин ротової порожнини щурів в умовах дії

внутрішньоутробної гіпоксії та карієсогенного раціону // Світ медицини та біології. – 2021. – № 3 (77). – С. 214-219.

48. Іванов В.С. Вивчення впливу різних видів внутрішньоутробної гіпоксії та карієсогенного раціону на стоматологічний статус та стан тканин ротової порожнини щурів // Colloquium-journal. – 2021. – № 13 (100). – С. 10-15.

49. Іванов В.С. Порівняльна характеристика стану твердих тканин зубів у дітей дошкільного та молодшого віку міста Одеси за 20 річний період (1994-2014 pp.) // Modern Sciens – Moderní Věda // 2015. – № 3. – С. 134-144.

50. Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку міста Одеса (частина 1) // Вісник стоматології. – 2013. – № 1. – С. 120-125.

51. Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку міста Одеса (частина 2) // Вісник стоматології. – 2013. – № 3. – С. 96-99.

52. Іванов В.С. Структура ураженості карієсом зубів у дітей дошкільного та молодшого віку різних районів міста Одеси (2014 рік, частина 2) // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 111-118.

53. Іванов В.С., Анісімова Л.В. Аналіз захворюваності і факторів виникнення раннього дитячого карієсу у дітей м. Чорноморськ // Вісник стоматології. – 2016. – № 3. – С. 56-60.

54. Іванов В.С., Деньга О.В., Вальда В.В. Клінічна оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів на стан твердих тканин зубів дітей дошкільного віку на тлі дефіциту фтору // Colloquium-journal. – 2024. – № 31(224). – С. 61–64.

55. Іванов В.С., Іванова В.В. Вивчення впливу експериментального гіпотиреозу на стан зубо-щелепної системи і тканин ротової порожнини щурів. An overview of modern scientific research in various fields of science: I International Science Conference, Amsterdam, Netherlands, October 17-19, 2022: тези допов. Amsterdam, Netherlands, 2022; 93-97.

56. Іванов В.С., Макаренко О.А., Деньга О.В. Корекція метаболічних змін у тканинах ротової порожнини щурів за допомогою комплексу препаратів в умовах патологічних факторів // Медичні перспективи. –2022. – № 4. – С. 38-42.
57. Іванов В.С., Цевух Л.Б. Структура індексної оцінки рівня гігієни порожнини рота та стану твердих тканин пародонта у дітей дошкільного та молодшого віку різних районів міста Одеси (2015 рік, частина 3) // Вісник стоматології. – 2015. – № 4. – С. 58-65.
58. Іванов В.С., Шнайдер С.А., Ткаченко Е.К. Вплив янтарної кислоти на стан зубощелепної системи та тканинної порожнини рота при дії внутрішньої гіпоксії та карієсогенного раціону // Вісник морської медицини. – 2020. – № 3 (88). – С. 71-77.
59. Калиниченко І.О., Колесник А.С., Щєпова А.Ю. Стан здоров'я дітей 6-10 років у динаміці навчання у початковій школі // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 5 (1). – Р. 250-255.
60. Каськова Л.Ф. et al. Можливості прогнозування карієсу в дітей шкільного віку за даними анкетування їх і їхніх батьків // Український стоматологічний альманах. – 2019. – № 2. – С. 64-69.
61. Каськова Л.Ф. et al. Порівняльна характеристика показників карієсу у дітей різного шкільного віку // Буковинський медичний вісник. – 2019. – Т. 23. – № 2 (90). – С. 10-15
62. Каськова Л.Ф. Біохімічні показники ротової рідини дітей з ураженими карієсом та інтактними зубами // Український стоматологічний альманах. – 2001. – № 5. – С. 65–67.
63. Каськова Л.Ф., Абрамова О.Е. Зміни кальцію та фосфору в ротовій рідині дітей із хронічним катаральним гінгівітом під час лікування // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т. 6, вип. 3. – С. 48–50.

64. Каськова Л.Ф., Садовські М.О. Динаміка показників карієсу тимчасових зубів у дітей 3-5 років // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 4. – С. 70-74.
65. Клітинська О.В. et al. Аналіз показників карієсу тимчасових зубів у дітей, які проживають в гірській зоні Закарпатської області // Intermedical journal. – 2023. – Спецвипуск. – С. 44-48.
66. Клітинська О.В., Зорівчак Т.І. Ретроспективний аналіз поширеності карієсу тимчасових зубів та його ускладнень у дітей Закарпатської області // Вісник стоматології. – 2022. – № 120 (3). – С. 98-103.
67. Клітинська О.В., Шетеля В.В., Зорівчак Т.І. Карієсрезистентність – критерій стоматологічного статусу дітей та підлітків // Український журнал медицини, біології та спорту – 2021 – Том 6, № 2 (30). – С. 13-19.
68. Ковач І. В., Алексеєнко Н.В., Зелінський А.Л. Основні фактори ризику виникнення запальних захворювань пародонту у осіб молодого віку // Вісник стоматології. – 2019. – № 107 (2). – С. 65-68.
69. Ковач І.В. et al. Особливості карієсрезистентності у дітей з різним тонусом вегетативної іннервації // Інновації в стоматології. – 2019. – № 1 (18). – С. 35-38.
70. Ковач І.В., Зелінський А.Л. Вплив екологічних факторів на стан стоматологічного здоров'я у дітей Придніпров'я // Екологія і природокористування. – 2015. – № 19. – С. 188-191.
71. Ковач І.В., Штомпель Г.В., Вербицька А. В. Профілактика карієсу зубів в умовах забруднення екології // Український стоматологічний альманах. – 2018. – № 1. – С. 55-59.
72. Кононенко Н.М., Гаман Д.В., Рибалкін М.В. Дія іноксарилу на стан периферійної крові щурів на моделі хронічної немічної гіпоксії // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 1. – С. 67-70.
73. Королюк М.А. Метод визначення активності каталази // М. Королюк., Д. Иванова, И. Майорова // Лабораторна справа. – 1988. – №1. – С. 16-18.

74. Костенко Є.Я., Добровольська М.К., Білінський О.Я. Роль близнюків у вивченні проблеми карієсу та їх поширеність у світі та Україні // Сучасна Стоматологія. – 2019. – № 1. – С. 16-19.
75. Котельбан А.В. Особливості перебігу карієсу зубів у дітей Буковини // Медицина сьогодні і завтра. – 2022. – № 91 (2). – С. 36-46.
76. Крут А.Г. Здоров'я порожнини рота підлітків як потенціал зміцнення загального здоров'я // Health of Society. – 2021. – № 10 (5). – С. 141-145.
77. Кукіна О.Г. Профілактика стоматологічних захворювань у дітей, які проживають в умовах Крайньої Півночі : дис... канд. мед. наук: 14.01.21 / Кукіна Олена Григорівна. – Дніпро, 1995. – 122 с.
78. Лебедюк С.В., Коноваленко С.О. Ранній дитячий карієс – сучасна суспільна проблема // Медсестринство. – 2021. – № 4. – С. 50-54.
79. Левицький А.П. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17-21.
80. Левицький О.П. Активність лізоциму в печінці та дисбіоз товстої кишки після експериментальної антибіотикотерапії // ScienceRise. Biological science. – 2017. – № 5. – С. 7-11.
81. Левицький О.П. Біохімічні маркери запалення тканин ротової порожнини: методичні рекомендації / О.П. Левицький, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [та ін.] – Одеса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
82. Левицький О.П. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу: методичні рекомендації / О. П. Левицький, О. О. Макаренко, О. В. Деньга [та ін.]. К.: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.
83. Левицький О.П. Лізоцим замість антибіотиків/А. П. Левицький. – Одеса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
84. Левицький О.П. Методи визначення активності еластази та її інгібіторів: метод. рекомендації / О. П. Левицький, О. В. Стефанов – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

85. Лихота К., Ватага К. Сучасний стан проблеми патології пародонту та зубощелепних аномалій у періоді змінного прикусу (огляд літератури // Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. – 2024. – № 1 (15). – С. 59-66.

86. Лотоцька О.В., Кондратюк В.А., Кучер С.В. Якість питної води як одна з детермінант громадського здоров'я в західному регіоні України // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2019. – № 1. – С. 12-18.

87. Любарець С.Ф. Оцінка ступеня тяжкості гінгівіту у дітей з порушеннями формування зубів, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2022. – № 27. – С. 363–373.

88. Макаренко М.В., Ковач І.В. Динаміка клінічних показників стану тканин пародонту після застосування озонотерапії у осіб молодого віку // Інновації в стоматології. – 2014. – № 2. – С. 62.

89. Мандзюк Т.Б., Каськова Л.Ф., Кузняк Л.В. Раціональне харчування, умови проживання, гігієна порожнини рота та їх комплексний вплив на розвиток патології порожнини рота // The scientific heritage. – 2020. – № 47. – С. 1-5.

90. Мельник В., Пеняк М. Клініко-лабораторне обґрунтування та профілактика каріозного процесу у дітей віком 2–6 років // Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. – 2024. – № 1 (15). – Р. 67-72.

91. Мельник В.С. et al. Оцінка стоматологічного статусу дітей, які проживають на території із низьким вмістом фтору та йоду // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2024. – № 1 (69). – С. 105-109.

92. Мірчук Б.М. et al. Частота зубо-щелепових аномалій та стан тканин пародонту у дітей Волинської області // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 54-56.

93. Мозгова О.М., Вовченко Л.О. Поєднані ураження твердих тканин зубів і слизової оболонки порожнини рота у дітей // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – № 4 (1). – С. 331-334.

94. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» // Міністерство освіти і науки України. – 2012. – № 249.

95. Нестача йоду в Калуші нині практично не компенсується :: ВІКНА – Новини Калуша та Прикарпаття [Internet]. Vikna.if.ua. 2025 [cited 2025 May 12]. Available from: <https://vikna.if.ua/news/505/view>

96. Ніколаєва А.В. Макро-мікроскопічні дослідження зубо-щелепної системи щурів при впливі на верхній шийний симпатичний вузол / О. В. Ніколаєва // У кн.: Матеріали до макро-мікроскопічної анатомії. – К., 1965. – вип. 3. – С. 96-101.

97. Ніконов, А. Ю., et al. Індекс визначення інтенсивності карієсу зубів у дітей молодшого віку // Інновації в стоматології. – 2024. – № 2. – С. 84-94.

98. Патент 18735 Україна, МПК. Апаратурний спектроколориметричний спосіб визначення колірної насиченості і фарбування зубів / О. В. Деньга, Е. М. Деньга.– № 200606009 ; заявл. 15.11.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.

99. Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24

100. Патент 47093 Україна, МПК G01N 33/487, u2009 09524. Спосіб прогнозування розвитку стоматологічних захворювань/ Деньга О. В., Деньга Е. М., Деньга А. Е. ; опубл. 11. 01. 10, Бюл. № 1.

101. Патент 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61K 8/00, u2009 09529. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.

102. Пересипкіна Т.В. et al. Інформаційна значущість медико-соціальних факторів, які впливають на здоров'яорієнтовану поведінку школярів // Здоров'я дитини. – 2019. – № 14 (3). – Р. 165-170.
103. Піддубна Ю., Кондель В. Дослідження впливу фтору на життєдіяльність людини // Kolegium redakcyjne. – 2018. – № 3. – Р. 395.
104. Попович З.Б. et al. Екологія та стоматологічне здоров'я населення України: причинно-наслідковий зв'язок // Actual Dentistry. – 2022. – № 1-2. – С. 42-52.
105. Попович З.Б. et al. Роль профілактики стоматологічних захворювань у системі надання стоматологічної допомоги // Actual Dentistry. – 2023. – № 1-2. – Р. 14-18.
106. Потапчук А.М. et al. Поширеність та структура зубощелепних аномалій у дітей забруднених територій екосистеми Верхнього Потисся // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 2. – С. 50-55.
107. Прогнозування ризику розвитку карієсу, та його профілактика у дітей із флюорозом зубів / [Шешукова О.В., Труфанова В.П., Поліщук Т.В., Падалка А.І.]. – Полтава: Астроя, 2017. – 152
108. Профілактика карієсу постійних зубів у підлітків, які вживають питну воду з підвищеним вмістом фтору/ О. В. Шешукова, А. І. Падалка, В. П.Труфанова [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 3, Т. 2 (132). – С. 189–192.
109. Рогач І.М., Єрем Т.В., Єрем Х.В. Біогеохімія мікроелемента флуору у Закарпатському регіоні України // Довкілля та здоров'я. – 2015. – № 3 (74). – Р.13-16.
110. Рожко М.М., Павлишин М.В. Особливості профілактики і лікування змін у тканинах пародонта в дітей, які проживають в екологічно забруднених регіонах Прикарпаття // Вісник стоматології. – 2021. – № 117 (4). – С. 48-52.
111. Скиба В.Я. et al. Карієспрофілактична, пародонтопротекторна та антиоксидантна дія зубних еліксирів «Апельсиновий» і «М'ятний» при

експериментальному стоматиті // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 8-12.

112. Скульська С.В. Патогенетичне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, що проживають у зоні підвищеного антропогенного навантаження [Текст] : дис... д – ра мед. наук: 14.01.22 / Скульська Світлана Василівна; Державна Установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України». – Одеса, 2021. – 347 с.

113. Смоляр Н.І. et al. Стоматологічне здоров'я дітей, які перебувають у навчально-реабілітаційних центрах // Via Stomatologiae. – 2024. – № 1 (3). – С. 13-20.

114. Топов І.Г., Шнайдер С.А., Маслов О.В. Стан стоматологічного здоров'я у учнів військового ліцею // Вісник стоматології. – 2019. – № 106 (1). – С. 96-100.

115. Фера О.В., Керецман А.О., Фера М.О. Обґрунтування системних заходів по первинній профілактиці захворювань і охороні довкілля Закарпаття // Науковий вісник Ужгородського національного університету. – 2010. – № 39. – Р. 186-188.

116. Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Хоменко Л. О., Чайковський Ю. Б., Смоляр Н. І. [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.

117. Чухрай Н.Л. et al. Профілактика карієсу зубів у дітей із різними рівнями резистентності емалі // Вісник стоматології. – 2021. – № 117 (4). – С. 67-73.

118. Чухрай Н.Л. et al. Ураженість карієсом тимчасових зубів у дітей інтернатних закладів із зубощелепними аномаліями // Вісник стоматології. – 2022. – № 120 (3). – С. 123-129.

119. Шейко В.І. et al. Відтермінований вплив геохронокліматичних факторів на показники гуморальної ланки системного імунітету організму людини // Наукові записки. Біологічні науки. – 2024. – № 1–2. – С. 113-123.

120. Шешукова О.В. et al. Ураженість карієсом та флюорозом зубів дітей передмістя та м. Полтава // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – № 2 (156). – С. 369-373.
121. Шешукова О.В. Патогенетичні особливості періодонтитів тимчасових зубів у дітей та диференційовані підходи до лікування : монографія / О.В. Шешукова. – Полтава: Астроя, 2016 р. – 162 с.
122. Шешукова О.В. Показники карієсу в дітей організованих колективів м. Полтава за 1994-2014 роки // Інновації в стоматології. – 2015. – № 2 (8). – С. 52-54.
123. Шкляр Х.В. Результати опитування батьків дітей молодшого віку щодо оцінки особливостей харчування // Інновації в стоматології. – 2023. – № 1. – С. 64-69.
124. Шкляр Х.В., Авдєєв О.В. Оцінка поширеності та інтенсивності карієсу зубів у дітей молодшого віку // Інновації в стоматології. – 2023. – № 2. – С. 30-35.
125. Шкляр Х.В., Авдєєв О.В. Ранній дитячий карієс зубів. Сучасний погляд на проблему // Одеський медичний журнал. – 2022. – № 1-2 (179-180). – С. 79-86.
126. Шнайдер С.А. Експериментальна стоматологія. Ч.I. Експериментальні моделі стоматологічних захворювань / С. А. Шнайдер, А. П. Левицкий. – Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2017. – 167 с.
127. Янчук А.О. et al. Епідеміологічні дослідження та моніторинг стоматологічної захворюваності у дітей України // Світ медицини та біології. – 2019. – № 2 (68). – С. 154-158.
128. Abusbeih A, Alawi M. Concentration of some heavy metals (Cd, Cu, Pb, Se and Sn) in human teeth at different ages and the correlation to caries // Jordan Journal of Chemistry. – 2010. – № 5 (2). – P. 191-199.
129. Adeghe E.P. The multifaceted role of fluoride in preventing early childhood caries: A comprehensive review // International Journal of Life Science Research Updates. – 2024. – № 2 (1). – P. 9-17.

130. Adwas A.A. et al. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body // J. Appl. Biotechnol. Bioeng. – 2019. – № 6 (1). – P. 43-47.
131. Agarwal D. et al. Effectiveness of Fluoride Varnish in Prevention of Early Childhood Caries in 3-4 Years Old Children - A 36 Month Prospective Community Based Randomized Controlled Trial // J Clin Pediatr Dent. – 2022. – № 46. – P. 125-131.
132. Ahmed N. et al. The antimicrobial efficacy against selective oral microbes, antioxidant activity and preliminary phytochemical screening of Zingiber officinale // Infection and Drug Resistance. – 2022. – № 154. – P. 2773-2785.
133. Akuno M.H. et al. Factors influencing the relationship between fluoride in drinking water and dental fluorosis: a ten-year systematic review and meta-analysis // Journal of water and health. – 2019. – № 17 (6). – P. 845-862.
134. Al Muhandir S.A. et al. Dental Caries: Biochemical Aspects, Management and Treatment Using Probiotics and Prebiotics-An Updated Review // Egyptian Journal of Chemistry. – 2024. – № 67 (13). – P. 1977-1990.
135. Ali A.A.H. Overview of the vital roles of macro minerals in the human body // Journal of Trace Elements and Minerals. – 2023. – № 4. – P. 100-117.
136. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants // Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders). – 2020. – № 20 (1). – P. 16-26.
137. Almerich-Torres T. et al. Caries prevalence evolution and risk factors among schoolchildren and adolescents from Valencia (Spain): trends 1998–2018 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – № 17 (18). – P. 61-65.
138. Alqahtani A.A., Alhalabi F., Alam M.K. Salivary elemental signature of dental caries: a systematic review and meta-analysis of ionomics studies // Odontology. – 2024. – № 112 (1). – P. 27-50.

139. Amargianitakis M. et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics and dental caries. new perspectives, suggestions, and patient coaching approach for a cavity-free mouth // *Applied Sciences*. – 2021. – № 11 (12). – P. 54-72.
140. American Academy of Pediatric Dentistry. Chairside guide: silver diamine fluoride in the management of dental caries lesions // *Pediatr Dent*. 2018. – 39 (6). – P. 478-479.
141. Amezian D., Nauen R., Le Goff G. Transcriptional regulation of xenobiotic detoxification genes in insects-An overview // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. – 2021. – № 174. – P. 104-112.
142. Amine Z.E., Mauger J-F., Imbeault P. CYP1A1, VEGFA and adipokine responses of human adipocytes co-exposed to PCB126 and hypoxia // *Cells*. – 2022. – № 11 (15). – P. 2282-2290.
143. Ammar N. et al. Antibacterial effect and impact on caries activity of nanosilver fluoride and silver diamine fluoride in dentin caries of primary teeth: a randomized controlled clinical trial // *BMC Oral Health*. – 2022. – № 22 (1). – P. 657.
144. Appanaitis I.B. et al. Dental caries and otitis media among schoolchildren in Palau // *Hawai'i journal of health & social welfare*. – 2020. – № 79 (6). – P. 33-39.
145. Arnaud M. et al. Nano-silver Fluoride at Higher Concentration for Caries Arrest in Primary Molars: A Randomized Controlled Trial // *Int J Clin Pediatr Dent*. – 2021. – № 14. – P. 207-211.
146. Arshad K. et al. Association of GSTTI, M1 and Polymorphism in GSTPI with Chronic Periodontal Disease in a Pakistani Population // *Genes*. – 2023. – № 14 (2). – P. 455-461.
147. Ashour A.A. High altitude and its effects on oral health: a review of literature // *Journal of Advanced Oral Research*. – 2020. – № 11 (2). – P. 143-147.
148. Ashtekar A. et al. Alterations in Sod2-induced oxidative stress affect endocrine cancer progression // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – № 103 (11). – P. 4135-4145.

149. Atchison K.A., Weintraub J.A., Rozier RG. Bridging the dental-medical divide: case studies integrating oral health care and primary health care // J Am Dent Assoc. – 2018. – № 149 (10). – P. 850-858.
150. Atteya S.M. et al. Self-assembling peptide and nano-silver fluoride in remineralizing early enamel carious lesions: randomized controlled clinical trial // BMC oral health. – 2023. – № 23 (1). – P. 577-884.
151. Awn B.H. Salivary protein carbonyl and selected antioxidants in relation to dental caries among pregnant women // Journal of Baghdad College of Dentistry. – 2023. – № 35 (1). – P. 27-35.
152. Babić Leko M. et al. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels // International journal of molecular sciences. – 2021. – № 22 (12). – P. 6521-6534
153. Baik A. et al. Fluoride varnishes for preventing occlusal dental caries: A review // Dentistry journal. – 2021. – № 9 (6). – P. 64-73.
154. Ballikaya E., Ünverdi G.E., Cehreli Z.C. Management of initial carious lesions of hypomineralized molars (MIH) with silver diamine fluoride or silver-modified atraumatic restorative treatment (SMART): 1-year results of a prospective, randomized clinical trial // Clin Oral Investig. – 2022. – № 26. – P. 2197-2205.
155. Becker L.T., Gould E.M. Microsoft power BI: extending excel to manipulate, analyze, and visualize diverse data // Serials Review. – 2019. – № 45 (3). – P. 184-188.
156. Benine-Warlet J., Brenes-Alvarado A., Steiner-Oliveira C. Potassium iodide enhances inactivation of Streptococcus mutans biofilm in antimicrobial photodynamic therapy with red laser // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2022. – № 37. – P. 102-116.
157. Berg Y. et al. The impact of nutritional components on periodontal health: a literature review // Nutrients. – 2024. – № 16 (22). – P. 3901-3910.
158. Bianco A.C. et al. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling // Endocrine reviews. – 2019. – № 40 (4). – P. 1000-1047.

159. Bilek R. et al. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland // *Physiological research*. – 2020. – № 69 (2). – P. 225-231.
160. Bolchis V. et al. Prevalence of dental caries in relation to determinants of oral health status among 11-14-year-old schoolchildren in Western Region of Romania // *Medicine in Evolution*. – 2023. – № 29 (3). – P. 413-423.
161. Broz M. et al. The effect of the Ala16Val mutation on the secondary structure of the manganese superoxide dismutase mitochondrial targeting sequence // *Antioxidants*. – 2022. – № 11 (12). – P. 2348-2355
162. Bunpeng N. et al. Association between gestational diabetes mellitus and periodontitis via the effect of reactive oxygen species in peripheral blood cells // *Journal of Periodontology*. – 2022. – № 93 (5). – P. 758-769.
163. Burtscher J. et al. Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans // *Antioxidants & redox signaling*. – 2022. – № 37 (13). – P. 887-912.
164. Butera A. et al. Evaluation of children caries risk factors: A narrative review of nutritional aspects, oral hygiene habits, and bacterial alterations // *Children*. – 2022. – № 9 (2). – P. 262-265.
165. Campus G. et al. Caries severity and socioeconomic inequalities in a nationwide setting: data from the Italian National pathfinder in 12-years children // *Scientific reports*. – 2020. – № 10 (1). – P. 156-172.
166. Ceyhan D., Kirzioglu Z., Emek T. A long-term clinical study on individuals with amelogenesis imperfecta // *Nigerian journal of clinical practice*. – 2019. – № 22 (8). – P. 1157-1162.
167. Ceylan B. et al. Evaluation of oxygen saturation values in different body positions in healthy individuals // *Journal of clinical nursing*. – 2016. – № 25 (7-8). – P. 1095-1100.
168. Chen J. et al. The essential role of proteoglycans and glycosaminoglycans in odontogenesis // *Journal of Dental Research*. – 2024. – № 103 (4). – P. 345-358.

169. Chen K.J. et al. Prevalence of early childhood caries among 5 - year - old children: a systematic review // Journal of investigative and clinical dentistry. – 2019. – № 10 (1). – P. 1-20.
170. Chen R. et al. Reactive oxygen species formation in the brain at different oxygen levels: the role of hypoxia inducible factors // Frontiers in cell and developmental biology. – 2018. – № 6. – P. 132-140.
171. Chen Y. et al. Genome-modified *Caenorhabditis elegans* expressing the human cytochrome P450 (CYP1A1 and CYP1A2) pathway: An experimental model for environmental carcinogenesis and pharmacological research // Environment International. – 2024. – № 194. – P. 109-117.
172. Chen Z. et al. Dental caries status and its associated factors among schoolchildren aged 6–8 years in Hangzhou, China: a cross-sectional study // BMC oral health. – 2023. – № 23 (1). – P. 94-101.
173. Cherian D.A. Malondialdehyde as a marker of oxidative stress in periodontitis patients // Journal of pharmacy & bioallied sciences. – 2019. – №11. – P. 22-29.
174. Chisini L.A. et al. Genes in the pathway of tooth mineral tissues and dental caries risk: a systematic review and meta-analysis // Clinical Oral Investigations. – 2020. – № 24. – P. 3723-3738.
175. Chisini L.A. et al. Impact of tooth mineral tissues genes on dental caries: A birth-cohort study // Journal of Dentistry. – 2023. – № 133. – P. 104-115.
176. Choubisa S.L. The diagnosis and prevention of fluorosis in humans // Journal ISSN. – 2022. – № 276. – P. 66-76
177. Chuang S-F, et al. Dentin sialoprotein/phosphophoryn (DSP/PP) as bio-inductive materials for direct pulp capping // Polymers. – 2022. – № 14 (17). – P. 3656-3666.
178. Ciosek Ż. et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue // Biomolecules. – 2021. – № 11 (4). – P. 506-512.

179. Clark M.B. et al. Fluoride use in caries prevention in the primary care setting // *Pediatrics*. – 2020. – № 146 (6). – P. 115-124.
180. Cocco F. et al. Hydroxyapatite-Fluoride Toothpastes on Caries Activity: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial // *International Dental Journal*. – 2025. – № 75 (2). – P. 632-642.
181. Cogulu D., Saglam C. Genetic aspects of dental caries // *Frontiers in Dental Medicine*. – 2022. – № 3. – P. 106-117.
182. Colombo J.S., Jia S., D'Souza R.N. Modeling hypoxia induced factors to treat pulpal inflammation and drive regeneration // *Journal of Endodontics*. – 2020. – № 46 (9). – P. 19-25.
183. Cui J. et al. GSTP1 and cancer: Expression, methylation, polymorphisms and signaling // *International journal of oncology*. – 2020. – № 56 (4). – P. 867-878.
184. Dąbrowska Z.N. et al. Effect of oxidants and antioxidants on oral health // *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. – 2020. – № 26 (2). – P. 87.
185. Dawes C., Wong D.T.W.. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health // *J Dent Res*. – 2019. – № 98 (2). – P. 133-141.
186. De Abreu M.H.N.G. et al. Perspectives on social and environmental determinants of oral health // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – № 18 (24). – P. 129-134.
187. De Paula Barros J.N. et al. Profiles of trauma in primary and permanent teeth of children and adolescents // *Journal of clinical pediatric dentistry*. – 2019. – № 43 (1). – P. 5-10.
188. de Sousa F.S.O. et al. Fluoride varnish and dental caries in preschoolers: a systematic review and meta analysis // *Caries Res*. – 2019. – № 53 (5). – P. 502-513
189. de Sousa G.P. et al. Early childhood caries management using fluoride varnish and neutral fluoride gel: a randomized clinical trial // *Braz Oral Res*. – 2022. – № 36. – P. 99-102.

190. Deus F.P., Ouanounou A. Chlorhexidine in dentistry: pharmacology, uses, and adverse effects // *International dental journal*. – 2022. – № 72 (3). – P. 269-277.
191. Devadiga D., Shetty P., Hegde M.N. Characterization of dynamic process of carious and erosive demineralization – An overview // *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*. – 2022. – № 25 (5). – P. 454-462.
192. Devan I. et al. Effectiveness of Silver Diamine Fluoride Application at Various Frequencies for Dental Caries Cessation among Preschool Children in India: Randomized Controlled Trial // *Contemporary Clinical Dentistry*. – 2025. – № 16 (1). – P. 28-35.
193. Diamanti I. et al. Caries prevalence and caries experience (ICDAS II criteria) of 5-, 12-and 15-year-old Greek children in relation to socio-demographic risk indicators. Trends at the national level in a period of a decade // *European Archives of Paediatric Dentistry*. – 2021. – № 22. – P. 619-631.
194. Ding L. et al. Remineralization of enamel caries by an amelogenin-derived peptide and fluoride in vitro // *Regenerative biomaterials*. – 2020. – № 7 (3). – P. 283-292.
195. Dionigi C. et al. Cellular expression of DNA damage/repair and reactive oxygen/nitrogen species in human periodontitis and peri - implantitis lesions // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – № 47 (12). – P. 1466-1475.
196. Divaris K. Searching deep and wide: advances in the molecular understanding of dental caries and periodontal disease // *Advances in dental research*. – 2019. – № 30 (2). – P. 40-44.
197. Divnic-Resnik T. et al. Effects of bioflavonoid-containing mouth rinses on optical properties of tooth-coloured dental restorative materials // *Scientific Reports*. – 2022. – № 12 (1). – P. 994-1004.
198. Dong J., Ruan W., Duan X. Molecular - based phenotype variations in amelogenesis imperfecta // *Oral Diseases*. – 2023. – № 29 (6). – P. 2334-2365.

199. Duangthip D. et al. Adverse effects of silver diamine fluoride treatment among preschool children // *J Dent Res.* – 2018. – № 97 (4). – P. 395-401
200. Duangthip D. et al. Caries arrest by topical fluorides in preschool children: 30-month results // *J Dent.* – 2018. – № 70. – P. 74-79
201. Duangthip D. et al. Early childhood caries among 3- to 5-year-old children in Hong Kong // *Int Dent J.* – 2019. – № 69 (3). – P. 230-236
202. Easwaran H.N. et al. Early childhood caries and iron deficiency anaemia: a systematic review and meta-analysis // *Caries Research.* – 2022. – № 56 (1). – P. 36-46.
203. Echeverria M.S. et al. Early sugar introduction associated with early childhood caries occurrence // *Caries research.* – 2023. – № 57 (2). – P. 152-158.
204. El Tantawi M. et al. A scoping review of early childhood caries, poverty and the first sustainable development goal // *BMC Oral Health.* – 2024. – № 24 (1). – P. 1029-1035.
205. Elamin A., Garemo M., Mulder A. Determinants of dental caries in children in the Middle East and North Africa region: a systematic review based on literature published from 2000 to 2019 // *BMC Oral Health.* – 2021. – № 21. – P. 1-30.
206. Erkmen A.M., Akbay O.A. Antibacterial activity of fluoride varnishes containing different agents in children with severe early childhood caries: a randomised controlled trial // *Clin Oral Investig.* – 2020. – № 24. – P. 2129-2136.
207. Ershova O.A. et al. Oxidative stress and catalase gene // *Bulletin of experimental biology and medicine.* – 2016. – № 161 (3). – P. 400-403.
208. Essam M. Natural dental antioxidants // *Bentham Science Publishers.* – 2024. – № 35. – P. 191-218.
209. Estornut C. et al. Systemic and local effect of oxidative stress on recurrent aphthous stomatitis: systematic review // *Journal of Molecular Medicine.* – 2024. – № 102 (4). – P. 453-463.

210. Ev L.D. et al. Biofilm dysbiosis and caries activity: a surface or an individual issue? // *Journal of Applied Oral Science*. – 2023. – № 31. – P. 202-214.
211. Farebrother J., Zimmermann M.B., Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2019. – № 1446 (1). – P. 44-65._105
212. Farina A.P. et al. Structural and biomechanical changes to dentin extracellular matrix following chemical removal of proteoglycans // *Odontology*. – 2019. – № 107. – P. 316-323.
213. Fatturi A.L. et al. Interaction Between Environmental Factors and Polymorphisms in a Hypoxia-Related Gene (HIF-1) Associated with Hypomineralized Second Primary Molars // *Pediatric Dentistry*. – 2021. – № 43 (3). – P. 185-190.
214. Fernando S. et al. Indicators of risk for dental caries in children: a holistic approach // *JDR Clinical & Translational Research*. – 2019. – № 4 (4). – P. 333-341.
215. Finkelman R.B. et al. Applications of geochemistry to medical geology // *Environmental geochemistry*. Elsevier. – 2024. – № 510. – P. 619-656.
216. Foláyan M.O. et al. A scoping review on the association between early childhood caries and life on land: The Sustainable Development Goal 15 // *Plos one*. – 2024. – № 19 (7). – P. 453-470.
217. Foláyan M.O. et al. Can the sustainable development goal 9 support an untreated early childhood caries elimination agenda? // *BMC Oral Health*. – 2024. – № 24 (1). – P. 776-780.
218. Folayan M.O. et al. Country profile of the epidemiology and clinical management of early childhood caries // *Frontiers in Public Health*. – 2020. – № 8. – P. 141-150.
219. Foxman B. et al. Maternal factors and risk of early childhood caries: A prospective cohort study // *Community dentistry and oral epidemiology*. – 2023. – № 51 (5). – P. 953-965.

220. Fuhrmann D.C., Brüne B. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia // *Redox biology*. – 2017. – № 12. – P. 208-215.
221. Fung M.H.T. et al. Randomized clinical trial of 12 % and 38 % silver diamine fluoride treatment // *J Dent Res*. – 2018. – № 97 (2). – P. 171-178
222. Furdela V. et al. Epidemiological aspects of pediatric thyroid disorders in Western Ukraine // *Horm Res Paediatr*. – 2019. – № 91. – P. 499.
223. Gachova D. et al. Polymorphisms in genes expressed during amelogenesis and their association with dental caries: a case–control study // *Clinical Oral Investigations*. – 2023. – № 27 (4). – P. 1681-1695.
224. Galasso M. et al. Browsing the oldest antioxidant enzyme: catalase and its multiple regulation in cancer // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – № 172. – P. 264-272.
225. Gao S.S. et al. Arresting early childhood caries using silver and fluoride products – a randomised trial // *Journal of dentistry*. – 2020. – № 103. – P. 103522.
226. Gao Y. et al. Diet - derived circulating antioxidants, periodontitis and dental caries: A Mendelian randomization study // *Journal of Periodontal Research*. – 2024. – № 84. – P. 31-46.
227. Garcia-Caparro P. et al. Oxidative stress and antioxidant metabolism under adverse environmental conditions: a review // *The Botanical Review*. – 2021. – № 87. – P. 421-466.
228. Gargano L., Mason M.K. Northridge M.E. Advancing oral health equity through school-based oral health programs: An ecological model and review // *Frontiers in public health*. – 2019. – № 7. – P. 359-362.
229. Georgiou A.C. et al. Reactive oxygen species can be traced locally and systemically in apical periodontitis: A systematic review // *Archives of Oral Biology*. – 2021. – № 129. – P. 105-115.

230. Ghasemi S. et al. Systematic review and meta-analysis of oxidative stress and antioxidant markers in recurrent aphthous stomatitis // BMC Oral Health. – 2023. – № 23 (1). – P. 960-970
231. Giacaman R.A. et al. Evidence-based strategies for the minimally invasive treatment of carious lesions: review of the literature // Adv Clin Exp Med. – 2018. – № 27 (7). – P. 1009-1016.
232. Godswill A.G. et al. Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: A systematic review // International Journal of Food Sciences. – 2020. – № 3 (1). – P. 1-32.
233. Gou X. et al. Gelatinases cleave dentin sialoprotein intracellularly // Frontiers in physiology. – 2020. – № 11. – P. 686-694.
234. Goutam T., Sharma M., Radha A. Chlorhexidine in Periodontics // JMS SKIMS. – 2022. – № 25 (4). – P. 11-17.
235. Greenshields S. Oral health care in children // British Journal of Nursing. – 2019. – № 28 (15). – P. 980-981.
236. Gulseren G. et al. Dentin phosphoprotein mimetic peptide nanofibers promote biomineralization // Macromolecular bioscience. – 2019. – № 19 (1). – P. 180-188.
237. Gusti A.M.T. et al. Antioxidants-related superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), glutathione-S-transferase (GST), and nitric oxide synthase (NOS) gene variants analysis in an obese population: a preliminary case-control study // Antioxidants. – 2021. – № 10 (4). – P. 595-601.
238. Habibjonova Y.K. Changes in the oral cavity caused by iodine deficiency // AMERICAN journal of applied medical science. – 2024. – № 2 (4). – P. 136-140.
239. Haque T. et al. Identification and characterization of key genes associated with amelogenesis // European Journal of Dentistry. – 2025. – № 19 (1). – P. 116-123.

240. Hasturk H., Kantarci A., Van Dyke T.E. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage // *Front Immunol.* – 2012. – № 16 (3). – P. 118-125.
241. Hataysal A.E. et al. Relationship between dental caries and saliva's visfatin levels, total antioxidant capacity (TAC) and total oxidant status (TOS) // *Turkish Journal of Biochemistry.* – 2022. – № 47 (6). – P. 763-769.
242. Hatch-Mcchesney A., Lieberman H.R. Iodine and iodine deficiency: a comprehensive review of a re-emerging issue // *Nutrients.* – 2022. – № 14 (17). – P. 3474-3482.
243. He S. et al. Clinical interventions with various agents to prevent early childhood caries: A systematic review with network meta - analysis // *International Journal of Paediatric Dentistry.* – 2023. – № 33 (5). – P. 507-520.
244. Hegde A.M. et al. Total antioxidant capacity of saliva and its relation with early childhood caries and rampant caries // *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2009. – Vol. 33. – P. 231-234.
245. Henshaw M.M. et al. Randomized trail of motivational interviewing to prevent early childhood caries in public housing // *JDR Clin Trans Res.* – 2018. – № 3 (4). – P. 353-365.
246. Hobani Y.H. Anticancer potential of brucine against oral cancer cells in vitro through elevation of reactive oxygen species // *Pharmacognosy Magazine.* – 2022. – № 18 (79). – P. 285-289.
247. Hu D. et al. Factors that influence participation in physical activity in school-aged children and adolescents: a systematic review from the social ecological model perspective // *International journal of environmental research and public health.* – 2021. – № 18 (6). – P. 3147-3155.
248. Hu Z. et al. Trends of dental caries in permanent teeth among 12-year-old Chinese children: evidence from five consecutive national surveys between 1995 and 2014 // *BMC Oral Health.* – 2021. – № 21. – P. 1-10.

249. Isaksson H. et al. Parental factors in early childhood are associated with approximal caries experience in young adults – A longitudinal study // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. – 2019. – № 47 (1). – P. 49-57.
250. Islam M.N. et al. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2022. – № 62 (26). – P. 7282-7300.
251. Ivanov V.S. Study of the antimutagenic effects of plant polyphenols under the action of genotoxins // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2019. – № 9 (7). – P. 799-804.
252. Ivanov V.S. et al. Correction of metabolic changes of tissues of rats oral cavity by complex of preparations under conditions of intrauterine hypoxia and cariogenic diet // *World of Medicine and Biology*. – 2021. – № 4 (78). – P. 213-218.
253. Ivanov V.S. et al. Influence of complex of preparations on the state of the oral cavity tissues in rats under the conditions of experimental hypothyroidism // *World of Medicine and Biology*. – 2022. – № 3 (81). – P. 218-222.
254. Izakovicova P. et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and periodontitis in a Caucasian population: a case-control study // *BMC Oral Health*. – 2024. – № 24 (1). – P. 288-299.
255. Janakiram C. et al. Effectiveness of herbal oral care products in reducing dental plaque & gingivitis – a systematic review and meta-analysis // *BMC complementary medicine and therapies*. – 2020. – № 20. – P. 1-12.
256. Janakiram C., Antony B., Joseph J. Association of undernutrition and early childhood dental caries // *Indian Pediatr*. – 2018. – № 55 (8). – P. 683-685.
257. Jeon G.W., Sheldon R.A., Ferriero D.M. Hypoxia-inducible factor: role in cell survival in superoxide dismutase overexpressing mice after neonatal hypoxia-ischemia // *Korean journal of pediatrics*. – 2019. – № 62 (12). – P. 444-449.

258. Jiang H-F. et al. Effectiveness of risk-based caries management among Chinese preschool children: A randomized controlled single-blind trial // BMC Oral Health. – 2024. – № 24 (1). – P. 673.
259. Jie J.I.A., Zhuan B.I.A.N., Yaling S.O.N.G. The Role of DSPP in Dentine Formation and Hereditary Dentine Defects // Chinese Journal of Dental Research. – 2024. – № 27 (1). – P. 560-570.
260. Jullien S. Prophylaxis of caries with fluoride for children under five years // BMC pediatrics. – 2021. – № 21 (1). – P. 351-366.
261. Kazeminia M. et al. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis // Head & face medicine. – 2020. – № 16. – P. 1-21.
262. Khan A. et al. The role of copper and zinc in the prevention of dental caries – A systematic review // Journal of Indian Association of Public Health Dentistry. – 2020. – № 18 (1). – P. 4-12.
263. Khan S.Y. et al. A systematic review of caries risk in children < 6 years of age // International Journal of Paediatric Dentistry. – 2024. – № 34 (4). – P. 410-431.
264. Kharouf N., Haikel Y., Ball V. Polyphenols in dental applications // Bioengineering. – 2020. – № 7 (3). – P. 72-88.
265. Kiani A.K. et al. Ethical considerations regarding animal experimentation // Journal of preventive medicine and hygiene. – 2022. – № 63 (2). – P. 253-255.
266. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia - inducible factor (HIF): implications for cellular physiology // The Journal of physiology. – 2021. – № 599 (1). – P. 23-37.
267. Kim Y. et al. Effect of potassium iodide on erythrosine-mediated photodynamic therapy on Streptococcus mutans biofilms // Journal of the Korean Academy of Pediatric Dentistry. – 2022. – № 49 (3). – P. 321-328.

268. Kim Y.J. et al. Translated mutant DSPP mRNA expression level impacts the severity of dentin defects // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – № 12 (6). – P. 1002-1010.
269. Kimmie-Dhansay F., Bhayat A. Prevalence of dental caries in the permanent dentition amongst 12-year-olds in Africa: a systematic review and meta-analysis // *BMC Oral Health*. – 2022. – № 22 (1). – P. 453-470.
270. Konde S. et al. Prebiotics – A Primeval Measure to Combat Dental Caries: A Short-term Clinical Study // *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2022. – № 15 (2). – P. 234-240.
271. Korobova E.M., Baranchukov V.S., Kolmykova L.I. Theoretical and methodological approaches to the analysis of the spatial distribution of endemic diseases of geochemical nature // *Geochemistry International*. – 2023. – № 61 (10). – P. 1074-1086.
272. Kostenko Y.Y. et al. Prevalence of main dental diseases in children who live in conditions of biogeochemical fluorine and iodine deficiency // *Dent Res J (Isfahan)*. – 2019. – № 16 (4). – P. 271-275.
273. Kukal S. et al. Genic-intergenic polymorphisms of CYP1A genes and their clinical impact // *Gene*. – 2023. – № 857. – P. 141-157.
274. Kumar R. et al. Exploring the potential of natural product-based nanomedicine for maintaining oral health // *Molecules*. – 2022. – № 27 (5). – P. 1725-1734.
275. Kuter B., Guler N. Caries experience, oral disorders, oral hygiene practices and socio-demographic characteristics of autistic children // *Eur J Paediatr Dent*. – 2019. – № 20 (3). – P. 237-241.
276. Kuzmenko N.V. et al. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis // *Chronobiology International*. – 2021. – № 38 (3). – P. 301-317.
277. Lam P.P.Y. et al. Does early childhood caries increase caries development among school children and adolescents? A systematic review and

meta-analysis // International journal of environmental research and public health. – 2022. – № 19 (20). – P. 134-149.

278. Lam P.P.Y. et al. Risk predictors of early childhood caries increment –A systematic review and meta-analysis // Journal of Evidence-Based Dental Practice. – 2022. – № 22 (3). – P. 101-117.

279. Latifi-Xhemajli B. et al. Effectiveness of fluoride varnish four times a year in preventing caries in the primary dentition: A 2 year randomized controlled trial // *Community Dental Health*. – 2019. – № 36 (3). – P. 190-194.

280. Lavicky J. et al. The development of dentin microstructure is controlled by the type of adjacent epithelium // Journal of Bone and Mineral Research. – 2020. – № 37 (2). – P. 323-339.

281. Lei X.G. et al. Paradoxical roles of antioxidant enzymes: basic mechanisms and health implications. // *Physiol. Rev.* – 2016. – Vol. 96. – № 1. – P. 307-364.

282. Lešić S. et al. Caries prevalence among schoolchildren in urban and rural Croatia // *Central European journal of public health*. – 2019. – № 27 (3). – P. 256-262.

283. Lewandowski Ł., Kepinska M., Milnerowicz H. Alterations in concentration/activity of superoxide dismutases in context of obesity and selected single nucleotide polymorphisms in genes: SOD1, SOD2, SOD3 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – № 21 (14). – P. 5069-5075.

284. Li J., Zhang K., Lu Z. Prevalence and factors contributing to dental caries in 12–15-year-old school adolescents in northeast China // *BMJ open*. – 2021. – № 11 (11). – P. 44-58.

285. Li K. et al. Salivary microbiome and metabolome analysis of severe early childhood caries // *BMC Oral Health*. – 2023. – № 23 (1). – P. 30-40.

286. Li P., Wu J. Drinking water quality and public health // *Exposure and Health*. – 2019. – № 11 (2). – P. 73-79.

287. Li Y. et al. Association between LTF/MMP20/CA6/TAS1R2 polymorphisms and susceptibility to dental caries // *Clinical Oral Investigations*. – 2024. – № 28 (9). – P. 508-515.
288. Lin L., Yang H., Xu X. Effects of water pollution on human health and disease heterogeneity: a review // *Frontiers in environmental science*. – 2022. – № 10. – P. 88-106.
289. Lin L-W., Ehrlich A.K., Rice R.H. Epigenetic modifications control CYP1A1 Inducibility in human and rat keratinocytes // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2025. – № 494. – P. 117-126.
290. Lin Z.F. et al. SIRT5 desuccinylates and activates SOD1 to eliminate ROS // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – Vol. 441. – № 1. – P. 191-195.
291. Lisco G. et al. Iodine deficiency and iodine prophylaxis: an overview and update // *Nutrients*. – 2023. – № 15 (4). – P. 1004-1015.
292. Liu Y. et al. Correlation between superoxide dismutase 1 and 2 polymorphisms and susceptibility to oral squamous cell carcinoma // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 171-178.
293. Liu Y. et al. Effect of audiovisual distraction on the management of dental anxiety in children: A systematic review // *International journal of paediatric dentistry*. – 2019. – № 29 (1). – P. 14-21.
294. Lopes - Fatturi A. et al. Genetic polymorphisms associated with developmental defects of enamel: A systematic review // *International Journal of Paediatric Dentistry*. – 2024. – № 51. – P. 123-134.
295. Lu K., Song Y., Zeng R. The role of cytochrome P450-mediated detoxification in insect adaptation to xenobiotics // *Current Opinion in Insect Science*. – 2021. – № 43. – P. 103-107.
296. Ludvigsson JF, Loboda A. Systematic review of health and disease in Ukrainian children highlights poor child health and challenges for those treating refugees // *Acta Paediatr.* – 2022. – № 111(7). – P. 1341-1353.

297. Luo S-C. et al. How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: An oral microbiota perspective // *Biofilms and Microbiomes*. – 2024. – № 10 (1). – P. 14-20.____292
298. Lupu A. et al. Nutrition and oral health in children // *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. – 2019. – № 11 (2). – P. 201-205.
299. Lutfiyya M.N. et al. Dental care utilization: examining the associations between health services deficits and not having a dental visit in past 12 months // *BMC public health*. – 2019. – № 19. – P. 1-13.
300. Mabangkhru S. et al. A randomized clinical trial to arrest dentin caries in young children using silver diamine fluoride // *J Dent*. – 2020. – № 99. – P. 103375.
301. Manashchuk N.V. et al. Сучасний погляд на застосування ополіскувачів для ротової порожнини // *Клінічна стоматологія*. – 2019. – № 2. – С. 11-18.
302. Manchanda S. et al. Topical fluoride to prevent early childhood caries: Systematic review with network meta-analysis // *Journal of Dentistry*. – 2022. – № 116. – P. 103-115.
303. Martins J.R. et al. Salivary biomarkers of oxidative stress in children with dental caries: Systematic review and meta-analysis // *Archives of Oral Biology*. – 2022. – № 139. – P. 105-114.
304. Mathew M.G., Jeevanandan G. Comparison of Total Salivary Antioxidant Capacity of Children with and without Severe Early Childhood Caries before and after Complete Dental Rehabilitation // *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2023. – № 16 (3). – P. 474-480.
305. Medina-Solís C.E. et al. Ecological study on needs and cost of treatment for dental caries in schoolchildren aged 6, 12, and 15 years: Data from a national survey in Mexico // *Medicine*. – 2020. – № 99 (7). – P. 190-199.
306. Mehri A. Trace elements in human nutrition (II)–an update // *International journal of preventive medicine*. – 2020. – № 11 (1). – P. 2-12.

307. Mei M.L., Lo E.C.M., Chu C.H. Arresting Dentine Caries with Silver Diamine Fluoride: What's Behind It? // J Dent Res. – 2018. – № 97 (7). – P. 751-758
308. Mejia S.F. et al. Polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and their possible association with the development of dental caries. Pilot study // BEST Journals. – 2019. – Vol. 7. – № 10. – P. 15-24.
309. Meyer F., Enax J. Early childhood caries: epidemiology, aetiology, and prevention // Int J Dent. – 2018. – № 2018. – P. 141-148.
310. Mitsiadis T.A, Graf D. Cell fate determination during tooth development and regeneration // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2009. – № 87. – P. 199-211.
311. Mohd-Said S. et al. Effectiveness of pre-procedural mouth rinses in reducing aerosol contamination during periodontal prophylaxis: a systematic review // Frontiers in Medicine. – 2021. – № 8. – P. 600-616.
312. Moynihan P. et al. Systematic review of evidence pertaining to factors that modify risk of early childhood caries // JDR Clinical & Translational Research. – 2019. – № 4 (3). – P. 202-216.
313. Muchandi S. et al. Comparative evaluation and correlation of salivary total antioxidant capacity and salivary ph in caries-free and severe early childhood caries children // J. Contemp. Dent. Pract. – 2015. – Vol. 16. – P. 234 – 237.
314. Muniz F.W.M.G. et al. A systematic review of the effect of oral rinsing with H₂O₂ on clinical and microbiological parameters related to plaque, gingivitis, and microbes // International journal of dentistry. – 2020. – № 1. –P. 872-884.
315. Munteanu A. et al. Review of professionally applied fluorides for preventing dental caries in children and adolescents // Applied Sciences. – 2022. – № 12 (3). – P. 1054-1070.
316. Murtazaev S.S. et al. Oral health and prevention of dental caries in preschool children living in conditions of biogeochemical fluorine deficiency

// European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – № 7 (8). – P. 1316-1332.

317. Myint Z.C.K. et al. Risk indicators of dental caries and gingivitis among 10– 11-year-old students in Yangon, Myanmar // International Dental Journal. – 2020. – № 70 (3). – P. 167-175.

318. Nadeeshani H. et al. Early childhood caries and nutritional status of children: a review // Food and Nutrition Bulletin. – 2023. – № 44 (4). – P. 249-264.

319. Nakanishi G. et al. Worldwide systematic review of GSTM1 and GSTT1 null genotypes by continent, ethnicity, and therapeutic area // Omics: a journal of integrative biology. – 2022. – № 26 (10). – P. 528-541.

320. Nanavati G. et al. Effect of probiotics and prebiotics on oral health // Dental Journal of Advance Studies. – 2021. – № 9 (1). – P. 1-6.

321. Nandi A. et al. Role of catalase in oxidative stress - and age - associated degenerative diseases // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2019. – № 1. – P. 96-103.

322. Ni Z. et al. Wogonin alleviates BaP - induced DNA damage and oxidative stress in human airway epithelial cells by dual inhibiting CYP1A1 activity and expression // Environmental Toxicology. – 2023. – № 38 (11). – P. 2717-2729.

323. Nithya K. et al. Caries prevalence and associated risk factors in school children at Kannur in Kerala, India: A cross-sectional study // Journal of Indian Association of Public Health Dentistry. – 2021. – № 19 (1). – P. 32-36.

324. Nyvad B., Takahashi N. Integrated hypothesis of dental caries and periodontal diseases // Journal of oral microbiology. – 2020. – № 12 (1). – P. 171-190.

325. Obeagu E.I., Muhimbura E., Obeagu G.U. Hypoxia-induced oxidative stress: maternal and fetal implications // *Elite Journal of Haematology*. – 2024. – № 2 (8). – P. 57-72.
326. Obeagu E.I., Obeagu G.U. Hypoxia in Pregnancy: Implications for Fetal Development // *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.* – 2024. – № 11 (7). – P. 39-50.
327. Obregón-Rodríguez N. et al. Prevalence and caries-related risk factors in schoolchildren of 12-and 15-year-old: a cross-sectional study // *BMC oral health*. – 2019. – № 19. – P. 1-11.
328. Olczak-Kowalczyk D. et al. Effect of tablets containing a paraprobiotic strain and the cranberry extract on caries incidence in preschool children: A randomized controlled trial // *Dent. Med. Probl.* – 2024. – № 10. – P. 15.
329. Opydo-Szymaczek J., Ogińska M., Wyrwas B. Fluoride exposure and factors affecting dental caries in preschool children living in two areas with different natural levels of fluorides // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2021. – № 65. – P. 126-137.
330. Özyilkan D., Tosun Ö., İslam A. The impact of anemia-related early childhood caries on parents' and children's quality of life // *Medicina*. – 2023. – № 59 (3). – P. 521-534.
331. Pandya M., Diekwisch T.GH. Amelogenesis: Transformation of a protein-mineral matrix into tooth enamel // *Journal of structural biology*. – 2021. – № 213 (4). – P. 107-118.
332. Park J.S. et al. Oral health-related quality of life changes in children following dental treatment under general anaesthesia: a meta-analysis // *Clin Oral Investig.* – 2018. – № 22 (8). – P. 2809-2818.
333. Pearce A. et al. Pathways to inequalities in child health // *Archives of disease in childhood*. – 2019. – № 104 (10). – P. 998-1003.
334. Pearce E.N., Zimmermann M.B. The prevention of iodine deficiency: a history // *Thyroid*. – 2023. – № 33 (2). – P. 143-149.

335. Peres K.G. et al. Prevalence and experience of dental caries among Singaporean schoolchildren: A time - trend analysis from 2007 to 2019 // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. – 2024. – № 52 (3). – P. 273-280.
336. Phonghanyudh A. et al. Is Silver Diamine Fluoride Effective in Arresting Enamel Caries? A Randomized Clinical Trial // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – № 19. – P. 8992.
337. Pitts N., Mazevet M.E., Mayne C. Shaping the future of dental education: caries as a case-study // *Eur J Dental Ed.* – 2018. – № 22 (1). – P. 30-37.
338. Pitts N.B. The shape of the future of dental education for dental caries – and how we get there: introduction to the ACFF caries workshop // *Eur J Dental Ed.* – 2018. – № 22 (1). – P. 28-29.
339. Piwat S. et al. Efficacy of probiotic milk for caries regression in preschool children: multicenter randomized controlled trial // *Caries research*. – 2020. – № 54 (5-6). – P. 491-501.
340. Pulendran B., Davis M.M. The science and medicine of human immunology // *Science*. – 2020. – № 369 (65). – P. 404-410.
341. Qu X. et al. Prediction model for early childhood caries risk based on behavioral determinants using a machine learning algorithm // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2022. – № 227. – P. 107-121.
342. Rahman M.T. et al. Zinc and metallothionein in the development and progression of dental caries // *Biological Trace Element Research*. – 2019. – № 187. – P. 51-58.
343. Ransy C. et al. Use of H₂O₂ to cause oxidative stress, the catalase issue // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – № 21 (23). – P. 9149-9159.
344. Rebelo M.A.B. et al. Does oral health influence school performance and school attendance? A systematic review and meta - analysis // *International journal of paediatric dentistry*. – 2019. – № 29 (2). – P. 138-148.

345. Reddy P. et al. Dental caries profile and associated risk factors among adolescent school children in an Urban South-Indian city // *Oral Health & Preventive Dentistry*. – 2020. – № 18 (2). – P. 43-48.
346. Reza Khami M. et al. AMELX and ENAM polymorphisms and dental caries // *International Journal of Dentistry*. – 2022. – № 1. – P. 179-185.
347. Robinson D., Artagnan M., et al. Increased risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with high salivary levels of copper, manganese, and zinc // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2024. – № 151. – P. 1-9.
348. Rong Y., Kiang T.K.L. Characterizations of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes in the conjugation of p-cresol // *Toxicological Sciences*. – 2020. – № 176 (2). – P. 285-296.
349. Rosa A.C. et al. Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses // *Molecules*. – 2021. – № 26 (7). – P. 1844-1851.
350. Sabea D.W. Evaluation of levels of oxidants and antioxidants stress markers in saliva and serum of patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS) // *Systematic Reviews in Pharmacy*. – 2020. – № 11 (12). – P. 614-623.
351. Salehabadi N., Moallem Savasari A., Nahvi A. Cytokines, Minerals, Total Antioxidant Capacity, Nitric Oxide, and Salivary Characteristics as Biomarkers Associated With Early Childhood Caries: A Narrative Review // *Journal of Pediatrics Review*. – 2023. – № 11 (1). – P. 47-58.
352. Samuel S.R., Acharya S., Rao J.C. School Interventions – based Prevention of Early-Childhood Caries among 3–5-year-old children from very low socioeconomic status: Two-year randomized trial // *Journal of public health dentistry*. – 2020. – № 80 (1). – P. 51-60.
353. Sandy L.P.A., Helmyati S., Amalia R. Nutritional factors associated with early childhood caries: A systematic review and meta-analysis // *The Saudi Dental Journal*. – 2024. – № 36 (3). – P. 413-419.

354. Saravanan R.V. et al. Genetic association between rs1695 in glutathione S-transferase P1 and risk of periodontitis: a pilot study // *Molecular Biology Research Communications*. – 2023. – № 12 (4). – P. 133-140.
355. Sardana D. et al. Effect of sleep on development of early childhood caries: A systematic review // *European Archives of Paediatric Dentistry*. – 2023. – № 24 (1). – P. 1-14.
356. Sardaro N. et al. Oxidative stress and oral mucosal diseases: An overview // *In vivo*. – 2019. – № 33 (2). – P. 289-296.
357. Savarino G., Corsello A., Corsello G. Macronutrient balance and micronutrient amounts through growth and development // *Italian journal of pediatrics*. – 2021. – № 47 (1). – P. 109-117.
358. Sava-Rosianu R. et al. Caries prevalence associated with oral health-related behaviors among romanian schoolchildren // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – № 18 (12). – P. 65-75.
359. Schlosser P. et al. Genetic studies of urinary metabolites illuminate mechanisms of detoxification and excretion in humans // *Nature genetics*. – 2020. – № 52 (2). – P. 167-176.
360. Schmidt P., Petrakakis P., Schulte A.G. Caries prevalence in 6-to 10-year-old German schoolchildren with and without disability // *Community Dent Health*. – 2020. – № 37 (4). – P. 281-286.
361. Schmoeckel J. et al. How to intervene in the caries process: early childhood caries – a systematic review // *Caries research*. – 2020. – № 54 (2). – P. 102-112.
362. Schulze Z.J. et al. Area-level factors of dental caries in children and adolescents in European Neighborhoods – a systematic review // *Journal of Urban Health*. – 2024. – № 8. – P. 1-14.
363. Sczepanik F.S.C. et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way // *Periodontology 2000*. – 2020. – № 84 (1). – P. 45-68.

364. Seifo N. et al. Silver diamine fluoride for managing carious lesions: an umbrella review // BMC Oral Health. – 2019. – № 19 (1). – P. 145.
365. Semmes E.C. et. al. Understanding Early-Life Adaptive Immunity to Guide Interventions for Pediatric Health // Front Immunol. – 2021. – № 21. – P. 595-597.
366. Setiawan A.S. et al. Neonatal stunting and early childhood caries: A mini-review // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – № 10. – P. 82-87.
367. Sharma D., Bhandary S. Role of genetic markers in dental caries: A literature review // Journal of Health and Allied Sciences NU. – 2024. – № 14 (3). – P. 303-308.
368. Shi C. Assessment of the magnitude of geographic variation and socioeconomic contextual effects on children's dental caries: a multilevel cross-sectional analysis of a population-based sample // Assessment. – 2019. – № 2019. – P. 2-22.
369. Shindova M.P., Belcheva Ani B. Dental fear and anxiety in children: a review of the environmental factors // Folia Medica. – 2021. – № 63 (2). – P. 177-182.
370. Silva C.S. et al. Trace minerals in human health: Iron, zinc, copper, manganese and fluorine // International Journal of Science and Research Methodology. – 2019. – № 13 (3). – P. 57-80.
371. Silva M.J. et al. DNA methylation in childhood dental caries and hypomineralization // Journal of dentistry. – 2022. – № 117. – P. 103-119.
372. Simmer J.P. et al. The modified shields classification and 12 families with defined DSPP mutations // Genes. – 2022. – № 13 (5). – P. 858-870.
373. Singh A. et al. Reactive oxygen species-mediated signaling during abiotic stress // Plant gene. – 2019. – № 18. – P. 100-107.
374. Skeie M.S. et al. Dental caries at enamel and dentine level among European adolescents – a systematic review and meta-analysis // BMC Oral Health. – 2022. – № 22 (1). – P. 620-640.

375. Slobodnikova L. et al. Genetic factors affecting susceptibility to dental caries // Bratislava Medical Journal/Bratislavské Lekárske Listy. – 2024. – № 125 (10). – P. 123-131.
376. Splieth C.H. et al. How to intervene in the caries process in children: a joint ORCA and EFCD expert delphi consensus statement // Caries research. – 2020. – № 54 (4). – P. 297-305.
377. Splieth C.H. et al. How to intervene in the caries process: proximal caries in adolescents and adults – a systematic review and meta-analysis // Clinical oral investigations. – 2020. – № 24. – P. 1623-1636.
378. Spoutil F. et al. Early evolution of enamel matrix proteins is reflected by pleiotropy of physiological functions // Scientific Reports. – 2023. – № 13 (1). – P. 1471-1480.
379. Stein C. et al. Effectiveness of oral health education on oral hygiene and dental caries in schoolchildren: systematic review and meta-analysis // *Community Dent Oral Epidemiol.* – 2018. – № 46 (1). – P. 30-37.
380. Su T. et al. Hereditary dentin defects with systemic diseases // Oral Diseases. – 2023. – № 29 (6). – P. 2376-2393.
381. Sukharev S. et al. Screening of the microelements composition of drinking well water of Transcarpathian region, Ukraine // Heliyon. – 2020. – № 6 (3). – P. 35-43.
382. Syafrudin M. et al. Pesticides in drinking water – a review // International journal of environmental research and public health. – 2021. – № 18 (2). – P. 468-472.
383. Taş A. et al. Role of SOD2 Ala16Val polymorphism in primary brain tumors // Biomedical reports. – 2019. – № 10 (3). – P. 189-194.
384. Teixeira A.B.V. et al. Prevention of Caries in Cancer Patients: A Systematic Review on the Effectiveness of Dental Materials // The European journal of prosthodontics and restorative dentistry. – 2023. – № 31 (3). – P. 224-233.

385. Teixeira T.P.S. et al. Influence of genetics on the occurrence of enamel hypomineralization affecting permanent and primary teeth: A scoping review // *International Journal of Paediatric Dentistry*. – 2024. – № 34 (4). – P. 331-347.
386. Teshome A., Muche A., Girma B. Prevalence of dental caries and associated factors in East Africa, 2000–2020: systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Public Health*. – 2021. – № 9. – P. 64-75.
387. Thang Le V.N. et al. Risk factors for early childhood caries: an umbrella review // *Pediatric dentistry*. – 2021. – № 43 (3). – P. 176-194.
388. Thangavelu A. et al. Chlorhexidine: An elixir for periodontics // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2020. – № 12 (1). –P. 57-59.
389. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2019. – № 76. – P. 1759-1777.
390. Tinanoff N. et al. Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective // *International journal of paediatric dentistry*. – 2019. – № 29 (3). – P. 238-248.
391. Titiz S. et al. Nickel release and the viability of *Streptococcus mutans* corresponding to low risk of dental caries in artificial saliva containing orthodontic appliances: In vitro study // *Turkish journal of orthodontics*. – 2022. – № 35 (3). – P. 157-168.
392. Tiwari T. et al. Reducing indigenous oral health inequalities: a review from five nations // *J Dent Res*. – 2018. – № 97 (8). – P. 869-877.
393. Toumba K.J. et al. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document // *European Archives of Paediatric Dentistry*. – 2019. – № 20. – P. 507-516.
394. Tovkai A. Iodine deficiency and prevalence of nodular goitre in Ukraine. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* [Internet]. 2022 Jun. 27 [cited 2025 May 12];18(4):226-30.

395. Tulek A. et al. Genetic aspects of dental erosive wear and dental caries. *International journal of dentistry* // 2021. – № 1. – P. 556-561.
396. Turska-Szybka A. et al. Clinical Effect of Two Fluoride Varnishes in Caries-Active Preschool Children: A Randomized Controlled Trial // *Caries Res.* – 2021. – № 55 (2). – P. 137-143.
397. Tynior W. et al. Expression of AMELX, AMBN, ENAM, TUFT1, FAM83H and MMP20 Genes in Buccal Epithelial Cells from Patients with Molar Incisor Hypomineralization (MIH)—A Pilot Study // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2025. – № 26 (2). – P. 766-780.
398. Uribe S.E., Innes N., Maldupa I. The global prevalence of early childhood caries: a systematic review with meta - analysis using the WHO diagnostic criteria // *International journal of paediatric dentistry.* – 2021. – № 31 (6). – P. 817-830.
399. Usmonova S., Boltaev S., Usmonov A. Iodine deficiency in dental patients and modern treatment approaches // *Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS).* – 2024. – № 1 (3). – P. 77-80.
400. Valen H., Scheie A.A. Biofilms and their properties // *Eur J Oral Sci.* – 2018. – № 126. – P. 13-18.
401. Veneri F., Vinceti S.R., Filippini T. Fluoride and caries prevention: a scoping review of public health policies // *Annali di Igiene, Medicina Preventiva e di Comunità.* – 2024. – № 36 (3). – P. 321-336.
402. Vieira A.R. Genes interacting with fluorides and their impact on caries susceptibility and erosive tooth wear // *The overlooked individual: susceptibility to dental caries, erosive tooth wear and amelogenesis.* – 2022. – № 30. – P. 97-102.
403. Vollú A.L. et al. Efficacy of 30% silver diamine fluoride compared to atraumatic restorative treatment on dentine caries arrestment in primary molars of preschool children: A 12-months parallel randomized controlled clinical trial // *Journal of dentistry.* – 2019. – № 88. – P. 103-105.

404. Vozniy O., Shumna T., Lepetchenko Y. The epidemiological aspects of caries spreading and the peculiarity of development of cariogenic situation in the children with bronchial asthma // Ukrainian Dental Almanac. – 2018. – № 2. – P. 41-44.
405. Vukovic A. et al. Caries status in 12 - year - old children, geographical location and socioeconomic conditions across European countries: A systematic review and meta - analysis // International journal of paediatric dentistry. – 2025. – № 35 (1). – P. 201-215.
406. Wang Q. et al. Long-term follow-up evaluation of an acatalasemia boy with severe periodontitis // Clin Chim Acta. – 2014. – № 433. – P. 93-95.
407. Wang S-K. et al. AMELX Mutations and Genotype–Phenotype Correlation in X-Linked Amelogenesis Imperfecta // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – № 25 (11). – P. 6132-6140.
408. Watt R.G. et al. Ending the neglect of global oral health: time for radical action // The Lancet. – 2019. – № 394 (10). – P. 261-272.
409. Werle S.B. et al. Hypoxia upregulates the expression of the pluripotency markers in the stem cells from human deciduous teeth // Clinical Oral Investigations. – 2019. – № 23. – P. 199-207.
410. Whelton H.P. et al. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use // Journal of dental research. – 2019. – № 98 (8). – P. 837-846.
411. Wilde P. et al. Cost-effectiveness of a US national sugar-sweetened beverage tax with a multistakeholder approach: who pays and who benefits // Am J Public Health. – 2019. – № 109. – P. 276-284.
412. Wright J.T. Enamel phenotypes: genetic and environmental determinants // Genes. – 2023. – № 14 (3). – P. 545-560.
413. Wulandari E. et al. The Effectiveness Usage of Fluoride Varnish as a Non-Invasive Method to Prevent Caries: Scoping Review // Journal of International Dental & Medical Research. – 2022. – № 15 (3). – P. 95-103.

414. Yakhyaev M.A. et al. Endemic goiter – the consequence of the deficiency of iodine and selenium in the environment // *Ecological Medicine*. – 2019. – № 2 (1). – P. 62-67.
415. Yan G. et al. Genetic mechanisms of arsenic detoxification and metabolism in bacteria // *Current genetics*. – 2019. – № 65. – P. 329-338.
416. Yang H. et al. A Chelex-100-based rapid DNA extraction method and its application in the detection of shrimp pathogens // *Electronic Journal of Biotechnology*. – 2024. – № 70. – P. 29-37.
417. Yirsaw A.N. et al. Prevalence of dental caries and associated factors among primary school children in Ethiopia: systematic review and meta-analysis // *BMC oral health*. – 2024. – № 24 (1). – P. 774-791.
418. Yoda T. et al. Involvement of the CYP1A1 inhibition-mediated activation of aryl hydrocarbon receptor in drug-induced hepatotoxicity // *The Journal of Toxicological Sciences*. – 2022. – № 47 (9). – P. 359-373.
419. Youssefi M.A., Afroughi S. Prevalence and associated factors of dental caries in primary schoolchildren: an Iranian setting // *International journal of dentistry*. – 2020. – № 1. – P. 873-886.
420. Yu O.Y. et al. Caries-arresting effects of silver diamine fluoride and sodium fluoride on dentine caries lesions // *J Dent*. – 2018. – № 78. – P. 65-71
421. Yu O.Y. et al. Effect of silver nitrate and sodium fluoride with tri-calcium phosphate on *Streptococcus mutans* and demineralised dentine // *Int J Mol Sci*. – 2018. – № 19 (5). – P. 1288.
422. Yu X., Devine D.A., Vernon J.J. Manipulating the diseased oral microbiome: the power of probiotics and prebiotics // *Journal of Oral Microbiology*. – 2024. – № 16 (1). – P. 230-2377416.
423. Zaror C. et al. Assessing oral health-related quality of life in children and adolescents: a systematic review and standardized comparison of available instruments // *Clin Oral Investig*. – 2018. – № 23 (1). – P. 65-79.

424. Zaror C. et al. Impact of early childhood caries on oral health - related quality of life: A systematic review and meta - analysis // International journal of dental hygiene. – 2022. – № 20 (1). – P. 120-135.
425. Zenewicz L.A. Oxygen levels and immunological studies // Frontiers in immunology. – 2017. – № 8. – P. 324-242.
426. Zhang J. et al. The effect of antiseptic oral sprays on dental plaque and gingival inflammation: a systematic review and meta - analysis // International Journal of Dental Hygiene. – 2019. – № 17 (1). – P. 16-26.
427. Zhuang A. et al. SOD2 in skeletal muscle: New insights from an inducible deletion model // Redox Biology. – 2021. – № 47. – P. 102-115.
428. Zou J. et al. Expert consensus on early childhood caries management // International journal of oral science. – 2022. – № 14 (1). – P. 35-47.
429. Zou T. et al. Genome-wide analysis of dental caries variability reveals genotype-by-environment interactions // Genes. – 2023. – № 14 (3). – P. 736-741.
430. Zugravu C-A. et al. Antioxidants in Hops: Bioavailability, Health Effects and Perspectives for New Products // Antioxidants. – 2022. – № 11 (2). – P. 241-250.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мірчук Б.М., Іванов В.С., Спічка І.А., Завойко О.Б. Частота зубо-щелепових аномалій та стан тканин пародонту у дітей Волинської області. Вісник стоматології. 2007;1:54-56. URL: <https://drive.google.com/file/d/1HlImBxakfZ-aH2l0Z4zNFeUJQs19HAar> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку міста Одеса (частина 1). Вісник стоматології. 2013;1:120-125. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2013_1_35.
3. Іванов В.С. Стоматологічна захворюваність у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку міста Одеса (частина 2). Вісник стоматології. 2013;3:96-99. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2013_3_25.
4. Деньга О.В., Рейзвих О.Э., Іванов В.С. Стоматологическая заболеваемость у детей Украины за период с 1985-2011 годы. Інновації в стоматології. 2014;1:58-62. URL: <http://www.innovacii.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/43> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Деньга О.В., Ковальчук В.В., Іванов В.С. Стоматологическая заболеваемость детей дошкольного возраста г. Тернополь. Вісник стоматології. 2014;2:61-64. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2014_2_18 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
6. Іванов В.С. Сравнительная характеристика состояния твердых тканей зубов у детей дошкольного и младшего школьного возраста города Одессы за 20 летний период (1994-2014 гг.). Modern Sciens – Moderni Věda. 2015;3:134-144. URL:

https://www.nemoros.cz/files/ugd/b7f2f7_b99e29835dff443e90e52e9dbda2103c.pdf#page=134.

7. Иванов В.С. Структура поражаемости кариесом зубов у детей дошкольного и младшего школьного возраста различных районов города Одессы (2014 год, часть 2). Вісник стоматології. 2015;2:111-118. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2015_2_28.

8. Иванов В.С., Цевух Л.Б. Структура индексной оценки уровня гигиены полости рта и состояния тканей пародонта у детей дошкольного и младшего школьного возраста различных районов города Одессы (2015 год, часть 3). Вісник стоматології. 2015;4:58-65. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2015_4_17 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

9. Иванов В.С., Анисимова Л.В. Анализ заболеваемости и факторов возникновения раннего детского кариеса у детей г. Черноморск. Вісник стоматології. 2016;3:56-60. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2016_3_16 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

10. Ivanov V.S. Study of the antimutagenic effects of plant polyphenols under the action of genotoxics. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(7):799-804. URL: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/7583>.

11. Иванов В.С., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Ткаченко Е.К. Изучение влияния внутриутробно гипоксии и кариесогенного рациона на состояние зубочелюстной системы и тканей ротовой полости крыс. Вісник стоматології. 2020;1:2-7. URL: <http://www.visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/4> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Иванов В.С., Шнайдер С.А., Деньга О.В., Ткаченко Е.К. Коррекция комплексами антиоксидантов состояния зубочелюстной системы и тканей ротовой полости крыс в условиях действия гипоксии и кариесогенного

раціона. Вісник стоматології. 2020;2:16-22. URL: <http://www.visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/25>. *Участь*

здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

13. Иванов В.С., Шнайдер С.А., Ткаченко Е.К. Влияние янтарной кислоты на состояние зубочелюстной системы и тканевой полости рта при действии внутриротовой гипоксии и кариезогенного рациона. Вісник морської медицини. 2020;3(88):71-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118664> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Иванов В.С. Изучение влияния разных видов внутриутробной гипоксии и кариезогенного рациона на стоматологический статус и состояние тканей ротовой полости крыс. Colloquium-journal. 2021;13(100):10-15. URL: <https://colloquium-journal.org/wp-content/uploads/2022/05/Colloquium-journal-2021-100-1.pdf>.

15. Иванов В.С., Ткаченко Е.К., Деньга О.В., Шнайдер С.А., Пиндус Т.О. Корекція препаратом рослинних поліфенолів метаболічних змін тканин ротової порожнини щурів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії та карієзогенного раціону. Світ медицини та біології. 2021;3(77):214-219. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-214-219> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Ivanov V.S., Dienha O.V., Shnaider S.A., Pyndus T.O., Pyndus V.B., Shchepanskyu F. Y. Correction of metabolic changes of tissues of rats oral cavity by complex of preparations under conditions of intrauterine hypoxia and cariogenic diet. World of Medicine and Biology. 2021;4(78): 213-218. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-4-78-213-218> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Ivanov V.S., Tkachenko Ye.K., Shnaider S.A., Shvartsnau O.H., Dorosh I.V., Jenčova J., Petrašova A. Influence of complex of preparations on the state of the oral cavity tissues in rats under the conditions of experimental hypothyroidism. *World of Medicine and Biology*. 2022;3(81): 218-222. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-218-222> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Іванов В.С., Макаренко О.А., Дєньга О.В. Корекція метаболічних змін у тканинах ротової порожнини щурів за допомогою комплексу препаратів в умовах патологічних факторів. *Медичні перспективи*. 2022;4:38-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271123> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

19. Іванов В.С., Вербицька Т.Г. Роль поліморфізму генів детоксикації, амело- та дентиногенезу у розвитку множинного карієсу при гіпоксії, дефіциті йоду та фтору. *Вісник стоматології*. 2022;4:9-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2078-8916-2022-46-4.2>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

20. Іванов В.С., Вербицька Т.Г. Поліморфізм генів супероксиддисмутази 2 та каталази у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії. *Інновації в стоматології*. 2022;2:44-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2523-420X/2022.2.7>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*

21. Іванов В. С., Дєньга А. Е., Шнайдер С. А., Топов І. Г., Почтар В. М., Єфремова О. В. Експериментальні дослідження біохімічних показників пульпи різців щурів під дією розробленого зубного еліксиру. *Вісник стоматології*. 2023;122(1):51-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.9> *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних*

досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

22. Иванов В.С., Деньга О.В., Шнайдер С.А. Анісімов М.В., Малех Н.В. Электрофоретична рухливість ядер і плазмолем клітин букального епітелію у дітей молодшого дошкільного віку. Вісник стоматології. 2024;126(1):199-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.33> *Участь здобувача полягає у проведенні біофізичних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Иванов В.С., Деньга О.В., Вальда В.В. Клінічна оцінка ефективності лікувально-профілактичних заходів на стан твердих тканин зубів дітей дошкільного віку на тлі дефіциту фтору. Colloquium-journal. 2024;31(224):61-64. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15108158> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, написанні статті.*

24. Иванов В.С. Современные подходы к профилактике кариеса зубов у детей. Специальный выпуск, материалов 6-ого съезда стоматологов республики Узбекистан. м. Ташкент, Узбекистан, 15-16 квітня 2010 р.; тези допов. м. Ташкент, Узбекистан, 2010; Стоматология, 1 (41-42), 190-192. URL: <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/4018>.

25. Иванов В.С., Деньга О.В. Уровень гигиены полости рта у дошкольников Приморского района города Одессы. Особенности первинної, вторинної і третинної профілактики у пацієнтів з різним соматичним статусом: Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, м. Одеса, Україна, 8–9 листопада 2013 р.: тези допов. м. Одеса, Україна, Вісник стоматології 2013, №4; 128. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2013_4_44 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

26. Иванов В.С., Деньга О.В. Программа первичной профилактики кариеса зубов и болезней пародонта среди населения Украины. Достижения науки і практики в стоматології: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченій пам'яті професора К.М. Косенка, м. Одеса, Україна, 23–25 жовтня 2014 р.: тези допов. м. Одеса, Україна, Інновації в стоматології, 2014.

№3; 156–157. URL: www.innovacii.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/114

Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.

27. Иванов В.С. Изучение влияния внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона на состояние зубо-челюстной системы крыс. Весняні наукові читання – 2020: XLI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція, м. Вінниця, Україна, Березень 10 2020 р.: тези допов. м. Вінниця, Україна, 2020; 18-22. URL: https://el-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/03/7частина_березен_.pdf.

28. Иванов В.С. Изучение влияния разных видов внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона на стоматологический статус и состояние тканей ротовой полости крыс. Prospects and achievements in applied basic sciences: IV International Science conference, Budapest, Hungary, February 9-12 2021: тези допов. Budapest, Hungary, 2021; 303-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.46299/ISG.2021.I.IV>.

29. Иванова В.В., Иванов В.С., Цевух Л.Б. Влияние минерального комплекса «Макромол» на состояние зубочелюстной системы крыс в условиях воспроизведения гипоксии и кариесогенного рациона. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 110-річчю з дня народження І.В. Савицького, м. Одеса, Україна, 22–23 квітня 2021 р.: тези доп. м. Одеса, Україна, ОНМедУ, 2021 135. URL:

<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/9353/Ivanov.pdf>

Участь здобувача полягає у постановці мети та формуванні ідеї, проведенні експериментальних досліджень.

30. Иванов В.С., Иванова В.В. Коррекция янтарной кислотой метаболических изменений состояния тканей ротовой полости крыс в условиях действия внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона. The latest problems of modern science and practice: IV Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference, Boston, USA, January 11-14

2022: тези допов. Boston, USA, 2022; 285-292. DOI: <http://dx.doi.org/10.46299/ISG.2022.I.I> *Участь здобувача полягає у постановці мети та формуванні ідей, проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

31. Іванов В.С., Іванова В.В. Вивчення впливу експериментального гіпотиреозу на стан зубо-щелепної системи і тканин ротової порожнини щурів. An overview of modern scientific research in various fields of science: I International Science Conference, Amsterdam, Netherlands, October 17-19, 2022: тези допов. Amsterdam, Netherlands, 2022; 93-97. DOI: https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2022/10/AN_OVERVIEW_OF_MODERN_SCIENTIFIC_RESEARCH_IN_VARIOUS_FIELDS_OF_SCIENCE.pdf *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

Апробація матеріалів дисертації:

1. 6-й з'їзд стоматологів республіки Узбекистан, м. Ташкент, Узбекистан, 15-16 квітня 2010 р. – тези.

2. Особливості первинної, вторинної і третинної профілактики у пацієнтів з різним соматичним статусом : науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, м. Одеса, Україна, 8-9 листопада 2013 р. – тези.

3. Досягнення науки і практики в стоматології : науково-практична конференція, присвячена пам'яті професора К.М. Косенка, м. Одеса, Україна, 23-25 жовтня 2014 р. – тези.

4. Весняні наукові читання – 2020: XLI міжнародна науково-практична інтернет-конференція, м. Вінниця, Україна, 10 березня 2020 р. – тези.

5. Prospects and achievements in applied basic sciences: IV International Science conference, Budapest, Hungary, February 9-12 2021 – тези.

6. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : науково-практична конференція з

міжнародною участю, присвячена 110-річчю з дня народження І.В. Савицького, м. Одеса, Україна, 22-23 квітня 2021 р. – тези.

7. The latest problems of modern science and practice: IV Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference, Boston, USA, January 11-14 2022 – тези.

8. An overview of modern scientific research in various fields of science : I International Science Conference, Amsterdam, Netherlands, October 17-19, 2022 – тези.