

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ІВАНОВ ВІТАЛІЙ СТЕПАНОВИЧ

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

**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

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Полтава – 2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», м. Одеса.

Робота виконана самостійно.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Шешукова Ольга Вікторівна**, завідувачка кафедри дитячої стоматології Полтавського державного медичного університету МОЗ України;

- доктор медичних наук, професор **Ковач Ілона Василівна**, завідувачка кафедри дитячої стоматології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України;

- доктор медичних наук, професор **Годованець Оксана Іванівна**, професор закладу вищої освіти кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці.

Захист відбудеться 19 червня 2025 р. о 10.00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при Полтавському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Полтавського державного медичного університету МОЗ України (м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Учений секретар

докторської ради Д 44.601.01

Олена ГУРЖІЙ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Актуальність роботи пов'язана з високою частотою розвитку стоматологічних захворювань, зокрема карієсу та захворювань пародонту, серед дитячого населення України (Деньга О.В. із співавт., 2008, 2016, 2022; Шешукова О.В. із співавт., 2017, 2020; Ковач І.В. із співавт., 2019; Каськова Л.Ф. із співавт., 2019; Годованець О.І., Котельбан А.В., 2020; Калиниченко І.О. із співавт., 2020; Зюзін В.О. із співавт., 2021, 2022).

Кількість дітей, які мають ураження твердих тканин зубів, з кожним роком зростає (De Paula Barros J.N. et al., 2020; Lam P.P. et al., 2022; Mathew M.G. et al., 2023; Nadeeshani H. et al., 2023; Al Muhandir S.A. et al., 2024). 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 (Amargianitakis M. et al., 2021).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, група дітей віком 5-6 років є однією з ключових для вивчення стоматологічної захворюваності (Uribe S.E. et al., 2021; Zaror C. et al., 2022). І для цієї вікової групи ВООЗ було визначено європейські цілі стоматологічного здоров'я до 2020 року – за проектом пропонують 20% поширеності карієсу тимчасових зубів, при середньому значенні кп₃ не більш як 2,0. Критерії ВООЗ 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 (Tinanoff N. et al., 2019 **Error! Reference source not found.**).

Стоматологічний стан дітей тісно пов'язаний зі станом навколишнього середовища та якістю питної води (Butera A. et al., 2021; Foláyan M.O. et al., 2024). Невідповідність питної води санітарно-епідеміологічним вимогам є причиною захворюваності організму людини, в тому числі і стоматологічної (Adeghe E.P., 2024; Khan S.Y. et al., 2024). В Україні відмічається велика кількість регіонів з низьким вмістом фтору в питній воді (Деньга О.В. із співавт., 2017; Мельник В.С. із співавт., 2024).

Тому специфіка західних регіонів нашої країни з несприятливими біогеохімічними умовами, де відмічається низький вміст фтору, магнію в питній воді та її низька жорсткість, вимагають розробки спеціалізованих методів профілактики основних стоматологічних захворювань (Ковач І.В. із співавт., 2018).

Несприятливі біогеохімічні регіони, із своїми унікальними умовами проживання, впливають на загальний стан здоров'я дітей, включаючи стоматологічний аспект (Ковач І.В., Зелінський А.Л., 2015; Chen R. et al., 2018; Burtcher J. et al., 2022). Зокрема, фактори гіпоксії, пов'язані з наявністю нітратів у питній воді, можуть впливати на розвиток та перебіг стоматологічних захворювань (Попович З.Б. із співавт., 2022). Крім того, якість питної води, особливості харчування та обмежений доступ до якісної медичної допомоги створюють додаткові ризики для здоров'я зубів та ротової порожнини (Лотоцька О.В. із співавт., 2019). Дослідження зосереджується на аналізі карієсогенних факторів у дітей, що проживають в несприятливих біогеохімічних умовах, та розробці патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування (Клітинська О.В. із співавт., 2021). Підкреслюється необхідність комплексного підходу до вирішення цих проблем, враховуючи особливості життя в несприятливих біогеохімічних умовах (Шешукова О.В. із співавт., 2016; Chen Z. et al., 2023; He S. et al., 2023). 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 схем та комплексів засобів для лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, 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 мікроелементами» (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, гіпотеріозі, 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 клініко-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 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; клініко-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 та клініко-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 гіпофтирозу 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, уреазы – 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-Писарева 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 імуномодельуючі 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 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 Багатопрофільного 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 д.мед.н., 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 (Ташкент, Узбекистан, 2010), науково-практичній

¹ Дисертант висловлює щирі подяки доктору медичних наук, професору Деньга Оксані Василівні за постійну консультативну допомогу при виконанні досліджень.

конференції за участю міжнародних спеціалістів «Особливості первинної, вторинної і третинної профілактики у пацієнтів з різним соматичним статусом» (Одеса, Україна, 2013), науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті професора К.М. Косенка «Досягнення науки і практики в стоматології» (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» (Будапешт, Угорщина, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 110-річчю з дня народження І.В. Савицького «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (Одеса, Україна, 2021), I International Scientific and Practical Conference «The latest problems of modern science and practice» (Бостон, США, 2022) та I International Science Conference «An overview of modern scientific research in various fields of science» (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, 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. *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 (Хоменко Л.О. із співавт., 2014). 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 Закарпатській області (м. Ужгород) в умовах дефіциту фтору та підвищених концентрацій нітратів у питній воді); 2-а група – 10 осіб (діти із низькою інтенсивністю каріозного процесу, 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 концентрацій нітратів у питній воді: 67 пацієнтів 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 концентрацій нітратів у питній воді (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).

Лікування дітей основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 1).

Таблиця 1

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

Використані препарати	Дозування	Частота застосування	Механізм дії
1	2	3	4
Перший місяць			
«Кальцій 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

Продовж. табл. 1

1	2	3	4
Зубний еліксир «Лізодент»	2 ч.л. х 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	2 табл.	2 рази на день (за 30 хвилин до їжі)	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 їжі)	Джерело йоду та селену, антиоксидант, підтримка функції щитоподібної залози
Гель «Поліфеноли кропиви»		1 раз на день	Протизапальна, ранозагоювальна дія

Примітка: застосування ЛПІК проводилося 2 рази на рік

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) (Деньга О.В., 1995, 1997; Деньга О.В., Деньга Е.М., 2009, 2010). Перед початком лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

Експериментальні методи дослідження. 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 (Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», 2012; Kiani A.K. et al., 2022).

Експериментальні дослідження склалися з двох частин.

Перша частина експерименту включала в себе дослідження, які були присвячені вивченню ефективності різних зубних еліксирів для попередження та лікування карієсу зубів й запального процесу в пародонті на експериментальних моделях у щурів: на моделі карієсу зубів (Шнайдер С.А., Левицький А.П., 2017): «Біодент-3», «Ольга», «Ексомент-1», «Екстравін-Дента» та «Біодент-3» (НВА Одеська біотехнологія, Україна), на моделі пародонтиту (перекисна модель) – оцінка ефективності лізоцимвмісних еліксирів «Лісобакт» (Босналек, Боснія і Герцеговина, № Р.10.01/03834), «Санодент», «Лізомент» та «Лізомент» (НВА Одеська біотехнологія, Україна).

Після закінчення експериментів у тварин збирали змішану слину під нембуталовим наркозом при пілокарпіновій стимуляції. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли зубощелепні блоки для оцінки кількості та глибини каріозних уражень (Терешина Т.П. із співавт., 2003), а також ступеня атрофії альвеолярного відростка за методом Ніколаєвої А.В. Крім цього виділяли пульпу різців і тканини пародонту. У ротовій рідині та гомогенатах тканин досліджували активність ферментів кислої (КФ) та лужної фосфатази (ЛФ), нейтральних протеаз.

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 (СОПР), 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.

Внутрішньоутробну гіпоксію у самок-матерів моделювали наступним чином: в ексікатор середнього розміру висаджували вагітного щура приблизно після тижня запліднення, 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). 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 окремих груп моделювали вплив усіх патогенних чинників: внутрішньоутробну гіпоксію, у 1-місячному віці переводили на карієсогенний раціон, вводили мерказоліл і давали питну воду зі зниженим вмістом фтору.

Для корекції виявлених порушень після моделювання патології використовували як окремо, так і у комплексі дієтичні добавки «Бурштинова кислота» (ТОВ ВТФ «Фармаком», Харків, Україна), «Гліцин» (ПП «Європлюс», Дніпро, Україна), «Йодо-селен» (ТОВ ВТФ «Фармаком», Харків, Україна), а також фтор для дітей «Natural fluoride» (SIA Bionorm, Латвія), препарати «Макромол» (ВП «Євро плюс», Дніпро, Україна), поліфеноли рослинного походження з листя Подорожника великого (*Plantago major*) із робочою назвою ПФП (ЗАТ «Ліктрави», Житомир, Україна).

На останньому етапі експериментальних досліджень на поєднаній моделі гемічної гіпоксії (Кононенко Н.М. із співавт., 2014) та карієсу зубів оцінювали ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів: «Макромол», «Фітолакс горобиний» (Danikafarm, Житомир, Україна) та місцево гель з поліфенолами кропиви (ПФК; ЗАТ «Ліктрави», Житомир, Україна).

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли нижні щелепи, пульпу, СОПР, печінку, сироватку крові для подальших біохімічних досліджень.

В гомогенатах кістки альвеолярного відростка визначали стан міжклітинного матриксу, активність ЛФ, вміст кальцію, фосфору, а також активність КФ 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 КФ та еластази. 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, сілових кислот, трийодтироніну і вільного тироксину. В печінці досліджували вміст пірувату і активність ЛДГ. Додатково у сироватці крові, гомогенатах кістки альвеолярного відростка, СОПР і печінки визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази, активність глутатіонпероксидази (ГПО) (Королюк М.А. із співавт., 1988, Левицький А.П. із співавт., 2006, 2010, 2017).

Клінічні методи дослідження. Для оцінки стану твердих тканин зубів використовували індекси КПз, КПп, КПВз, КПВп і їх структуру (карієс, пломба, видалення, ускладнений карієс). Визначали поширеність і інтенсивність каріозного процесу, розраховували карієспрофілактичну ефективність (редукцію карієсу) (Хоменко Л.О. із співавт., 2014).

Для оцінки стану тканин пародонта використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА %, пробу Шиллера-Писарева (Ш-П), індекс кровоточивості ясен (індекс Mulleman), рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексів гігієни порожнини рота Silness-Loe і Stallard.

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

Біохімічні методи дослідження. При оцінці біохімічних показників ротової рідини дітей, які брали участь в дослідженні, на різних етапах спостереження оцінювали рівень неспецифічного імунітету – за активністю лізоциму (Левицький А.П., 2005), стан прооксидантно-антиоксидантної системи – за активністю каталази і вмісту МДА (Cherian D.A., 2018), рівень запалення – за активністю еластази (Левицький А.П., Стефанов О.В., 2002), мікробне обсіменіння порожнини рота – за активністю уреази (Левицький А.П., 2017), стан мінералізуючої функції ротової рідини – за вмістом кальцію і фосфору (Левицький А.П. із співавт., 2005).

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 (Yang H. et al., 2024). 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, Bio-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 c.49C>T гена DSPP використовували метод ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи ендонуклеази рестрикції Msp1 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: Msp1. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

Біофізичні та оптичні методи дослідження. Оцінку рівня функціональних реакцій в порожнині рота по коливаннях величини рН ротової рідини в окремих її пробах проводили за методом Деньга О.В. (Деньга О.В. із співавт., 1995).

Для оцінки *in vivo* змін в структурі емалі та дентину зубів, пов'язаних з процесами їх мінералізації, ремінералізації і демінералізації, використовували оптичний спектроколориметричний експрес-метод (Деньга О.В., Деньга Е.М., 2006).

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

Спектроколориметричну оцінку ступеня запалення ясен та спектроколориметричну оцінку функціонального стану мікрокапілярів ясен проводили за методиками Деньги О.В. (2006, 2009).

Для експрес-оцінки рівня адаптаційних реакцій в організмі та стану неспецифічної резистентності в процесі комплексного лікування у дітей проводилась оцінка зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ),

відсотка рухомих в електричному полі ядер та плазмолем клітин та співвідношення амплітуд їх руху (Деньга О.В., 1997).

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 (Becker L.T., Gould E.M., 2019).

Результати дослідження та їх обговорення 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 $k_{пз}$ та $k_{пд}$, значення яких перевищували показники в інших регіонах країни. Так, в м. Калуш $k_{п}$ 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 A -

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 неповноцінного генотипу 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 каріозного 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 кількості (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) каріозних уражень. 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 запропонованого 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) каріозних уражень. 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 – $16,5 \pm 0,9$ бали. 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 карієсі 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 моделювання карієсу зубів 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 кислій 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 КФ.

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 уражень 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 перекичний 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 групі, де моделювався МПП, склав 24,6 %, що на 21,2 % більше, ніж у інтактній групі (20,3 %). У групі, де моделювався МПП 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 МПП та використовували препарат «Лісобакт» склав 23,1%, що на 6,1 % нижче, ніж у групі, де моделювався пародонтит.

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

«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 МПП.

Найбільш позитивні результати були отримані в групі щурів, де застосовували «Лізоомукоїд». Кількість каріозних порожнин в цій групі знизилася до 2,01, на 42,7 % менше від показників групи з 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 групи з МПП.

Дослідження карієспрофілактичної ефективності зубного еліксиру «Екстравін-Дента» показали, що на тлі моделювання карієсу зубів застосування зазначеного зубного еліксиру у вигляді зрошень ротової порожнини призвело до зниження середньої кількості каріозних уражень 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.

Проведені дослідження зубощелепної системи щурів на першому етапі експерименту встановили інтенсифікацію розвитку карієсу зубів і резорбції альвеолярного відростку кісткової тканини щелеп під впливом високоцукрового 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 експерименту показали, що моделювання у щурів внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності викликало збільшення атрофії альвеолярного відростку, розвиток каріозного процесу завдяки порушенню мінералізуючої функції пульпи зубів, погіршення стану міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонту та СОПР (зменшення вмісту глікозаміногліканів та оксипроліну), активацію запальних процесів у організмі тварин (збільшення вмісту сіалових кислот у сироватці крові) та у СОПР (підвищення вмісту пірувату, активності КФ та еластази), активацію перекисного окислення ліпідів на тлі зниження активності антиоксидантної системи у печінці, СОПР, 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 зубощелепній системі тварин, виявляючи карієспрофілактичну та пародонтопротекторну дію, нормалізуючи мінералізуючу функцію пульпи, мінеральний обмін у кістковій тканині щелеп, стан колагену і вміст глікозаміногліканів у СОПР 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 клініко-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 схема лікувально-профілактичних засобів для підвищення ефективності профілактики карієсу зубів та захворювань пародонта у зазначеної групи дітей.

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 та вказувало на зменшення запальних змін у пародонті. Також відзначалося значне покращення гігієни порожнини рота, що було підтверджено зниженням індексів Silness-loe та Stallard. Ці зміни свідчать про значне 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 МДА в ротовій рідині дітей з введенням лікувально-профілактичного комплексу через 6 місяців з початку дослідження достовірно перевищував норму на 45,2 %. На наступних етапах спостереження через 12 та 24 місяці у дітей основної групи вміст МДА 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 в 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 вмісту МДА (у 3 рази), виснаження антиоксидантної системи (зниження активності каталази у 2 рази), значне збільшення ступеня мікробного обсіменіння у ротовій порожнині (збільшення активності уреаз у 2,9-3,4 рази), зниження рівня неспецифічної резистентності (зниження активності лізоциму у 2,0-2,3 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 із карієсом зубів та хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня на тлі дефіциту фтору 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), зменшення вмісту МДА (нормалізація процесів пероксидації ліпідів), активація антиоксидантного захисту (збільшення активності каталази), зниження мікробної контамінації (зменшення активності уреаз), 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 жуваального 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 зменшувався 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 зменшилася 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 карієсогенності (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 значенням низької карієсогенності (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 карієсогенності та були у 2,9 разів менше вихідного рівня. 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.

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 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).

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, уреаз – 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 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. Іванов 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. Іванов 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, часть3). 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. Іванов 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 genotoxicants. 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 внутриутробной гипоксии и кариеогенного 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 кариеогенного рациона. 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 тканей полости рта при действии внутриротовой гипоксии и кариеогенного 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 кариеогенного 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 Є.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 карієсогенного 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., Деньга 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., Деньга 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. Іванов В.С., Деньга О.В., Шнайдер С.А. Анісімов М.В., Малех Н.В. Електрофоретична 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 первинной, вторинной і третинной профилактики у пациентов с разным соматическим статусом: Научно-практична конференция 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. Досягнення 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 ідей, 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. Иванов В.С., Иванова 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](https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2022/10/AN%20OVERVIEW%20OF%20MODERN%20SCIENTIFIC%20RESEARCH%20IN%20VARIOUS%20FIELDS%20OF%20SCIENCE.pdf) *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних.*

ANNOTATION

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 – dentistry. – 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 Δ pH 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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС	— антиоксидантна система
ВООЗ	— всесвітня організація охорони здоров'я
ДММ	— дисбаланс макро- та мікроелементів
ЖН	— жувальне навантаження
КБЕ	— клітини букального епітелію
КПЕ	— карієспрофілактична ефективність
КР	— карієсогенний раціон
КФ	— кисла фосфатаза
ЛДГ	— лактатдегідрогеназа
ЛПК	— лікувально-профілактичний комплекс
ЛФ	— лужна фосфатаза
МДА	— малоновий діальдегід
МП	— модель патології
МПП	— модель перекисного пародонтиту
ПОЛ	— перекисне окислення ліпідів
СОПР	— слизова оболонка порожнини рота
Ш-П проба	— Шиллера-Писарева проба
РМА %	— папілярно-маргінально-альвеолярний індекс