

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

ВАЛЬДА ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК [616.31-08-039.71]+[616.248-053.2]

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

14.01.22-стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

Науковий керівник: Шнайдер С. А., доктор медичних наук, професор

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Вальда О.В. Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2021.

Питання поєднаних уражень порожнини рота та органів дихання займають важливе місце в дитячій стоматології. Алергічні захворювання сприяють розвитку стоматологічної патології, створюють несприятливі умови для твердих тканин зубів і тканин пародонта. Одним із видів такої соматички є бронхіальна астма (БА), що являється багатофакторною патологією з генетичним компонентом. Стероїдна терапія лікування бронхіальної астми створює додаткові негативні ризики для твердих тканин зубів і тканин пародонту. Тому розробка профілактичних заходів при стоматологічному лікуванні дітей з БА є актуальним завданням сучасної стоматології.

В поглиблених клінічних дослідженнях брали участь діти віком 6-10 років з бронхіальною астмою (діагноз встановлював педіатр), направлених на стоматологічне лікування (основна група – 25 осіб, група порівняння – 22 особи). Дітям групи порівняння проводилася санація порожнини рота і професійна гігієна. Діти основної групи додатково отримували впродовж 1 місяця за інструкцією 2 рази на рік лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), що включав місцево аплікації гелю «Квертулідон» (на ніч), який містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін, імуностимулятор імудон і цитрат кальцію, і per os препарат «Леквін» (1 табл. 2 рази на день після прийому їжі), що містить додатково лецитин (розробка ДУ «ІСЦЛХ НАМН України»).

В експериментальних дослідженнях на щурах (32 білих щура лінії Вістар), на моделі преднізолону було проведено порівняльне визначення пародонтопротекторної дії комплексних мукозoadгезивних гелів «Квертулін»

(кверцитин, інулін, цитрат кальцію) и «Квертулідон» (квертулін, імудон), які наносили у вигляді аплікацій щурам впродовж 14 днів щодня на фоні «Преднізолону». При цьому вивчалися біохімічні показники крові, гомогенатів ясен та кісткових тканин щурів. Також був апробований комплекс препаратів «Квертулідон» місцево (оральні аплікації) і «Леквін» per os (50 мг / кг щури) на фоні модельованого імунодефіциту. Дослідження проводилися на білих щурах (27 особин) лінії Вістар. При цьому також вивчались біохімічні показники крові, гомогенатів ясен та кісткових тканин щурів.

В клініці на різних етапах спостереження протягом 2 років при використанні комплексу препаратів «Квертулідон» місцево (оральні аплікації) і «Леквін» per os оцінювались у дітей з БА стан твердих тканин зубів, стан тканин пародонту, гігієнічний стан ротової порожнини, біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота, а також денситометричні показники якості кісток, електрометричні показники твердих тканин зубів та резистентність емалі зубів на кислотне подразнення.

Крім того, у дітей з БА для оцінки індивідуальної чутливості до дії факторів зовнішнього середовища були проведені молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального епітелію. Порівняльне визначення пародонтопротекторної дії комплексних мукозoadгезивних гелів «Квертулін» і «Квертулідон» у щурів, які отримували преднізолон, показало, що лімфоцитарний індекс під дією «Квертулідона» збільшився в 5,6 разів відносно групи, що отримувала тільки «Преднізолон», в той час, як під дією «Квертуліна» цей показник збільшувався лише в 2 рази. Інші показники лейкоцитарної формули крові щурів (лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли), що отримували «Преднізолон», також були кращими в групі, що отримувала «Квертулідон», в порівнянні з групою, якій давали «Квертулін».

Проведені дослідження біохімічних показників ясен показали, що у щурів під впливом «Преднізолону» спостерігалось збільшення вмісту МДА, активності еластази, зростання активності уреазы, ступеня дисбіозу, зниження вмісту

гіалуронової кислоти, активності лізоциму, антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ). Профілактичні аплікації гелю «Квертулідон» сприяли більш вираженому поліпшенню окремих біохімічних показників в яснах щурів у порівнянні з гелем «Квертулін».

Біохімічні показники кісткової тканини щурів, що відображають стан мінерального і органічного компонента (вміст білка, кальцію, активність лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатаз, еластази, загальна протеолітична активність, мінералізуючий індекс, атрофія альвеолярного відростка), також свідчать про істотний негативний вплив на них «Преднізолону». Під впливом фітогелей «Квертулін» і, особливо «Квертулідон», спостерігалася помітна нормалізація показників кісткової тканини пародонту щурів, зниження атрофії альвеолярної кістки їх нижньої щелепи.

Крім того, в експерименті у щурів з преднізолоновим імунодефіцитом було проведено дослідження лікувально-профілактичної ефективності поєданого застосування препаратів «Квертулідон» (аплікації місцево) і «Леквін» per os, що містить додатково лецитин. Під впливом профілактики в лейкоцитарній формулі крові щурів істотно збільшилася частка лімфоцитів на 57,6%, а кількість моноцитів збільшилася до рівня інтактних щурів. В результаті запобігання зміщенню в лейкоцитарній формулі щурів з преднізолоновим імунодефіцитом лімфоцитарний індекс збільшився в 2,6 рази. У сироватці крові тварин під дією використаного ЛПК, збільшилася активність лізоциму, активність каталази, зменшилася активність уреазы еластази, вміст МДА. При цьому збільшився індекс АПІ, знизилася активність аланінамінотрансферази (АЛТ) до рівня здорових тварин, що вказує також на гепатопротекторну ефективність досліджуваного лікувально-профілактичного комплексу.

Дослідження біохімічних показників в яснах щурів також показали, що «Преднізолон» істотно пригнічував антимікробний захист порожнини рота: активність лізоциму в яснах щурів зменшилася в 2,4 рази, внаслідок чого достовірно збільшилась активність уреазы, знизився вміст гіалуронової кислоти і, отже, підвищилася проникність тканин пародонта для мікробів і їх токсинів.

Розрахований за співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму ступінь дисбіозу збільшився при цьому в яснах щурів в 4,5 рази. Застосування розробленого ЛПК сприяло достовірному підвищенню в яснах щурів активності лізоциму, вмісту гіалуронової кислоти, активності каталази та індексу АПІ, а також до одночасного зниження активності уреазі, еластази, ступеня дисбіозу і змісту малонового діальдегіду.

У кісткових тканинах щурів під дією «Преднізолону» знижувався рівень білка і активність ЛФ, при одночасному значному збільшенні активності деструктивних ферментів – активності КФ, еластази і загальна протеолітична активність (ЗПА). Індекс мінералізації в кістковій тканині пародонту тварин, які отримували «Преднізолон», зменшився більш ніж в 2 рази, що свідчить про переважання деструкції над синтетичними процесами. Комплексна профілактика, яку проводили у тварин, мала певний протекторний вплив на кісткову тканину пародонту. Рівень кальцію достовірно підвищився, в результаті чого збільшився ступінь мінералізації кісткової тканини щурів, зменшилася атрофія альвеолярного відростка, збільшився мінералізуючий індекс. Крім того, лікувально-профілактичний комплекс гальмував активність деструктивних ферментів кісткової тканини (КФ, еластаза, ЗПА). Мінералізуючий індекс (ЛФ / КФ) в кістковій тканині щелеп щурів 3-ї групи збільшився в 2,4 рази і не відрізнявся від рівня у здорових тварин.

Нами була проведена оцінка функціональної значущості делеційного поліморфізму гена детоксикації GSTM1 N / del (+) / (0), гена матричної металопротеїнази MMP9 8202A> G (rs11697325) і гена рецептора вітаміну D VDR T352C (rs10735810) у дітей з бронхіальною астмою та впливу на захворювання порожнини рота. Дослідження показали, що розвиток БА у дітей з нульовим генотипом гена GSTM1 в 5,6 рази вище, ніж у дітей з повноцінно функціональним алелем. Аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (RFLP) для Taq I в дев'ятому екзоні гена VDR аналізували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим рестрикційним розщепленням Taq I і гель-електрофорезом. Алельні варіанти поліморфізму гена

VDR у дітей з БА в нашому дослідженні представлені в 25% ТТ (норма), в 17% СС (мутантні) і 58% складають гетерозиготи (ТС). Розподіл генотипів в контрольній групі 20,0%, 30,0% і 50% для ТТ, СС і СТ відповідно. Частоти алелей становили 54,0% і 46,0% для Т і С алелей в групі з БА; 46,0% і 55,0% в контрольній групі, що демонструє незначний зв'язок між поширеністю більш частого алеля (Т) і БА. Оскільки рецептор вітаміну D (VDR) координує метаболізм кістки і імунологічні реакції, а резорбція альвеолярного відростка є основною особливістю захворювань пародонту, то генетичний поліморфізм VDR грають роль і в схильності до періодонтиту. Результати показали, що діти з бронхіальною астмою мають зміни в поліморфізмі гена VDR, що призводять і до зміни стоматологічного статусу.

Алельний поліморфізм генів необхідно враховувати в процесі формування груп дітей для проведення адекватної терапії при БА і запальних захворюваннях пародонту. Ген VEGF пов'язаний з фенотипом БА і відіграє домінуючу роль, як в підтриманні здоров'я пародонта, так і при хронічних запальних захворюваннях пародонту. Поліморфізм гена IL-4 впливає на цитокіни, що регулюють імунні відповіді, які безпосередньо пов'язані з розвитком карієсу і періодонтиту. Нами було проведено оцінку функціональної значущості поліморфізму -634G / C гена васкулоендотеліального фактору росту VEGFA (rs 2010963), поліморфізму С-589Т гена IL-4 (rs2243250) у дітей з БА та впливу на захворювання порожнини рота. Було встановлено, що серед обстежених пацієнтів по поліморфізму С634G гена VEGF переважають гомозиготи по алелі G. Частота даного генотипу серед дітей з БА склала 58%, тоді як в контрольній групі – 40%. При цьому 33% дітей з БА мали гетерозиготи по поліморфізму С634G гена VEGFA. Частота алеля G в промоторній області -634 гена VEGF в нашому дослідженні становила 75%.

Оцінка частоти народження алелів і генотипів по поліморфізму С-589Т гена IL-4 серед дітей з БА і здорових дітей показала, що частка гомозиготного генотипу С / С становить 58% випадків, що вище, ніж у контрольній групі. Гетерозиготний С / Т і гомозиготний Т / Т генотипи зустрічалися рідше у дітей з БА – 33% і 8% відповідно. У здорових дітей дані величини складають 40% і 10%

відповідно. Отримані результати необхідно враховувати при проведенні адекватної терапії для дітей з БА та запальними захворюваннями пародонту.

Приріст карієсу за індексом КПВП в групі порівняння за 2 роки більш ніж в 2 рази перевищував цей показник в основній групі, що отримувала ЛПК. Карієспрофілактична ефективність при цьому за 2 роки спостереження склала 56,5 %. У дітей основної групи, що одержувала ЛПК, індекс РМА% через 6 місяців зменшився в 1,68 рази, а через 1 рік – в 2,1 рази. У той же час в групі порівняння, що отримувала тільки базову терапію, даний індекс зменшувався в 1,3 і в 1,1 разів відповідно в порівнянні з вихідним станом. Індекс кровоточивості в основній групі за 1 рік спостережень зменшився в 3,1 рази, в той час, як в групі порівняння він достовірно не змінився. Показник проби Шиллера-Писарева (Ш-П) через 1 рік спостережень в основній групі дітей зменшився в 1,13 рази в порівнянні з вихідним станом, в той час, як в групі порівняння він навпаки дещо збільшився. У дітей основної групи вже через 6 місяців спостережень індекс Silness-Loe зменшився на 29%, а через 1 рік – на 34% в порівнянні з вихідним станом. Індекс Stallard в основній групі через 6 місяців зменшився на 32,3%, а через 1 рік – на 39,2%. У групі порівняння через 6 місяців індекс Silness-Loe зменшився на 12%, а через 1 рік спостереження практично не відрізнявся від початкового стану. Індекс Stallard в групі порівняння через 6 місяців зменшився на 24%, а через 1 рік зрівнявся з показниками вихідного стану.

Початкове біохімічне дослідження виявило в ротовій рідині дітей з БА в порівнянні з нормою значне зниження активності лізоциму (неспецифічний антимікробний захист), уреазі (ступінь обсіменіння порожнини рота), збільшення рівня МДА, активності еластази, Призначення кожні півроку лікувально-профілактичного комплексу дітям з БА основної групи сприяло стійкій нормалізації в ротовій рідині вказаних біохімічних показників.

БА може мати істотний вплив і на більшість біофізичних процесів в організмі, які негативно впливають, в тому числі, і на стоматологічний статус дітей. Нами була проведена в процесі комплексного стоматологічного лікування спектроколориметрична оцінка запалення слизової пародонту у дітей з БА з

використанням розчину проби Ш-П, яка свідчила про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявність глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Під дією лікувально-профілактичних заходів профарбовування ясен розчином Ш-П у дітей основної групи через півроку зменшилося в області довжин хвиль 460 нм на 1,29 рази, а через 1 рік – в 1,41 рази, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника. Зменшення у дітей основної групи профарбовування ясен в області довжин хвиль 660 нм через 6 місяців і через 1 рік свідчило про зменшення при цьому концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. Проведене нами у дітей з БА спектроколориметричне дослідження функціональної гіперемії тканин пародонта, що виникає під дією жувального навантаження (ЖН), показало, що у більшості дітей спостерігалось спазмування капілярів ясен замість його збільшення. Проведена через 6 місяців оцінка колірних координат ясен у дітей основної групи з БА до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що у дітей практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, що являє собою вже нормальну фізіологічну реакцію. У групі порівняння подібних змін при фарбуванні ясен розчином Ш-П на різних етапах комплексного стоматологічного лікування, а також поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року, практично не спостерігалось.

Порушення, які є складовими БА, лежать в основі механізму розвитку багатьох патологічних процесів в організмі. Проведені денситометричні дослідження кісткових тканин дітей з БА свідчать про те, швидкість ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці була, в середньому, нижче середньостатистичної норми. Тобто БА досить суттєво вплинула на загальну мінералізацію кісткових тканин дітей. Проведені 2 рази на рік в основній групі комплексні лікувально-профілактичні заходи через 1 рік призвели до збільшення показника швидкості поширення ультразвукової хвилі (SOS), що свідчить про певне покращення мінералізації кісткових тканин при цьому. Показник

загасання ультразвукової хвилі (BUA) в п'ятковій кістці на різних частотах дітей з БА виявився у дітей нижчим за норму, що свідчить про певні зміни при цьому в структурі кісткових тканин, пов'язаних з остеопенією і остеопорозом. Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі індексу BUA, що свідчить також про певне поліпшення структури кісткових тканин. Індекс якості кістки, що є похідною величиною від SOS і BUA, знижений в початковому стані в порівнянні з нормою, збільшився в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів за рік спостережень. В групі порівняння відповідні показники достовірно не змінювались.

Стабільність рН ротової рідини є одним з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема. Коливання величини рН (Δ pH) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезису і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. Наведені дані свідчать про те, що у дітей з БА базова терапія, проведена в групі порівняння, була не спроможна знизити досить великий в початковому стані довірчий інтервал коливань величини рН в окремих пробах. У той же час, запропонована комплексна профілактика ускладнень при стоматологічному лікуванні дітей з БА дозволила знизити величину Δ pH в основній групі в 1,8 рази вже через 6 місяців, яка залишалася на цьому рівні і через 1 рік. Наявність значних коливань величини рН ротової рідини (Δ pH) є одним з факторів ризику виникнення карієсу зубів.

Запроваджений у дітей з бронхальною астмою ЛПК мав помітний позитивний вплив також на якість емалі зубів, в першу чергу, на її кислоторезистентність, а також на електрометричний показник емалі зубів (знизилась колірна насиченість зубів при ТЕР-тесті та електрична провідність емалі).

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, генетичні порушення, профілактика стоматологічних захворювань.

SUMMARY

Valda O.V Clinical and experimental substantiation of prevention of major dental diseases in children with bronchial asthma. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.22 "Stomatology" (221 – Stomatology). – State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2021.

The issues of combined lesions of the oral cavity and respiratory organs occupy an important place in pediatric dentistry. Allergic diseases contribute to the development of dental pathology, create unfavorable conditions for hard tissues of teeth and parodontal tissues. One of the types of such somatics is bronchial asthma (BA), which is a multifactorial pathology with a genetic component. Steroid therapy for the treatment of bronchial asthma creates additional risks for hard tissues of teeth and parodontal tissues. Therefore, the development of preventive measures in the dental treatment of children with BA is an urgent task of modern dentistry.

Children 6-10 years old with bronchial asthma (the diagnosis was established by a pediatrician), who were sent for dental treatment (main group - 25 people, comparison group - 22) took part in in-depth clinical studies. Children of the comparison group underwent oral hygiene and professional hygiene. Children of the main group additionally received the treatment-and-prophylactic complex for 1 month according to the instructions 2 times a year, which included topical application of the "Kvertulidon" gel (for the night), which contains the bioflavonoid "Kvercetin", the prebiotic "Inulin", the immunostimulant "Imudon" and calcium citrate, and per os preparation "Lekvin" (1 tablet 2 times a day after meals), additionally containing "Lecithin" (development of the SE "ISMFS NAMS").

At the first stage of experimental studies on rats (32 white rats of the Wistar line), a study of the effect of the drug "Prednisolone" was made (10 mg/kg for the first 2 days and 5 mg/kg for the next 12 days) on the biochemical parameters of the blood of animals, liver, homogenates of the buccal mucosa.

At the second stage of the experiment, a comparative determination of the parodontoprotective effect of the complex mucosoadhesive gels "Kvertulin" (quercetin, inulin, calcium citrate) and "Kvertulidon" (quertulin, imudone) was carried out, which were applied in the form of applications to rats for 14 days daily on the background of "Prednisolone".

At the third stage of experimental studies, a set of drugs "Kvertulidon" topically (oral applications) and "Lequin" per os (50 mg / kg rats) were tested on the background of simulated immunodeficiency. The studies were carried out on white rats (27 animals) of the Wistar line. At the same time, the biochemical parameters of blood, homogenates of gums and bone tissues of rats were also studied.

In the clinic, at different stages of follow-up for 2 years, using a complex of drugs "Kvertulidon" topically (oral applications) and "Lequin" per os, the state of hard dental tissues, the state of parodontal tissues, the hygienic state of the oral cavity, biochemical and biophysical indicators of oral fluid, functional state of the microcapillary bed of parodontal tissues and barrier protection of the oral mucosa, as well as densitometric indicators of bone quality, electrometric indicators of dental hard tissues and resistance of tooth enamel to acid irritation.

In addition, molecular genetic studies on buccal epithelial cells were carried out in children with BA to assess individual sensitivity to the action of environmental factors. To substantiate therapeutic and prophylactic measures to accompany the complex dental treatment of children with BA, a study of the state of nonspecific and specific immunity in rats of different sex, age and weight, treated with corticosteroids and in which inflammatory and dystrophic processes arose in the oral mucosa, was carried out on animals. The state of specific immunity was assessed by the lymphocyte index, which was 3 times lower than in the intact group. The state of nonspecific immunity of animals was assessed by the activity of lysozyme, the content of neutrophils and lipid peroxidation products (the activity of lysozyme in the blood serum was 1.5 times lower than in the intact group, and in the liver - 2.2 times). The study of biochemical parameters in the buccal mucosa of rats showed that

“Prednisolone” significantly increased the markers of inflammation of malondialdehyde (MDH), elastase and the degree of dysbiosis (more than 3 times).

Comparative determination of the periodontoprotective effect of the complex mucosoadhesive gels "Kvertulin" and "Kvertulidon" in rats receiving prednisolone showed that the lymphocyte index under the action of "Kvertulidon" increased 5.6 times relative to the group receiving only "Prednisolone", while under the influence of "Kvertulin" this indicator increased only 2 times. Other indicators of the leukocyte blood count of rats (leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils) receiving "Prednisolone" were also better in the group receiving "Kvertulidon" compared to the group receiving "Kvertulin".

The conducted studies of the biochemical parameters of the gums showed an increase in the MDH content, elastase activity, an increase in urease activity, the degree of dysbiosis, a decrease in the content of hyaluronic acid, lysozyme activity, antioxidant-prooxidant index (API) in rats under the influence of "Prednisolone". Prophylactic applications of the "Kvertulidon" gel contributed to a more pronounced improvement in certain biochemical parameters in the gums of rats in comparison with the "Kvertulin" gel.

Biochemical parameters of rat bone tissue, reflecting the state of the mineral and organic component (content of protein, calcium, activity of alkaline (ALP) and acidic (AP) phosphatases, elastase, general proteolytic activity, mineralizing index, atrophy of the alveolar process), also indicate a significant negative impact on them by "Prednisolone". Under the influence of phytogels "Kvertulin" and, especially "Kvertulidon", there was a marked normalization of the parodontal bone of rats, reducing atrophy of the alveolar bone of their mandible.

In addition, in an experiment in rats with prednisolone immunodeficiency, a study of the therapeutic and prophylactic efficacy of the combined use of drugs "Kvertulidon" (topical application) and "Lequin" per os, containing additional lecithin. Under the influence of prophylaxis, the proportion of lymphocytes in the leukocyte blood count of rats significantly increased by 57.6%, and the number of monocytes increased to the level of intact rats. As a result of the prevention of displacement in the

leukocyte count of rats with prednisone immunodeficiency, the lymphocyte index increased 2.6 times. In the blood serum of animals under the influence of the used treatment-and-prophylactic complex, the activity of lysozyme and catalase increased, the activity of urease and elastase, the content of MDH decreased. At the same time the API index increased, alanine aminotransferase (ALT) activity decreased to the level of healthy animals, which also indicates the hepatoprotective efficacy of the studied therapeutic and prophylactic complex.

The study of biochemical parameters in the gums of rats also showed that "Prednisolone" significantly inhibited the antimicrobial protection of the oral cavity: the activity of lysozyme in the gums of rats decreased 2.4 times, as a result of which the activity of urease significantly increased, the content of hyaluronic acid decreased and, consequently, the permeability of parodontal tissues for microbes and their toxins increased. Calculated from the ratio of the relative activities of urease and lysozyme, the degree of dysbiosis increased by 4.5 times in the gums of rats. The use of the developed treatment-and-prophylactic complex contributed to a significant increase in the rat gums of lysozyme activity, hyaluronic acid content, catalase activity and API index, as well as to a simultaneous decrease in the activity of urease, elastase, the degree of dysbiosis and the content of malondialdehyde.

In the bone tissues of rats under the action of "Prednisolone" decreased the level of protein and the activity of ALP, while a significant increase in the activity of destructive enzymes - the activity of AP, elastase and general proteolytic activity (GPA). The mineralization index in the parodontal bone tissue of animals treated with "Prednisolone" decreased by more than 2 times, which indicates the predominance of destruction over synthetic processes. Complex prophylaxis, which was carried out in animals, had a certain protective effect on the parodontal bone tissue. The level of calcium significantly increased, as a result of which the degree of bone mineralization in rats increased, atrophy of the alveolar process decreased, and the mineralizing index increased. In addition, the therapeutic and prophylactic complex inhibited the activity of destructive enzymes in bone tissue (AP, elastase, GPA). Mineralization index (APL

/ AP) in the jaw bone tissue of rats of the 3rd group increased 2.4 times and did not differ from the level in healthy animals.

We assessed the functional significance of the deletion polymorphism of the detoxification gene GSTM1 N / del (+) / (0), the matrix metalloproteinase gene MMP9 8202A> G (rs11697325) and the vitamin D receptor gene VDR T352C (rs10735810) in children and the effect on bronchial asthma and influence on diseases of the oral cavity. Studies have shown that the development of BA in children with a null genotype of the GSTM1 gene is 5.6 times higher than in children with a fully functional gene. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis for Taq I in exon 9 of the VDR gene was analyzed by polymerase chain reaction (PCR) followed by Taq I restriction digestion and gel electrophoresis. Allelic variants of VDR gene polymorphism in children with BA in our study are represented in 25% of TT (normal), in 17% of CC (mutant) and 58% of heterozygotes (TC). The distribution of genotypes in the control group was 20.0%, 30.0% and 50% for TT, CC and TC, respectively. Allele frequencies were 54.0% and 46.0% for T and C alleles in the group with asthma; 46.0% and 55.0% in the control group, which shows a small relationship between the prevalence of more frequent alleles (T) and BA. Since the vitamin D receptor (VDR) coordinates bone metabolism and immunological responses, and alveolar resorption is a major feature of periodontal disease, VDR genetic polymorphisms play a role in the tendency to periodontitis. The results showed that children with bronchial asthma have changes in the VDR gene polymorphism, leading to a change in dental status.

Allelic polymorphism of genes must be taken into account in the process of forming groups of children for adequate therapy for BA and inflammatory periodontal diseases. The VEGF gene is associated with the BA phenotype and plays a dominant role in maintaining both parodontal health and chronic inflammatory parodontal disease. IL-4 gene polymorphism affects cytokines that regulate immune responses, which are directly related to the development of caries and periodontitis. We evaluated the functional significance of the -634G / C polymorphism of the vasoendothelial growth factor gene VEGFA (rs 2010963), the C-589T polymorphism of the IL-4 gene (rs2243250) in children with BA and the impact on oral diseases. It was found that

among the examined patients for the C634G polymorphism of the VEGF gene, homozygotes for the G allele predominate. The frequency of this genotype among children with BA was 58%, while in the control group - 40%. At the same time, 33% of children with BA had heterozygotes for the C634G polymorphism of the VEGFA gene. The frequency of the G allele in the promoter region -634 of the VEGF gene in our study was 75%.

Evaluation of the frequency of occurrence of alleles and genotypes for the C-589T polymorphism of the IL-4 gene among children with BA and healthy children showed that the proportion of the homozygous C / C genotype is 58% of cases, which is higher than in the control group. Heterozygous C / T and homozygous T / T genotypes were less common in children with BA - 33% and 8%, respectively. In healthy children, these values are 40% and 10%, respectively. The results obtained should be taken into account when conducting adequate therapy for children with BA and inflammatory parodontal diseases.

The increase in caries according to the DMFT index in the comparison group for 2 years was more than 2 times higher than that in the main group receiving the treatment-and-prophylactic complex. Caries-prophylactic efficiency in this case for 2 years of follow-up was 56.5%. In children of the main group, who received the treatment-and-prophylactic complex, the PMA% index after 6 months decreased by 1.68 times, and after 1 year - by 2.1 times. At the same time, in the comparison group receiving only basic therapy, this index decreased by 1.3 and 1.1 times, respectively, compared with the initial state. The bleeding index in the main group for 1 year of observation decreased by 3.1 times, while in the comparison group it did not change significantly. The indicator of the Schiller-Pisarev (Sh-P) test after 1 year of observation in the main group of children decreased by 1.13 times compared to the initial state, while in the comparison group, on the contrary, it slightly increased. In children of the main group, after 6 months of observation, the Silness-Loe index decreased by 29%, and after 1 year - by 34% compared to the initial state. The Stallard index in the main group decreased by 32.3% after 6 months, and by 39.2% after 1 year. In the comparison group, after 6 months, the Silness-Loe index decreased by 12%, and

after 1 year of observation, it practically did not differ from the initial state. The Stallard index in the comparison group after 6 months decreased by 24%, and after 1 year it was equal in terms of the initial state.

The initial biochemical study revealed in the oral fluid of children with BA compared with the norm a significant decrease in the activity of lysozyme (nonspecific antimicrobial protection), urease (the degree of contamination of the oral cavity), an increase in the level of MDH, and elastase activity. Prescribing every six months of treatment and prevention complex for children with BA of the main group contributed to the stable normalization of these biochemical parameters in the oral fluid.

BA can have a significant impact on most biophysical processes in the body, which negatively affect, including the dental status of children. During the treatment-and-prophylactic complex, we carried out a spectrophotometric assessment of inflammation of the parodontal mucosa in children with BA using a Sh-P sample solution, which indicated the low efficiency of the functioning of the protective-barrier system hyaluronic acid - hyaluronidase and the presence of glycogen, which accompanies inflammatory processes in periodontal tissues. Under the influence of therapeutic and prophylactic measures, the staining of the gums with the Sh-P solution in children of the main group in six months decreased in the wavelength region of 460 nm by 1.29 times, and after 1 year - by 1.41 times, which characterizes a decrease in the permeability of the gingival mucosa for the dye. A decrease in gum staining in the 660 nm wavelength range in children of the main group after 6 months and after 1 year indicated a decrease in the concentration of glycogen in the gums and, consequently, a decrease in the degree of the inflammatory process in them. A spectrophotometric study of functional hyperemia of parodontal tissues, which occurs under the influence of chewing load (CL), carried out by us in children with BA, showed that in most children spasm of the gingival capillaries was observed instead of its increase. After 6 months, the assessment of the color coordinates of the gums in children of the main group according to BA before and after the regulated non-physiological CL indicates that spasm of capillaries practically disappeared in children and an increase in blood flow in them was observed, which is already a normal physiological reaction. In the

comparison group, there were practically no such changes in gum staining with Sh-P solution at various stages of complex dental treatment, as well as improvement in the functional state of the microcapillary bed during the year.

Disturbances that are components of BA underlie the mechanism of development of many pathological processes in the body. Conducted densitometric studies of the bone tissues of children with BA indicate that the speed of the ultrasound wave in the heel bone was, on average, below the average statistical norm. That is, BA had a very significant effect on the general bone mineralization of children. Complex therapeutic and prophylactic measures, carried out 2 times a year in the main group, after 1 year led to an increase in the rate of the speed of ultrasound (SOS), which indicates a certain improvement in bone mineralization in this case. The broadband ultrasound attenuation (BUA) in the calcaneus at different frequencies in children with BA turned out to be below normal in children, which indicates certain changes in the structure of bone tissues associated with osteopenia and osteoporosis. Carrying out therapeutic and prophylactic measures 2 times a year led to an increase in the BUA index in children in the main group per year, which also indicates a certain improvement in the structure of bone tissues. Bone quality index, which is a derived value from SOS and BUA, is reduced in the initial state as compared to the norm, increased as a result of the treatment and prophylactic measures taken in the main group of patients for a year of observation. In the comparison group, the corresponding indicators did not change significantly.

The stability of the pH of the oral fluid is one of the indicators of the level of nonspecific resistance in the body and in the oral cavity in particular. Fluctuations in pH (ΔpH) in individual samples are representative characteristics of instability to homeostasis and the inability of the body to maintain acid-base balance in the oral cavity. The data presented indicate that the basic therapy carried out in children with BA in the comparison group was not able to reduce the interval of fluctuations in the pH value in individual samples, which was quite large in the initial state. At the same time, the proposed complex prevention of complications in the dental treatment of children with BA made it possible to reduce the ΔpH value in the main group by 1.8

times after 6 months, which remained at this level after 1 year. The presence of significant fluctuations in the pH of the oral fluid (ΔpH) is one of the risk factors for dental caries.

The treatment-and-prophylactic complex that was introduced in children with bronchial asthma had a noticeable positive effect also on the quality of the tooth enamel, primarily on its acid resistance, as well as on the electrometric index of the tooth enamel (the color saturation of the teeth during the TER test and the electrical conductivity of the enamel decreased).

Key words: children, bronchial asthma, genetic disorders, prevention of dental diseases.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Valda A. V., Levitsky A. P. Cariesprofilactic and parodontoprotective effects of oral gel “Quertulin” on rats, which received prednisolone. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(2):711-720. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1146072>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Вальда А. В. Пародонтопротекторное действие квертулина у крыс, получавших преднизолон / А. В. Вальда, О. Е. Успенский, А. П. Левицкий // Вестник морской медицины. – 2017. – № 4. – С. 126-131. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
3. Вальда А.В., Деньга О.В., Вербицкая Т.Г., Ходорчук К.В. Функциональная значимость полиморфизма различных генов у детей с бронхиальной астмой и его влияние на заболевания полости рта // Colloquim-journal. – 2021. – №14(101). – С. 51-56. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Valda A. V., Makarenko O. A., Shnaider S. A., Hodorchuk K. V. Biochemical indicators of oral liquid in children with bronchial asthma during comprehensive dental treatment. Spirit-time. 2021; 6(42): 3-7. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*
5. Вальда О. В. Спектроколориметричні показники тканин пародонта у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі комплексного стоматологічного лікування / Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.: міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 21-22 травня 2021 р.: тези допов. – Львів, 2021. – 48-52.
6. Вальда О. В. Ефективність профілактичних заходів при стоматологічному лікуванні дітей 6-10 років з бронхіальною астмою / О. В. Вальда // Особливості модернізації предмету досліджень представників

медичних наук: міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 4-5 червня 2021 р.: тези допов. – Київ, 2021. – 62-65.

7. Вальда А. В. Биохимические показатели крови крыс при преднизолоновом иммунодефиците на фоне комплекса антидисбиотических препаратов / А. В. Вальда // Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні: міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 11-12 червня 2021 р.: тези допов. – Дніпро, 2021. – 60-64.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА	30
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	30
(огляд літератури).....	30
1.1. Частота і причини виникнення бронхіальної астми.....	30
1.2. Загальні ускладнення в організмі при бронхіальній астмі	35
1.3. Вплив глюкокортикостероїдної терапії стероїдозалежної бронхіальної астми на органи порожнини рота і системи організму	40
1.4. Особливості фармакотерапії захворювань тканин порожнини рота у хворих з бронхіальною астмою	45
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Обґрунтування мети досліджень	50
2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень	50
2.3 Методи дослідження.....	54
2.3.1 Клінічні методи дослідження	54
2.3.2 Експериментальні методи дослідження	54
2.3.3 Біохімічні методи дослідження ротової рідини	55
2.3.4 Молекулярно-генетичні дослідження	55
2.3.5 Біофізичні методи дослідження	56
2.3.6 Статистична обробка даних	59
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА ТВАРИНАХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ СУПРОВОДУ КОМПЛЕКСНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ	60
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА СТАНУ ГЕНІВ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ	78
4.1 Функціональна значимість делеційного поліморфізму гена детоксикації GSTM1 N/del(+)/(0), гена матричної металопротеїнази MMP9 8202A>G (rs11697325) и гена рецептора вітаміну D VDR T352C rs10735810 у дітей з бронхіальною астмою та їх вплив на захворювання порожнини рота	78
4.2 Функціональна значимість поліморфізму –634G/C гена VEGFA (rs 2010963) і поліморфізму C-589T гена IL-4 (rs 2243250) у дітей з бронхіальною астмою та їх вплив на захворювання порожнини рота	83

РОЗДІЛ 5 ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ.....	89
5.1 Стоматологічний статус у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного лікування	89
5.2 Біохімічні показники ротової рідини у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі комплексного стоматологічного лікування	92
5.3 Біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кістки у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі комплексного стоматологічного лікування	97
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	110
ВИСНОВКИ.....	124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	128
ДОДАТОК А СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	159

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
БА	– бронхіальна астма
ЖН	– жувальне навантаження
ЗПА	– загальна протеолітична активність
КБЕ	– клітини букального епітелію
КПЕ	– карієспрофілактична ефективність
КФ	– кисла фосфатаза
ЛІ	– лімфоцитарний індекс
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
МІ	– мінералізуючий індекс
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
СД	– ступінь дисбіозу
Ш-П індекс	– індекс Шиллера-Писарєва
РМА %	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс
ВUA	– широкосмугове затухання ультразвукової хвилі
ВQI	– індекс якості кістки
SOS	– швидкість поширення ультразвукової хвилі

ВСТУП

Актуальність теми.

Питання поєднаних уражень порожнини рота та органів дихання займають важливе місце в дитячій стоматології. Тому при плануванні профілактики і лікування стоматологічної патології необхідно особливу увагу приділяти дітям з різними захворюваннями органів і систем організму. Відомо, що при алергічних захворюваннях змінюється імунологічна реактивність організму, знижується білковий і мінеральний обмін, що призводить до розвитку стоматологічної патології, створює несприятливі умови для твердих тканин зубів і тканин пародонта [75, 134].

Серед алергічної соматичної патології особлива увага приділяється бронхіальній астмі (БА) [12, 26, 44, 135, 137, 181, 231]. Бронхіальна астма є клінічно неоднорідною багатофакторною патологією з генетичним компонентом. Більшість генних продуктів, пов'язаних з бронхіальною астмою і фенотипами, які пов'язані з нею, беруть участь в реалізації двох основних шляхів астми: запалення і спазм бронхів. Алергічне запалення є спільною рисою бронхіальної астми та інших атопічних захворювань. Клінічні фенотипи легкої, середньої та тяжкої астми мають свої генетичні особливості [25, 53, 140, 168, 245, 247, 248, 259, 262, 280].

Бронхіальна астма є медико-соціальною проблемою, яка призводить до зниження якості життя і навіть до інвалідності. За даними ВООЗ, близько 300 млн людей у світі страждають на бронхіальну астму. Згідно з наявними прогнозами, до 2025 року цей показник може скласти 400 мільйонів [214, 7]. В Україні, за різними даними, поширеність серед дорослого населення коливається від 2,2 до 5-7%, а в дитячій популяції цей показник становить близько 10%. Серед дітей, хворих на бронхіальну астму, хлопчиків в два рази більше, ніж дівчат. При цьому в Україні, кількість дітей, хворих на астму, щорічно збільшується на 2%, а рівень смертності від бронхіальної астми в нашій країні становить 0,7 на 100 тис. населення віком від 5 до 34 років. Однією з причин збільшення кількості

хворих на БА може бути забруднення води і повітряного середовища, погіршення екологічної обстановки, порушення харчування [98]. Разом з алергічним запаленням бронхів у таких хворих відзначаються розлади діяльності всіх органів і систем організму, в яких беруть участь безліч функціонально взаємопов'язаних генів [17].

На даний час, на наш погляд, є актуальним розробка методів профілактики побічних ефектів в організмі і, зокрема, в порожнині рота, викликаних стероїдною терапією, при БА у дітей, які перебувають на лікуванні у стоматолога.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відповідності із планами науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементозами» (Шифр НДР: НАМН 103.19 № ДР 0113U000532).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вказаної теми.

Мета та завдання дослідження. Підвищення ефективності стоматологічного лікування дітей з бронхіальною астмою.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити в експерименті пародонтопротекторну дію комплексних мукозoadгезивних гелів «Квертулін» і «Квертулідон» у щурів, які отримували «Преднізолон».

2. Вивчити в експерименті ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

3. Оцінити функціональну значимість делеційного поліморфізму генів детоксикації, матриксної металопротеїнази і рецептора вітаміну D у дітей з бронхіальною астмою та їх вплив на захворювання порожнини рота.

4. Дослідити стан твердих тканин зубів, тканин пародонта та рівень гігієни порожнини рота у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування.

5. Оцінити біохімічні показники ротової рідини у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі лікування із застосуванням лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК).

6. Вивчити біофізичні показники стану твердих тканин зубів, тканин пародонта і його мікрокапілярного русла у дітей, хворих на БА, в процесі комплексного терапевтичного стоматологічного лікування.

Об'єкт дослідження – стоматологічний статус дітей 6-10 років з бронхіальною астмою.

Предмет дослідження – патогенетичне обґрунтування профілактики ускладнень в порожнині рота у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування.

Методи дослідження:

клінічні – для оцінки стоматологічного статусу дітей 6-10 років з БА та ефективності запропонованого при цьому ЛПК;

експериментальні на тваринах – для вивчення механізму дії препаратів лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні імунодефіциту;

молекулярно-генетичні – для прогнозу і розробки адекватної лікувально-профілактичної терапії;

клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів;

статистичні – для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше показано в експерименті, що поєднання місцево фітогеля «Квертулідон» та per os препарату «Леквін», введених системно, дозволило отримати стабільний позитивний профілактичний результат у щурів, яким моделювали імунодефіцит за допомогою препарату «Преднізолон» (в крові підвищити в 2,6 рази лімфоцитарний індекс, в 1,17 рази активність лізоциму, в

1,3 рази антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) та знизити активність уреаз в 1,6 рази, еластази в 1,18 рази, аланінамінотрансферази (АЛТ) в 1,29 рази, лужної фосфатази (ЛФ) – в 1,1 рази).

Вперше показано, що у дітей з БА в порівнянні з групою контролю переважає делеційний поліморфізм генів детоксикації (58 %), мінорний алель гена MMP9 (37,5 %), наявність генетичних поліморфізмів генів GSTM1 MMP9 (-8202 A>G), VDR (T352C), VEGFA, що свідчить про зниження резистентності організму та схильність до алергічного запалення пародонту.

Вперше показано, що розроблена лікувально-профілактична терапія при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з БА дозволила підвищити в ротовій рідині показники антимікробного та антиоксидантного захисту (активність лізоциму та каталази в 2,25 рази та в 1,6 рази відповідно) та знизити показники, що відображають запальні процеси в порожнині рота (активність уреаз в 1,64 рази, еластази в 1,7 рази, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в 1,6 рази) та знизити довірчий інтервал коливань рН ротової рідини в 1,8 рази.

Вперше показано, що під дією лікувально-профілактичних заходів покращились спектроколориметричні показники фарбування ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) в області 460 нм (в 1,29 рази) та 660 нм (в 1,4 рази), що свідчить про відповідне зменшення ступеня запалення в яснах у дітей з БА.

Вперше спектроколориметрично показано, що у дітей з БА під дією профілактичного комплексу при жувальному навантаженні (ЖН) мало місце зниження спазмування капілярів та збільшення кровотоку в них, в той час, як в групі порівняння поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла не спостерігалось.

Вперше показано, що проведення у дітей основної групи лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей денситометричних показників швидкості поширення ультразвукової хвилі (SOS – з 1520,2 м/с до 1558 м/с) та загасання ультразвукової хвилі (BUA – з 41,5 дБ/МГц до 46,8 дБ/МГц), що свідчить про покращення

мінералізації кісткових тканин при цьому та поліпшення структури кісткових тканин.

Вперше показано, що під дією запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з БА підвищились кислоторезистентність емалі зубів при ТЕР-тесті (в 1,5 рази) та її електрична резистентність (в 1,4 рази).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений та апробований в клініці лікувально-профілактичний комплекс для дітей з БА дозволяє істотно підвищити ефективність профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у них.

Запропонований для дітей з бронхіальною астмою лікувально-профілактичний комплекс супроводу їх стоматологічного лікування впроваджено в лікувальний процес консультативно-поліклінічного відділу ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, КНП «Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка» ООР, м. Одеса. **Матеріали дисертації включені в навчальний процес Одеського національного медичного університету (м. Одеса), кафедри дитячої стоматології ТзОВ «Львівський медичний інститут» (м. Львів).**

Особистий внесок здобувача. Автором розроблено план досліджень, визначені мета й завдання, написані статті. Автором самостійно обрані методи дослідження і написана дисертаційна робота. Експериментальні, клінічні й лабораторні дослідження виконані автором сумісно із співробітниками відділу епідеміології та профілактики стоматологічних захворювань, лабораторії біохімії, сектору біофізики ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», лабораторії «Гермедтех».

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (Львів, 2021), міжнародній науково-практичній конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних» (Київ, 2021), міжнародній науково-практичній

конференції «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (Дніпро, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них 4 статті (2 статті – за кордоном та 2 – в наукових спеціалізованих журналах України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт), 3 тези доповідей на наукових конференціях.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 159 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 26 таблицями та 1 рисунком. Складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (281 джерел літератури, із них 78 – латиницею).

РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ (огляд літератури)

1.1. Частота і причини виникнення бронхіальної астми

Незважаючи на прогрес в стоматології, ураження твердих тканин зубів, слизової оболонки рота, захворювання пародонту як і раніше залишаються серйозною проблемою в практичній діяльності лікаря-стоматолога. Клінічні спостереження свідчать, що стан порожнини рота у дітей в значній мірі залежить від супутніх захворювань. На сьогоднішній день є відомим ряд соматичних захворювань, які, як правило, мають характерні прояви в порожнині рота (захворювання гепатобіліарної системи, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, цукровий діабет, артеріальна гіпертонія, імунодефіцит, бронхіальна астма і т.п.). Недооцінка загальної соматичної патології може призводити до ускладнень з боку тканин порожнини рота, а також до неефективності стоматологічної лікування [60]. У той же час і захворювання порожнини рота призводять до несприятливого розвитку atopічного захворювання, оскільки в цих умовах полегшується всмоктування патологічного запального секрету, продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, що призводить до збільшення загального рівня сенсibiliзації [48, 67-69].

Питання поєднаних уражень порожнини рота та органів дихання займають важливе місце в дитячій стоматології. Тому, при плануванні профілактики і лікування стоматологічної патології необхідно особливу увагу приділяти дітям з різними захворюваннями органів і систем організму. Відомо, що при алергічних захворюваннях змінюється імунологічна реактивність організму, знижується білковий і мінеральний обмін, що призводить до розвитку стоматологічної патології, створює несприятливі умови для формування твердих тканин зубів і тканин пародонта [49, 50, 134].

Бронхіальна астма є медико-соціальною проблемою, яка призводить до зниження якості життя і навіть до інвалідності [24].

За даними ВООЗ, близько 300 млн людей у світі страждають на бронхіальну астму. Згідно з наявними прогнозами, до 2025 року цей показник може скласти 400 мільйонів [7, 59, 74]. В Україні за різними даними поширеність серед дорослого населення коливається від 2,2 до 5-7%, а в дитячій популяції цей показник становить близько 10%. Серед дітей, хворих на бронхіальну астму, хлопчиків в два рази більше, ніж дівчат. При цьому в Україні кількість дітей, хворих на астму, щорічно збільшується на 2%, а рівень смертності від бронхіальної астми в нашій країні становить 0,7 на 100 тис. населення віком від 5 до 34 років.

Якщо за даними офіційної статистики розповсюдженість бронхіальної астми в Україні за 2008 рік складала 6,1 %, то за даними ISAAC в 1999-2001 році частота даного захворювання становила 8,1 – 9,8 % [171, 253].

Серед дітей міста Києва поширеність бронхіальної астми становить 8,1% [132].

За даними іноземних дослідників поширеність бронхіальної астми у дітей і підлітків становить 12,9%. Так в групі 6-7 років сумарна поширеність бронхіальної астми без урахування регіону і статі склала 11,5%, при дослідженні другої контрольної точки в 13-14 років цей показник склав 14,1%.

В етіології бронхіальної астми істотну роль відіграють такі складові, як генетичні фактори і навколишнє середовище [20, 138].

Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації бронхіальну астму розглядають в залежності від етіологічних форм. Виділено наступні етіологічні форми бронхіальної астми: алергічна (екзогенна), що розвивається під впливом певних алергенів і характеризується специфічною гіперреактивністю бронхів; змішана, викликана поєднаним впливом алергічних і неалергічних факторів і відповідно характеризується специфічною і неспецифічною гіперреактивністю бронхів. Визначаються й інші види бронхіальної астми: аспіринова,

гормонозалежна, аутоімунна, викликана фізичним або психоемоційної навантаженням.

Вирішальним фактором у розвитку бронхіальної астми у більшості людей стає вплив різних екзогенних алергенів, серед яких найбільш поширеним фактором ризику стає домашній пилю, чутливість до кліщів домашнього пилю, напади задухи, які найбільш часто виникають або в нічний час доби, або рано вранці.

Провокувати розвиток бронхіальної астми можуть шерсть, лупа, слина тварин (кішок, собак, морських свинок, хом'яків та інших гризунів), яких останнім часом дуже люблять діти [13, 14].

Однією з причин збільшення кількості хворих на бронхіальну астму може бути забруднення води і повітряного середовища, погіршення екологічної обстановки, порушення харчування [98-99].

До провокуючих чинників бронхіальної астми можуть бути віднесені спори цвілі, що містяться в повітрі та кондиціонерах.

Пилок квітучих рослин у 30-40% хворих провокує розвиток нападів задухи. У багатьох рослин пилок настільки легкий, що розноситься по повітрю і безперешкодно потрапляє в дихальні шляхи.

Напади задухи можуть відтворюватись лікарськими препаратами, антибіотиками, особливо пеніцилінового ряду, макролідами, сульфаніламидами, вітамінами, аспірином. При цьому контакт з лікарськими речовинами можливий не тільки при їх прийомі. Забруднення повітряного середовища житлових приміщень хімічними сполуками при застосуванні нових будівельних технологій також несприятливо впливає на організм людини.

Крім перерахованих вище факторів, загострення бронхіальної астми можуть викликати фізичні навантаження, емоційний стрес, зміна метеоситуації [191].

У розвитку бронхіальної астми важливе значення мають як внутрішні фактори (генетична схильність, стать, ожиріння), так і зовнішні чинники (різні

алергени) [1, 15, 19, 80, 81, 96, 129, 151, 155, 185, 194, 210, 215, 228, 235, 237, 2426 281].

Відомо, що за останні роки поширеність бронхіальної астми збільшується в усьому світі, при цьому у дітей поширеність відбувається значно швидше ніж у дорослих. Поряд з алергічним запаленням бронхів у таких хворих відзначаються розлади діяльності всіх органів і систем організму.

Численні асоціативні дослідження показують, що в патогенезі бронхіальної астми беруть участі безліч функціонально взаємопов'язаних генів, в тому числі головні, ключові гени, і гени-модифікатори, фенотиповий ефект яких залежить від факторів навколишнього середовища [18, 195]. Бронхіальна астма в останні роки стала областю активних міжнародних досліджень, в яких опубліковані результати повногеномних аналізів зчеплення (genome-wide linkage analysis) при atopії, atopічному дерматиті і астмі в різних популяціях [100, 156, 190, 191]. Можливо біологічні дефекти і фактори навколишнього середовища можуть сприяти формуванню atopічної спрямованості імунної відповіді.

Гени ферментів біотрансформації в зв'язку з тим, що вони беруть участь у метаболізмі медіаторів алергічного запалення лейкотрієнів і простагландинів, а також в регуляції механізмів антиоксидантної стресу, істотною в патогенезі бронхіальної астми та інших хвороб розглядають як кандидата для atopії і асоційованих захворювань.

Гени сімейства глутатіон-S-трансферази широко представлені в клітинах дихальних шляхів, і в зв'язку з цим їх делеційний поліморфізм може призводити до запалення бронхів під впливом несприятливих зовнішніх факторів. Зокрема встановлено, що у хворого на бронхіальну астму в порівнянні зі здоровими особами підвищена частота гетерозиготного генотипу CYP1A1 462 Ile | Val і «нульових» (не функціональних) генотипів CSTPM1 GSTM1 (а також більш низької частоти алеля NAT2 * 5 [28, 233].

Виявлено, що генотип IL4 * 590T / T і алель IL4 * 590T є маркерами підвищеного ризику розвитку алергічної форми бронхіальної астми у дітей російської етнічної приналежності (OR = 13,68, p = 0,004 і OR = 2,01 p = 0,009).

У дітей із середньотяжким і тяжким формами захворювання відзначається закономірність прогресування тяжкості перебігу бронхіальної астми у носіїв алелі IL4 * 590T (OR = 1,91, p = 0,03 (Smolnikova MV et al 2013). Поліморфізм в області 3'-UTR гена IL4 , що знаходиться у великій нерівновазі із зчепленням з транзиції 589CT, може мати прогностичне значення щодо ступеня тяжкості бронхіальної астми.

Серед супутніх захворювань бронхіальної астми провідне місце займає ожиріння – 17 %, а боротьба з надмірною масою є одним із методів її профілактики. При цьому наявність надмірної маси тіла позначається на ступені тяжкості бронхіальної астми, частоті та тривалості загострень. В умовах ожиріння структурні елементи жирової тканини перебувають у стані недостатньої гіпертрофії та постійного оксидативного стресу, що призводить до підвищеного синтезу протизапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлин, альфа- (ФНП- α) інтерлейкіни -5 та 6, а також С- реактивного білка [34, 77, 139].

Інтерлейкіни відіграють ключову роль на всіх стадіях реалізації atopічних реакцій. Як і при багатьох інших запальних захворюваннях, при бронхіальній астмі спостерігається дисбаланс протидії і прозапальних цитокінів, що може призводити до порушення адекватного перебігу запальної відповіді. Встановлено, що поліморфні варіанти генів інтерлейкінів і їх рецепторів вносять невеликий (до 5 - 10%), але статистично значимий внесок у мінливість кількісних, патогенетично і клінічно значущих для бронхіальної астми ознак: показники легеневої функції, рівні імуноглобулінів, бронхіальна гіперреактивність [189, 212].

Різні цитокіни регулюють і контролюють розвиток алергічного запалення. Продукт гена IL - 4 є ключовим ферментом в розвитку алергічного запалення.

1.2. Загальні ускладнення в організмі при бронхіальній астмі

Взаємозв'язок між станом ротової порожнини і загальносоматичними захворюваннями здійснюється за допомогою різних видів гомеостазу (метаболічного, імунологічного та ін.) [1, 11, 165]. Порушення яких призводять до різних захворювань як всього організму, так і порожнини рота [2, 72, 90, 92, 102, 235, 240, 255].

На сьогоднішній день вплив бронхіальної астми на тканини порожнини рота у дітей вивчено недостатньо. У зв'язку з тісною анатомо-функціональним зв'язком органів порожнини рота і бронхолегеневої системи особливий інтерес представляють ускладнення з боку порожнини рота при бронхіальній астмі. Так проведені дослідження стоматологічного статусу у дітей, хворих на бронхіальну астму, показали, що у цих дітей відзначаються запальні захворювання тканин пародонта, незадовільний стан гігієни порожнини рота і висока захворюваність карієсом зубів [132, 199, 200, 202, 211].

Встановлено, що найпоширенішою патологією у дітей з бронхіальною астмою є карієс зубів [21, 93, 104, 120, 122, 126, 127, 174, 175, 197, 198, 204-206, 208, 216, 217, 222, 224, 227, 232, 236, 241, 249, 256, 258, 261, 266, 273, 279].

Обстеження серед дітей 12 років з алергопатологією, виявили високу ураженість твердих тканин зубів. Так, поширеність карієсу зубів у дітей, які страждають на бронхіальну астму, склала 89,3%, що є дуже високим рівнем захворюваності. При цьому інтенсивність карієсу відповідала середньому рівню - $4,4 \pm 0,35$ [3].

У літературі описані не тільки зміни тканин пародонту при захворюваннях органів дихання, а й частий розвиток запальних змін в бронхо-легеневої системи у пацієнтів з пародонтитом, що вказує на вплив зазначених патологій, які взаємно посилюють одне одного [23, 158].

У хворих на бронхіальну астму відмічається зниження бар'єрних властивостей слизової оболонки ротової порожнини, що створює несприятливі умови для твердих тканин зуба і пародонта, посилюючи вплив мікрофлори і

інших патогенних факторів. Є відомості про наявність у хворих на бронхіальну астму порушень в системі імунітету, що призводять до виникнення захворювань пародонту запального характеру [54, 166, 167].

Дослідження [36, 40, 261] показали більш високу поширеність і інтенсивність карієсу зубів, хвороб пародонту у дітей дошкільного віку, школярів та підлітків, хворих на бронхіальну астму, в порівнянні зі здоровою групою дітей.

В дослідженні [163] показано, що інтенсивність карієсу постійних зубів у 12 - річних дітей з бронхіальною астмою складає $4,39 \pm 0,35$, а у здорових дітей цього віку - $2,48 \pm 0,12$).

Поширеність і інтенсивність карієсу збільшується в міру наростання тяжкості бронхіальної астми у дітей [40].

У дітей з алергічною патологією (на бронхіальну астму, atopічний дерматит) виявляються зменшення швидкості слиновиділення, зміна параметрів ротової рідини, зниження місцевого імунітету порожнини рота, порушення процесів регіонарної гемодинаміки в тканинах пародонта, що призводить до виникнення захворювань тканин порожнини рота [4, 5, 89, 103, 123].

В роботі [130] вивчали епігенетичні механізми дії транскрипційних факторів в патогенезі бронхіальної астми. Було встановлено, що одним із важливих аспектів розвитку бронхіальної астми являється диференціювання Т-лімфоцитів і регуляція їх активності. Метилування та деметилування дінуклеотидів CpG може грати ключову роль в регуляції генів специфічних для тканин та різних стадій розвитку клітин.

В роботі [7] були проведені дослідження по вивченню особливостей маркерів запалення та апоптозу ефекторних клітин у дітей з atopічною бронхіальною астмою та бронхітом з рецидивом. Встановлено, що у них в індукованому мокротинні виявлено переважно «еозинофільний» тип цитограм, виражена експресія антигенів до IgE, CD4 – лімфоцитів та зниження експресії CD68, MMP – 1, TNF – α . А у дітей з неatopічною бронхіальною астмою

визначено переважно «нейтрофільний» тип цитограм та виражену експресію CD68, MMP – 1.

Овчаренко Л.С. і співавт. 2015 провівши дослідження дітей з бронхіальною астмою, які проживають в м. Запоріжжі, встановили, що у них в сироватці крові відзначається зниження рівня 25 (ОН0Д), що характеризує їх недостатню забезпеченість вітаміном Д3 [138].

В дослідженнях [154] провели вивчення особливостей метаболізму сполученої тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивний обструктивний бронхіт. Встановлено, що у цих хворих відмічається порушення обміну сполученої тканини залежно від фази та тяжкості захворювання. Дисфункція обміну сполученої тканини можливо є одним із механізмів формування як вентиляційних порушень, так і процесів ремоделювання дихальних шляхів.

В роботі [6] вивчали метаболічні зміни біохімічних показників на місцевому та системному рівнях у пацієнтів з бронхіальною астмою. Отримані дані свідчать, що в ротовій рідині хворих на фоні інтенсифікації вільнорадикального окислення в плазмі крові виявлено зниження загальної антиоксидантної активності.

При вивченні стану гігієни порожнини рота показали, що при бронхіальній астмі у дітей інтенсивність карієсу в період постійного прикусу становить 92,0%, некаріозних уражень визначаються в 72,3% випадків запальні захворювання пародонту відзначаються в 100 випадків сухість губ в 55%, пітєхій слизової порожнини рота в 70%, що вимагає прийняття заходів профілактики і лікування [161].

В роботах [7, 201] вивчали стан мікроциркуляції слизової оболонки порожнини рота при пародонтиті у хворих на бронхіальну астму і показав, що вивчення розрахункових індексів мікросудинної реактивності дозволило виявити підвищення нейрогенного тонуусу в групі хворих БА і навпаки зниження при поєднанні БА і пародонтиту, а також зниження індексу мікроциркуляції,

збільшення м'язового тонусу і показника шунтування при пародонтиті у всіх групах порівняння.

В роботах [67-69] автори виявили у дітей з алергічною патологією запальні захворювання тканин пародонта, обумовлені незадовільним станом гігієни порожнини рота, зниженням швидкості слиновиділення, зміною параметрів ротової рідини, порушенням процесів мікроциркуляції.

В дослідженні [163] під час обстеження хворих з бронхіальною астмою був виявлений набряк слизової оболонки порожнини рота, десквамативний глосит, хейліти, зниження швидкості слиновиділення.

Запальні зміни слизової оболонки порожнини рота, велика кількість відкладень зубного нальоту і каменю залежить від інтенсивності основного захворювання, а також від частоти загострень бронхіальної астми. За даними Ісамулаевой А.З. (2011) індекс РМА прогресивно погіршувався в міру наростання тяжкості бронхіальної астми у дітей 9 - 12 років: при важкому перебігу бронхіальної астми він був максимальним і становив $81,1\% \pm 2,6$. У хворих із середньою тяжкістю бронхіальної астми - $68,1 \pm 1,5$, а з легкою формою перебігу захворювання $51,3 \pm 1,0$, в групі порівняння - $47,5 \pm 1,5$ [75].

В роботі [78] вважають, що можливо механізм виникнення карієсу зубів і інших захворювань тканин порожнини рота тісно пов'язані з базисною терапією бронхіальної астми. При цьому більшість топічних глюкокортикостероїдів вводяться в вигляді інгаляцій або перорально, що обумовлює можливий негативний вплив на тканини порожнини рота.

Зменшення швидкості слиновиділення, зниження рівня біологічно активних компонентів слини, таких як амілаза, іони кальцію, секреторний IgA, пероксидаза і лізоцим сприяє бактеріальній колонізації і зростання нальоту, і, як наслідок, збільшення поширеності та інтенсивності стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою [79]. Все це призводить до того, що у 49% дітей виявлені зміни з боку червоної облямівки губ, в 41% відзначалася патологія аномасу, в 22% відзначалося захворювання пародонту.

Внаслідок зміненої імунної реакції і дегідратації слизової оболонки порожнини рота в результаті носового дихання, особливо підчас гострого астматичного приступу у дітей-астматиків виникає гінгівіт [257]. Таким чином, взаємодія бактеріальних імунологічних факторів є основною причиною захворювань тканин пародонта у дітей з бронхіальною астмою [82, 83, 124, 144].

Крім того, сучасні дослідження підтвердили, що поліморфізм гена IL-4 впливає на цитокіни, що регулюють імунні відповіді, які безпосередньо пов'язані з розвитком карієсу і пародонтиту [203].

Інтенсивність каріозного процесу у дітей з бронхіальною астмою вище ніж у здорових дітей і мала тенденцію до збільшення в міру наростання ступеня тяжкості бронхіальної астми. Висока поширеність та інтенсивність карієсу зубів з алергічною патологією пояснюється зниження мінералізуючого потенціалу ротової рідини та низька резистентність зубів до карієсу, а також з мікробним фактором [67-69, 85].

Використання глюкокортикостероїдів як для системного, так і для інгаляційного введення у хворих на бронхіальну астму, є головним пунктом базисної контролюючої терапії, але, в той же час, може сприяти прогресуванню запально-дегенеративних процесів в тканинах пародонта [27, 152, 208].

Поруч авторів доведено, що зі зменшенням мінералізації скелета (зниженням кісткової маси і мінеральної щільності кістки, яка визначає її міцність), відбуваються патологічні зміни в кісткових структурах пародонту [38].

До теперішнього часу у вітчизняній і зарубіжній літературі є поодинокі відомості, що вказують на взаємозалежність кісткового метаболізму і деструктивного процесу в альвеолярній кістці. Так, показано, що зниження мінеральної щільності скелета посилює тяжкість перебігу захворювань пародонту, а також призводить до розвитку остеопоротичних змін в міжзубних альвеолярних тканинах [152, 270].

1.3. Вплив глюкокортикостероїдної терапії стероїдозалежної бронхіальної астми на органи порожнини рота і системи організму

Бронхіальна астма – це хронічне неінфекційне захворювання дихальних шляхів запального характеру, яке спостерігається як у дорослих, так і у дітей, та виникає при контакті з алергенами. Основними принципами лікування бронхіальної астми виявляється постійне проведення протизапальної терапії глюкокортикоїдами, переважно інгаляційним шляхом. При цьому використовуються зазвичай високі дози інгаляційних або оральних стероїдів.

Хворі на бронхіальну астму постійно повинні приймати в якості патогенетичної терапії глюкокортикоїдні препарати. Численні клінічні і експериментальні дослідження свідчать, що прийом глюкокортикостероїдів при стероїдозалежній формі бронхіальної астми супроводжуються появою цілої низки ускладнень, в тому числі і стоматологічних. При цьому досить часто розвивається остеопороз не тільки кісток організму, але і в кісткових структурах пародонта [61, 179, 265].

До ймовірних причин базисної терапії бронхіальної астми відносяться: збільшення інтенсивності і поширеності карієсу зубів, виникнення ерозій емалі, ксеростомія, гінгівіт, пародонтит, кандидоз слизової оболонки порожнини рота.

Системні загальні побічні ефекти інгаляційних глюкокортикостероїдів призводять до придушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що виявляється в зниженні секреції ендogenousного кортизону, можливий розвиток остеопорозу, кровоточивості шкіри і слизових оболонок. У той же час місцеві побічні ефекти призводять до порушення діяльності слинних залоз, розвитку карієсу зубів [98-99, 268].

Один місяць лікування інгаляційним β_2 -агоністом і кортикостероїдом призводить до значного зниження швидкості секреції слини і збільшення індексу зубного нальоту. Пацієнти, які використовують інгалятори (β_2 -агоністи або кортикостероїди), мають більше карієсу зубів, ніж здорові контрольні або астматики, які використовують β_2 -агоністи в якості таблеток [259, 267].

Інгаляційні препарати також знижують рН слини. Зниження швидкості слиновиділення і зниження рН призводить до зниження буферної ємності і ремінералізації, що призводить до збільшення карієсу зубів.

Патогенетична терапія бронхіальної астми негативно впливає на стан альвеолярної кістки щелеп, про що свідчить наявність в 100% випадків дифузних вогнищ остеопорозу [179].

Одним з побічних дій гормональному терапії при лікуванні бронхіальної астми є остеопороз з подальшим зниженням не тільки маси кісткової тканини, але і порушенням мікроархітекτονіки кістки [52, 63, 119, 159, 160].

Глюкокортикоїди проявляють свій негативний ефект на метаболізм кісток шляхом порушення кальцієвого гомеостазу. Перевищення стероїдного навантаження впливає на регуляцію обміну кальцію шляхом порушення остеобластичної та остеокластичної активності, наслідком чого є підвищена резорбція кістки та підвищення концентрації кальцію в сечі, також порушують вивільнення статевих гормонів, що також може сприяти зменшенню кісткової маси [219].



Рис. 1.1 Вплив кортикостероїдів на метаболізм кісток

Так за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, остеопороз займає четверте місце серед неінфекційних захворювань, також спостерігається тенденція до його збільшення [52].

У той же час не дивлячись на велику кількість досліджень з даної проблеми як у вітчизняній і зарубіжній літературі ми не зустрічали праць, присвячених впливу різних видів глюкокортикоїдної терапії при бронхіальній астмі не тільки на процеси в кістках щелеп, а й на м'які і тверді тканини порожнини рота. У хворих на бронхіальну астму в ротовій рідині відзначається зниження Са і Р [41, 118].

На сьогоднішній день одним з основних методів лікування хворих на бронхіальну астму є стероїдна терапія і це незважаючи на побічні ефекти при її застосуванні.

Глюкокортикостероїдні препарати, що мають виражену протизапальну активність, пригнічують гостре і хронічне запалення, підвищують апоптоз еозинофілів і підсилюють транскрипцію генів, що відповідають за вироблення протизапального білка ліпокортіна1, який інгібує фосфоліпазу А2, синтез лейкотрієнів, простагландинів, сприяють зменшенню вироблення протизапальних цитокінів [191, 244].

В роботах [98-99] вивчався стан твердих тканин зубів, пародонту та слизової рота порожнини рота у хворих на бронхіальну астму з різними клініко-патогенетичними варіантами з метою розробки комплексних методів профілактики і лікування. Доведено, що загальноприйнята схема лікування бронхіальної астми з одного боку забезпечує зниження рівня запалення в пародонті, але в той же час призводить до порушення імунорегуляції і, як наслідок, до ще більшої хронізації процесу.

Одним з найбільш частих ускладнень інгаляційної терапії бронхіальної астми є кандидозний стоматит [133]. Застосування інгаляційних препаратів викликає ксеростомію, яка призводить до розвитку карієсу і ерозії зубів. Це пов'язано з тим, що всмоктування цих препаратів починається в порожнині рота і частково вони залишаються в порожнині рота [98-99].

Вивчення маркерів метаболізму кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит, що асоційований стероїдзалежною бронхіальною астмою, при прийомі інгаляційних глюкокортикоїдних препаратів, показало, що роз'єднання механізмів кісткового ремоделювання характеризується інтенсифікацією процесів резорбції і відносним збереженням або незначним зниженням рівнів кісткоутворення. При комбінованому використанні інгаляційних і системних стероїдних засобів виявлено ослаблення, як кісткового синтезу, так і виражена інтенсифікація резорбції в кісткових структурах пародонту.

Провівши дослідження стану тканин пародонта, було встановлено, що індексна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів з бронхіальною астмою, які не приймають гормональні препарати, вище в порівнянні зі здоровими дітьми [143]. А місцевий імунітет у таких хворих характеризується компенсаторним збільшенням вмісту ранніх нейтрофілів, зниженням секреторного Ig A, що є прогностичними критеріями несприятливого перебігу пародонтиту.

Глюкокортикостероїдна терапія при лікуванні бронхіальної астми призводить до порушення гомеостазу кальцію і фосфору, що виявляється розладами кісткового метаболізму аж до розвитку остеопорозу, асептичних некрозів кісток і спонтанних переломів [64, 65, 261].

У той же час є роботи, які свідчать про те, що застосування інгаляційних стероїдних засобів протягом 14 днів при лікуванні бронхіальної астми не викликає зміни маркерів метаболізму кістки [142, 227].

Особливістю лікування бронхіальної астми є те, що лікування та профілактика захворювання практично нерозривні і не можуть розглядатися окремо. Профілактика бронхіальної астми – важлива система комплексних заходів, спрямована на попередження прогресування захворювання і загострення симптомів у тих, хто її вже має, а також зменшення несприятливих наслідків патології [47].

Для впровадження в практичну медицину профілактичних заходів atopії необхідна наявність прогностичних маркерів бронхіальної астми. Тому

недостатньо вивчені генетичні аспекти схильності до бронхіальної астми висувають нові перспективи в розробці діагностичних критеріїв, індивідуальних програм профілактики і стратегії лікування atopічної патології [8, 106, 190, 191, 173, 237].

Разом із позитивним впливом, стероїдні препарати викликають зниження природного захисного бар'єру слизової оболонки рота і порушення функції систем імунного захисту.

Проведені дослідження свідчать, що КПВ більш за 20 зустрічається у 92,9% хворих на бронхіальну астму, некаріозні ураження зубів відзначаються у 72,3% обстежених, запальні захворювання пародонту виявляються в 100% випадків, набряклість язика – у 30%, петехії слизової порожнини рота – у 70%, сухість губ – у 55% [98-99]. При цьому найбільші порушення в порожнині рота при бронхіальній астмі відбуваються в тканинах пародонта, а ступінь хронічного генералізованого пародонтиту тісно пов'язана з тяжкістю бронхіальної астми, віком і тривалістю перебігу [153].

В дослідженнях [35-37] був проведений порівняльний аналіз біохімічних маркерів запалення в ротовій рідині (швидкість виділення слини, pH, кількість лейкоцитів в ротових змивах, малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, загальна протеолітична активність, аспартаттрансаміназа) у дітей з стоматологічної захворюваності на фоні бронхіальної астми в порівнянні з особами дитячого віку з карієсом зубів і запальними захворюваннями пародонту без супутніх соматичних захворювань і здоровими дітьми з інтактними зубами і пародонтом. Показано, що у дітей з карієсом зубів і захворюваннями тканин пародонта відзначається посилення функції слинних залоз, інтенсифікація ПОЛ при виснаженні антиоксидантної системи, підвищення рівня загальної протеолітичної активності, напруження факторів клітинної ланки місцевого імунітету, що призводить до значного погіршення у них клінічного перебігу карієсу та захворювань тканин пародонту.

В роботі [145] вивчали стан порожнини рота у хворих на бронхіальну астму, які приймали постійно та не приймали взагалі гормони. У хворих, які не

приймають гормональну терапію, ступінь хронічного пародонтиту тісно пов'язаний з тяжкістю бронхіальної астми, віком і тривалістю перебігу. Бронхіальна астма має виражений вплив на стан твердих тканин зубів слизової оболонки порожнини рота і тканини пародонту. Найбільш виражені ураження в порожнині рота при бронхіальній астмі відбуваються в тканинах пародонта. При цьому є порушення і в циркуляторном руслі.

На хронічне запалення в порожнині рота, створення несприятливих умов для формування твердих тканин зубів і тканин пародонта у хворих з бронхіальною астмою певною мірою роль відіграє місцевий імунітет. У зв'язку з цим оцінка стану порожнини рота у болно з бронхіальною астмою необхідна для проведення профілактичних заходів [134].

Відомо, що одними з ланок вродженого імунітету є ендogenous антимікробні пептиди, що секретуються епітеліальними клітинами порожнини рота, нейтрофілами, лімфоцитами і моноцитами. Проведені дослідження показали, що у хворих з бронхіальною астмою рівень антимікробних пептидів в змішаній нестимульованій слині достовірно нижче ніж у здорових дітей [164].

На сьогоднішній день недостатньо розроблено методи профілактики побічних ефектів у хворих на бронхіальну астму, які отримували інгаляційні кортикостероїди, що вимагає проведення додаткових досліджень з метою розробки комплексного методу профілактики і лікування виникаючих ускладнень [98].

1.4. Особливості фармакотерапії захворювань тканин порожнини рота у хворих з бронхіальною астмою

У рішенні проблем ускладнень, що виникають в організмі, і зокрема в порожнині рота при бронхіальній астмі у дітей, істотну роль відіграє питання ранньої реабілітації хворих, оскільки від її ефективності залежить подальший перебіг хвороби. Бронхіальна астма у дітей перешкоджає придбанню вікових

навичок, ускладнює виховання і навчання, призводить до ізоляції і депривації, так як важкий перебіг захворювання не дозволяє їм відвідувати дитячі дошкільні і шкільні заклади.

За даними GINA [71] проведено порівняння алгоритмів и тактик сучасного лікування бронхіальної астми з рекомендаціями чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної медичної допомоги при бронхіальній астмі МОЗ України від 8 жовтня 2013 року № 868. Порівнявши рекомендації, зроблено висновок, що алгоритми лікування дітей та дорослих відрізняються.

Лікування захворювань тканин порожнини рота у хворих на бронхіальну астму, які приймають глюкокортикоїди як інгаляційним шляхом, так і парантерально, має значні труднощі. В комплексну терапію лікування захворювань тканин порожнини рота у таких хворих призначають протизапальні препарати, що нормалізують порушення процесів кісткового ремоделювання, уповільнюють остеопороз та ін. [39, 64, 88, 97, 98].

Під впливом кортикостероїдів, які мають сильну протизапальну і імунодепресивну дію, вираженість запального компонента у хворих з гінгівітом і пародонтитом, які тривалий час отримували глюкокортикоїди, менше ніж у таких самих хворих, яким не призначали стероїди, а характер перебігу захворювання пародонту змінюється, що вимагає вибору адекватних методів лікування.

Для профілактики стоматологічних захворювань має бути сформульована мотивація щодо підтримання гігієни порожнини рота, яка призводить до зниження стоматологічної захворюваності [58, 86].

В роботі [32] запропонували спосіб профілактики і лікування стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою, який включає в себе навчання індивідуальній гігієни, санацію порожнини рота, застосування лікувально-профілактичного комплексу за схемою: щоквартально обробка зубів фторлаком, 2 рази на тиждень 5 процедур аплікацій нейтральним кальційфторвмісним гелем «Слина», полоскання порожнини рота лізоцимом вранці і ввечері.

Проаналізувавши джерела літератури з даної проблеми, ми вважаємо, що оцінка патологічного впливу гормональних препаратів при лікуванні хворих на бронхіальну астму на стан твердих тканин зубів, пародонту та слизової оболонки порожнини рота є своєчасною і актуальною. У той же час недостатньо вивчено вплив інгаляційних гормональних препаратів на слизову оболонку порожнини рота, тверді тканини зубів, а також місцевий імунітет порожнини рота. У зв'язку з чим виникає необхідність, по-перше, встановити характер цих ускладнень і, по-друге, спробувати визначити шляхи їх профілактики і лікування.

В роботі [143] для підвищення ефективності діагностики захворювань пародонту і оцінки тяжкості перебігу вже розвиненого процесу у хворих на бронхіальну астму запропонували метод визначення нейтрофілів в слині і змивах з порожнини рота у пацієнтів, що приймають і не приймають гормональні препарати. Це обумовлено тим, що серед клітинних факторів місцевого захисту в порожнині рота нейтрофіли відіграють важливу роль. Зниження показників ранніх нейтрофілів розцінюється як прогностичне на фоні захворювання пародонтитом. Автори вважають, що місцевий імунітет порожнини рота у хворих з бронхіальною астмою, з патологією пародонту, які приймають гормональні препарати, характеризується пригніченням секреторних компонентів імунітету, що передбачає призначення відповідних препаратів.

В роботі [39] провели вивчення ефективності комплексного лікування захворювань пародонту препаратами «Альфадол-Са» і «Кальцій-Д3 Нікомед» у хворих на бронхіальну астму, які приймають пероральні і інгаляційні глюкокортикоїди. В результаті лікування у хворих на бронхіальну астму спостерігалось поліпшення стану пародонту. Після третього відвідування у більшій частині (68,18%) гормонозалежних хворих зникла кровоточивість ясен, у решти (31,82%) вона значно скоротилася, усувався неприємний запах з порожнини рота.

На основі багатопланових досліджень був запропонований алгоритм діагностики та превентивного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на фоні кортикостероїдної терапії, яка враховує виявлення

захворювання пародонтиту та його ступені тяжкості, вид базисної терапії бронхіальної астми.

Автор дослідження [98-99] вважає, що для профілактики і ранньої діагностики тканин пародонта на фоні бронхіальної астми необхідно проводити дослідження пародонтального статусу і лабораторних показників факторів неспецифічного захисту та місцевого імунітету з урахуванням аутоімунних процесів в порожнині рота.

Автори в дослідженні [163] запропонували для лікування і профілактики карієсу зубів і тканин пародонта при БА застосовувати препарати «Глуфторед», «Імудон» «Мексидол», в результаті чого відбулося зниження показників інтенсивності карієсу, покращилися гігієна порожнини рота і стан тканин пародонта.

Для профілактики запалення протезного ложа і тканин пародонта у дітей з бронхіальною астмою при ортодонтичному лікуванні використовували профілактичний комплекс, що включав краплі «Береш Плюс», ополіскувач «BioXira Mjuthrinse» і «Солкосерил», який забезпечував збереження прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в порожнині рота. При цьому активізувалась система антимікробного захисту, про що свідчило зниження активності уреаз в ротовій рідині [91].

Вираженість каріозного процесу у хворих з бронхіальною астмою асоціюється з високим рівнем ІЛ-4 і низькими значеннями ИНФ- α . А ступінь ураження пародонту асоціюється з підвищенням рівня ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІФН - γ в ротовій рідині. Виявлені імунорегуляторні порушення в слині хворих на бронхіальну астму факторів місцевої неспецифічної резистентності обґрунтовують підходи до профілактики та лікування запальних захворювань пародонту з включенням до комплексу лікування імунокоригуючих препаратів і лізоцимвмісних засобів – «Лізобакт» [78].

В роботі [196] для лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота, викликаного прийомом інгаляційних гормональних препаратів, у хворих на бронхіальну астму призначають для обробки порожнини рота 1% розчин

протигрибкового засобу, похідних «Імідазолу» 2-3 рази на день, препарат з активною речовиною ГМДП (лікопид) 10 мг 1 раз на добу за 30 хвилин до їжі та зубну пасту і ополіскувач для порожнини рота «Elmex».

Висновки до розділу 1:

– Проведений аналіз літератури свідчить про те, що лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою потребує подальшого розроблення ефективних патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів при цьому, що вимагає подальшого поглибленого вивчення цього питання в експериментальних, генетичних та клініко-лабораторних дослідженнях.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування мети досліджень

Питання поєднаних уражень порожнини рота та органів дихання займають важливе місце в дитячій стоматології. Алергічні захворювання сприяють розвитку стоматологічної патології, створюють несприятливі умови для твердих тканин зубів і тканин пародонту. Одним із видів такої соматички являється бронхіальна астма, що є багатофакторною патологією з генетичним компонентом. Стероїдна терапія лікування БА створює додаткові негативні ризики для твердих тканин зубів і тканин пародонту. Тому розробка профілактичних заходів при стоматологічному лікуванні дітей з бронхіальною астмою є актуальним завданням сучасної стоматології.

2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень

В поглиблених клінічних дослідженнях брали участь діти віком 6-10 років (основна група – 25 осіб, група порівняння – 22 особи) з бронхіальною астмою та 21 дитина без даної патології. Діагноз встановлював педіатр. Дітям групи порівняння проводилася санація порожнини рота і професійна гігієна. Діти основної групи додатково отримували за інструкцією 2 рази на рік лікувально-профілактичний комплекс, що включав місцево у вигляді аплікацій гель «Квертулідон», який містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інουλін, імуностимулятор імудон і цитрат кальцію, і per os препарат «Леквін», що містить додатково лецитин (розробки ДУ «ІСЦЛХ НАМН України») (табл. 2.1).

При цьому в початковому стані, через 6, 12 та 24 місяці оцінювалися стоматологічний статус пацієнтів, біохімічні показники ротової рідини, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота [274].

Таблиця 2.1

**Лікувально-профілактичний комплекс для дітей 6-10 років із
bronхіальною астмою**

Використані препарати	Дозування	Терміни застосування	Механізм дії
Гель «Квертулідон» (місцево)	1 раз на ніч	1 місяць 2 рази на рік	Антиоксидант, пробіотик, джерело кальцію, імуностимулятор
Препарат «Леквін» (per os)	1 табл. 2 рази на день після прийому їжі	1 місяць 2 рази на рік	Пребіотик, імуномодулятор, ангіопротекторний, гепатопротекторний

В експерименті було проведено порівняльне визначення пародонтопротекторної дії комплексних мукозoadгезивних гелів «Квертулін» [182] і «Квертулідон» [116] у щурів, які отримували «Преднізолон» для моделювання імунодефіциту.

У роботі були використані 32 білих щура лінії Вістар (самки, 3 місяці, маса 140 ± 6 г), розподілених на 4 рівні групи:

- 1 – контроль (інтактні);
- 2 – «Преднізолон»;
- 3 – «Преднізолон» і «Квертулін»;
- 4 – «Преднізолон» і «Квертулідон».

У роботі використаний препарат «Преднізолон-Дарниця» виробництва ПрАТ «Фармфірма “Дарниця”» в таблетках по 5 мг. Преднізолон вводили щурам per os в дозі 10 мг / кг (перші 2 дні), потім по 5 мг / кг протягом 12 днів. Мукозoadгезивні фітогелі «Квертулін» (кверцитин, інулін, цитрат кальцію) і «Квертулідон» (квертулін, імудон) наносили у вигляді аплікацій по 0,3 мл на щура щодня з першого дня досліду протягом 14 днів (виробництва НПА «Одеська біотехнологія» по ТУ У 20.4-13903778-032: 2012: «Квертулін» – РЦ У ТУ У20.4-13903778-032: 2012; Висновок № 05.03.02-07 / 50925 від 29.05.12; «Квертулідон» – РЦ У 20.4-13903778-032 / 8 до: 2015; Висновок № 05.03.02-07 / 15522 від 10.04.15) [275].

Тварин виводили з експерименту на 15-й день дослідження під тиопенталовим наркозом (20 мг / кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Проводили забір крові, розсікали ясна, виділяли нижню щелепу для проведення морфометричних і біохімічних досліджень [30].

У цільній крові визначали вміст лейкоцитів, лейкоцитарну формулу і по співвідношенню лімфоцитів і нейтрофілів розраховували ЛІ [10]. У гомогенаті ясен визначали наступні біохімічні маркери: вміст МДА [108], активність еластази [108], уреазу [186], лізоциму [186] і каталази [108], а також вміст гіалуронової кислоти [9]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували індекс АПІ [108], а за співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували СД [186].

У гомогенаті кісткової тканини пародонту визначали вміст білка [250], кальцію [114], активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатази [114], активність еластази [108] і загальну протеолітичну активність (ЗПА) [16]. За співвідношенням ЛФ/КФ визначали мінералізуючий індекс (МІ) [117], а за співвідношенням вмісту кальцію і білка розраховували ступінь мінералізації кісткової тканини [114]. На препараті нижньої щелепи визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка [136].

Апробований комплекс препаратів, що включав в себе місцево «Квертулідон» і *per os* «Леквін», що містить лецитин. Дослідження проводилися на 27 білих щурах лінії Вістар (самці, 12 місяців, середня маса 380 ± 12 г), розподілених на 3 рівні групи:

- 1 - контроль,
- 2 - імунодефіцит,
- 3 - імунодефіцит + щоденні оральні аплікації фітогелей «Квертулідон» (в дозі 0,3 мл на щура) + «Леквін» *per os* (500 мг / кг).

Імунодефіцит відтворювали за допомогою преднізолону: перші 2 дні *per os* 10 мг / кг, а потім в наступні 17 днів - по 5 мг / кг.

На 18 день експерименту щурів умертвляли під тиопенталовим наркозом (20 мг / кг) шляхом тотального кровопускання з серця. У цільній крові проводили

визначення вмісту лейкоцитів і визначали лейкоцитарну формулу [250]. В сироватці крові визначали активність уреаз (показник бактеріємії), активність лізоциму бактеріолітичним методом (що відображає стан неспецифічного імунітету), рівень біохімічних маркерів запалення: вміст МДА і активність еластази, активність антиоксидантного ферменту каталази і рівень «печінкових» маркерів: активність АЛТ і активність ЛФ. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували СД, а за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували індекс АПІ [108, 186, 114, 141].

У гомогенатах ясна (20 мг / мл трис-НСІ буфера, рН 7,5) визначали активність уреаз і лізоциму, розраховували ступінь дисбіозу, визначали рівень МДА і активність еластази і каталази, розраховували індекс АПІ [108, 186, 114]. На виділеній нижньої щелепи щурів підраховували ступінь атрофії альвеолярного відростка по Ніколаєвої, а також число каріозних уражень і визначали глибину карієсу зубів [136].

В гомогенаті кісткової тканини пародонту визначали вміст білка, кальцію, активність ЛФ і КФ, активність еластази, ЗПА, МІ, а за співвідношенням вмісту кальцію і білка розраховували ступінь мінералізації кісткової тканини [108].

Кверцетин має антиоксидантні, антигіалуронідазними і антипротеїназними властивостями, стабілізує клітинні і судинні мембрани (ангіопротекторні властивості), має гепатопротекторний і протизапальний ефект. Пребіотик інулін (поліфруктозід) є субстратом для росту багатьох пробіотичних бактерій (біфідобактерій, лактобацил, стрептококів і ін.) [94, 229, 272], забезпечуючи їх енергією і будівельним матеріалом. Імуностимулятор «Імудон» представляє собою гідролізат багатьох умовно-патогенних мікробів порожнини рота і має здатність посилювати імунітет [116]. Цитрат кальцію виконує важливу функцію не тільки як джерело необхідних для бактерій макроелементів, а й стабілізатора клітинних мембран і гістогематичних бар'єрів. Препарат «Леквін» містить крім квертуліна лецитин, який відновлює клітини печінки і перешкоджає відкладенню жиру в ній.

Результати досліджень піддавали стандартній статобробці [105].

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Клінічні методи дослідження

Стан твердих тканин зубів оцінювали за індексами КПВз та КПВп. Карієспрофілактичний ефект розраховували за індексом КПВп за формулою:

$$\text{Редукція карієсу} = 100 - \frac{\Delta\text{КПВп}^{\text{осн}} \cdot 100}{\Delta\text{КПВп}^{\text{порів}}} \%$$

Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА %, Шиллера-Писарева (Ш-П), кровоточивості. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard [192].

2.3.2 Експериментальні методи дослідження

Ступінь атрофії альвеолярного відростку у тварин визначали методом біометрії для визначення лінійних розмірів оголення коренів молярів за методом Ніколаєвой Г.В.

У сироватці крові щурів визначали «печінкові» маркери (активність АЛТ, ЛФ, рівень загального холестерину), а також параметри, що характеризують неспецифічну резистентність (показники антиоксидантно-прооксидантної системи, активність каталази і рівень МДА), а також протеазно-інгібіторної системи (ЗПА). У виділених тканинах ясен (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфер рН 7,5) визначали рівень МДА, активність каталази, а також маркери запалення, активність кислої фосфатази і еластази. Розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). У нижній щелепі щурів проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка. У гомогенатах верхньої щелепи тварин (75 мг/мл цитратного буфера рН 6,1) визначали ЗПА, активність еластази, ЛФ та КФ.

Тканини ясен тварин для біохімічних досліджень висікали загальноприйнятим методом, ретельно промивали холодним 0,85 % розчином NaCl, висушували фільтрованим папером, зберігали до дослідження за температурою -10° С. Гомогенати тканин пародонту та кісткових тканин готували на фізіологічному розчині з розрахунку 20 мг сирої тканини на 1 мл розчину.

2.3.3 Біохімічні методи дослідження ротової рідини

У змішаній нестимульованій ротовій рідині дітей з БА на початковому етапі дослідження, через 3 місяці, 6 місяців і 1 рік були проведені дослідження активності лейкоцитарного ферменту еластази, що відображає ступінь запальних процесів в порожнині рота [111]. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи пацієнтів оцінювали за активністю каталази [46] і вмістом МДА [176]. Для оцінки ступеня обсіменіння порожнини рота визначали активність уреази, яка синтезується умовно-патогенною мікробіотою [43]. Крім того, визначалася активність лізоциму, що виконує ключову роль в системі антимікробного захисту ротової порожнини [110].

2.3.4 Молекулярно-генетичні дослідження

Було обстежено 12 дітей віком 6-10 років з бронхіальною астмою, у яких була визначена змішана форма персистуючої БА середнього ступеня тяжкості, що склали основну групу, а також 10 дітей, які склали контрольну групу (здорові діти). Всі пацієнти проходили комплексне обстеження основного захворювання (БА) і стоматологічного статусу за єдиною схемою [31].

Виділення ДНК з клітин букального епітелію пацієнтів основної групи і групи порівняння проводили за модифікованою методикою з Chelex [276]. Поліморфізм генів детоксикації GSTM1 N/del(+)/(0), гена матричної металопротеїнази MMP9 8202A>G (rs11697325), гена рецептора вітаміну D VDR T352C (rs10735810), а також VEGFA и гена IL-4 оцінювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з відповідними праймерами. Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad). Електрофоретичний аналіз здійснювали в 2% агарозному гелі.

При статистичному аналізі результатів досліджень використовували такі показники, як частота генотипів і алелей, відношення шансів з розрахунком 95% -го довірчого інтервалу. Частоту алелів генів цитокінів обчислювали методом прямого підрахунку за формулою: $f = n / 2N$, де n - кількість разів зустрічаємості

алелі (у гомозигот він враховувався двічі), N - кількість обстежених. Частоту зустрічаємості окремих генотипів визначали, як процентне відношення людини, що мають даний генотип, до загальної кількості обстежених в групі за формулою: $f = n / N$, де n - кількість разів зустрічається генотипу (комбінації), N - кількість обстежених. Достовірність відмінностей частот розподілу досліджуваних ознак при порівнянні в групах обстежених визначали за двостороннім варіантом точного методу Фішера для чотирьохпольних таблиць. Для оцінки значущості відмінностей незалежних груп використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймався рівним 0,05.

2.3.5 Біофізичні методи дослідження

Існуюча для оцінки запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота проба Шиллера-Писарева (Ш-П) заснована на реакції фарбування ясен за рахунок реакції йодного розчину з глікогеном. За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабкопозитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю. При цьому аналіз динаміки зміни запальних процесів при цьому ускладнений через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому спостереженні, а також при проведенні планово-профілактичних заходів.

Використаний нами метод [148] заснований на спектроколориметричній оцінці запалення слизової пародонту з використанням розчину проби Ш-П, що дозволяє розділити забарвлення слизової пародонта, пов'язаної з реакцією йоду з глікогеном, що дає темно-буре забарвлення і зміщує основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область довжин хвиль 660 нм, і забарвлення ясен з самим йодним розчином, пов'язане з високою проникністю епітелію (максимум – 460 нм). Цей метод досліджень і діагностики слизової порожнини рота дозволяє досить чітко розділити зазначені два механізми її фарбування і

отримати кількісні колірні характеристики, пов'язані як з проникністю сполучної тканини пародонту, так і наявністю в ній глікогену.

При жуванні під впливом механічного навантаження в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонта, величини і тривалості навантаження [125]. Ряд авторів вважає доведеним той факт, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на тканину або орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, які забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, дратуючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин. Це ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникання вазоактивних метаболітів зберігається до тих пір, поки зберігається «сигнал-навантаження», тобто при зникненні необхідності підвищених енергетичних затрат клітин тканин пародонта кровонаповнення мікросудин має зменшуватися. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонта при ЖН є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тонуусу стінок судин, адекватної вазомоторної реакції.

У нашому дослідженні в якості ЖН використовувалася жувальна гумка «Orbit» без цукру протягом 10 хвилин [149]. Дослідження включали оцінку спектроколориметричним методом функціональної гіперемії тканин пародонта, що виникає під дією ЖН. При цьому визначався у видимій області спектра коефіцієнт відбиття світла слизової ясен з розрахунком її колірних параметрів. У запропонованому методі функціональна гіперемія і її зняття оцінювалися за зміною колірних параметрів ясен, що визначаються кровонаповненням її обмінних капілярів.

Спектр зелено-блакитної області видимого світла характеризує наповнення (гіперемію) венозної капілярної системи ясен, так як гемоглобін у

відновленій формі поглинає ці довжини хвиль менше, ніж оксигемоглобін, а в червоно-помаранчевій – наповнення артеріальної системи (оксигемоглобін), включаючи обмінні капіляри [184]. При цьому збільшення колірної яскравості у відповідних областях довжин хвиль (збільшення коефіцієнта відображення) характеризує зменшення застійних явищ у відповідних кровоносних системах і навпаки.

В даному дослідженні визначалися також основні денситометричні показники якості кістки у дітей з БА в процесі їх комплексного стоматологічного лікування. Порушення при БА в організмі обмінних процесів, мікросудинних і макросудинних ускладнень при цьому, сприяють порушенню і кісткового метаболізму. Якість кісткових тканин визначається їх мікро- і макроархітектонікою, мінералізацією матеріалу і колагеновими зв'язками, що визначає і її механічні властивості. Швидкість поширення ультразвукової хвилі (SOS) в кістці залежить, перш за все, від щільності кісткової тканини і її мінералізації. Широкозмугове затухання ультразвукової хвилі (BUA) визначається, в першу чергу, розсіюванням і відбиттям хвилі в кістці, що пов'язано з її структурою та архітектонікою. В повноцінній кістці більш високочастотні коливання ультразвуку загасають сильніше, ніж низькочастотні коливання, так як довжина хвилі їх наближається до розмірів існуючих структурних параметрів кістки і вони сильніше розсіюються і відбиваються, ніж більш довгохвильові низькочастотні хвилі, які здатні за рахунок дифракції огинати кісткові трабекули [271].

Оцінка стабільності рН ротової рідини (ΔpH), як один з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема, проводилася за методом [55]. Запропонований метод заснований на тому, що коливання величини рН (ΔpH) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезису і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. При цьому значення величини ΔpH , що лежать в інтервалі 0,2-1,0, відповідають, зазвичай, низькій карієсрезистентності у дітей, а значення 0,01-0,1 - високій карієсрезистентності.

Для оцінки величини ΔpH у кожного пацієнта брали п'ять проб ротової рідини по 1 мл, в яких визначається значення величини pH за допомогою іоніміру безпосередньо після забору проби. Потім розраховувалося середнє значення величини ΔpH і довірчий інтервал відхилень (ΔpH) від середнього значення з урахуванням коефіцієнта Стюдента для п'яти вимірювань і довірчою ймовірністю 0,95. Дані усереднювалися по групі.

Крім того була проведена у дітей з БА в процесі комплексного стоматологічного лікування оцінка колірної насиченості забарвлення зубів при тесті емалевої резистентності (ТЕР-тест), а також їх електрометричного показника (електричної провідності) [95].

2.3.6 Статистична обробка даних

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань.

Висновки до розділу 2:

- в розділі приведені загальний дизайн дослідження, використані лікувально-профілактичні препарати, матеріали й методи дослідження;
- в роботі використані сучасні клінічні, експериментальні, клініко-лабораторні й математичні методи дослідження.

Матеріали розділу опубліковані в роботах списку праць за темою дисертації у додатку [1-7].

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА ТВАРИНАХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ СУПРОВОДУ КОМПЛЕКСНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Є відомості про відтворення експериментального пародонтиту, викликаного системним застосуванням преднізолону. За твердженням авторів тривале введення «Преднізолону» індукує розвиток імунодефіциту, внаслідок якого в порожнині рота виявляється наявність дисбіозу. Негативна дія «Преднізолону» на організм щурів було підтверджено і в наших дослідженнях [29]. Крім того, для профілактики пародонтиту показана доцільність застосування антидисбіотичних засобів у вигляді мукозoadгезивних гелів [113, 177].

Метою цього фрагмента роботи стало порівняльне визначення пародонтопротекторної дії комплексних мукозoadгезивних гелів «Квертулін» і «Квертулідон» у щурів, які отримували «Преднізолон» [87, 116, 182].

У таблиці 3.1 представлені результати визначення цитологічних показників крові щурів, які отримували аплікації мукозoadгезивних гелів «Квертулін» і «Квертулідон» на фоні введення «Преднізолону». Представлені дані демонструють зменшення рівня лейкоцитів на 17,2%, що було індуковано введенням «Преднізолону». Встановлене зниження кількості лейкоцитів відбувається за рахунок 3-кратного підвищення числа лімфоцитів, що можна розглядати як лімфоцитопенію. При цьому частка нейтрофілів зростає більш ніж в 3 рази, що в результаті призводить до майже 10-кратного зниження ЛП.

У крові щурів 2-ї групи під впливом «Преднізолону» спостерігається також зниження частки моноцитів на 25,6% – моноцитопенія. Кількість еозинофілів істотно не змінювалося як на тлі введення преднізолону, так і після аплікацій фітогелей. Отримані результати свідчать про пригнічення преднізолоном лімфоцитарної ланки і адаптивного імунітету у експериментальних тварин

Оральні аплікації гелю «Квертулін» істотно не вплинули на загальну кількість лейкоцитів, але достовірно знизили збільшену частку нейтрофілів, викликали збільшення числа лімфоцитів і моноцитів. В результаті цього ЛІ, знижений під впливом преднізолону в крові щурів 3-ї групи, які отримували профілактично Фітогель «Квертулін», збільшився в 2 рази.

Застосування аплікацій на яснах щурів 4-ої групи фітогелей «Квертулідон» мали більш виражений профілактичний ефект, тому що сприяли достовірному підвищенню загальної кількості лейкоцитів до нормального рівня. Також відзначено більш значне зниження частки нейтрофілів (в 2,2 рази), хоча цей показник і зберігся на достовірно високому рівні по відношенню до значень в інтактної групі. Під впливом «Квертулідона» підвищилося число лімфоцитів в 2,5 рази, хоча не досягло нормального рівня, а рівень моноцитів збільшився до значень у інтактних щурів. Кількість еозинофілів не зазнало істотних змін. В результаті позитивної перебудови в лейкоцитарній формулі щурів, які отримували «Преднізолон» і оральні аплікації «Квертулідон», ЛІ збільшився в 5,6 рази, хоча і зберігся на достовірно низькому рівні в порівнянні з показником в інтактній групі.

Таким чином, результати аналізу лейкоцитарної формули щурів вказують на її зрушення після застосування «Преднізолону»: пригнічення лімфоцитарного і адаптивного імунітету на фоні збільшення рівня нейтрофілів. Профілактичні аплікації фітогелей «Квертулін» в деякій мірі запобігали встановленню порушення в лейкоцитарній формулі. Більш істотний коригуючий вплив мало застосування «Квертулідона», оральні аплікації якого сприяли нормалізації загальної кількості лейкоцитів, моноцитів, а також ефективно попереджали збільшенню нейтрофілів і одночасному зниженню лімфоцитів, в результаті чого спостерігалася певна стабілізація ЛІ.

Профілактичне місцеве застосування фітогелей «Квертулін» в яснах щурів 3-ї групи знижувало рівень маркерів запалення, але їх значення збереглися вище нормальних показників. Активність уреазі в яснах щурів 3-ї групи під впливом «Квертуліна» повністю нормалізувалася.

Фітогель «Квертулін» також ефективно попереджав зниження в яснах показників неспецифічної резистентності – активності лізоциму і каталази, рівні яких відповідали значенням у інтактних тварин. Вміст гіалуронової кислоти в яснах щурів 3-ї групи достовірно збільшився, але зберігся нижче значень контролю. Індекс АПІ в яснах під впливом фітогелей «Квертулін» також підвищився, але не до норми. Ступінь дисбіозу дуже ефективно зменшилася після аплікацій гелю «Квертулін», що свідчить про виражені антидисбіотичні властивості «Квертуліна» (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Біохімічні показники ясен щурів, які отримували «Преднізолон» і профілактику мукозoadгезивними гелями «Квертулін» і «Квертулідон»

Групи Показники	група 1 Контроль	група 2 Преднізолон	група 3 Преднізолон + Квертулін	група 4 Преднізолон + Квертулідон
1	2	3	4	5
Вміст МДА, ммоль/кг	12,6 ± 1,4	18,2 ± 1,1 p < 0,002	16,4 ± 1,1 p < 0,05 p ₁ > 0,1	10,7 ± 1,3 p > 0,1 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,002
Активність еластази, мк- кат/кг	43,5 ± 2,8	58,3 ± 3,7 p < 0,01	50,4 ± 2,9 p > 0,05 p ₁ > 0,1	39,5 ± 3,6 p > 0,1 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
Активність уреази, мк-кат/кг	0,47 ± 0,08	0,93 ± 0,05 p < 0,001	0,51 ± 0,09 p > 0,1 p ₁ < 0,001	0,54 ± 0,07 p > 0,1 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,1
Активність лізоциму, од/кг	384 ± 29	132 ± 19 p < 0,001	297 ± 18 p < 0,05 p ₁ < 0,001	352 ± 24 p > 0,1 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,1
Активність каталази, ммоль/кг	8,6 ± 0,5	6,9 ± 0,4 p < 0,02	7,6 ± 0,4 p > 0,1 p ₁ > 0,25	9,1 ± 0,6 p > 0,1 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
Вміст гіалуронової кислоти, мг/кг	1369 ± 45	953 ± 42 p < 0,001	1181 ± 48 p < 0,02 p ₁ < 0,01	1095 ± 63 p < 0,002 p ₁ > 0,1 p ₂ > 0,1

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5
АПІ	$6,83 \pm 0,47$	$3,79 \pm 0,30$ $p < 0,001$	$4,63 \pm 0,38$ $p < 0,02$ $p_1 < 0,05$	$8,50 \pm 0,64$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Ступінь дисбіозу	$1,00 \pm 0,15$	$5,82 \pm 0,48$ $p < 0,001$	$1,40 \pm 0,12$ $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$	$1,26 \pm 0,11$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$

Примітка: p – достовірність відносно показників групи 1;
 p_1 – достовірність відносно показників групи 2;
 p_2 – достовірність відносно показників групи 3.

Профілактичні аплікації гелю «Квертулідон» сприяли більш вираженому поліпшенню окремих показників в яснах щурів на фоні отримання «Преднізолону». Так, вміст МДА і активність еластази знизилися в більшій мірі, ніж після аплікацій «Квертулін». Достовірно значущим було і підвищення активності каталази в яснах 4-ої групи щурів у порівнянні з показником в 3-ій, що одержувала «Квертулін». В результаті позитивних змін в яснах щурів під впливом фітогелей «Квертулідон» індекс АПІ перевищував значення такого у інтактних тварин (табл. 3.1).

Активність уреазі, лізоциму, вміст гіалуронової кислоти і СД в яснах щурів після аплікацій гелю «Квертулідон» змінилися в такій же мірі, як і після використання фітогелей «Квертулін». Проте, за показниками запалення та активності антиоксидантного захисту в яснах щурів, які отримували «Преднізолон», можна говорити про більш виражену ефективність «Квертулідона» (табл. 3.1).

У таблиці 3.2 наведені результати дослідження в кістковій тканині пародонту експериментальних тварин ряду біохімічних показників, що відображають стан мінерального і органічного компонента.

Таблиця 3.2

Біохімічні показники кісткової тканини пародонту щурів, які отримували «Преднізолон» і профілактику мукозoadгезивними гелями «Квертулін» і «Квертулідон»

Показники \ Групи	група 1 Контроль	група 2 Преднізолон	група 3 Преднізолон + Квертулін	група 4 Преднізолон + Квертулідон
Вміст білка, г/кг	17,4 ± 0,5	14,3 ± 1,1 p < 0,02	16,6 ± 0,9 p > 0,1 p ₁ > 0,1	18,0 ± 1,4 p > 0,1 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,1
Вміст кальцію, моль/кг	2,19 ± 0,09	1,92 ± 0,07 p < 0,05	2,12 ± 0,06 p > 0,1 p ₁ < 0,05	2,28 ± 0,10 p > 0,1 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,1
Активність ЛФ, мк-кат/кг	175,7 ± 6,0	158,0 ± 8,2 p > 0,1	179,5 ± 11,2 p > 0,1 p ₁ > 0,2	190,1 ± 12,7 p > 0,1 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,1
Активність КФ, мк-кат/кг	2,1 ± 0,1	3,4 ± 0,1 p < 0,001	2,7 ± 0,1 p < 0,05 p ₁ < 0,001	2,4 ± 0,3 p > 0,1 p ₁ < 0,002 p ₂ > 0,1
Активність еластази, нкат/кг	14,5 ± 0,8	18,2 ± 1,7 p < 0,05	16,1 ± 1,5 p > 0,1 p ₁ > 0,1	12,6 ± 0,9 p > 0,1 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05
ЗПА, нкат/кг	29,8 ± 3,7	36,9 ± 3,1 p > 0,1	27,0 ± 2,1 p > 0,1 p ₁ < 0,002	28,3 ± 2,2 p > 0,1 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,1
Мінералізуючий індекс ЛФ/КФ	83,7 ± 0,9	46,5 ± 1,1 p < 0,001	66,5 ± 3,4 p < 0,001 p ₁ < 0,001	79,2 ± 5,1 p > 0,1 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
Ступінь мінералізації, г/г	5,03 ± 0,21	5,37 ± 0,39 p > 0,1	5,11 ± 0,32 p > 0,1 p ₁ > 0,1	5,07 ± 0,24 p > 0,1 p ₁ > 0,1 p ₂ > 0,1
Атрофія альвеолярного відростка, %	31,7 ± 1,5	36,3 ± 1,2 p < 0,02	33,0 ± 1,9 p > 0,1 p ₁ > 0,1	28,4 ± 1,5 p > 0,1 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05

Примітка: p – достовірність відносно показників групи 1;
p₁ – достовірність відносно показників групи 2;
p₂ – достовірність відносно показників групи 3.

Представлені дані вказують на зниження вмісту білка і рівня кальцію в кістковій тканині щелеп щурів 2-ї групи, що отримувала «Преднізолон». Порушення метаболічних процесів в кістковій тканині пародонта під впливом преднізолону підтвердило достовірне збільшення активності деструктивних ферментів кістки – активності кислої фосфатази (КФ) і еластази, а також тенденція до підвищення загальної протеолітичної активності (ОПА) в альвеолярній кістці. Спостерігалася тенденція до зниження маркера остеобластів - активності лужної фосфатази в кістковій тканині пародонту щурів, які отримували «Преднізолон». В результаті зміни активності кісткових фосфатаз в пародонті щурів МІ, тобто здатність кісткової тканини до оптимальної мінералізації, знизився під впливом преднізолону на 44,4%. При цьому ступінь мінералізації білкової матриці кісткової тканини зберіглася без зміни, що пов'язано з одночасним зменшенням як мінерального, так і органічного компонента кістки. Ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів 2-ї групи під впливом преднізолону збільшився на 14,5%, що є основним показником наявності пародонтиту. Підвищення ступеня атрофії можна пояснити встановленою нами активацією резорбційних процесів в кістковій тканині пародонту за участю деструктивних ферментів еластази, інших протеаз і КФ (табл. 3.2).

Застосування аплікацій «Квертуліна» на фоні введення «Преднізолону» істотно не вплинуло на вміст білка, кальцію, активність ЛФ і еластази в кістковій тканині пародонту тварин. Але при цьому фітогель «Квертулін» сприяв достовірному зниженню збільшеною під впливом преднізолону активності кісткових КФ і ЗПА. В результаті достовірно підвищився МІ в кістковій тканині пародонту щурів 3-ї групи, але, незважаючи на це, ступінь атрофії не зазнала достовірних змін (табл. 3.2).

Оральне нанесення фітогелей «Квертулідон» щурам 4-ої групи сприяло більш вираженій корекції порушень, встановлених в пародонті тварин під впливом преднізолону. Так, після профілактики «Квертулідоном» в кістковій тканині нижньої щелепи щурів, які отримували «Преднізолон», достовірно

збільшився вміст білка і кальцію, а також активність маркера остеобластів ЛФ. Одночасно з цим препарат ефективно гальмував активність деструктивних ферментів КФ, еластази і ЗПА. Мінералізуючий індекс підвищився під впливом «Квертулідона» до рівня у здорових тварин. В результаті нормалізації досліджуваних показників мінералізації кісткової тканини пародонту під впливом фітогелей «Квертулідон» була істотно загальмована атрофія альвеолярної кістки нижньої щелепи щурів, які отримували «Преднізолон».

Таким чином, результати дослідження біохімічних показників мінералізації в пародонті щурів виявили здатність фітогелей «Квертулідон» більшою мірою в порівнянні з «Квертуліном» запобігати метаболічним порушенням в кістковій тканині, що були індуковані «Преднізолоном».

Проведене експериментальне дослідження дозволяє зробити наступні висновки.

Тривале застосування преднізолону у експериментальних тварин викликає у щурів зміну лейкоцитарної формули (збільшення числа нейтрофілів), лімфоцитопенію і моноцитопенію, що говорить про пригнічення лімфоцитарного і адаптивного імунітету. У яснах щурів під впливом преднізолону розвивалося запалення, збільшення контамінації умовно-патогенної мікробіоти і ступеня дисбіозу на фоні зниження рівня гіалуронової кислоти, неспецифічного антимікробного захисту і антиоксидантної системи. У кістковій тканині пародонту тварин преднізолон активував деструктивні процеси з одночасним зниженням мінералізуючої функції, в результаті чого збільшився ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів.

Профілактичне застосування аплікацій фітогелей «Квертулін» в деякій мірі попереджало порушення лейкоцитарної формули крові, індуковані преднізолоном. Але більш істотний коригуючий вплив мало застосування «Квертулідона», оральні аплікації якого сприяли нормалізації загальної кількості лейкоцитів, моноцитів, а також ефективно попереджали збільшенню нейтрофілів і зниженню лімфоцитів, в результаті чого спостерігалася певна стабілізація ЛЛ.

Порівняльне дослідження профілактичного впливу двох фітогелей за показниками запалення та активності антиоксидантного захисту в яснах щурів, які отримували преднізолон, виявило більш виражену ефективність «Квертулідона». Активність антимікробного захисту, вміст гіалуронової кислоти, а також ступінь обсіменіння мікробами і дисбіозу в яснах щурів після аплікацій гелю «Квертулідон» змінилися в такій же мірі, як і після використання фітогелей «Кверцетин».

Дослідження процесів мінералізації в пародонті щурів виявили здатність фітогелей «Квертулідон» більшою мірою в порівнянні з «Квертуліном» гальмувати активацію деструктивних реакцій, запобігати зниженню інтенсивності мінералізації, втрати білка і кальцію кістковою тканиною, індуковані преднізолоном. Підтвердження цьому – низький ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів, які отримували аплікації «Квертулідона» на фоні преднізолону.

Встановлені профілактичні властивості досліджених фітогелей здійснюються завдяки композиції компонентів. Так, до складу «Квертулін» входить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін і цитрат кальцію [94, 229, 272]. Кверцетин має антиоксидантні, антигіалуронідазні і антипротеїназні властивості, стабілізує клітинні і судинні мембрани (ангіопротекторні властивості), має гепатопротекторний і протизапальний ефект. Пребіотик інулін (поліфруктозід) є субстратом для росту багатьох пробіотичних бактерій (біфідобактерій, лактобацил, стрептококів і ін.), забезпечуючи їх енергією і будівельним матеріалом. Цитрат кальцію виконує важливу функцію не тільки як джерело необхідного для бактерій макроелементів, а й стабілізатора клітинних мембран і гістогематичних бар'єрів. До складу фітогелей «Квертулідон» додатково до перерахованих компонентів введений імуностимулятор імудон, який представляє собою гідролізат умовно-патогенних мікробів порожнини рота і має здатність активувати імунітет [116].

Оскільки терапія препаратом «Преднізолон» досить часто використовується в сучасній медицині для лікування алергічних реакцій і ін.

аутоімунних станів, необхідно розробляти ефективні методи корекції побічних явищ цієї терапії. За нашими попередніми даними найбільш вираженою імунокоригуючою, протизапальною, антидисбіотичною і антирезорбційною ефективністю в умовах тривалого прийому «Преднізолону» мав мукозoadгезивний кверцетинвмісний фітогель «Квертулідон», до складу якого входить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін, імуностимулятор імудон і цитрат кальцію [94, 116, 229, 272].

Також метою експерименту стало дослідження лікувально-профілактичної ефективності комплексу препаратів «Квертулідон» і «Леквін» у щурів з преднізолоновим імунодефіцитом.

Результати дослідження цитологічних показників крові щурів, які отримували преднізолон і лікувально-профілактичний комплекс, узагальнені в таблиці 3.3. Представлені дані підтвердили раніше отримані нами відомості про зрушення лейкоцитарної формули крові тварин на фоні тривалого введення преднізолону. Так, загальне число лейкоцитів в крові щурів 2-ї групи мало тенденцію до зниження. Таке зниження лейкоцитів відбувалося в основному за рахунок лімфоцитопенії – зменшення числа лімфоцитів в 1,8 рази, а також моноцитопенії – зниження кількості моноцитів на 25,9% з одночасним збільшенням частки нейтрофілів в 2,3 рази, що, в кінцевому підсумку, викликало зниження лімфоцитарного індексу в 4,3 рази.

Кількість еозинофілів в крові щурів 2-ї групи істотно не змінювалося, як після введення «Преднізолону», так і після застосування профілактичного комплексу (табл. 3.3).

Застосування оральних аплікацій фітогелей «Квертулідон» в поєднанні з комплексом препаратів «Леквін» per os мали виражену профілактичну дію, ефективно запобігаючи встановлені порушення в лейкоцитарній формулі щурів 3-ї групи, індуковані преднізолоном. Проведення профілактики сприяло достовірному підвищенню загальної кількості лейкоцитів до рівня здорових тварин, зниження частки нейтрофілів на 41,1%, хоча цей показник зберігся високим по відношенню до значень в інтактній групі. Під впливом профілактики

в лейкоцитарній формулі крові щурів 3-ї групи істотно збільшилася частка лімфоцитів на 57,6% до значень норми і також кількість моноцитів збільшилася до рівня інтактних щурів. В результаті запобігання лікувально-профілактичними препаратами зрушенню в лейкоцитарній формулі щурів з преднізолоновим імунодефіцитом лімфоцитарний індекс збільшився в 2,6 рази, але при цьому не досяг нормального рівня (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вміст лейкоцитів і лейкоцитарна формула крові щурів, які отримували «Преднізолон» і лікувально-профілактичний комплекс

Групи / Показники	1. Контроль	2. Преднізолон	3. Преднізолон + комплекс
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$14,3 \pm 0,5$	$13,0 \pm 0,3$ $p > 0,1$	$16,1 \pm 0,8$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,002$
Нейтрофіли, %	$23,7 \pm 1,9$	$55,2 \pm 1,8$ $p < 0,001$	$32,5 \pm 3,1$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
Лімфоцити (Л), %	$66,0 \pm 2,8$	$36,1 \pm 2,0$ $p < 0,001$	$56,9 \pm 4,7$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
Моноцити, %	$8,1 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,4$ $p < 0,002$	$7,7 \pm 0,5$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Еозинофіли, %	$2,2 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4$ $p > 0,1$	$2,9 \pm 0,3$ $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
ЛІ (Лімфоцити / Нейтрофіли)	$2,78 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$1,75 \pm 0,13$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примітка: p – достовірність відносно показників групи 1;
 p_1 – достовірність відносно показників групи 2;

Підводячи підсумок, необхідно відзначити, що представлені дані підтвердили розвиток лімфоцитарного і адаптивного імунодефіциту зі зрушенням лейкоцитарної формули щурів в бік збільшення рівня нейтрофілів після проведення курсу преднізолону. Профілактичні оральні аплікації фітогелей

«Квертулідон» в поєднанні з «Леквіном» ефективно попереджали збільшенню нейтрофілів і одночасному зниженню лімфоцитів, а також призвели до нормалізації загальної кількості лейкоцитів, моноцитів, в результаті чого зареєстрована деяка стабілізація лімфоцитарного індексу, зниженого під дією «Преднізолону».

У таблиці 3.4 наведені результати дослідження в сироватці крові активності уреазы, лізоциму, маркерів запалення, антиоксидантного статусу організму і «печінкових» проб.

Крім того, преднізолон сприяв розвитку системного запалення, про що свідчить підвищення в сироватці крові рівня МДА на 28,6% і активності еластази - на 25,2%. При цьому активність антиоксидантного ферменту каталази істотно не змінилася, а індекс АПІ знизився на 30,9%, що свідчить про фізіологічний дисбаланс в діяльності антиоксидантної та прооксидантної систем на користь останньої.

«Преднізолон» індукував функціональне порушення діяльності печінки, оскільки в сироватці крові щурів 2-ї групи було відмічено підвищення рівня "печінкових" маркерів – активності АЛТ на 50,0% і ЛФ на 59,3% (табл. 3.4).

Профілактичні аплікації фітогелей «Квертулідон» в поєднанні з «Леквіном», введених системно, в деякій мірі попереджали підвищення активності уреазы, ймовірно, за рахунок збільшення активності лізоциму до нормального рівня в сироватці крові щурів 3-ї групи. Отримані дані дають підставу зробити висновок про антидисбіотичну дію досліджуваних препаратів. Встановлена також протизапальна ефективність комплексу препаратів, оскільки рівень маркерів запалення в сироватці крові щурів після його застосування на фоні преднізолону також зменшився до нормальних значень: МДА, активність еластази (табл. 3.4).

Завдяки зниженню рівня МДА під дією препаратів в сироватці крові тварин 3-ї групи достовірно збільшився індекс АПІ.

Таблиця 3.4

**Біохімічні показники в сироватці крові щурів з преднізолоновим
імунодефіцитом після лікувально-профілактичних заходів**

Групи Показники	1. Контроль	2. Преднізолон	3. Преднізолон + комплекс
Активність уреази, мк-кат/л	0,04 ± 0,01	0,13 ± 0,02 p < 0,001	0,08 ± 0,02 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність лізоциму, од/л	131 ± 8	107 ± 4 p < 0,01	126 ± 4 p > 0,1 p ₁ < 0,002
Вміст МДА, ммоль/л	0,56 ± 0,03	0,72 ± 0,03 p < 0,002	0,60 ± 0,03 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність еластази, нкат/л	141,5 ± 8,8	177,2 ± 5,6 p < 0,002	149,4 ± 10,1 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність каталази, мкат/л	0,27 ± 0,01	0,24 ± 0,01 p > 0,1	0,26 ± 0,01 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Індекс АПІ	4,82 ± 0,29	3,33 ± 0,24 p < 0,002	4,31 ± 0,37 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність АЛТ, мк-кат/л	0,38 ± 0,03	0,57 ± 0,04 p < 0,02	0,44 ± 0,04 p > 0,1 p ₁ < 0,02
Активність ЛФ, мк-кат/л	0,91 ± 0,08	1,45 ± 0,12 p < 0,001	1,26 ± 0,10 p < 0,02 p ₁ > 0,1

Примітка: p – достовірність відносно показників групи 1;
p₁ – достовірність відносно показників групи 2;

Аплікації на слизову оболонку порожнини рота щурів фітогелей «Квертулідон» в поєднанні з «Леквіном» достовірно знизили активність АЛТ до рівня у здорових тварин, а також під їх впливом відзначена деяка тенденція до зменшення активності ЛФ, хоча вона зберіглася високої по відношенню до показника у інтактних щурів. Проте отримані результати вказують на гепатопротекторну ефективність досліджуваного лікувально-профілактичного комплексу (табл. 3.4).

Таким чином, результати аналізу сироватки крові експериментальних тварин дозволяють зробити висновок, що терапевтичний курс преднізолону призводить до порушення неспецифічної імунної системи. Наслідком цього є розвиток системного запалення і явищ гепатиту. Оральні аплікації фітогелей «Квертулідон» в поєднанні з системним застосуванням комплексу препаратів «Леквін» мали виражену профілактичну дію, підвищуючи ступінь антимікробного захисту, зменшуючи рівень бактерімії і запалення, а також печінкових дисфункцій.

У таблиці 3.5 узагальнені результати визначення біохімічних показників в яснах щурів. З цих даних видно, що «Преднізолон» істотно пригнічував антимікробний захист порожнини рота – активність лізоциму в яснах щурів 2-ї групи зменшилася в 2,4 рази, внаслідок чого достовірно зросла активність уреаз. Розрахована за співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму ступінь дисбіозу збільшилася в яснах щурів 2-ї групи в 4,5 рази.

Як було показано в попередньому експерименті і знайшло підтвердження в таблиці 3.5, тривале застосування «Преднізолону» призводить до зниження в яснах тварин рівня міжклітинного «цементу» – гіалуронової кислоти. Імовірно цим можна пояснити збільшення ступеня дисбіозу в яснах щурів за рахунок підвищеної проникності тканин пародонта для мікробів і їх токсинів (табл. 3.5).

Маркери запалення в яснах щурів, які отримували «Преднізолон», так само, як і було встановлено в першому експериментальному дослідженні, збільшилися: МДА на 44,6%, а активність еластази – в 2 рази. Активність антиоксидантної системи порожнини рота тварин після преднізолону була знижена, про що свідчить достовірне зменшення активності каталази і індексу АПІ (табл. 3.5).

Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяло достовірному підвищенню активності лізоциму, а також одночасному зниженню активності уреаз і ступеня дисбіозу в яснах щурів 3-ї групи. Завдяки позитивним змінам цих показників можна стверджувати, що пропонований

лікувально-профілактичний комплекс стимулює активність антимікробного захисту і має антидисбіотичну дію.

Таблиця 3.5

Біохімічні показники в яснах щурів з преднізолоновим імунодефіцитом після комплексної профілактики

Групи Показники	1. Контроль	2. Преднізолон	3. Преднізолон + комплекс
Активність уреази, мк-кат/кг	0,32 ± 0,02	0,58 ± 0,07 p < 0,002	0,41 ± 0,03 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність лізоциму, од/кг	251 ± 17	103 ± 8 p < 0,001	204 ± 13 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Ступінь дисбіозу	1,02 ± 0,09	4,53 ± 0,31 p < 0,001	1,58 ± 0,10 p < 0,01 p ₁ < 0,001
Вміст гіалуронової кислоти, мг/кг	2471 ± 145	1057 ± 92 p < 0,001	1985 ± 123 p < 0,02 p ₁ < 0,001
Вміст МДА, ммоль/кг	13,2 ± 1,2	19,1 ± 1,5 p < 0,002	14,4 ± 1,1 p > 0,1 p ₁ < 0,02
Активність еластази, мкат/кг	32,0 ± 1,7	64,3 ± 2,9 p < 0,001	40,1 ± 3,2 p < 0,05 p ₁ < 0,001
Активність каталази, мкат/кг	6,01 ± 0,51	4,57 ± 0,32 p < 0,02	5,62 ± 0,38 p > 0,1 p ₁ < 0,05
АПШ	4,55 ± 0,29	2,39 ± 0,17 p < 0,001	3,90 ± 0,25 p > 0,1 p ₁ < 0,001

Примітка: p – достовірність відносно показників групи 1;
p₁ – достовірність відносно показників групи 2;

У яснах щурів 3-ї групи після застосування комплексу препаратів на фоні преднізолону збільшився вміст гіалуронової кислоти в 1,9 рази, хоча не досягло рівня норми. Можна припустити, що запобігання втрати гіалуронової кислоти в яснах щурів 3-ї групи може бути однією з причин усунення дисбіозу і зниження

проникності тканин пародонта в результаті дії компонентів комплексу препаратів (табл. 3.5).

Рівень маркерів запалення в яснах тварин, які отримували аплікації фітогелей на слизову оболонку порожнини рота в поєднанні з препаратами, достовірно знижувалися до значень досліджуваних показників у інтактних щурів: МДА – на 24,6%, активність еластази – на 37,6%, що свідчить про протизапальну дію досліджуваного лікувально-профілактичного комплексу (табл. 3.5).

Активність каталази і індекс АПІ в яснах щурів 3-ї групи достовірно підвищилися і відповідали значенням у інтактних тварин.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що курс преднізолону викликає розвиток запалення і дисбіозу в ротовій порожнині експериментальних тварин, можливо, як результат пригнічення захисних систем (зниження індексу АПІ, вмісту гіалуронової кислоти і активності лізоциму в яснах щурів). Профілактичне застосування комплексу істотно запобігало встановленню порушення в порожнині рота досліджуваних щурів.

Як встановлено в попередньому дослідженні, розвиток орального запалення і дисбіозу, індукованого преднізолоном, призводить до стоматогенної ендотоксінемії, при цьому запально-дистрофічні процеси розвиваються і в кістковій тканині пародонту. Так, в кістковій тканині щелепи щурів 2-ї групи знизився рівень білка на 20,7%, активність ЛФ – на 26,8%, при одночасному значному збільшенні активності деструктивних ферментів: активності КФ – на 53,7%, активності еластази – на 73,2% і ЗПА – на 49,3%. В результаті індекс мінералізації в кістковій тканині пародонту тварин, які отримували «Преднізолон», зменшився більш ніж в 2 рази, що говорить про переважання деструкції над синтетичними процесами. При цьому ступінь мінералізації кісткової тканини не зазнає достовірних змін, що можна пояснити рівнозначним зниженням рівня білкового і мінерального компонентів кісткової тканини щелеп (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Біохімічні показники кісткової тканини пародонту щурів, які отримували
«Преднізолон» і лікувально-профілактичний комплекс**

Групи Показники	1. Контроль	2. Преднізолон	3. Преднізолон + комплекс
Вміст білка, г/кг	22,7 ± 1,6	18,0 ± 1,3 p < 0,05	19,4 ± 1,4 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Вміст кальцію, моль/кг	2,24 ± 0,13	1,98 ± 0,10 p > 0,1	2,34 ± 0,15 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність ЛФ, мк-кат/кг	235,2 ± 14,7	172,0 ± 12,9 p < 0,002	245,6 ± 18,2 p > 0,1 p ₁ < 0,002
Активність КФ, мк-кат/кг	5,4 ± 0,6	8,3 ± 0,5 p < 0,001	4,9 ± 0,2 p > 0,1 p ₁ < 0,001
Активність еластази, нкат/кг	9,7 ± 1,2	16,8 ± 1,1 p < 0,001	10,6 ± 0,9 p > 0,1 p ₁ < 0,001
ЗПА, нкат/кг	34,7 ± 4,2	51,8 ± 4,0 p < 0,002	42,8 ± 3,7 p > 0,1 p ₁ < 0,05
МІ (ЛФ/КФ)	43,6 ± 1,9	20,7 ± 1,4 p < 0,001	50,1 ± 3,8 p > 0,1 p ₁ < 0,001
Ступінь мініралізації, г/г	3,95 ± 0,27	4,40 ± 0,29 p > 0,1	4,82 ± 0,31 p < 0,05 p ₁ > 0,1
Атрофія альвеолярного відростка, %	35,8 ± 1,6	37,9 ± 1,4 p > 0,1	33,4 ± 1,1 p > 0,1 p ₁ < 0,05

Примітка: p – достовірність відносно показників групи 1;

p₁ – достовірність відносно показників групи 2;

Показано, що курс преднізолону достовірно не змінював ступінь атрофії альвеолярного відростка щурів 2-ї групи, хоча в попередньому дослідженні подібна схема і дозування «Преднізолону» призвели до збільшення цього показника. Можливо, ці відмінності пов'язані з віком щурів. У першому експерименті встановлено збільшення атрофії альвеолярної кістки у 3-місячних

самок, які брали преднізолон, а в даному дослідженні стабільний стан атрофії зареєстровано у 12-місячних самців.

Комплексна профілактика, яку проводили у тварин 3-ї групи, мав певний протекторний вплив на кісткову тканину пародонту. Вміст білка при цьому істотно не змінився, рівень кальцію достовірно підвищився, в результаті чого збільшилася ступінь мінералізації кісткової тканини щурів 3-ї групи по відношенню до показника інтактних тварин (табл. 3.6).

Профілактика за допомогою запропонованого комплексу препаратів ефективно запобігала зниженню під впливом преднізолону активності кісткової ЛФ – активність цього ферменту в 3-ій групі тварин відповідала рівню у інтактних щурів (табл. 3.6).

Крім того, лікувально-профілактичний комплекс гальмував збільшення активності деструктивних ферментів кісткової тканини: зниження активності КФ – на 40,9%, активності еластази – на 36,9% і ЗПА - на 17,3%. Мінералізуючий індекс (ЛФ / КФ) в кістковій тканині щелеп щурів 3-ї групи збільшився в 2,4 рази і не відрізнявся від рівня у здорових тварин (табл. 3.6).

В результаті гальмування деструктивних процесів і одночасної стимуляції мінералізації кісткової тканини під дією оральних аплікацій гелю «Квертулідон» в поєднанні з компонентами «Леквіна» достовірно знизилася ступінь атрофії альвеолярної кістки нижньої щелепи щурів 3-ї групи, що вказує на виражену пародонтопротекторну дію комплексу.

Представлені результати дослідження підтвердили вище наведені дані про негативний вплив тривалого застосування преднізолону на лейкоцитарну формулу крові, імунний статус і запально-дистрофічні процеси в тканинах пародонта експериментальних тварин. Крім того, показано, що курс преднізолону призводить до зниження неспецифічного антимікробного захисту, внаслідок чого розвивається системне запалення і порушується функції печінки.

Профілактичне введення комплексу препаратів ефективно попереджало збільшенню нейтрофілів і зниженню лімфоцитів, а також нормалізував загальне число лейкоцитів, моноцитів, в результаті чого відзначено стабілізацію ЛЛ,

зниженого дією преднізолону. Лікувально-профілактичний комплекс сприяв підвищенню антимікробного захисту (активності лізоциму), зниження рівня бактерії (активності уреаз) і запалення (активність еластази і рівень МДА), а також нормалізації "печінкових" маркерів в сироватці крові щурів на фоні введення «Преднізолону».

Проведення профілактики з використанням ЛПК істотно знижувало інтенсивність запалення, СД за рахунок підвищення індексу АПІ, запобігання втрати яснами гіалуронової кислоти, а також збільшення рівня неспецифічного імунітету в порожнині рота тварин. Внаслідок цього під дією комплексу істотно гальмується інтенсивність запально-дистрофічних процесів в кістковій тканині пародонта щурів, які отримували «Преднізолон», про що свідчить зниження рівня біохімічних маркерів деструкції кісткової тканини і підвищення мінералізації та ступеня атрофії пародонта у експериментальних тварин.

Отримані результати є підставою для призначення досліджуваного комплексу препаратів системного і місцевого застосування пацієнтам, які тривалий час приймають кортикостероїдні препарати, з метою запобігання порушення імунного статусу і запально-дистрофічних змін в пародонті.

Висновки до розділу 3:

– порівняльне дослідження властивостей фітогелей «Квертулін» і «Квертулідон» показало більш високу імунокоригуючу, протизапальну, антидисбіотичну і антирезорбційну ефективність фітогеля «Квертулідон»;

– застосування в експерименті місцево фітогелей «Квертулідон» в поєднанні з «Леквіном» дозволило отримати стабільний позитивний профілактичний результат і може бути рекомендовано для використання в клінічній стоматології для запобігання порушення імунного статусу і запально-дистрофічних змін в пародонті у пацієнтів, що приймають кортикостероїдні препарати.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1, 2, 7], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА СТАНУ ГЕНІВ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

4.1 Функціональна значимість делеційного поліморфізму гена детоксикації GSTM1 N/del(+)/(0), гена матриксної металопротеїнази MMP9 8202A>G (rs11697325) и гена рецептора вітаміну D VDR T352C rs10735810 у дітей з бронхіальною астмою та їх вплив на захворювання порожнини рота

Основною причиною захворювання на бронхіальну астму є дія на тканини легень різних хімічних сполук. Індивідуальну чутливість до впливу факторів зовнішнього середовища визначає поліморфізм генів другої фази детоксикації сімейства глутатіон-S- трансфераз [18]. Варіанти генів детоксикації також визначені як генетичні предиктори розвитку запальних захворювань тканин пародонта у дорослих [57] і дітей [183].

При астмі відбувається ремоделювання стінок дихальних шляхів, що пов'язано зі значним потовщенням ретикулярної базальної мембрани і відкладенням компонентів позаклітинного матриксу [278]. Матриксна металопротеїназа 9 (MMP-9) діє як прозапальна молекула, представляючи собою імунну відповідь [214], але вона також бере участь в процесах відновлення після ушкодження тканини і може пригнічувати ремоделювання під час запальних реакцій. [255]. Система MMP і інгібітори грають велике значення в процесах ремоделювання сполучнотканинного матриксу на фоні будь-якої патології, в тому числі і при захворюваннях порожнини рота.

Недостатність вітаміну D асоціюється з важким загостренням астми [220]. Вітамін D в більшості випадків має свій вплив через ядерний гормональний рецептор вітаміну D (VDR). У зв'язку з цим поліморфізм гена VDR може безпосередньо впливати на активність гена і вітамін D-опосередковані процеси.

Біологічно активна форма вітаміну D, 1,25 дигідроксिवітаміна D 1,25 і його рецептора, рецептора вітаміну D (VDR), відіграють важливу роль у підтримці орального імунітету і цілісності пародонту.

Бронхіальна астма має суттєвий вплив на багато процесів в організмі дітей, в тому числі на їх стоматологічний статус. Тому вивчення впливу її на патологічні процеси в порожнині рота дітей і розробка лікувально-профілактичних заходів є актуальним завданням стоматології.

Метою даного дослідження була оцінка функціональної значущості делеційного поліморфізму гена детоксикації GSTM1 N / del (+) / (0), гена матриксної металопротеїнази MMP9 8202A> G (rs11697325) і гена рецептора вітаміну D VDR T352C (rs10735810) у дітей з бронхіальною астмою та їх впливу на захворювання порожнини рота.

Для виявлення асоціації делеційного поліморфізму гена GSTM1 з ризиком розвитку БА у дітей нами проведено порівняльний аналіз частот алелей делеційного поліморфізму гена GSTM1 у дітей з БА і контрольною групою (табл. 4.1). Згідно з отриманими результатами частота функціонального алеля серед дітей, які страждають на бронхіальну астму, склала 42%, тоді як в контрольній групі – 80%. Делеційний поліморфізм переважає у дітей з бронхіальною астмою (58%). У дітей контрольної групи делеції виявлені у 20%. Сила зв'язку між наявністю нульового генотипу і ймовірністю розвитку бронхіальної астми згідно коефіцієнта спряженості Пірсона є середньою.

Таблиця 4.1

Частота зустрічаємості алелів гена GSTM1 N / del (+) / (0) серед дітей з бронхіальною астмою і здорових дітей

Алель, Генотип	Діти з БА n=12	Здорові діти n=10	Відношення шансів (ВШ)		p
			значення	95%-ний дов.інт.	
(+)	42 %	80 %	0.179	0.026-1.228	p>0,05
(0)	58 %	20 %	5.600	0.814-38.514	p>0,05

Однак розрахунок U-критерію Манна-Уїтні показав, що відмінності рівня ознаки в порівнюваних групах статистично незначущі. У разі делеції (відсутності) гена GSTM1 фермент мю-1 глутатіон S-трансфераза не утворюється, в результаті чого здатність організму позбавлятися від деяких

шкідливих сполук значно знижується. Це призводить до підвищення ризику розвитку різних патологій, в тому числі астми та карієсу. При цьому під впливом алергенів може підвищуватися рівень продукції імуноглобуліну E, гістаміну [221, 230].

За нашими даними відношення шансів ймовірності розвитку бронхіальної астми у дітей з нульовим генотипом гена GSTM1 виявилось в 5,6 рази вище, ніж у дітей з повноцінно функціональним алелем. Дані М. Б. Фрейдіна і ін. також констатують, що нуль-генотипи GSTM1 «-» і GSTT1 «-» є факторами ризику бронхіальної астми у дітей [188].

Система глутатіону - глутатіон-S-трансферази є також однією з захисних систем ротової рідини. Глутатіон-S-трансфераза з використанням водорозчинного антиоксиданту, відновленого глутатіону, як кофермент каталізує реакцію кон'югації глутатіону з багатьма токсичними речовинами, що захищають організм людини. Наявність делеційного поліморфізму збільшує негативний вплив інгаляційних гормональних препаратів у дітей з бронхіальною астмою на слизову оболонку порожнини рота і емаль зубів.

Дослідження поліморфізму 8202A> G гена MMP9 показали, що серед дітей, які страждають на бронхіальну астму, найбільш часто реєструється функціонально повноцінні гомо AA і гетерозиготні генотипи AG (по 42%) і алель A (62,5%) поліморфного локусу -8202A> G гена MMP9 (табл. 4.2).

У той же час наявність мінорного G алелі практично в 2 рази вище у дітей з астмою (37,5%) в порівнянні з дітьми здорової групи (20%) і підвищує ймовірність виникнення бронхіальної астми приблизно в півтора рази в порівнянні з контрольною групою, ВШ = 1,40, 95%, дов.інт. – 0.21-2.53, при наявності (GG + AG) генотипів ВШ = 1,80, 95%, дов.інт: 0.14 -23.38. Однак частоти алелей і генотипів у хворих дітей не мають статистично значущих відмінностей від групи здорових пацієнтів (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

**Частота генотипів і алелей гена MMP9 8202 A> G
серед дітей з бронхіальною астмою і здорових дітей**

Алель, Генотип,	Діти з БА n=12	Здорові діти n=10	ВШ		р
			значення	95%-ний дов.інт.	
A	62.5 %	80 %	0.71	0.39-4.96	p>0,05
G	37.5 %	20 %	1.40	0.20-2.53	
AA	42 %	60 %	0.71	0.13-3.86	p>0,05
AG	42 %	30 %			
GG	16 %	10 %	1.80	0.14 -23.38	p>0,05

Поліморфізм rs11697325 розташований поблизу каталітичної області цього ферменту і змінює спорідненість каталітичної області MMP-9. Ремоделювання дихальних шляхів у пацієнтів з бронхіальною астмою пов'язане з підвищеною експресією MMP-9, викликаного контактом з алергеном, і призводить до обструкції повітряного потоку і гіперчутливості дихальних шляхів [172, 263]. Відзначено, що у пацієнтів з генотипом GG по поліморфізму -8202 A> G гена MMP9 спостерігається більш важкий перебіг захворювання, пов'язане з полівалентною сенсibiliзацією і підвищеним рівнем загального IgE в сироватці крові [107]. Дослідження показують, що матриксні металлопротеїнази залучені і в патогенез карієсу зубів [223]. Тобто ген MMP-9 залучений в розвиток і астми і хвороб порожнини рота за допомогою функціональних генетичних поліморфізмів.

Поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (RFLP) для Taq I [240] в дев'ятому екзоні гена VDR аналізували за допомогою ПЛР з подальшим рестрикційними розщепленням Taq I і гель-електрофорезом. Частота генотипів і алелей гена VDR T352C в досліджених групах дітей представлена в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Частота генотипів і алелей гена VDR T352C серед дітей з бронхіальною астмою і здорових дітей

Алель, Генотип,	Діти з БА n=12	Здорові діти n=10	ВШ		p
			значення	95%-ний дов.інт.	
T	54 %	45 %	1.44	0.44-4.76	p>0,05
C	46 %	55 %	0.69	0.21-2.28	p>0,05
TT	25 %	20 %	2.14	0.28-16.37	p>0,05
TC	58 %	50 %			
CC	17 %	30 %	0.750	0.10-5.69	p>0,05

Алельні варіанти поліморфізму гена VDR у дітей з бронхіальною астмою в нашому дослідженні представлені в 25% TT (норма), в 17% CC (мутантні) і 58% складають гетерозиготи (TC). Розподіл генотипів в контрольній групі 20,0%, 30,0% і 50% для TT, CC і CT відповідно. Частоти алелей становили 54,0% і 46,0% для T і C алелей в групі астмою; 45,0% і 55,0% в контрольній групі, демонструючи незначний зв'язок між поширеністю більш частого алелю (T) і бронхіальної астми. Статистично значущою гетерогенності в даній вибірці дітей з бронхіальною астмою як в домінантній (TT + TC проти CC), так і в рецесивній моделі (TT проти TC + CC) не виявлено згідно точного критерію Фішера (двостороннього). Розрахунок U-критерію Манна-Уїтні показав, що відмінності рівня ознаки в порівнюваних групах статистично не значимі.

Діючи через свій рецептор, гормонально-активна форма вітаміну D - 1,25 (ОН) 2 D може викликати безліч ефектів, які впливають на різні біологічні процеси в організмі.

Описаний зв'язок між низьким рівнем холекальциферолу і появою астми при фізичному навантаженні у дітей і дорослих, тобто його дефіцит може сприяти початку астми і алергії. Позитивний вплив вітаміну D на перебіг бронхіальної астми обумовлено тим, що, втручаючись в генетичну регуляцію, він впливає на різні ланки імуногенезу. Генетичний поліморфізм рецептора може реалізуватися при різному перебігу астми, атопії та відповіді на гормональну

терапію [219]. Оскільки рецептор вітаміну D (VDR) координує метаболізм кістки і імунологічні реакції, а резорбція альвеолярного відростка є основною особливістю захворювань пародонту, то генетичні поліморфізм VDR відіграють роль і в схильності до періодонтиту. Так, показано, що домінуючий алель (ТТ + ТС в порівнянні з СС) пов'язаний з хронічним періодонтитом [253]. Результати показали, що у дітей з бронхіальною астмою є зміни в поліморфізм гена VDR, що призводять і до зміни стоматологічного статусу [265].

4.2 Функціональна значимість поліморфізму –634G/C гена VEGFA (rs 2010963) і поліморфізму С-589Т гена ІL-4 (rs 2243250) у дітей з бронхіальною астмою та їх вплив на захворювання порожнини рота

Алельний поліморфізм генів необхідно враховувати в процесі формування груп дітей для проведення адекватної терапії при бронхіальній астмі і запальних захворюваннях пародонту.

Таблиця 4.4

Поліморфізм генів ІL4, MMP9, VEGF A, VDR, GSTM1 у дітей з бронхіальною астмою і здорових дітей

ген	ІL4	MMP9	VEGF A	VDR	GSTM1
1	2	3	4	5	6
поліморфізм	590C>T	A-8202G	C634G	T352C	N/del
Діти з БА					
1	C/T	A/A	G/G	T/C	(+)
2	C/C	A/G	G/G	C/C	(0)
3	C/C	G/G	C/G	T/C	(+)
4	C/C	A/G	C/G	T/T	(0)
5	C/T	A/G	G/G	T/C	(0)
6	C/C	A/A	G/G	T/C	(+)
7	T/T	A/A	C/C	T/C	(0)
8	C/T	A/A	G/G	T/T	(+)
9	C/C	A/G	C/G	T/T	(0)
10	C/C	A/A	G/G	C/C	(0)
11	C/T	A/G	G/G	T/C	(+)
12	C/C	G/G	C/G	T/C	(0)
	CC-7,CT-4,TT-1	A/A-5,A/G-5, G/G-2	C/C-1,C/G-4, G/G-7	T/T-3,T/C-7, C/C-2	(+)-5,(0)-7

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5	6
Здорові діти					
13	C/T	A/G	C/G	C/C	(+)
14	C/C	A/G	G/G	T/C	(0)
15	C/T	A/A	C/C	T/C	(+)
16	C/C	A/A	G/G	C/C	(+)
17	T/T	A/A	C/G	T/T	(+)
18	C/T	A/G	C/C	C/C	(0)
19	C/C	A/A	C/G	T/T	(+)
20	C/C	A/A	C/G	T/C	(+)
21	C/C	G/G	G/G	T/C	(+)
22	C/T	A/G	G/G	T/C	(+)
	CC-5,CT-4,TT-1	A/A-5,A/G-4, G/G-1	C/C-2,C/G-4, G/G-4	T/T-2,T/C-5, C/C-3	(+)-8,(0)-2

У патогенезі розвитку бронхіальної астми важливими елементами є ремоделювання і гіперваскуляризація в стінці бронхів, які в сукупності призводять до потовщення стінки дихальних шляхів [225]. VEGF-сигнальний білок, який активує процеси неоангіогенезу в бронхолегеневій системі і сприяє підвищенню проникності судин, підтримуючи тим самим процес алергічного запалення [107]. Ген VEGF людини локалізована в хромосомі 6p21.3. Ця область геному містить основний комплекс гістосумісності. У більшості досліджень показано зв'язок даної галузі з фенотипом астми [251]. VEGF також грає домінуючу роль, як в підтримці здоров'я пародонта, так і при хронічних запальних захворюваннях пародонту.

Інтерлейкіни грають ключову роль на всіх стадіях реалізації atopічних реакцій. ІЛ-4, цитокін адаптивного імунітету, є основним фактором регуляції алергічної відповіді за допомогою контролю перемикання ізотипа імуноглобуліну в В-лімфоцитах у напрямку експресії IgG і IgE [246]. Встановлена асоціація поліморфізму -589C / T промоторної регіону гена ІЛ4 з atopічною БА і рівнем IgE [270]. Крім того, сучасні наукові дослідження підтвердили, що поліморфізм гена ІЛ-4 впливає на цитокіни, що регулюють імунні відповіді, які безпосередньо пов'язані з розвитком карієсу і періодонтитом [209]. У лікуванні бронхіальної астми часто застосовують інгаляційні

гормональні глюкокортикостероїди. Однак ці препарати викликають зниження природного захисного бар'єру слизової оболонки рота і порушення функції систем імунного захисту, що сприяє розвитку запальних захворювань, а також ускладнює проведення адекватної терапії. Розвиток і перебіг захворювання визначається силою відповідної реакції організму, яка залежить не тільки від набутого імунітету, але в значній мірі визначається генотипом людини [193]. Генетичною основою міжіндивідуальних відмінностей в імунній відповіді є алельний поліморфізм генів.

Метою дослідження була оцінка функціональної значущості поліморфізму -634G / C гена васкулоендотеліального фактора росту VEGFA (rs 2010963) та поліморфізму C-589T гена IL-4 (rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою та їх впливу на захворювання порожнини рота.

Було проведено дослідження асоціації C634G поліморфізму гена VEGFA з ризиком розвитку БА у дітей (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Частота зустрічаємості генотипів і алелей по поліморфізму C634G гена VEGFA серед дітей з бронхіальною астмою і здорових дітей, %

Алель, Генотип	Діти з астмою n=12	Здорові діти n=10	ВШ		p
			значення	95%-ний дов.інт.	
C	25 %	40	1.250	0.72-2.18	>0,05
G	75 %	60			
CC	8 %	2 (20 %)	0.48	0.09-2.63	>0,05
CG	33 %	4 (40 %)			
GG	58 %	4 (40 %)	2.75	0.21-35.84	>0,05

Встановлено, що серед обстежених пацієнтів по поліморфізму C634G гена VEGF переважають гомозиготи по алелі G. Частота даного генотипу серед дітей, які страждають на бронхіальну астму, склала 58%, тоді як в контрольній групі – 40%. При цьому 33% дітей з бронхіальною астмою мають гетерозиготи по поліморфізму C634G гена VEGFA. Частота алеля G в промоторній області -634 гена VEGF в нашому дослідженні становить 75%. Раніше повідомлялося про

зв'язок алелі G rs2010963 з астмою у Туніських дітей [244]. Однак, статистично значущою гетерогенності серед відібраних досліджень як в домінантній (CC + CG проти GG), так і в рецесивній моделі (CC проти GG + CG) не виявлено (точний критерій Фішера (двосторонній)). Розрахунок U-критерію Манна-Уїтні показав, що відмінності рівня ознаки в порівнюваних групах статистично не значимі ($p > 0,05$). Статистично значущих відмінностей не виявлено і в частотах алелей по поліморфізму C634G гена VEGFA між групами здорових і хворих БА дітей. Поліморфізм, локалізований в промоторі (-634G / C; rs 2010963), пов'язаний з підвищеним рівнем VEGF. Найвищий рівень відзначений для генотипу GG. проміжний для генотипу CG і найнижчий – для генотипу CC [277]. У дітей при наявності (GG + CG) генотипів відношення шансів розвитку бронхіальної астми становить 2,75. Оскільки алель G зумовлює підвищений рівень VEGF, то, відповідно, 2/3 дітей в досліджуваній групі потенційно мають підвищений рівень VEGF, що виявляється в посиленому ангиогенезі і схильності до алергічного запалення, а також до запалення пародонту.

Отримані дані свідчать, що наявність в геномі певних варіантів гена VEGF, розташованих в регуляторних регіонах, які можуть відображати характер імунопатологічних механізмів при бронхіальній астмі у дітей, проте зв'язок статистично не значимий.

Проведено аналіз промоторного поліморфізму гена IL4 (-590 C > T) у дітей, хворих на бронхіальну астму, і здорових (табл. 4.6).

Генотипування обстежених дітей показало, що частка гомозиготного генотипу C / C становить 58% випадків, що вище, ніж у контрольній групі (50%), але при статистичній обробці достовірних відмінностей отримано не було. Гетерозиготний C / T і гомозиготний T / T генотипи IL-4 зустрічалися рідше, у 33% і 8% дітей з БА відповідно. У здорових дітей дані величини складають 40% і 10%. Оцінка сили зв'язку між алелями C і T, генотипами домінантною моделі у дітей з астмою і в контрольній групі є незначною. Розрахунок критерію Фішера і критерію Манна-Уїтні показав, що відмінності рівня ознаки в порівнюваних групах статистично не значимі ($p > 0,05$).

Таблиця 4.6

**Частота народження алелів і генотипів по поліморфізму С-589Т гена ІЛ-4
серед дітей з бронхіальною астмою і здорових дітей**

Алель, Генотип	Діти з астмою n=12	Здорові діти n=10	ВШ		р
			значення	95%-ний дов.інт.	
С	75 %	70 %	1.286	0.196-8.431	p>0,05
Т	25 %	30 %			
СС	58 %	50 %	1.222	0.067-22.402	p>0,05
СТ	33 %	40 %			
ТТ	8 %	10 %	1.400	0.259-7.582	p>0,05

Порівняння наших даних з популяційних дослідженнями виявило таку ж закономірність: частота генотипу С / С - С / Т - Т / Т у дітей Запоріжжя з БА (69,66% - 22,47% - 7,87%), Європи (70, 2% - 26,0% - 3,8%) і Південної Азії (68,1% - 27,0% - 4,9%) [203]. У той же час аналіз даного поліморфізму в країнах Східної Азії та Африці показав переважання Т алеля серед обстежених хворих на бронхіальну астму [73]. У дослідженнях Смольнікова М. В. та ін. Було показано, що С / С генотип ІЛ-4 (rs2243250; rs2070874) може бути генетичним маркером ризику розвитку контрольованої і неконтрольованої atopічної бронхіальної астми [173]. Таким чином, частоти генотипу при вивченому поліморфізм гена ІЛ-4 варіюють серед різних груп населення та пов'язані з тяжкістю запального процесу.

Висновки до розділу 4:

- показано, що в групі дітей з БА переважає делеційний поліморфізм гена детоксикації GSTM1 (58%) у порівнянні з контрольною групою (20%);
- наявність мінорного G алелі гена MMP9 (-8202 A> G) практично в 2 рази вище у дітей з астмою (37,5%) в порівнянні з дітьми здорової групи (20%) і підвищує ймовірність виникнення бронхіальної астми приблизно в півтора рази по порівняно з групою контролю;

- виявлений незначний зв'язок між поширеністю більш частого алелі (Т) гена VDR (Т352С) і бронхіальною астмою;
- вивчення функціонально значущих генетичних поліморфізмів генів GSTM1 MMP9 (-8202 А> G), VDR (Т352С) показало наявність поліморфізмів, що знижує резистентність організму в цілому, підвищуючи ймовірність виникнення бронхіальної астми та захворювань порожнини рота дітей;
- для профілактики і ранньої діагностики захворювань пародонту у хворих на БА необхідно проводити дослідження на молекулярно-генетичному рівні, що дасть можливість запобігти розвитку запалення пародонту;
- 66% дітей з бронхіальною астмою в досліджуваній групі мають алель G поліморфізму С634G гена VEGFA і відповідно потенційно підвищений рівень VEGF, що виявляється в посиленому ангіогенезі і схильності до алергічного запалення, а також до запалення пародонту;
- виявлений незначний зв'язок між алелем С поліморфізму С-589Т гена IL-4 у дітей з БА в досліджуваній групі. Генетичною основою міжіндивідуальних відмінностей в імунній відповіді є алельний поліморфізм генів;
- отримані результати свідчать про необхідність враховувати алельний поліморфізм генів в процесі формування груп дітей для проведення адекватної терапії при бронхіальній астмі і запальних захворюваннях пародонту.

Матеріали розділу опубліковані в праці [3], наведеній у додатку А.

РОЗДІЛ 5 ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

5.1 Стоматологічний статус у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного лікування

При проведенні клінічних стоматологічних досліджень вивчалася профілактична дія запропонованого комплексу препаратів для дітей з бронхіальною астмою [12, 22, 62, 66, 70, 71, 76, 84, 101, 121, 132, 134, 157, 162, 169, 170, 180, 187, 192, 238]. У поглиблених дослідженнях приймало участь 47 дітей віком 6-10 років (25 – основна група, 22 - група порівняння) з бронхіальною астмою та 21 дитина без даної патології. Всім дітям була проведена базова терапія, яка представляла собою санацію порожнини рота і проведення професійної гігієни. Діти основної групи додатково отримували 2 рази на рік лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), що включав місцево гель «Квертулідон» (біофлаваноїди, пребіотик, джерело кальцію) і per os препарат «Леквін», що містить додатково лецитин [113].

Результати оцінки стоматологічного статусу дітей в процесі комплексного стоматологічного лікування представлені в таблицях 5.1-5.3.

Таблиця 5.1

Показники твердих тканин зубів (КПВз) у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування

Терміни спост. Група	Основна група n = 25	Група порівняння n = 22
1	2	3
Вихідний стан	2,1 ± 0,2 p > 0,05	2,3 ± 0,2
Через 6 місяців	2,2 ± 0,3 p > 0,05	2,45 ± 0,2
Через 12 місяців	2,3 ± 0,3 p > 0,05	2,63 ± 0,3

Продовження табл. 5.1

1	2	3
Через 18 місяців	2,35 ± 0,25 p = 0,05	2,78 ± 0,3
Через 24 місяці	2,4 ± 0,2 p < 0,05	2,99 ± 0,3

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Приріст карієсу за індексом КПВп в групі порівняння за 2 роки більш ніж в 2 рази перевищував цей показник в основній групі, що отримувала ЛПК.

Карієспрофілактична ефективність при цьому за два роки спостереження склала:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{0,3 \cdot 100}{0,69} = 56,5 \%$$

У таблиці 5.2 наведені дані стану тканин пародонта в процесі комплексного лікування. Можна відзначити, що у дітей основної групи, що отримувала ЛПК, індекс РМА% через 6 місяців зменшився в 1,68 раз, а через 1 рік - в 2,1 рази. У той же час в групі порівняння, що отримувала тільки базову терапію, даний індекс зменшувався в 1,3 і в 1,1 разів відповідно в порівнянні з вихідним станом (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники стану тканин пародонту у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування

Терміни спостереження		Група	Основна група n = 25	Група порівняння n = 22
		1	2	3
Вихідний стан	РМА, %		13,8	13,5
	Кровоточивість		0,22 ± 0,03 p > 0,05	0,28 ± 0,03
	Ш-П		1,19 ± 0,12 p > 0,05	1,17 ± 0,14
Через 6 місяців	РМА, %		8,2	10,5
	Кровоточивість		0,06 ± 0,007 p < 0,05	0,19 ± 0,02

Продовження табл. 5.2

1		2	3
Через 6 місяців	Ш-П	1,08 ± 0,10 p > 0,05	1,25 ± 0,11
	РМА, %	6,5	12,6
Через 12 місяців	Кровоточивість	0,07 ± 0,01 p < 0,05	0,23 ± 0,03
	Ш-П	1,05 ± 0,10 p > 0,05	1,2 ± 0,11

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Індекс кровоточивості в основній групі за 1 рік спостережень зменшився в 3,1 рази, в той час, як в групі порівняння він достовірно не змінився.

Показник проби Шиллера-Писарева через 1 рік спостережень в основній групі дітей зменшився в 1,13 рази в порівнянні з вихідним станом, в той час, як в групі порівняння він навпаки дещо збільшився.

У дітей основної групи, що беруть участь в дослідженні, вже через 6 місяців спостережень індекс Silness-Loe зменшився на 29%, а через 1 рік - на 34% в порівнянні з вихідним станом. Індекс Stallard в основній групі через 6 місяців зменшився на 32,3%, а через 1 рік – на 39,2% (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники рівня гігієни порожнини рота у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування

Терміни спостереження		Група	
		Основна група n = 25	Група порівняння n = 22
1		2	3
Вихідний стан	S-Loe	1,83 ± 0,20 p > 0,05	1,82 ± 0,19
	Stallard	1,99 ± 0,20 p > 0,05	1,96 ± 0,20
Через 6 місяців	S-Loe	1,3 ± 0,1 p < 0,05	1,6 ± 0,13
	Stallard	1,15 ± 0,10 p < 0,05	1,49 ± 0,15

Продовження табл. 5.3

1		2	3
Через 12 місяців	S-Loe	1,2 ± 0,15 p < 0,05	1,8 ± 0,15
	Stallard	1,21 ± 0,12 p < 0,05	1,95 ± 0,20

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

У групі порівняння через 6 місяців індекс Silness-Loe в групі порівняння зменшився на 12%, а через 1 рік спостереження практично не відрізнявся від початкового стану. У групі порівняння індекс Stallard через 6 місяців зменшився на 24%, а через 1 рік зрівнявся з показниками вихідного стану (табл. 5.3).

Отримані результати свідчать про досить високу клінічну ефективність розробленого профілактичного комплексу для дітей 6-10 років з бронхіальною астмою.

5.2 Біохімічні показники ротової рідини у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі комплексного стоматологічного лікування

Лізоцим є найважливішим фактором неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота і являє собою фермент, що руйнує бактерії і віруси, а також активує фагоцитируючі лейкоцити і імуноглобуліни [110]. Відомо, що активність цього антимікробної ферменту в ротовій рідині корелює з рівнем неспецифічних і специфічних антимікробних факторів. Наслідком зниження рівня або активності лізоциму в ротовій порожнині є посилений ріст і розмноження умовно-патогенної і патогенної мікрофлори. Результати дослідження активності лізоциму в ротовій рідині спостережених дітей наведені в таблиці 5.4. Початкове дослідження виявило значне зниження активності лізоциму в ротовій рідині досліджених дітей з БА в порівнянні з нормою, що свідчить про недостатній рівень неспецифічного антимікробного захисту в їх порожнині рота.

Таблиця 5.4

Активність лізоциму в ротовій рідині дітей з бронхіальною астмою на різних етапах клінічного спостереження, од/л ($M \pm m$)

Терміни дослідж. Групи	вихідний	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
	Норма – 142 ± 17				
Група порівняння n = 24	58 ± 8 p < 0,001	81 ± 8 p < 0,05 p ₁ < 0,05	65 ± 5 p < 0,01 p ₁ > 0,05	75 ± 6 p < 0,05 p ₁ > 0,05	59 ± 5 p < 0,001 p ₁ > 0,05
Основна група n = 25	60 ± 7 p < 0,001 p ₂ > 0,05	110 ± 12 p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	131 ± 9 p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	128 ± 11 p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	135 ± 12 p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001

Примітки: p – показник достовірності відмінностей від норми;
p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

При дослідженні через 3 місяці встановлено підвищення активності лізоциму в ротовій рідині дітей, як групи порівняння, так і основний. Так, досліджуваний показник достовірно збільшився в групі порівняння, але при цьому зберігався на низькому рівні в порівнянні з нормою. У ротовій рідині основної групи дітей, які отримували додатково ЛПК, активність лізоциму збільшилася більш істотно, хоча і була менше за норму.

Через 6 місяців після санації в ротовій рідині групи порівняння активність лізоциму знизилася до вихідного рівня, на якому зберігалася протягом усього періоду спостереження (2 роки). При цьому призначення кожні півроку лікувально-профілактичного комплексу дітям з БА основної групи сприяло стійкому підвищенню активності лізоциму в їх ротовій рідині в середньому більше ніж в 2 рази. Важливо підкреслити, що в подальшому рівень цього показника неспецифічного антимікробного захисту в ротовій рідині дітей основної групи відповідав нормальним величинам на всіх етапах дослідження (табл. 5.4).

Результати таблиці 5.4 свідчать про стимуляцію у дітей основної групи вироблення антимікробного фактору лізоциму після проходження курсу лікувально-профілактичних заходів.

Достовірне підвищення активності каталази зареєстровано в ротовій рідині дітей з БА основної групи через 6 місяців, які отримували ЛПК. Високий рівень цього показника антиоксидантної системи було відзначено і через 12 місяців. На останньому етапі дослідження, через 24 місяці, активність каталази в ротовій рідині дітей основної групи була в 1,6 рази вище вихідних значень і в 1,8 рази вище відповідного рівня в групі порівняння (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Активність каталази в ротовій рідині дітей з бронхіальною астмою на різних етапах клінічного спостереження, мкат/л ($M \pm m$)

Групи \ Терміни дослідж.	Вихідний	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
	Норма – $0,21 \pm 0,02$				
Група порівняння n = 24	$0,115 \pm 0,01$ p < 0,001	$0,122 \pm 0,01$ p < 0,001 p ₁ > 0,05	$0,117 \pm 0,01$ p < 0,001 p ₁ > 0,05	$0,113 \pm 0,01$ p < 0,001 p ₁ > 0,05	$0,108 \pm 0,01$ p < 0,001 p ₁ > 0,05
Основна група n = 25	$0,120 \pm 0,01$ p < 0,001 p ₂ > 0,1	$0,185 \pm 0,01$ p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$0,197 \pm 0,02$ p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$0,195 \pm 0,01$ p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$0,193 \pm 0,02$ p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001

Примітки: p – показник достовірності відмінностей від норми;
p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Оскільки фермент уреазу не виробляється соматичними клітинами і пробіотичними бактеріями, а виділяється лише умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою, то за рівнем активності цього ферменту в ротовій рідині побічно судять про ступінь обсіменіння порожнини рота. Представлені дані в таблиці 5.6 свідчать про підвищену (майже в 2 рази) активність уреазу в ротовій рідині обох груп (порівняння і основний) на вихідному етапі дослідження в порівнянні з нормальними значеннями.

Через 3 місяці після початку лікування карієсу у досліджуваних дітей з БА встановлено достовірне зменшення активності уреазу в ротовій рідині тільки основної групи. При цьому досліджуваний показник в групі порівняння достовірно перевищував норму (в 2 рази), а в ротовій рідині дітей основної групи,

які додатково до санації отримували ЛПК, активність уреазі достовірно не відрізнялася від норми (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Активність уреазі в ротовій рідині дітей з бронхіальною астмою на різних етапах клінічного спостереження, мк-кат/л ($M \pm m$)

Терміни дослідж. Групи	Вихідний	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
	Норма – $0,063 \pm 0,008$				
Група порівняння n = 24	$0,124 \pm 0,020$ p < 0,001	$0,121 \pm 0,010$ p < 0,001 p ₁ > 0,05	$0,153 \pm 0,018$ p < 0,001 p ₁ > 0,05	$0,165 \pm 0,028$ p < 0,001 p ₁ > 0,05	$0,173 \pm 0,032$ p < 0,001 p ₁ > 0,05
Основна група n = 25	$0,138 \pm 0,026$ p < 0,001 p ₂ > 0,05	$0,075 \pm 0,09$ p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,005	$0,081 \pm 0,011$ p > 0,05 p ₁ < 0,005 p ₂ < 0,001	$0,073 \pm 0,009$ p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	$0,084 \pm 0,010$ p > 0,05 p ₁ < 0,003 p ₂ < 0,001

Примітки: p – показник достовірності відмінностей від норми;
p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану;
p₂ – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Аналіз ротової рідини досліджених дітей через півроку після санації виявив збільшення активності уреазі в ротовій рідині групи порівняння. Високі значення цього маркера мікробного обміненія ротової порожнини зареєстровані через 12 місяців. А через 24 місяці активність уреазі в ротовій рідині дітей групи порівняння перевищувала вихідний рівень в 1,4 рази.

В основній групі, незважаючи на деяке збільшення цього показника через 6 місяців у порівнянні з попереднім терміном, його значення все ж були достовірно нижче відповідного рівня в групі порівняння (майже в 2 рази). Дослідження, проведені через 12 і 24 місяці, показали, що під впливом регулярного застосування ЛПК активність уреазі в ротовій рідині дітей основної групи зберігалася низькою і відповідала показнику у здорових дітей (табл. 5.6).

Будь-які патологічні процеси супроводжуються зростанням рівня ендогенних перекисів ліпідів, які виступають в якості ушкоджуючого фактора і порушують структурну і функціональну організацію мембран. В ході процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) утворюються діальдегіди типу малонного (МДА), які є мутагенами і мають виражену цитотоксичність. За рівнем МДА в біологічних об'єктах, зокрема в ротовій рідині, можна судити про ступінь ПОЛ в

порожнині рота. Результати дослідження вмісту МДА, маркера ПОЛ, в ротовій рідині досліджуваних дітей з БА представлені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Вміст МДА в ротовій рідині дітей з бронхіальною астмою на різних етапах клінічного спостереження, ммоль/л ($M \pm m$)

Терміни дослідж.	Вихідний	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
Групи	Норма – $0,16 \pm 0,02$				
Група порівняння n = 24	0,22±0,03 p < 0,05	0,24±0,02 p < 0,05 p ₁ > 0,05	0,29±0,03 p < 0,01 p ₁ > 0,05	0,28±0,02 p < 0,01 p ₁ > 0,05	0,26±0,03 p < 0,05 p ₁ > 0,05
Основна група n = 25	0,24±0,02 p < 0,05 p ₂ > 0,05	0,18±0,02 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,16±0,02 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,14±0,01 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,15±0,02 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05

Примітки: p – показник достовірності відмінностей від норми;

p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану;

p₂ – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

З даних таблиці 5.7 видно, що вихідний рівень МДА в ротовій рідині дітей обох груп підвищений в 1,5 рази в порівнянні з нормою, що свідчить про посилене утворення продуктів пероксидації в порожнині рота при цьому. Через 3, 6, 12 і 24 місяці в групі порівняння достовірного зниження цього показника не спостерігалось. В основній групі мало місце поступове зниження цього показника і через 2 роки вміст МДА в 1,7 рази був нижче ніж в групі порівняння і відповідав значенням норми.

У таблиці 5.8 наведені результати дослідження протеолітичного ферменту еластази в ротовій рідині дітей з БА. Ступінь активності еластази відображає інтенсивність запальних процесів в порожнині рота. Проведення санації несуттєво вплинуло на активність еластази в ротовій рідині дітей групи порівняння. Надалі протягом 12 місяців спостереження активність еластази в ротовій рідині дітей групи порівняння була високою і відповідала вихідному рівню, в 2 рази перевищуючи норму (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Активність еластази в ротовій рідині дітей з бронхіальною астмою на різних етапах клінічного спостереження, мккат/л ($M \pm m$)

Терміни дослідж.	Вихідний	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 24 місяці
Групи	Норма – $0,55 \pm 0,06$				
Група порівняння n = 24	1,10±0,03 p < 0,05	1,08±0,02 p < 0,05 p ₁ > 0,05	1,15±0,03 p < 0,01 p ₁ > 0,05	1,18±0,02 p < 0,01 p ₁ > 0,05	1,17±0,03 p < 0,01 p ₁ > 0,05
Основна група n = 25	1,12±0,02 p < 0,05 p ₂ > 0,05	0,65±0,02 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,55±0,02 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,60±0,01 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,65±0,02 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05

Примітки: p – показник достовірності відмінностей від норми;

p₁ – показник достовірності відмінностей від вихідного стану;

p₂ – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

В основній групі дітей з БА проведення лікувально-профілактичних заходів призвело до зменшення активності еластази практично в 2 рази вже через 3 місяці і практично залишалось на цьому рівні протягом 2 років спостереження (табл. 5.8).

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини у дітей з БА в процесі комплексного стоматологічного лікування також свідчить про достатньо високу ефективність запропонованої лікувально-профілактичної терапії.

5.3 Біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кістки у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі комплексного стоматологічного лікування

Бронхіальна астма може мати істотний вплив і на більшість біофізичних та біохімічних процесів в організмі, які негативно впливають, в тому числі, і на стоматологічний статус дітей. Запально-дистрофічні зміни в пародонті дітей при цьому знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як зниження бар'єрного захисту тканин, порушення у мікроциркуляторному руслі слизової

ясен, що вимагає розробки та проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів.

В даному дослідженні було проведено біофізичне вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонта і його мікрокапілярного русла у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі комплексного терапевтичного стоматологічного лікування [125].

Існуюча для оцінки запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота проба Шиллера-Писарева (Ш-П) заснована на реакції фарбування ясен за рахунок реакції йодного розчину з глікогеном. За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабкопозитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю. При цьому аналіз динаміки зміни запальних процесів при цьому ускладнений через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому спостереженні, а також проведенні планово-профілактичних заходів.

Використаний нами метод [148] заснований на спектроколориметричній оцінці запалення слизової пародонту з використанням розчину проби Ш-П, що дозволяє розділити забарвлення слизової пародонта, пов'язаної з реакцією йоду з глікогеном, що дає темно-буре забарвлення і зміщує основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область довжин хвиль 660 нм, і забарвлення ясен з самим йодним розчином, пов'язане з високою проникністю епітелію (максимум – 460 нм). Цей метод досліджень і діагностики слизової порожнини рота дозволяє досить чітко розділити зазначені два механізми її фарбування і отримати кількісні колірні характеристики, пов'язані як з проникністю сполучної тканини пародонту, так і наявністю в ній глікогену.

У дітей з бронхіальною астмою, спрямованих на стоматологічне лікування, спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П), як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота -

гіалуронідаза і наявності глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарєва у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування, %

Довжина хвилі \ Групи	Основна група n=25	Група порівняння n=22
Вихідний стан		
460 нм	55±4 p>0,05	56±4
660 нм	64±5 p>0,05	65±4
Через 6 місяців		
460 нм	71±6 p<0,05	54±6
660 нм	86±5 p<0,05	63±6
Через 12 місяців		
460 нм	78±6 p<0,05	57±6
660 нм	89±7 p<0,05	68±5

p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Наведені результати свідчать про те, що під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П у дітей основної групи через півроку зменшилося в області довжин хвиль 460 нм на 1,29 рази, а через 1 рік – в 1,41 рази, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника. В області 660 нм профарбовування ясен зменшилося через 6 місяців в 1,3 рази, а через 1 рік – в 1,4 рази, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. У групі порівняння подібних змін в фарбуванні ясен розчином Ш-П на різних етапах комплексного стоматологічного лікування практично не спостерігалось (табл. 5.9).

При жуванні під впливом механічного навантаження в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонта, величини і тривалості навантаження [125]. Ряд авторів вважає доведеним той факт, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на тканину або орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, які забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, дратуючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин. Це ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникання вазоактивних метаболітів зберігається до тих пір, поки зберігається «сигнал-навантаження», тобто при зникненні необхідності підвищених енергетичних затрат клітин тканин пародонта кровонаповнення мікросудин має зменшуватися. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонта при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тону судин, адекватної вазомоторної реакції.

У нашому дослідженні в якості ЖН використовувалася жувальна гумка «Orbit» без цукру протягом 10 хвилин [149]. Дослідження включали оцінку спектроколориметричним методом функціональної гіперемії тканин пародонта, що виникає під дією ЖН. При цьому визначався у видимій області спектра коефіцієнт відбиття світла слизової ясен з розрахунком її колірних параметрів. У запропонованому методі функціональна гіперемія і її зняття оцінювалися за зміною колірних параметрів ясен, що визначаються кровонаповненням її обмінних капілярів.

Спектр зелено-блакитної області видимого світла характеризує наповнення (гіперемію) венозної капілярної системи ясен, так як гемоглобін у відновленій формі поглинає ці довжини хвиль менше, ніж оксигемоглобін, а в червоно-помаранчевій – наповнення артеріальної системи (оксигемоглобін),

включаючи обмінні капіляри. При цьому збільшення колірної яскравості у відповідних областях довжин хвиль (збільшення коефіцієнта відображення) характеризує зменшення застійних явищ у відповідних кровоносних системах і навпаки.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості дітей з бронхіальною астмою, спрямованих на комплексне стоматологічне лікування, під дією регламентованого ЖН спостерігалось спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат (x, y, z) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Колірні координати x, y, z ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування, $M \pm m$

Колірні координати		Групи	Основна група n=25	Група порівняння n=22
		1	2	3
Вихідний стан				
До ЖН	x		18,9±0,8 p>0,05	18,5±1,2
	y		16,6±0,7 p>0,05	16,4±0,9
	z		16,9±0,7 p>0,05	16,6±1,0
Після ЖН	x		11,3±0,8 p>0,05	11,5±0,7
	y		10,3±0,7 p>0,05	10,1±0,7
	z		9,2±0,7 p>0,05	9,1±0,8
Через 6 місяців				
До ЖН	x		16,2±0,9 p>0,05	17,2±1,0
	y		15,1±0,8 p>0,05	16,0±1,1
	z		14,9±0,7 p>0,05	16,4±0,9

Провження табл. 5.10

1		2	3
Після ЖН	x	16,0±0,9 p<0,001	11,7±0,8
	y	14,0±0,7 p<0,001	10,3±0,8
	z	14,2±0,7 p<0,001	8,4±0,8
		Через 12 місяців	
До ЖН	x	15,9±0,9 p>0,05	17,0±1,0
	y	15,3±1,0 p>0,05	15,8±0,9
	z	14,7±1,0 p>0,05	15,6±1,0
Після ЖН	x	16,1±0,8 p<0,001	11,3±0,9
	y	15,5±0,9 p<0,001	10,1±0,9
	z	14,6±0,7 p<0,001	8,2±0,9

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Проведена через 6 місяців оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у дітей основної групи з БА до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів змінилася. При цьому при ЖН у дітей практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію. Подібна позитивна реакція капілярів на ЖН в основній групі зберігалася і через рік. У групі порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року не спостерігалось.

Порушення, які є складовими БА, лежать в основі механізму розвитку багатьох патологічних процесів в організмі. Органи і тканини порожнини рота, зокрема пародонт, також залучаються до патологічного процесу при цьому. Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від

таких факторів, як порушення вуглеводного обміну, судинних порушень, що призводять до порушення і кісткового метаболізму. Визначення основних маркерів кісткового метаболізму в організмі дітей з БА дозволяє оцінити ефективність лікувально-профілактичного комплексу.

В даному дослідженні визначалися основні денситометричні показники якості кістки у дітей з БА в процесі їх комплексного стоматологічного лікування. Порушення при БА в організмі обмінних процесів, мікросудинних і макросудинних ускладнень при цьому, сприяють порушенню і кісткового метаболізму [88, 97, 131]. Якість кісткових тканин визначається їх мікро- і макроархітектонікою, мінералізацією матеріалу і колагеновими зв'язками, що визначає і її механічні властивості. Швидкість поширення ультразвукової хвилі (SOS) в кістці залежить, перш за все, від щільності кісткової тканини і її мінералізації. Широкозмугове затухання ультразвукової хвилі (BUA) визначається, в першу чергу, розсіюванням і відбиттям хвилі в кістці, що пов'язано з її структурою та архітектонікою. В повноцінній кістці більш високочастотні коливання ультразвуку загасають сильніше, ніж низькочастотні коливання, так як довжина хвилі їх наближається до розмірів існуючих структурних параметрів кістки і вони сильніше розсіюються і відбиваються, ніж більш довгохвильові низькочастотні хвилі, які здатні за рахунок дифракції огинати кісткові трабекули [271].

Результати проведеного дослідження основних денситометричних показників якості кістки у дітей з БА, які брали участь в цьому дослідженні, і їх зміна під дією лікувально-профілактичного комплексу наведені в таблиці 5.11.

Наведені дані свідчать про те, що у дітей основної групи з БА швидкість ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS) була, в середньому, нижче середньостатистичної норми на 43,4 м/с. Це свідчить про те, що БА досить суттєво вплинула на загальну мінералізацію кісткових тканин дітей. Проведені 2 рази на рік в основній групі комплексні лікувально-профілактичні заходи через 1 рік призвели до збільшення показника SOS, в середньому, на 38м/с, що свідчить про покращення мінералізації кісткових тканин при цьому (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Денситометричні показники якості кістки у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування, $M \pm m$

Показники	SOS, м/с	BUA, дБ/МГц	BQI, ум. од.
Групи			
Середньостатистична норма	1563,4±10,3	55,2±4,1	97,7±5,9
Вихідний стан			
Основна група, n=18	1520,2±11,3 p>0,05	41,5±3,1 p>0,1	72,7±4,9 p>0,1
Група порівняння, n=17	1515,1±10,5	40,5±3,2	71,3±4,3
Через 1 рік спостереження			
Основна група, n=18	1558±9,5 p>0,05	46,8±3,7 p<0,05	81,6±5,1 p<0,05
Група порівняння, n=17	1517,5±9,2	41,8±3,1	69,3±6,2

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці на різних частотах (BUA) дітей з БА, що характеризує архітектуру кістки, виявився у дітей нижчим за норму в середньому по групі на 14 дБ/МГц, що свідчить про певні зміни при цьому в структурі кісткових тканин, пов'язаних з остеопенією і остеопорозом. Ці процеси призводять до збільшення відстані між трабекулами кістки, зменшення їх по товщині, що призводить в свою чергу до збільшення розсіювання і відображення в кістці низькочастотних ультразвукових хвиль (зменшується явище огинання хвилею трабекул за рахунок явища дифракції). Збільшення загасання в кістці ультразвукової хвилі на низьких частотах призводить до зменшення градієнта ослаблення хвилі на низьких і високих частотах і, отже, зменшення BUA. Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі індексу BUA, в середньому, на 5,3 дБ/МГц, що свідчить також про поліпшення структури кісткових тканин (табл. 5.11).

Індекс якості кістки (BQI) є похідною величиною від SOS і BUA, розраховується запрограмованим мікропроцесором і являє собою інтегральну

характеристику якості кістки. У початковому стані у дітей з БА індекс BQI був на 25 ум. од. нижче за норму, а в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів він збільшився за рік спостережень на 9 ум. од. Очевидно, що збільшення індексу BQI визначалося збільшенням при цьому індексів BUA і SOS, тобто поліпшенням як архітекτονіки кістки, так і її щільності у дітей з БА, які отримували лікувально-профілактичний комплекс. В групі порівняння відповідні показники достовірно не змінювались.

Оцінка стабільності рН ротової рідини (Δ pH), як один з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема, проводилася за методом [55].

Запропонований метод заснований на тому, що коливання величини рН (Δ pH) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезису і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. При цьому значення величини Δ pH, що лежать в інтервалі 0,2-1,0, відповідають, зазвичай, низькій карієсрезистентності у дітей, а значення 0,01-0,1 - високій карієсрезистентності. Для оцінки величини Δ pH у кожного пацієнта брали п'ять проб ротової рідини по 1 мл, в яких визначається значення величини рН за допомогою іоніміру безпосередньо після забору проби. Потім розраховувалося середнє значення величини Δ pH і довірчий інтервал відхилень (Δ pH) від середнього значення з урахуванням коефіцієнта Стюдента для п'яти вимірювань і довірчою ймовірністю 0,95. Дані усереднювались по групі.

У таблиці 5.12 представлені результати коливань водневого потенціалу (рН) ротової рідини дітей з БА в окремих пробах (Δ pH) [147] в процесі комплексного стоматологічного лікування.

Відповідальним за гомеорезис ротової рідини є цілий ряд функціональних реакцій в організмі, які в нормі підтримують певний рівень її рН. Наявність значних коливань величини рН ротової рідини (Δ pH) є одним з факторів ризику виникнення карієсу зубів. Наведені дані свідчать про те, що у дітей з БА базова терапія, проведена в групі порівняння, не здатна знизити досить великий в

початковому стані довірчий інтервал коливань величини рН в окремих пробах. У той же час, запропонована комплексна профілактика ускладнень при стоматологічному лікуванні дітей з БА дозволила знизити величину Δ рН в основній групі в 1,8 рази вже через 6 місяців, яка залишалася на цьому рівні і через 1 рік, що говорить про певну нормалізацію функціональних адаптаційно-компенсаторних реакцій, які підтримують стабільність рН ротової рідини. У той же час в групі порівняння усереднена по групі величина Δ рН залишалася високою (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Усереднені показники довірчого інтервалу коливань величини рН ротової рідини (Δ рН) у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування, $M \pm m$

Терміни спостереження \ Групи	Основна група n = 25	Група порівняння n = 22
Вихідний стан	0,26±0,03 p>0,1	0,25±0,03
Через 6 місяців	0,15±0,01 p<0,001	0,32±0,03
Через 12 місяців	0,14±0,01 p<0,001	0,31±0,04

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

У таблиці 5.13 наведені усереднені по групі результати оцінки колірної насиченості забарвлення зубів при тесті емалевої резистентності (ТЕР-тест), а також їх електрометричного показника (електричної провідності) у дітей з БА в процесі комплексного стоматологічного лікування [95].

Отримані результати свідчать про те, що в основній групі дітей з БА вже через 6 місяців після проведення лікувально-профілактичних заходів колірна насиченість забарвлених зубів S відрізнялася від вихідного стану в 1,4 рази і практично залишалася на цьому рівні і через 12 місяців. У групах порівняння колірна насиченість забарвлення зубів при ТЕР-тесті за цей період дещо

збільшилася. Отримані результати свідчать про помітний вплив профілактичного комплексу і на кислоторезистентність емалі зубів у дітей з БА. При цьому електрометричний показник емалі зубів (електрична провідність) в основній групі через 1 рік зменшився в 1,36 рази, а в групі порівняння за цей період він збільшився в 1,16 рази (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Спектроколориметрична оцінка колірної насиченості забарвлення зубів при ТЕР-тесті та електрометричного показника у дітей з бронхіальною астмою в процесі комплексного стоматологічного лікування, ум. од.

Групи Терміни спостереження	Основна група, n = 25		Група порівняння, n = 22	
	Колірна насиченість S	Електроме- тричний показник ЕП	Колірна насиченість S	Електроме- тричний показник ЕП
Вихідний стан	21,30±1,15	15,1±2,10	20,20±1,15	14,8±1,20
Через 6 місяців	15,30±2,10	13,2±2,07	21,30±1,32	16,2±2,10
Через 1 рік	14,20±2,05	11,2±2,08	24,12±1,37	17,3±2,0

Примітка: р – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таким чином, при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з БА проведення лікувально-профілактичних заходів також підвищує кислоторезистентність поверхні зубів при ТЕР-тесті і зменшує їх електричну провідність.

Висновки до розділу 5:

– отримані результати з оцінки стану твердих тканин зубів, тканин пародонту та рівня гігієни порожнини рота свідчать про досить високу стоматологічну клінічну ефективність розробленого профілактичного комплексу для дітей 6-10 років з бронхіальною астмою;

– проведена лікувально-профілактична терапія при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з БА призвела до значного покращення

показників антимікробного захисту в ротовій рідині (активність лізоциму), а також антиоксидантного захисту (активність каталази), нормалізації активності уреаз, маркера ПОЛ МДА та еластази, що відображають запальні процеси в порожнині рота;

– під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П у дітей основної групи через півроку зменшилося в області довжин хвиль 460 нм на 1,29 рази, а через 1 рік – в 1,41 рази, що характеризує зменшення проникності слизової ясен. В області 660 нм профарбовування ясен зменшилося через 6 місяців в 1,3 рази, а через 1 рік – в 1,4 рази, що характеризує зменшення ступеня запального процесу в них;

– у дітей основної групи в процесі лікування під дією ЖН практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію. У групі порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року не спостерігалось;

– проведені 2 рази на рік в основній групі дітей комплексні лікувально-профілактичні заходи через 1 рік призвели до збільшення показника SOS, що свідчить про покращення мінералізації кісткових тканин при цьому. Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі також індексу ВUA, що свідчить також про поліпшення структури кісткових тканин;

– при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з БА проведення лікувально-профілактичних заходів також підвищило кислоторезистентність емалі зубів при ТЕР-тесті (спектроколориметрична оцінка) і зменшила її електричну провідність.

Матеріали розділу опубліковані в працях [4, 5, 6, 7], наведених у додатку А.

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Питання поєднаних уражень порожнини рота та органів дихання займають важливе місце в дитячій стоматології. Алергічні захворювання сприяють розвитку стоматологічної патології, створюють несприятливі умови для твердих тканин зубів і тканин пародонта. Одним із видів такої соматички являється бронхіальна астма, що є багатофакторною патологією з генетичним компонентом. Стероїдна терапія лікування БА створює додаткові негативні ризики для твердих тканин зубів і тканин пародонту. Тому розробка профілактичних заходів при стоматологічному лікуванні дітей з бронхіальною астмою є актуальним завданням сучасної стоматології.

В поглиблених клінічних дослідженнях брали участь діти 6-10 років з бронхіальною астмою (основна група – 25 осіб, група порівняння – 22 особи). Діагноз встановлював педіатр. Дітям групи порівняння проводилася санація порожнини рота і професійна гігієна. Діти основної групи додатково отримували за інструкцією 2 рази на рік лікувально-профілактичний комплекс, що включав місцево у вигляді аплікацій гель «Квертулідон», який містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін, імуностимулятор імудон і цитрат кальцію, і per os препарат «Леквін», що містить додатково лецитин (розробки ДУ «ІСЦЛХ НАМН України») (табл. 2.1).

В експериментальних дослідженнях на щурах на першому етапі (32 білих щура лінії Вістар) було проведено дослідження впливу препарату «Преднізолон» (10 мг / кг перші 2 дні і по 5 мг / кг наступні 12 днів) на біохімічні показники крові тварин, печінки, гомогенатів слизової щоби.

На другому етапі експерименту було проведено порівняльне визначення пародонтопротекторної дії комплексних мукозoadгезивних гелів «Квертулін» (кверцитин, інулін, цитрат кальцію) і «Квертулідон» (квертулін, імудон), які наносили у вигляді аплікацій (по 0,3 мл на щура) щодня з першого дня дослідження протягом 14 днів щурам, які отримували «Преднізолон». При цьому вивчалися біохімічні показники крові, гомогенатів ясен та кісткових тканин щурів.

На третьому етапі експериментальних досліджень був апробований комплекс препаратів «Квертулідон» місцево (оральні аплікації) і «Леквін» per os (50 мг / кг щури) на фоні модельованого імунодефіциту («Преднізолон»). Дослідження проводилися на білих щурах (27 особин) лінії Вістар. При цьому також вивчались біохімічні показники крові, гомогенатів ясен та кісткових тканин щурів.

В клінічних дослідженнях діти 6-10 років з БА отримували впродовж 1 місяця 2 рази на рік місцево аплікації гелю «Квертулідон» (кверцитин, інулін, цитрат кальцію, імудон) та per os препарат «Леквін» (лецитин, кверцитин, інулін, цитрат кальцію) 1 табл. 2 рази на день після прийому їжі.

В клініці на різних етапах спостереження протягом 2 років оцінювались у дітей з БА стан твердих тканин зубів, стан тканин пародонту, гігієнічний стан ротової порожнини, біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота, а також денситометричні показники якості кісток, електрометричні показники твердих тканин зубів та резистентність емалі зубів на кислотне подразнення.

Крім того, у дітей з БА для оцінки індивідуальної чутливості до дії факторів зовнішнього середовища були проведені молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального епітелію.

Всі діти проходили комплексне обстеження основного захворювання (бронхіальна астма) і стоматологічного статусу за єдиною схемою.

Для обґрунтування лікувально-профілактичних заходів супроводу комплексного стоматологічного лікування дітей з бронхіальною астмою на тваринах було проведено дослідження стану неспецифічного і специфічного імунітету у щурів різних статі, віку і маси, які отримували кортикостероїди і в яких виникли запально-дистрофічні процеси в слизовій оболонці порожнини рота. Стан специфічного імунітету оцінювали за рівнем в крові лімфоцитів і лімфоцитарним індексом, який був в 3 рази нижче, ніж в інтактній групі. Стан неспецифічного імунітету тварин оцінювався за активністю лізоциму, вмістом

нейтрофілів і продуктів перекисного окислення ліпідів (активність лізоциму в сироватці крові була в 1,5 раза нижче, ніж в інтактній групі, а в печінці – в 2,2 рази). Дослідження біохімічних показників в слизовій щоки щурів свідчили, що «Преднізолон» достовірно збільшував маркери запалення МДА і еластази та ступеня дисбіозу (більш ніж в 3 рази).

Порівняльне визначення пародонтопротекторної дії комплексних мукозoadгезивних гелів «Квертулін» і «Квертулідон» у щурів, які отримували преднізолон, показало, що лімфоцитарний індекс під дією «Квертулідона» збільшився в 5,6 разів відносно групи, що отримувала тільки «Преднізолон», в той час, як під дією «Квертуліна» цей показник збільшувався лише в 2 рази. Інші показники лейкоцитарної формули крові щурів (лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли), що отримували «Преднізолон», також були кращими в групі, що отримувала «Квертулідон», в порівнянні з групою, якій давали «Квертулін».

Проведені дослідження біохімічних показників ясен показали, що у щурів під впливом «Преднізолону» спостерігалось збільшення вмісту МДА (на 44 %), активності еластази (на 34 %), зростання активності уреазы (в 2 рази), ступеня дисбіозу (в 5,8 рази), зниження вмісту гіалуронової кислоти (на 30 %), активності лізоциму (в 3 рази), індексу АПІ (в 2 рази). Отримані результати свідчать про збільшення під дією «Преднізолону» маркерів бактеріального обсіменіння, підвищення проникності тканин пародонта для мікробів та токсинів, пригнічення неспецифічного імунітету та антимікробного захисту в порожнині рота тварин, порушення в порожнині рота балансу активності антиоксидантної і прооксидантної систем в бік останньої. Профілактичні аплікації гелю «Квертулідон» сприяли більш вираженому поліпшенню окремих показників в яснах щурів у порівнянні з гелем «Квертулін» на фоні отримання ними «Преднізолону».

Біохімічні показники кісткової тканини щурів, що відображають стан мінерального і органічного компонента (вміст білка, кальцію, активність ЛФ, КФ, еластази, загальна протеолітична активність, мінералізуючий індекс,

атрофія альвеолярного відростка), також свідчать про істотний негативний вплив на них «Ареднізолону». Під впливом фітогелей «Квертулін» і, особливо «Квертулідон», на фоні «Преднізолону» спостерігалася помітна нормалізація показників кісткової тканини пародонту щурів, загальмована атрофія альвеолярної кістки їх нижньої щелепи.

Профілактичні властивості досліджених фітогелей здійснюються завдяки композиції компонентів, що входять до їх складу (біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін, цитрат кальцію, імуностимулятор імудон), що мають антиоксидантні, протизапальні, імуномодулюючі властивостями, стабілізуючи клітинні мембрани і гістогематичні бар'єри.

Крім того, в експерименті у щурів з преднізолоновим імунодефіцитом було проведено дослідження лікувально-профілактичної ефективності комплексу препаратів «Квертулідон» (аплікації місцево) і «Леквін» per os, що містить додатково лецитин. Проведення профілактики сприяло достовірному підвищенню в крові загальної кількості лейкоцитів до рівня здорових тварин, зниження частки нейтрофілів на 41,1%. Під впливом профілактики в лейкоцитарній формулі крові щурів істотно збільшилася частка лімфоцитів на 57,6%, а кількість моноцитів збільшилася до рівня інтактних щурів. В результаті запобігання зрушення в лейкоцитарній формулі щурів з преднізолоновим імунодефіцитом лімфоцитарний індекс збільшився в 2,6 рази. У сироватці крові тварин під дією використаного ЛПК («Квертулідон», «Леквін»), активність лізоциму збільшилася з 107 ± 4 од / л до 126 ± 4 од / л, активність каталази - з $0,24 \pm 0,01$ мкат / л до $0,26 \pm 0,01$ мкат / л, а активність уреазы зменшилася з $0,13 \pm 0,02$ мк-кат / л до $0,08 \pm 0,02$ мк-кат / л, еластази - з $177,2 \pm 5,6$ нкат / л до $149,4 \pm 10,1$ нкат / л, вміст МДА - з $0,72 \pm 0,03$ ммоль / л до $0,60 \pm 0,03$ ммоль / л. При цьому антиоксидантних-прооксидантний індекс збільшився з $3,33 \pm 0,24$ до $4,31 \pm 0,37$, знизилася активність АЛТ до рівня у здорових тварин, що вказує на гепатопротекторну ефективність досліджуваного лікувально-профілактичного комплексу.

Дослідження біохімічних показників в яснах щурів також показали, що преднізолон істотно пригнічував антимікробний захист порожнини рота: активність лізоциму в яснах щурів зменшилася в 2,4 рази, внаслідок чого достовірно зросла активність уреази, знизився вміст гіалуронової кислоти і, отже, підвищилася проникність тканин пародонта для мікробів і їх токсинів. Розрахована за співвідношенням відносних активностей уреази і лізоциму ступінь дисбіозу збільшилася при цьому в яснах щурів в 4,5 рази. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу сприяло достовірному підвищенню в яснах щурів активності лізоциму, вмісту гіалуронової кислоти, активності каталази та індексу АПІ, а також одночасного зниження активності уреази, еластази, ступеня дисбіозу і вмісту малонового діальдегіду. Завдяки позитивним змінам цих показників можна стверджувати, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс стимулює активність антимікробного захисту і має антидисбіотичну дію.

В кісткових тканинах щурів під дією «Преднізолону» знижувався рівень білка на 20,7%, активність ЛФ на 26,8%, при одночасному значному збільшенні активності деструктивних ферментів: активності КФ – на 53,7%, активності еластази – на 73,2 % і ЗПА - на 49,3%. Індекс мінералізації в кістковій тканині пародонту тварин, які отримували «Преднізолон», зменшився більш ніж в 2 рази, що говорить про переважання деструкції над синтетичними процесами. Комплексна профілактика, яку проводили у тварин, мала певний протекторний вплив на кісткову тканину пародонту. Рівень кальцію достовірно підвищився, в результаті чого збільшилася ступінь мінералізації кісткової тканини щурів, атрофія альвеолярного відростка зменшилася з $37,9 \pm 1,4\%$ до $33,4 \pm 1,1\%$, а мінералізуючий індекс збільшився з $20,7 \pm 1,4$ до $50,1 \pm 3,8$. Крім того, лікувально-профілактичний комплекс гальмував збільшення активності деструктивних ферментів кісткової тканини: зниження активності КФ – на 40,9%, активності еластази – на 36,9% і ЗПА - на 17,3%. Мінералізуючий індекс (ЛФ / КФ) в кістковій тканині щелеп щурів 3-ї групи збільшився в 2,4 рази і не відрізнявся від рівня у здорових тварин.

Основною причиною захворювання на бронхіальну астму є дія на тканини легень різних хімічних сполук. Індивідуальну чутливість до впливу факторів зовнішнього середовища визначає поліморфізм генів другої фази детоксикації сімейства глутатіон-S- трансфераз. Варіанти генів детоксикації також визначені як генетичні предиктори розвитку запальних захворювань тканин пародонта.

При астмі відбувається ремоделювання стінок дихальних шляхів, що пов'язано зі значним потовщенням ретикулярної базальної мембрани і відкладенням компонентів позаклітинного матриксу. Матриксна металопротеїназа 9 (ММР-9) діє як прозапальна молекула, представляючи собою імунну відповідь, але вона також бере участь в процесах відновлення після ушкодження тканини і може пригнічувати ремоделювання під час запальних реакцій. Система ММР і інгібітори грають велике значення в процесах ремоделювання сполучнотканинного матриксу на фоні будь-якої патології, в тому числі і при захворюваннях порожнини рота.

Недостатність вітаміну D асоціюється з важким загостренням астми. Вітамін D в більшості випадків має свій вплив через ядерний гормональний рецептор вітаміну D (VDR). У зв'язку з цим поліморфізм гена VDR може безпосередньо впливати на активність гена і вітамін D-опосередковані процеси.

Нами була проведена оцінка функціональної значущості делеційного поліморфізму гена детоксикації GSTM1 N / del (+) / (0), гена матриксної металопротеїнази MMP9 8202A> G (rs11697325) і гена рецептора вітаміну D VDR T352C (rs10735810) у дітей з бронхіальною астмою та впливу на захворювання порожнини рота. Дослідження показали, що розвиток бронхіальної астми у дітей з нульовим генотипом гена GSTM1 в 5,6 рази вище, ніж у дітей з повноцінно функціональним алелем. Аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (RFLP) для Taq I в дев'ятому екзоні гена VDR аналізували за допомогою ПЛР з подальшим рестрикційними розщепленням Taq I і гель-електрофорезом. Алельні варіанти поліморфізму гена VDR у дітей з бронхіальною астмою в нашому дослідженні представлені в 25% TT (норма), в 17% CC (мутантні) і 58% складають гетерозиготи (TC). Розподіл генотипів в

контрольній групі 20,0%, 30,0% і 50% для ТТ, СС і СТ відповідно. Частоти алелей становили 54,0% і 46,0% для Т і С алелей в групі астмою; 46,0% і 55,0% в контрольній групі, демонструючи незначний зв'язок між поширеністю більш часті алелі (Т) і бронхіальну астму. Статистично значущою гетерогенності в даній вибірці дітей з бронхіальною астмою як в домінантною (ТТ + МС проти СС), так і в рецесивній моделі (ТТ проти ТС + СС) не виявлено згідно точного критерію Фішера (двостороннього). Розрахунок U-критерію Манна-Уїтні показав, що відмінності рівня ознаки в порівнюваних групах статистично не значимі.

Оскільки рецептор вітаміну D (VDR) координує метаболізм кістки і імунологічні реакції, а резорбція альвеолярного відростка є основною особливістю захворювань пародонту, то генетичний поліморфізм VDR відіграє роль і в схильності до періодонтиту. Так, показано, що домінантний алель (ТТ + ТС в порівнянні з СС) пов'язаний з хронічним періодонтитом. Результати показали, що діти з бронхіальною астмою мають зміни в поліморфізм гена VDR, що призводять і до зміни стоматологічного статусу.

Алельний поліморфізм генів необхідно враховувати в процесі формування груп дітей для проведення адекватної терапії при бронхіальній астмі і запальних захворюваннях пародонту. Ген VEGF пов'язаний з фенотипом астми і відіграє домінуючу роль, як в підтримці здоров'я пародонта, так і при хронічних запальних захворюваннях пародонту. Поліморфізм гена ІЛ-4 впливає на цитокіни, що регулюють імунні відповіді, які безпосередньо пов'язані з розвитком карієсу і періодонтитом. Нами було проведено оцінку функціональної значущості поліморфізму -634G / С гена васкулоендотеліального фактора росту VEGFA (rs 2010963), поліморфізму С-589Т гена ІЛ-4 (rs2243250) у дітей з бронхіальною астмою та впливу на захворювання порожнини рота. Було встановлено, що серед обстежених пацієнтів по поліморфізму С634G гена VEGF переважають гомозиготи по алелі G. Частота даного генотипу серед дітей, які страждають на бронхіальну астму, склала 58%, тоді як в контрольній групі – 40%. При цьому 33% дітей з бронхіальною астмою були гетерозиготами по

поліморфізму С634G гена VEGFA. Частота алеля G в промоторній області -634 гена VEGF в нашому дослідженні становила 75%.

Оцінка частоти народження алелів і генотипів по поліморфізму С-589Т гена IL-4 серед дітей з бронхіальною астмою і здорових дітей показала, що частка гомозиготного генотипу С/С становить 58% випадків, що вище, ніж у контрольній групі (50%). Гетерозиготний С/Т і гомозиготний Т/Т генотипи зустрічалися рідше у дітей з БА – 33% і 8% відповідно. У здорових дітей дані величини складають 40% і 10% відповідно.

Отримані результати свідчать про необхідність враховувати алельних поліморфізм генів в процесі формування груп дітей для проведення адекватної терапії при бронхіальній астмі і запальних захворюваннях пародонту.

Приріст карієсу за індексом КПВп в групі порівняння за 2 роки більш ніж в 2 рази перевищував цей показник в основній групі, яка отримувалася ЛПК. Карієспрофілактична ефективність при цьому за два роки спостереження склала 56,5%. У дітей основної групи, що одержувала ЛПК, індекс РМА% через 6 місяців зменшився в 1,68 раз, а через 1 рік - в 2,1 рази. У той же час в групі порівняння, що одержувала тільки базову терапію, даний індекс зменшувався в 1,3 і в 1,1 разів відповідно в порівнянні з вихідним станом. Індекс кровоточивості в основній групі за 1 рік спостережень зменшився в 3,1 рази, в той час, як в групі порівняння він достовірно не змінився. Показник проби Шиллера-Писарева через 1 рік спостережень в основній групі дітей зменшився в 1,13 рази в порівнянні з вихідним станом, в той час, як в групі порівняння він навпаки дещо збільшився. У дітей основної групи, що беруть участь в дослідженні, вже через 6 місяців спостережень індекс Silness-Loe зменшився на 29%, а через 1 рік - на 34% в порівнянні з вихідним станом. Індекс Stallard в основній групі через 6 місяців зменшився на 32,3%, а через 1 рік - на 39,2%. У групі порівняння через 6 місяців індекс Silness-Loe в групі порівняння зменшився на 12%, а через 1 рік спостереження практично не відрізнявся від початкового стану. У групі порівняння індекс Stallard через 6 місяців зменшився на 24%, а через 1 рік зрівнявся з показниками вихідного стану.

Початкове біохімічне дослідження виявило значне зниження активності лізоциму, фактору неспецифічного антимікробного захисту, в ротовій рідині дітей з БА в порівнянні з нормою. Призначення кожні півроку лікувально-профілактичного комплексу дітям з БА основної групи сприяло стійкому підвищенню активності його в ротовій рідині в середньому більше ніж в 2 рази.

За рівнем активності ферменту уреазу в ротовій рідині побічно судять про ступінь обсіменіння порожнини рота. Отримані нами дані свідчать про підвищену (майже в 2 рази) активність уреазу в ротовій рідині обох груп (порівняння і основний) на вихідному етапі дослідження в порівнянні з нормальними значеннями. Дослідження, проведені через 12 і 24 місяці, показали, що під впливом регулярного застосування ЛПК активність уреазу в ротовій рідині дітей основної групи зберігалася низькою і наближалась до показника у здорових дітей.

За рівнем МДА в біологічних об'єктах, зокрема в ротовій рідині, можна судити про ступінь ПОЛ в порожнині рота. Результати дослідження вмісту МДА, маркера ПОЛ, в ротовій рідині досліджуваних дітей з БА свідчать, що вихідний рівень МДА в ротовій рідині дітей обох груп підвищений в 1,5 рази в порівнянні з нормою, що свідчить про посилене утворення продуктів пероксидації в порожнині рота при цьому. Через 3, 6, 12 і 24 місяці в групі порівняння достовірного зниження цього показника не спостерігалось. В основній групі мало місце поступове зниження цього показника і через 2 роки вміст МДА в 1,7 рази був нижче ніж в групі порівняння і відповідав значенням норми.

Ступінь активності еластази відображає інтенсивність запальних процесів в порожнині рота. Проведення санації несуттєво вплинуло на активність еластази в ротовій рідині дітей з БА групи порівняння. Надалі протягом 12 місяців спостереження активність еластази в ротовій рідині дітей групи порівняння була високою і відповідала вихідному рівню, в 2 рази перевищуючи норму. В основній групі дітей з БА проведення лікувально-профілактичних заходів призвело до зменшення активності еластази практично в 2 рази вже через 3 місяці і практично залишалось на цьому рівні протягом 2 років спостереження.

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини у дітей з БА в процесі комплексного стоматологічного лікування також свідчить про достатньо високу ефективність запропонованої лікувально-профілактичної терапії.

Бронхіальна астма може мати істотний вплив і на більшість біофізичних процесів в організмі, які негативно впливають, в тому числі, і на стоматологічний статус дітей. Нами була проведена в процесі комплексного стоматологічного лікування спектроколориметрична оцінка запалення слизової пародонту у дітей з БА з використанням розчину проби Шиллера-Писарева (Ш-П), що дозволяє розділити забарвлення слизової пародонта, пов'язаної з реакцією йоду з глікогеном, що зміщує основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область довжин хвиль 660 нм, і забарвлення ясен з самим йодним розчином, пов'язане з високою проникністю епітелію (максимум – 460 нм). У дітей з бронхіальною астмою, спрямованих на стоматологічне лікування, спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П, як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявність лікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Отримані результати свідчать про те, що під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П у дітей основної групи через півроку зменшилося в області довжин хвиль 460 нм на 1,29 рази, а через 1 рік – в 1,41 рази, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника. В області 660 нм профарбовування ясен зменшилося через 6 місяців в 1,3 рази, а через 1 рік – в 1,4 рази, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. У групі порівняння подібних змін в фарбуванні ясен розчином Ш-П на різних етапах комплексного стоматологічного лікування практично не спостерігалось.

При жуванні під впливом механічного навантаження в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального

стану судин пародонта, величини і тривалості навантаження. Проведене нами у дітей з БА спектроколориметричне дослідження функціональної гіперемії тканин пародонта, що виникає під дією ЖН, показало, що у більшості дітей спостерігалось спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку замість його збільшення. Проведена через 6 місяців оцінка колірних координат ясен у дітей основної групи з БА до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів змінилася. При цьому при ЖН у дітей практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що являє собою вже нормальну фізіологічну реакцію. Подібна позитивна реакція капілярів на ЖН в основній групі зберігалась і через рік. У групі порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року не спостерігалось.

Порушення, які є складовими БА, лежать в основі механізму розвитку багатьох патологічних процесів в організмі. Органи і тканини порожнини рота, зокрема пародонт, також залучаються до патологічного процесу при цьому. Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як порушення вуглеводного обміну, судинних порушень, що призводять до порушення і кісткового метаболізму. Визначення основних маркерів кісткового метаболізму в організмі дітей з БА дозволяє оцінити ефективність лікувально-профілактичного комплексу. Якість кісткових тканин визначається їх мікро- і макроархітектонікою, мінералізацією матеріалу і колагеновими зв'язками, що визначає і її механічні властивості. Швидкість поширення ультразвукової хвилі (SOS) в кістці залежить, перш за все, від щільності кісткової тканини і її мінералізації. Ширококутне затухання ультразвукової хвилі (BUA) визначається, в першу чергу, розсіюванням і відбиттям хвилі в кістці, що пов'язано з її структурою та архітектонікою. В повноцінній кістці більш високочастотні коливання ультразвуку загасають сильніше, ніж низькочастотні коливання, так як довжина хвилі їх наближається

до розмірів існуючих структурних параметрів кістки і вони сильніше розсіюються і відбиваються, ніж більш довгохвильові низькочастотні хвилі, які здатні за рахунок дифракції огинати кісткові трабекули.

Отримані дані свідчать про те, що у дітей основної групи з БА швидкість ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS) була, в середньому, нижче середньостатистичної норми на 43,4 м/с. Це свідчить про те, що БА досить суттєво вплинула на загальну мінералізацію кісткових тканин дітей. Проведені 2 рази на рік в основній групі комплексні лікувально-профілактичні заходи через 1 рік призвели до збільшення показника SOS, в середньому, на 38 м/с, що свідчить про покращення мінералізації кісткових тканин при цьому.

Показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістки на різних частотах (BUA) дітей з БА, що характеризує архітекtonіку кістки, виявився у дітей нижчим за норму в середньому по групі на 14 дБ/МГц, що свідчить про певні зміни при цьому в структурі кісткових тканин, пов'язаних з остеопенією і остеопорозом. Ці процеси призводять до збільшення відстані між трабекулами кістки, зменшення їх по товщині, що призводить в свою чергу до збільшення розсіювання і відображення в кістці низькочастотних ультразвукових хвиль (зменшується явище огинання хвилею трабекул за рахунок явища дифракції). Збільшення загасання в кістці ультразвукової хвилі на низьких частотах призводить до зменшення градієнта ослаблення хвилі на низьких і високих частотах і, отже, зменшення BUA. Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі індексу BUA, в середньому, на 5,3 дБ/МГц, що свідчить також про певне поліпшення структури кісткових тканин.

Індекс якості кістки (BQI) є похідною величиною від SOS і BUA, розраховується запрограмованим мікропроцесором і являє собою інтегральну характеристику якості кістки. У початковому стані у дітей з БА індекс BQI був на 25 ум. од. нижче за норму, а в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів він збільшився за рік спостережень на 9 ум. од. Очевидно, що збільшення індексу BQI визначалося

збільшенням при цьому індексів BUA і SOS, тобто поліпшенням як архітекtonіки кістки, так і її щільності у дітей з БА, які отримували лікувально-профілактичний комплекс. В групі порівняння відповідні показники достовірно не змінювались.

Стабільність рН ротової рідини є одним з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема. Коливання величини рН (Δ рН) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезису і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. Наведені дані свідчать про те, що у дітей з БА базова терапія, проведена в групі порівняння, була не здатна знизити досить великий в початковому стані довірчий інтервал коливань величини рН в окремих пробах. У той же час, запропонована комплексна профілактика ускладнень при стоматологічному лікуванні дітей з БА дозволила знизити величину Δ рН в основній групі в 1,8 рази вже через 6 місяців, яка залишалася на цьому рівні і через 1 рік, що говорить про певну нормалізацію функціональних адаптаційно-компенсаторних реакцій, які підтримують стабільність рН ротової рідини. У той же час в групі порівняння усереднена по групі величина Δ рН залишалася високою. Наявність значних коливань величини рН ротової рідини (Δ рН) є одним з факторів ризику виникнення карієсу зубів.

Запроваджений у дітей з БА ЛПК мав помітний вплив також на якість емалі зубів, в першу чергу, на її кислоторезистентність. Усереднені по групі результати спектроколориметричної оцінки колірної насиченості забарвлення зубів при тесті емалевої резистентності (ТЕР-тест), а також їх електрометричного показника у дітей з БА в процесі комплексного стоматологічного лікування, показали, що в основній групі дітей вже через 6 місяців після проведення лікувально-профілактичних заходів колірна насиченість забарвлених зубів S була менше, ніж у вихідному стані, в 1,4 рази і практично залишалася на цьому рівні і через 12 місяців. У групах порівняння колірна насиченість забарвлення зубів при ТЕР-тесті за цей період дещо збільшилася. Отримані результати свідчать про помітний вплив профілактичного комплексу і на кислоторезистентність емалі зубів у дітей з БА. При цьому електрометричний

показник емалі зубів (електрична провідність) в основній групі через 1 рік зменшився в 1,36 рази, а в групі порівняння за цей період він збільшився в 1,16 рази.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності комплексного стоматологічного лікування дітей з бронхіальною астмою за рахунок оптимізації діагностики, експериментального та молекулярно-генетичного уточнення пускового механізму каскаду порушень та розробки обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу супроводу, що включав препарати антиоксидантої, пребіотичної, імуностимулюючої, ангіопротекторної та гепатопротекторної дії.

1. Проведений аналіз літератури свідчить про те, що лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з бронхіальною астмою потребує подальшого розроблення ефективних патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів при цьому, що вимагає подальшого поглибленого вивчення цього питання в експериментальних, генетичних та клініко-лабораторних дослідженнях.

2. Проведені експериментальні дослідження показали, що введення щурам преднізолону знижувало рівень специфічного (лімфоцитарного) і неспецифічного (лізоцимного) імунітету, викликало розвиток в слизовій порожнині рота дисбіозу і на цій основі – стоматиту (в яснах щурів в порівнянні з контрольною групою підвищувався вміст МДА в 1,44 рази, активність еластази – в 1,34 рази, уреазу – в 1,98 рази, ступінь дисбіозу – в 5,82 рази, та знижувались активність лізоциму в 2,9 рази, каталази – в 1,25 рази, вміст гіалуровної кислоти – в 1,44 рази, індекс АПІ – в 1,8 рази).

3. Порівняльне дослідження на щурах властивостей фітогелей «Квертулін» і «Квертулідон» показало більш високу імунокоригуючу, протизапальну, антидисбіотичну і антирезорбційну ефективність фітогелей «Квертулідон», що містить додатково імуностимулятор «Імудон (в кісткових тканинах збільшився вміст білка в 1,08 рази, кальцію – в 1,08, активність лужної фосфатази – в 1,07 рази, мінералізуючий індекс – в 1,19 рази).

4. Застосування в експерименті місцево фітогелей «Квертулідон» в поєднанні з «Леквіном» per os дозволило отримати стабільний позитивний профілактичний результат і може бути рекомендовано для використання в клінічній стоматології для запобігання порушення імунного статусу і запально-дистрофічних змін в пародонті у пацієнтів, що приймають кортикостероїдні препарати при бронхіальній астмі (лейкоцитарний індекс збільшився в 2,69 рази).

5. Генетичні дослідження ротової рідини дітей 6-10 років з БА показали, що у них переважає делеційний поліморфізм гена детоксикації GSTM1 (58%) у порівнянні з групою дітей без даної патології (20%), а наявність мінорного прозапального G алеля гена MMP9 (-8202 A> G) практично в 2 рази вище у дітей з астмою (37,5%) в порівнянні з дітьми здорової групи (20%) і підвищує ймовірність виникнення бронхіальної астми приблизно в півтора рази в порівнянні з контрольною групою.

6. Для профілактики і ранньої діагностики захворювань пародонту у хворих на бронхіальну астму необхідно проводити дослідження на молекулярно-генетичному рівні що дасть можливість запобігти розвитку запалення пародонту.

7. Показано, що 66% дітей з бронхіальною астмою в досліджуваній групі мали алель G поліморфізму C634G гена VEGFA і відповідно потенційно підвищений рівень VEGF, що виявляється в посиленому ангиогенезі і схильності до алергічного запалення, а також до запалення пародонту.

8. Отримані результати свідчать про необхідність враховувати алельний поліморфізм генів в процесі формування груп дітей для проведення адекватної терапії при бронхіальній астмі і запальних захворюваннях пародонту.

9. У клініці показана досить висока стоматологічна ефективність розробленого профілактичного комплексу для дітей 6-10 років з бронхіальною астмою (карієспрофілактична ефективність за 2 роки склала 56,5 %).

10. Проведена лікувально-профілактична терапія при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з бронхіальною астмою призвела до значного покращення показників антимікробного захисту в ротовій рідині (активність

лізоциму), а також антиоксидантного захисту (активність каталази), нормалізації активності уреаз, маркера перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіда) та еластази, що відображають запальні процеси в порожнині рота.

11. Під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Шиллера-Писарева у дітей основної групи через півроку зменшилося в області довжин хвиль 460 нм в 1,29 рази, а через 1 рік – в 1,41 рази, що характеризує зменшення проникності слизової ясен. В області довжин хвиль 660 нм профарбовування ясен зменшилося через 6 місяців в 1,3 рази, а через 1 рік – в 1,4 рази, що характеризує зменшення ступеня запального процесу в них.

12. У дітей з бронхіальною астмою основної групи в процесі лікування практично зникло спазмування капілярів під дією жувального навантаження, що мало місце в початковому стані, і спостерігалось збільшення кровотоку в них при цьому, що представляло собою нормальну фізіологічну реакцію. У групі порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року не спостерігалось (колірні координати x, y, z слизової ясен після жувального навантаження перевищувала ці показники в групі порівняння відповідно в 1,42 рази, 1,53 рази, 1,78 рази).

13. Проведені 2 рази на рік в основній групі дітей комплексні лікувально-профілактичні заходи через 1 рік призвели до покращення мінералізації кісткових тканин (збільшення SOS). Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі також індексу ВUA, що свідчить також про поліпшення структури кісткових тканин.

14. При комплексному стоматологічному лікуванні дітей з бронхіальною астмою проведення лікувально-профілактичних заходів також підвищило кислоторезистентність емалі зубів при ТЕР-тесті (колірна насиченість забарвлених зубів зменшилась в 1,4 рази) і зменшила її електричну провідність в 1,36 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати у дітей з бронхіальною астмою проводити молекулярно-генетичну діагностику на клітинах букального епітелію поліморфізму генів GSTM1 MMP9 (-8202 A>G), VDR (T352C), VEGF та IL-4 для розробки профілактичної терапії в процесі стоматологічного лікування.

2. Рекомендувати для лікувально-профілактичних заходів у дітей з бронхіальною астмою, направлених на стоматологічне лікування, застосування 2 рази на рік розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включав місцево у вигляді аплікацій гель «Квертулідон», який містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інουλін, імуностимулятор імудон и цитрат кальцію, і per os препарат «Леквін», що містить додатково лецитин (розробки ДУ «ІСЦЛХ НАМН України»).

3. Для оцінки ефективності запропонованих профілактичних заходів рекомендувати проводити у дітей з бронхіальною астмою спектроколориметричну оцінку проникності слизової ясен, стану кровотоку мікрокапілярного русла та денситометричних показників мінералізації та структури кісткових тканин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверьянов А.П. Ожирение в детском возрасте / А.П. Аверьянов, И.В. Болотова, С.А. Золотова // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 13-15 .
2. Аветисян Л. А., Мартынова Н. А., Михайлова Л. С., Бакиева К. М. Распространенность основных стоматологических заболеваний у детей с сочетанной общесоматической патологией // БМИК. – 2014. – №12. – С. 1363-1364.
3. Адамкин О.И. Профилактика стоматологической заболеваемости у детей и подростков с бронхиальной астмой в период санаторно-курортного лечения . Российский стоматологический журнал. – 2007. – №2. – С.40-41.
4. Адмакин О.И. Эффективность внедрения программы профилактики стоматологических заболеваний в группах детей и подростков с аллергической патологией / О.И. Адмакин, Н.А. Геппе, А. А. Мамедов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2006. – №1-2. – С.9-14.
5. Акбаров А. Н., Закирова Х. Х., Ибрагимов А. Х. Проявления бронхиальной астмы в полости рта // Современные инновации. – 2020. – №3 (37). – С. 51-52.
6. Алексеенко Е.А. Метаболические изменения биохимических показателей на местном и системном уровнях у пациентов с аллергическими заболеваниями // Е.А.Алексеенко, К.А.Попов, И.М.Быков, Р.И.Сепиашвили / Аллергология и иммунология. –2016. – Том 17. № 2. – С. 93 -97
7. Антипкін Ю.Г. Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом //Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. та співав./ журнал НАМН України. – 2015. – т.21. №1. – С.108 – 114.
8. Асанов А. Ю., Намазова Л. С., Пинелис В. Г., Журкова Н. В., Вознесенская Н. И. Генетические основы бронхиальной астмы // Педиатрическая Фармакология. – 2008. №4. – С. 31-37.

9. Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии / В. С. Асатиани. – М.: Наука. – 1965. – С. 298
10. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.
11. Базикян Э.А., Шкурова Т.А., Бойчук А.В., Духовская Н.Е. Показатели местного иммунитета в полости рта у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести ее течения // Медицина критических состояний. – 2013. – №5-6. – С. 54-57.
12. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. Москва: «Медицинское информационное агентство», 2015. – 144 с
13. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Смирнов И.Е., Ксензова Л.Д., Ларькова И.А. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – №93(3). – С. 92-100.
14. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей. Иммунология, аллергология, инфектология. – 2006. – №1. – С. 26-35.
15. Балтаев О.Б., Есмагамбетова Л.А., Ким С.В. Распространенность и структура аллергозов среди детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе // Сб. работ 2-й м/д конференции «Аллергические болезни у детей». Алматы. – 2000. – С. 16.
16. Барабаш Р. Д. Казеиноподобная и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // БЭБИМ. – 1973. – № 8. – С. 65-67.
17. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы // Медицинская генетика. - 2008. - Т. 7, № 10. - С. 3-13.
18. Баранов С.В. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С.Баранов. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
19. Беш Л.В. Эндокринный статус підлітків, хворих на бронхіальну астму. // Ж. Акад. Мед. Наук України. – 1999. - в. 5, №4. - С. 743-749.

20. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма: В 2 т. / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. –Т. 1. С. 400-423
21. Бігун, Н. Особливості виникнення карієсу тимчасових зубів у дітей із бронхіальною астмою [Текст] / Н. Бігун, Л. Михалейко ; наук. кер. С.Є. Лещук // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. / Відп. за вип. М.В. Погорєлов. - Суми : СумДУ, 2017. - С. 486.
22. Богославский А. И., Егоров Л. В., Иванов В. В. Особенности комплексного лечения больных обструктивным бронхитом с заболеваниями пародонта // Научно-практический журнал. – 2013. – №2(63) –74-76.
23. Бровчук М. П., Букач А. П., Бровчук П. В. и др. Заболевания пародонтитом у больных бронхиальной астмой // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2015. – №3. – С. 96-96.
24. Бронхиальная астма. Национальный Консенсус, принятый на 5-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания // Бронхиальная астма: В 2 т. / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, – 1997. –Т. 1. – С. 424-429.
25. Будчанов Ю. И., Делягин В. М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. – 2010. – №45. – С. 19-21.
26. Буйнова С.Н. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы и ринита у детей в Иркутской области: Автореф. дис. . к-та мед. наук. Новосибирск, 2002. – 19с.
27. Бутаева А. В., Омарова Х. О. Коррекция терапии заболеваний пародонта у пациентов, получающих глюкокортикоиды // Сборник материалов научно-практической конференции в рамках IX Всероссийской студенческой олимпиады с международным участием по терапевтической стоматологии. – 2018. – С. 31-32.

28. Вавилин В.А., Часовникова О.Б., Ляхович В.В., Гавалов С.М., Рябова О.А. [Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы M1 и T1 у детей, больных бронхиальной астмой](#) // Вопросы медицинской химии. – 2000. – №4. – С. 388-397.
29. Вальда А. В. Пародонтопротекторное действие квертулина у крыс, получавших преднизолон / А. В. Вальда, О. Е. Успенский, А. П. Левицкий // Вестник морской медицины. – 2017. – № 4. – С. 126-131.
30. Вальда А.В. Роль иммунодефицита в развитии кортикостероидного стоматита у крыс / А. В. Вальда, М. А. Остафийчук, А. П. Левицкий, С. А. Шнайдер // Вестник стоматологии. – 2018. – № 1. – С. 12-15.
31. Вальда А.В., Деньга О.В., Вербицкая Т.Г., Ходорчук К.В. Функциональная значимость полиморфизма различных генов у детей с бронхиальной астмой и его влияние на заболевания полости рта // Colloquim-journal. – 2021. – №14(101). – С. 51-56.
32. Вальховина В.Н., Кисельникова Л.П. Способ профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с бронхиальной астмой. Заявка на патент 2002133834/14 от 15.12.2002
33. Васюк В. Л. Состояние печени крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / В. Л. Васюк, А. И. Гоженко, А. П. Левицкий [и др.] // Journal of Health Sciences. – 2014. – т. 04, № 08. – С. 181-188
34. Величко В. І. Бронхіальна астма, ожиріння та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: можливі механізми взаємозв'язку // В.І. Велдичко, Я.І. Венгер, О.М. Плітонова / Одеський медичний журнал. – 2013. - № 3. – 57-62.
35. Видойник О. Я. Показники гомеостазу ротової порожнини у дітей зі стоматологічною захворюваністю на фоні бронхіальної астми // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – №3. – С. 47-51.
36. Видойник О.Я., Авдеев О.В. [Частота ускладнених форм та ступінь активності каріозного процесу у дітей, хворих на бронхіальну астму](#) // [Вестник проблем биологии и медицины](#). – 2014. – Т. 4. № 4 (116). – С. 321-324.
37. Видойник О.Я., Авдеев О.В., Стаханська О.О. [Клінічна ефективність лікувально-профілактичних заходів у дітей зі стоматологічними захворюваннями на фоні](#)

[бронхиальной астмы](#) // [Вестник проблем биологии и медицины](#). – 2015. – №1(117). – С. 277-283.

38. Вирясова Н. А. Клиника и терапия заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой с учетом состояния минеральной плотности костной: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008.

39. Вирясова Н. А., Романовская Л. Д., Посметная Т. В., Еремина Н. В., Ноздрин В. Д. Лечение и профилактика заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой, принимающих системные и ингаляционные глюкокортикоиды // Российский стоматологический журнал. – 2012. – №2. – С. 20-25.

40. Возний О. В. Епідеміологічні аспекти захворюваності на карієс та особливості розвитку карієсогенної ситуації в дітей із бронхіальною астмою / О. В. Возний, Т. Є. Шумна, Є. С. Лепетченко // Український стоматологічний альманах. - 2018. - № 2. - С. 41-44.

41. Вольхина В.Н. Клинико-лабораторная оценка состояния полости рта и профилактика стоматологических заболеваний у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. . канд. мед. наук. Екатеринбург, 2000. - 24 с.

42. Воропаева Е. А., Афанасьев С. С., Алешкин В. А. и др. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов // Вестник РАМН. – 2006. – № 1. – С. 3-5

43. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматология. - 1996. - Спецвыпуск. – С. 49-50

44. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – №3. – С. 76-82.

45. Гиперкортицизм и ожирение / Н. А. Кравчун, Л. Г. Полозова, С. С. Попова [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 2(58). – С. 81-84

46. Гири́н С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гири́н // Лабор. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46
47. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 104 с.
48. [Годованець О. І.](#) Оптимізація принципів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у дітей із супутньою патологією щитоподібної залози : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / О. І. Годованець; ДВНЗ Івано-Франків. нац. мед. ун-т. - Івано-Франківськ, 2016. - 30 с. - укр.
49. Годованець О. І. Коморбітність стоматологічної та соматичної патології в дітей / О. І. Годованець, Ю. О. Павлов, Л. Г. Гринкевич, О. О. Вітковський // Галицький лікарський вісник. - 2018. - Т. 25, №2. - С. 4-6.
50. Годованець О. І., Котельбан А. В., Гринкевич Л. Г., Романюк Д. Г. Чинники ризику розвитку захворювань твердих тканин зубів у дітей. Сучасний стан питання // Медицина сьогодні і завтра. 2019. – №4. – С. 111–120.
51. Голованова Н. Ю. Стероидный остеопороз при диффузных болезнях соединительной ткани и системных васкулитах у детей / Н. Ю. Голованова, Г. А. Лыскина, А. Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 3. – С. 8-10.
52. Головач И.Ю. Возрастные особенности глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у больных ревматоидным артритом // Укр. ревмат. Журн. – 2001. - №3-4. – С.5-6.
53. Делягин В. М., Аракчеева Е. Е., Уразбагамбетов А., Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы и атопии // Медицинский совет. – 2012. – №5. – С. 33-39.
54. Демина Р. Р., Рыщанова А. Б., Лапина И. А., Бикмамбетова Э. И. Особенности стоматологического статуса и анализ микрофлоры ротовой полости у детей с аллергической патологией // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – №2-3 (46). – С. 83-90.

55. Деньга О. В. Информативность рН-теста слюни при проведении санационно-профилактических функциональных реакций в полости рта у детей / О. В. Деньга, Э. М. Деньга, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 1995. – №1. – С. 42-45
56. Деньга О. В., Макаренко О. О., Томилина Т. В. [и др.]. Методы экспериментальной патологии пародонта / В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная стоматология». Ч. 1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 68-102.
57. Деньга О.В., Ефремова О.В., Вербицкая Т.Г. Молекулярно-генетическая оценка предрасположенности работников химической промышленности к стоматологическим заболеваниям // Иннов. стоматол., 2014.- т.4.- С. 56–61.
58. Дехнич С. Н., Купреева И. В., Молоканов Н. Я. [Опыт организации санации полости рта у больных бронхиальной астмой и пути ее совершенствования](#) // [Стоматология](#). – 2012. – Т. 91. № 3. – С. 22-23.
59. Дрожжев М.Е. и др. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 42-46.
60. Дубова, Л. В. Нуждаемость пациентов с бронхиальной астмой в стоматологической помощи / Л. В. Дубова, И. Ю. Лебеденко // Рос. стоматол. журн. – 2010. – № 5. – С. 36-38.
61. Дудина О.В. Гомеостаз глюкокортикоидных гормонов, магния, кальция, цинка, меди у больных с бронхиальной астмой и отдельные аспекты их взаимодействия: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – С.-Петербург, 1995. – 18 с.
62. Духовская Н. Е., Шкурова Т. А., Руднева Е. В., Мухина Е. В. Новый подход к лечению хронического пародонтита у больных с бронхиальной астмой, ассоциированной с грибами рода *Raecilomyces* // Cathedra-кафедра. Стоматологическое образование. – 2017 – №62. – С. 16-19.
63. Егоров В.В., Ли Д.Х., Бакулин А.В. Сравнительные фантомные измерения на костных денситометрах // Материалы 1-го Рос. симпозиума по остеопорозу. – М., 1995. – С. 80.

64. Емельянов А. В. Терапевтические возможности ингаляционных глюкокортикоидов при бронхиальной астме // А.В.Емельянов, С.Э.Шевелев, В.И.Амосов и др. / Терапевт. арх. –1999. – №8. – С.37-40.

65. Емельянов А.В. Диагностика, патогенетическое значение и терапия нарушений гомеостаза двухвалентных катионов (магния, кальция) у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.21 / СПУ. – С.-Петербург, 1994. – 16 с.

66. Ермакова М.К., Капустина Н.Р., Савченко А.Ю., Тарасова Н.В. Эпидемиология, клинические особенности и лечение бронхиальной астмы у детей пубертатного возраста // Экология человека. 1998. - №2. - С. 51-53.

67. Забелина Н. А. Состояние гигиены полости рта у детей с аллергической патологией // Совр. стоматология. 2001. - 1. С. 24-25.

68. Забелина Н. А. Состояние полости рта при аллергических заболеваниях // Совр. стоматология. 2000. - 1. С. 32-33.

69. Забелина Н.А. Скорость слюноотделения и некоторые параметры ротовой жидкости у детей, больных аллергодерматозамы // Современная стоматология. - 2000. - №1. - С.32-33.

70. Зайцева О. В., Муртазаева О. А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии // ВСП. – 2011. – №6. – С. 148-156.

71. Збровський О.М., Норейко С.Б., Кравець А.М. Сучасні рекомендації в лікуванні бронхіальної астми за даними GINA 2019 // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2019. – Т. 20. – № 4. – С. 98-103.

72. Ибрагимов Т.И. Стоматологическая реабилитация больных при нарушениях метаболизма и регионарного кровотока, обусловленных соматическими заболеваниями: Автореф. дис. . д-ра мед. наук. -М., 2001.-47 с.

73. Иванова В. Б. Ассоциация полиморфных генов иммунного ответа со степенью тяжести и уровнем контроля атопической бронхиальной астмы. Автореф. дис. . д-ра мед. наук. - Красноярск., 2017.- 63 с.

74. Исамулаева А. З., Башкина О. А. Распространенность кариеса зубов у детей с бронхиальной астмой // International journal on immunorehabilitation. – 2010. – №2(12). – С. 205-206.
75. Исамулаева А. З., Данилина, Т. Ф., Башкина О. А., Сергиенко Д. Ф. Изменения состояния тканей пародонта у детей с бронхиальной астмой. Астраханский медицинский журнал. – 2011. – №6(1). – С. 70-72.
76. Исамулаева А. З., Олейник Е. А., Башкина О. А., Сергиенко Д. Ф. Эффективность препарата «Лизобакт» в лечении заболеваний пародонта у детей с бронхиальной астмой // Астраханский медицинский журнал. 2011. №3. – С. 175-176.
77. Исамулаева А. З., Спицына А. В., Магомедов Ш. Ш., Исамулаева А. И. Особенности цитокинового статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне соматической патологии // ADVANCES OF SCIENCE. – 2016. – С. 182-187.
78. Исамулаева А.З. Патогенетические механизмы повышения эффективности лечения заболеваний полости рта у детей с бронхиальной астмой: Дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2011: 22.
79. Исамулаева А.З., Данилина Т.Ф., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Стоматологический статус и показатели цито-кинового спектра в секрете полости рта у детей с бронхиальной астмой // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 33-37
80. Іванова Л.А. Особливості перебігу та контролю бронхіальної астми у школярів із надлишковою масою тіла // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 6 (70). – С. 101-104.
81. Іванова Л.А. Особливості фенотипу тяжкої бронхіальної астми у школярів із схильністю до надлишкової маси тіла // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 5 (69). – С. 121-123
82. Казарина Л. Н., Чуваркова И. М. Оценка иммунологического статуса полости рта у больных бронхиальной астмой, принимающих ингаляционные гормональные препараты // Пародонтология. – 2013. – №18.2. – С.18-21.

83. Казарина Л.Н., Чуваркова И.М. [Анализ клинико – иммунологического статуса полости рта у больных бронхиальной астмой, получающих ингаляционную гормональную терапию](#) // [Современные проблемы науки и образования](#). – 2013. – № 1. – С. 31
84. Казарина Л.Н., Чуваркова И.М. Способ лечения и профилактики осложнений в полости рта, вызванных приёмом ингаляционных гормональных препаратов у больных бронхиальной астмой RU 2506080 С1 25.09.2012
85. Карпук Н. А. Влияние аллергических заболеваний на стоматологический статус пациентов // Иммунопатология, аллергология. – 2018. – №4. – С. 56-61.
86. Картон Е.А., Чантурия Н.З., Зарецкая Э.Г. [Особенности гигиены полости рта у ортодонтических пациентов с бронхиальной астмой](#) // [Medicus](#). – 2019. – № 6 (30). – С. 64-67.
87. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
88. Киселева А.Л., Килина О.Ю., Огородова Л.М. Результаты исследования костной прочности у детей, страдающих бронхиальной астмой и принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды // Ж. Педиатрическая фармакология. – 2010. – том 7 №1. – С. 42-47.
89. Клемин В. А., Ворожко А. А., Зяблицев С. В. Диагностика аллергического статуса в стоматологии // Новости медицины и фармации. – 2013. – №. 4. – С. 14.
90. Колесник К. А. Частота и структура аномалий у детей с бронхиальной астмой в период сменного прикуса / К. А. Колесник, А. Ю. Нассонов // Вісник стоматолога. – 2011. – № 3. – С. 60-62
91. Колесник К.А. Оценка эффективности профилактических мероприятий при лечении зубочелюстных аномалий у детей с бронхиальной астмой в период сменного прикуса // К.А. Колесник, Ю.А. Нассонов // Клиническая стоматология .-2015. - № 2.- С 78 -79

92. Колесник К.А., Нассонов А.Ю. [Состояние неспецифической резистентности полости рта у детей с бронхиальной астмой, имеющих зубочелюстные аномалии](#) // [Стоматология детского возраста и профилактика](#). – 2015. – Т. 14. № 4 (55). – С. 26-29.
93. Колесник К.А., Нассонов А.Ю., Каладзе Н.Н. [Стоматологический статус детей с бронхиальной астмой в периоде сменного прикуса](#) // [Национальная Ассоциация Ученых](#). – 2015. – № 5-4 (10). – С. 50-52.
94. Корпачев В. В. Цитрат кальцію – перспективний лікарський засіб / В. В. Корпачев, Т. І. Корпачева, В. В. Ховака // [Фармакологічний вісник](#). – 2000. – № 6. – С. 7-10.
95. Косенко Константин Николаевич. Эпидемиология основных стоматологических заболеваний у населения Украины и пути их профилактики : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / Косенко Константин Николаевич ; Одесский научно-исследовательский институт стоматологии. – Одесса, 1994. – 372 с
96. Косенкова Т. В., Новикова В. П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // [Медицина: теория и практика](#). – 2019. – №1. – С. 62-83.
97. Кочеткова Е. А., Суровенко Т. Н., Петешова Е. Е., Гельцер Б. И. Влияние ингаляционных и системных глюкокортикоидов на плотность костной ткани у больных бронхиальной астмой // [Бюл. физ. и пат. дых.](#) – 2001. – №9. – С. 33-37.
98. Крылова Ю.В. Патологические изменения, проявляющиеся в полости рта у больных бронхиальной астмой на фоне применения ингаляционных глюкокортикостероидов // [Парадонтология](#). - 2008. - №1. – С. – 18-23.
99. Крылова В.Ю. Оценка состояния полости рта у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Санкт-Петербург, 2009. - 23 с.

100. Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей // Здоровье ребенка. – 2012. – №5 (40). – С. 58-62.

101. Кузнецова О.Ю., Гиниятуллин И.И. Профилактика кариеса зубов и иммунологические показатели у больных аллергическими заболеваниями // Казан, мед. журн. – 1997. – Т. 78, № 2. – С. 117-119.

102. Кузняк Н. Б. Стоматологічний статус дітей із супутньою соматичною патологією / Н. Б. Кузняк, О. І. Годованець // Буковинський медичний вісник. - 2010. - Т. 14, № 1. - С. 45-47.

103. Купреева И. В. Оценка иммунного статуса у больных бронхиальной астмой при стоматологических заболеваниях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2007. – №2. – С. 26-28.

104. Купреева И.В., Алимский А.В. [Результаты лечения кариеса зубов у больных бронхиальной астмой](#) // [Стоматология для всех](#). – 2014. – № 3. – С. 8-10.

105. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

106. Лапшин В. Ф. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 2. – С. 66-69.

107. Лебедеенко А. А., Шкурат Т. П., Машкина Е. В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология. – 2018. – №6(20) – С. 905-912. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-905-912

108. Левицкий А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

109. Левицкий А. П. Взаимосвязь дисбактериоза и стоматологических заболеваний у детей (обзор литературы) / А. П. Левицкий, О. Э. Рейзвих // East

European Scientific Journal (Wschodnioeuropejskie Crasopismo Nankowe). – 2016. – v.1, № 5(9). – P. 99-103.

110. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

111. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

112. Левицкий А. П. Микробиом человека и его здоровье / А. П. Левицкий // Бюллетень XIV чтений им. В. В. Подвысоцкого, 18-19 мая 2017 г. – Одесса. – С. 191- 193

113. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4(89). – С. 89-92.

114. Левицкий А. П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. К.: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с

115. Левицкий А. П., Деньга О. В., Иванов В. С. [и др.]. Экспериментальный кариес зубов / В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная стоматология». Ч. 1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 59-67.

116. Левицкий А.П. Лечебное действие антидисбиотического препарата «Квертулидон» на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская, В.С. Иванов и др. // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 2 (40). – С. 137-145.

117. Левицкий А. П. Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17-21.

118. Лемецкая Т. И. Влияние сопутствующей соматической патологии на тяжесть деструктивных изменений в пародонте // Проблемы нейро-стоматологии и стоматологии. 1997. – № 2. – С. 26-28.

119. Лепарский Е. А., Смирнов А.В., Мылов Н.М. Современная лучевая диагностика остеопороза // Мед. визуализация. – 1996.– №4. - С.9.

120. Лепетченко, Є. С. Оцінка розповсюдженості та інтенсивності карієсу зубів у дітей з бронхіальною астмою / Є. С. Лепетченко // Актуальні питання сучасної медицини і фармації : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, 13–17 травня 2019 р. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – С. 162.

121. Лещук С. Е. Обоснование профилактики кариеса зубов у детей с бронхиальной астмой. Часть 1 // Вестник стоматологии. – 2019. – №4(109). – С. 34-38.

122. Лещук С. Є. [Ураженість карієсом постійних зубів у дітей із бронхіальною астмою](#) // [Український стоматологічний альманах](#). – 2014. – № 4. – С. 51-54.

123. Лещук, С. Є., Чухрай, Н. Л., Безвушко, Е. В., Стадник, У. О. Дослідження фізичних властивостей ротової рідини у дітей з бронхіальною астмою // Вісник стоматології. – 2020. – 110(1) – С. 67-74.

124. Литвиненко Г. И., Шурлыгина А. В. Суточные вариации показателей иммунного статуса и содержания мелатонина в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 142. – № 11. – С. 553-556.

125. Логинова Н. К. Функциональная диагностика в стоматологии. – М.: Партнер, 1994. – 75 с

126. Лучинський М. А. Стоматологічний статус дітей із використанням європейських індикаторів / М. А. Лучинський, Н. В. Чорній, Н. В. Манащук // Клінічна стоматологія. - 2014. - № 3. - С. 48.

127. Лучинський М.А. Особливості профілактики карієсу зубів у дітей з врахуванням сучасних чинників ризику [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук:

14.01.22 / Лучинський Михайло Антонович ; Львівський держ. медичний ун-т ім. Данила Галицького. – Л., 1999. – 20 с.

128. Маянский Д. Н. Влияние лизоцима на резистентность гепатоцитов / Д. Н. Маянский, С. Н. Кутина, Э. Г. Щербакова // Антибиотики и химиотерапия. – 1988. – т. 33, № 2. – С. 128-131

129. Мельник О.Б., Федів О.І. Якість життя хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, з урахуванням виявлення поліморфізму RS9939609 гена FTO і RS324011 гена STAT6 // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 44-48.

130. Минеев В. Н. Эпигенетические механизмы действия транскрипционных факторов в патогенезе бронхиальной астмы / В. Н. Минеев., Л. Н. Сорокина, М. А. Нема, Ю. К. Успенская // Ученые записки СПбМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Том XIX. №1. – С. 6 -10.

131. Морозова Е.Н., Каладзе Н.Н. Остеогенез в бедренных костях при моделированной бронхиальной астме на фоне лечения препаратами базисной терапии // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 1 (57). – С. 164-168.

132. Назарян Р.С., Кривенко Л.С. Комплексний аналіз стоматологічного статусу дітей, хворих на алергічні захворювання // Український стоматологічний альманах. – 2016. – Т. 2. – № 1. – С.76-78

133. Нассонов А. Ю. Профилактика контактного стоматита при ортодонтическом лечении детей с бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. Симферополь, 2016.

134. Наумова В.Н., Данилина Т.Ф., Исамулаева А.З. Поражения твердых тканей зубов и слизистой оболочки полости рта у детей с бронхиальной астмой: Дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2011.

135. Недельская С.Н., Ярцева Д.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика // Здоровье ребенка. – 2013. – №2 (45). – С. 108-111.

136. Николаева А. В. Макро-микроскопические исследования зубочелюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / А. В. Николаева // В кн.: Материалы к макро-микроскопической анатомии. – К., 1965. – вып. 3. – С. 96-101.

137. Овсянников Д.Ю. Трудности диагностики бронхиальной астмы у детей: как их преодолеть? // Астма и аллергия. – 2019. – №1. – С. 3-7.

138. Овчаренко Л. С. Содержание 25 (ОН)Д в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой как маркер недостаточности витамином Д // Сучасні медичні технології. – 2015. – №2-3. – С. 102-105.

139. Огородова Л.М., Ожирение и бронхиальная астма: новые взгляды (обзор) / Л.М.Огородова, Е.С. Куликова, Е.Л. Тимошина // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 69. № 10. – СЧ 32 – 34

140. Огородова Л.М., Черняк Б.А., Козина О.В., Фрейдин М.Б., Трофименко И.Н., Куликов Е.С., Селиванова П.А. Молекулярно генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Пульмонология. - 2013. - № 1. - С. 5-11.

141. Олещук О.М. Проксидантно-антиоксидантный баланс у печінці щурів при її ішемії-реперфузії за присутності модуляторів синтезу оксиду азоту // Медична хімія. – 2012. – Т. 14. – №2. – С. 49-52

142. Омарова Х.О. Совершенствование терапии болезней пародонта у пациентов, длительно принимающих глюкокортикоиды: Автореф. дис. ...кан.мед.наук: 14.00.21 / МГМСУ. –М., 2002. - 26с.

143. Описание изобретения к патенту Заявка 2014149298/15 09.12.2014 Диагностика заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой // Шкурова Т.А., Евстифеева О.В. RU 2584028 С1

144. Орехова Л.Ю., Долгодворов А.Ф., Вашнева В.Ю., Рубежова Е.А. Состояние иммунитета ротовой полости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне бронхиальной астмы // Пародонтология. – 2018. – №23(1). – С. 90-92.

145. Орехова, Л.Ю. Состояние полости рта у больных бронхиальной астмой с разными клинико-патогенетическими вариантами / Л.Ю. Орехова, А.Ф. Долгодворов, В.Ю. Крылова // Пародонтология. – 2011. – № 2(59). – С. 14-17.

146. Остафийчук М. А. Активность лизоцима и степень дисбиоза в тканях полости рта крыс при экспериментальном иммунодефиците / М. А. Остафийчук, Т. В. Томилина, Е. П. Ступак // Вісник стоматології. – 2015. – № 4(93). – С. 4-8.

147. Пат. 47093 Україна, МПК (2009) G01N 33/487. Спосіб прогнозування стоматологічних захворювань / О.В. Деньга, Е.М. Деньга, А.Е. Деньга ; опубл. 11.01.10, Бюл. №1

148. Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24

149. Патент 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09529. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1

150. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15

151. Печкуров Д.В., Воронина Е.Н., Порецкова Г.Ю. Особенности физического развития, пищевого поведения и качества жизни детей с бронхиальной астмой. Практическая медицина. – 2013. – № 6(75). – С. 122-126.

152. Поворознюк, В.В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур // Пародонтология. 2004. – С. 446.

153. Полещук О. Ю., Романенко И. Г., Каладзе К. Н., Довбня Ж. А. [Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на стоматологический статус детей 7-12 лет // Крымский терапевтический журнал.](#) – 2016. – № 3 (30). – С. 48-51.

154. Поляков В. В. Особливості обміну сполучної тканини в дітей із бронхіальною астмою та рецидивним обструктивним бронхітом / В. В. Поляков, Г. С. Сенаторова // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 30–34.

155. Пономарёва М. С., Фурман Е. Г., Хузина Е. А. и др. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте // Пермский медицинский журнал. – 2015. – №5. – С. 30-36.

156. Попова Л. Ю., Алеманова Г. Д., Вивтаненко Т. В., Суменко В. В., Исламгулова К. Ж. [Характеристика микрофлоры полости рта у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом](#) // [Доктор.Ру](#). – 2019. – № 5 (160). – С. 41-46.

157. Программа профилактики стоматологических заболеваний у детей и подростков с аллергической патологией (обоснование, разработка, внедрение и оценка эффективности) // Адмакин О. И.: Автореф. дис. ... доктор. мед. наук. М., 2007. 23-25с.

158. Прокофьева, Т. В.; Саркисов, К. А. Микрососудистые нарушения у больных пародонтитом на фоне бронхиальной астмы // Новая наука: Стратегии и векторы развития. – 2016. – №4-3. – С. 74.

159. Рахманов А.С., Бакулин А.В. Костная денситометрия // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - №1. – С.28-30.

160. Родионова С.С., Швец В.Н. Гистаморфометрическая оценка влияния различных фармпрепаратов на течение остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. -№1. – С.33-35.

161. Романенко И.Г. Состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у детей с хроническим генерализованным катакальным гингивитом на фоне бронхиальной астмы // И.Г.Романенко, Ю.В.Полищук, К.Н.Каладзе / Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип .2, Том.2. (108). – С.121 -124

162. Русакова Е. Ю. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий у детей с бронхиальной астмой // Институт стоматологии. – 2007. – Т. 4. – №. 37. – С. 74-75.

163. Русакова Е.Ю. Лечебно-профилактические мероприятия у детей с бронхиальной астмой в Приморском крае // Проблемы стоматологии. – 2008. – № 5. – С. 40

164. Саакян Ю. В., Елизарова В. М., Виноградова Т. В., Пампура А. Н. Значение антимикробных пептидов в развитии заболеваний полости рта у детей

с бронхиальной астмой // Российский стоматологический журнал. 2015. – № 9(1). – С. 52-56.

165. Саакян Ю.В., Елизарова В.М., Виноградова Т.В., Пампура А.Н. [Оценка состояния местного иммунитета полости рта у детей с бронхиальной астмой](#) // [Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование](#). – 2015. – № 53. – С. 32-35.

166. Саркисов К. А. Состояние микроциркуляции слизистой оболочки полости рта при пародонтите у больных бронхиальной астмой: автореферат дис. канд. мед. наук. – Ставрополь. – 2011. – 18с.

167. Саркисов К.А., Полунина О.С., Брагин Е.А., Воронина Л.П., Нуржанова И.В. Состояние базального кровотока у больных хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – №5(3). – С. 100-102.

168. Саркисян Л. К. Генетика бронхиальной астмы // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2003. – №5. – С. 47-49.

169. Сафина, Альбина Валентиновна. Оптимизация метода лечения заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.21.- Самара, 2002.- 26 с.

170. Сериков В. С. Влияние бронхолитиков на стоматологический статус детей // Региональный вестник. – 2020. – №5(22). – С. 10-11.

171. Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні / О.О. Дудіна, Г.О. Слабкий, Р.О. Моисеєнко // Вісник соціальної гігієни та охорони здоров'я. – 2008. - № 4. – С. 32 – 38.

172. Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы // Медицинские новости. – 2011. – №5. – С. 14-19.

173. Смольникова М. В., Фрейдин М. Б., Смирнова С. В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением // Медицинская иммунология. – 2017. – №5. – С. 605-614.

174. Смоляр Н. І., Лещук С. Є. Особливості клінічного перебігу карієсу тимчасових зубів у дітей з бронхіальною астмою // Буковинський медичний вісник. 2013. – №17. (3, ч.2) – С. 72-75.

175. Смоляр Н., Лещук С. [Взаємозв'язок між бронхіальною астмою і карієсом зубів у дітей](#) [Український стоматологічний альманах](#). – 2012. – № 6. – С. 105-109.

176. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68

177. Столяр В. Вплив полівалентного орального гелю на біохімічні показники дисбіозу і запалення в яснах щурів з преднізолоновим пародонтитом / В. Столяр, А. Борисенко, А. Левицкий // Journal of Health Sciences. – 2014. – т. 04, №2. – С. 257-268.

178. Струкова О.В. Оценка влияния патогенетической терапии бронхиальной астмы на состояние костной ткани: Автореф. дис. ...канд.мед.наук: 14.00.21/ Моск. гос. мед.-стомат. ун-т. – М., 2000. – 18с.

179. Супоницкая Е.В. Влияние низких доз глюкокортикоидов на деструкцию суставов и минеральную плотность костных тканей при раннем ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. – 2003. - №4. – С.78-81.

180. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 192-198.

181. Тимошина Е. Л., Дугарова С. Б. Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №4. – С. 105-111.

182. Томилина Т. Влияние квертулина на состояние десны крыс с преднізолоновим иммунодефіцитом / Т. Томилина// Journal of Health Sciences. – 2014. – v. 04, № 04. – P. 135-142.

183. Трубка И.А., Россоха З.И., Кирьяченко С.П., Савичук Н.О., Горovenko Н.Г. Оценка влияния генетических предикторов на риск развития хронического генерализованного катарального гингивита у детей и

формирование его фенотипических особенностей // Укр. мед. Часопис. – 2018. – №3(125). – С. 1-4.

184. Туманов А. К. Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. М.: Медицина, 1975. – С. 25-42

185. Федорова Ю. Ю., Карунас А. С., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические аспекты бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. – 2010. – №1. – С. 8-16.

186. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 23 с.

187. Фещенко Ю.И. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы // Укр. пульмон. журн. – 2000. – № 2. – С. 22 - 24.

188. Фрейдин М. Б. Оценка связи полиморфизма генов глутатион S-трансфераз с факторами риска атопической бронхиальной астмы / М. Б. Фрейдин, Е. Ю. Брагина, Л. М. Огородова // Генетика человека и патология: сборник научных трудов; под ред. В. П. Пузырева. – Вып. 6. – Томск: Печатная мануфактура, 2002. – С. 220–225.

189. Фрейдин М.Б. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин М, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова и др. // Вестник ВОГиС. – 2006. – т. 10. - № 3. – С. 492-493.

190. Фрейдин М.Б. Генетика бронхиальной астмы / М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова, А.Н. Цой, Н.Г. Бердникова. – М.: Атмосфера, 2010. – 78 с.

191. Ханкелдиева, Х. К. Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на антропометрические показатели физического развития детей / Х. К. Ханкелдиева, М. Э. Абдуллаева, Т. Т. Тожибоев. // Молодой ученый. - 2017. - № 25 (159). - С. 202-204.

192. Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Л. О. Хоменко, Ю. Б. Чайковський, Н. І. Смоляр [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.

193. Черейская Н. К., Агаджанян А. А., Быкова И. А. и соавт. Состояние слизистой полости рта у больных бронхиальной астмой, получающих глюкокортикостероиды // Актуальные проблемы пульмонологии: Сб. трудов. - М. 2000.- С. 254-260

194. Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Логвиненко Н. И., Максимов В. Н., Либердовская Е. Д. Клинико-генетический анализ больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2009. – №2. – С. 77-81.

195. Чернышева, О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей / О. Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5. – С. 84-90.

196. Чуваркова Ирина Михайловна. Профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных бронхиальной астмой, получающих ингаляционную гормональную терапию: авт. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Чуваркова Ирина Михайловна; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний новгород, 2013. – 24 с.

197. Чухрай Н. Л., Лещук С. Е. [Оценка состояния твердых тканей зубов у детей с бронхиальной астмой в свете нового индекса ВОЗ - Significant Index of Caries](#) // [Вестник стоматологии](#). – 2019. – Т. 32. [№ 2 \(107\)](#). – С. 54-57.

198. Чухрай Н. Л., Лещук С. Е. Структура інтенсивності карієсу тимчасових зубів у дітей з астмою // Клінічна стоматологія. – 2013. – №3,4. – С. 38-40.

199. Шкуратова Т.А. Диагностика заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой. ЗАЯВКА НА ПАТЕНТ 201414928/15 от 09.12.2014

200. Шкурова Т. А., Базикян Э. А., Духовская Н. Е. Нуждаемость в профилактическом наблюдении состояния пародонта у пациентов с бронхиальной астмой // Dental Forum. – 2014. – С. 102-103.

201. Шкурова Т. А., Базикян Э. А., Ермольев С. Н., Куликовская А. В. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с бронхиальной астмой // Российская стоматология. – 2015. – №8(3). – 17-21. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20158317-21>

202. Шкурова Т.А. Совершенствование диагностики и профилактики заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой // Автореф. дисс... канд. мед. наук.– Москва.– 2015.– 23с
203. Шумна Т. В., Федосеева О. С., Зинченко Т. П., Недельская С. М. и др. Характеристика полиморфизма гена интерлейкина-4 (С-589Т, rs2243250) у детей с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и с ортодонтической патологией, изолированной или коморбидной с аллергическим ринитом // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – № 6. – С. 723-732. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186484>
204. Agostini BA, Collares KF, Costa FDS, Correa MB, Demarco FF. The role of asthma in caries occurrence - meta-analysis and meta-regression. *J Asthma*. 2019 Aug;56(8):841-852. doi: 10.1080/02770903.2018.1493602.
205. Alaki SM, Ashiry EA, Bakry NS, Baghlaf KK, Bagher SM. The effects of asthma and asthma medication on dental caries and salivary characteristics in children. *Oral Health Prev Dent*. 2013;11(2):113-20. doi: 10.3290/j.ohpd.a29366.
206. Alavaikko S, Jaakkola MS, Tjäderhane L, Jaakkola JJ. Asthma and caries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2011;174(6):631-41. doi: 10.1093/aje/kwr129.
207. Anil S., Hari S., et al. Cell-mediated and humoral immune responses in patients with localized juvenile periodontitis. *Bull Kanagawa Dent Coll*. 1990;18:1:3-6.
208. Anjomshoaa I, Cooper ME, Vieira AR. Caries is Associated with Asthma and Epilepsy. *Eur J Dent*. 2009 Oct;3(4):297-303.
209. Anovazzi G., Medeiros M., Pigossi S., et al. Functional Haplotypes in Interleukin 4 Gene Associated with Periodontitis. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169870. doi: 10.1371/ journal.pone.0169870
210. Aoki T, Matsumoto Y, Hirata K, Ochiai K, Okada M, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E. Expression profiling of genes related to asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):213-21. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03186.x.

211. Arafa A, Aldahlawi S, Fathi A. Assessment of the oral health status of asthmatic children. *Eur J Dent.* 2017;11(3):357-363. doi: 10.4103/ejd.ejd_65_17. PMID: 28932147; PMCID: PMC5594966.
212. Arafa A, Aldahlawi S, Hussien A. Impact of Secretory Immunoglobulin A Level on Dental Caries Experience in Asthmatic Children. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019 Sep-Oct;12(5):414-418. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1663.
213. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Nov;18(11):1269-78. doi: 10.5588/ijtld.14.0170. PMID: 25299857.
214. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 Jan;28(1):12-24. doi: 10.1165/rcmb.2002-0166TR. PMID: 12495928.
215. Ausukua M, Dublin I, Echebarria MA, Aguirre JM. Oral Allergy Syndrome (OAS). General and stomatological aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Nov 1;14(11):e568-72. doi: 10.4317/medoral.14.e568.
216. Babaei A, Pakdaman A, Hessari H, Shamshiri AR. Oral health of 6-7 year-old children according to the Caries Assessment Spectrum and Treatment (CAST) index. *BMC Oral Health.* 2019 Jan 17;19(1):20. doi: 10.1186/s12903-018-0709-x.
217. Bax-Adamowicz A, Borysewicz-Lewicka M. Występowanie Prochnicy Zębów Dzieci Chorujących Na Astmę Oskrzelową. Incidence of dental caries in children with bronchial asthma. *Med Wieku Rozwoj.* 2013 Jul-Sep;17(3):257-64. Polish.
218. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2003;129:739–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2003.10.001>.
219. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 May 1;179(9):765-71. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC.
220. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Litonjua AA. Childhood Asthma Management Program Research

Group. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):52-8.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.043.

221. Canonica G.W., Simons F.E.R., Taglialatela M. Консенсус по антигистаминным препаратам нового поколения (CONGA): современное состояние проблемы и рекомендации // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2015. – № 8 (87). – С. 51-58

222. Caries experience in asthmatic children: a review of literature. Turkistani JM, Farsi N, Almushayt A, Alaki S. *J Clin Pediatr Dent.* 2010 Fall;35(1):1-8. doi: 10.17796/jcpd.35.1.u0181n013458714w. PMID: 21189757.

223. Chaussain-Miller C., Fioretti F., Goldberg M., Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *Journal of Dental Research.*2006;85(1):22–32. doi: 10.1177/154405910608500104.

224. Cherkasov, SV, Popova, LY, Vivtanenko, TV, et al. Oral microbiomes in children with asthma and dental caries. *Oral Dis.* 2019; 25: 898– 910. <https://doi.org/10.1111/odi.13020>

225. Davies D. E., et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *Allergy Clin. Immunol.* 2003;111:215–225.

226. Delmas P.D. Bone markers in glucocorticoid induced osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 1999;1(9);5.

227. Elyassi Gorji, N., Nasiri, P., Malekzadeh Shafaroudi, A. et al. Comparison of dental caries (DMFT and DMFS indices) between asthmatic patients and control group in Iran: a meta-analysis. *Asthma res and pract,* 2021;7(2). <https://doi.org/10.1186/s40733-021-00068-y>

228. Ergöz N, Seymen F, Gencay K, Tamay Z, Deeley K, Vinski S, Vieira AR. Genetic variation in Ameloblastin is associated with caries in asthmatic children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2014 Jun;15(3):211-6. doi: 10.1007/s40368-013-0096-6.

229. Flamm G, Glinsmann W, Kritchevsky D, Prosky L, Roberfroid M. Inulin and oligofructose as dietary fiber: a review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2001 Jul;41(5):353-62. doi: 10.1080/20014091091841.

230. Gilliland F.D., Li Y.F., Saxon A., DiazSanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet*. 2004;10(363):119-125.
231. Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics*. 1997 Feb;99(2):165-8. doi: 10.1542/peds.99.2.165.
232. Hamid SM, Elhassan FE, Hassan A. Dental caries in 3-12-year-old Sudanese children with bronchial asthma. *J Dent Res Rev*. 2015;2:167-71.
233. Hanene C, Jihene L, Jamel A, Kamel H, Agnès H. Association of GST genes polymorphisms with asthma in Tunisian children. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:19564. doi: 10.1155/2007/19564.
234. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, Petasis NA, Levy BD, Serhan CN, Van Dyke TE. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J*. 2006 Feb;20(2):401-3. doi: 10.1096/fj.05-4724fje.
235. Haznedaroğlu E, Koldemir-Gündüz M, Bakır-Coşkun N, Bozkuş HM, Çağatay P, Süssleyici-Duman B, Menteş A. Association of sweet taste receptor gene polymorphisms with dental caries experience in school children. *Caries Res*. 2015;49(3):275-81. doi: 10.1159/000381426.
236. Hegde AM, Raj K, Shetty S. Relation of caries status on the salivary total antioxidant levels in asthmatic children. *Contemp Clin Dent*. 2012 Oct;3(4):402-5. doi: 10.4103/0976-237X.107426.
237. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S81-94. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.071. PMID: 20176270.
238. Huchon G. Asthma et traitement inhale: le point de vue du patient et du therapeute. *Allergie Immunol*. 1993;28(8):354-358.
239. Hyypä T. Studies on immunologic and inflammatory factors in the saliva and gingiva in patients with asthma. *Proc Finn Dent Soc*. 1984;80 Suppl 7-8:1-64.

240. Izakovicova Holla L, Borilova Linhartova P, Kastovsky J, Bartosova M, Musilova K, Kukla L, Kukletova M. Vitamin D Receptor Taq I Gene Polymorphism and Dental Caries in Czech Children. *Caries Res.* 2017;51(1):7-11. doi: 10.1159/000452635.
241. Khalilzadeh S, Salamzadeh J, Salem F, Salem K. Dental caries-associated microorganisms in asthmatic children. *Tanaffos.* 2007; 6 (4): 42-46
242. Koeppen-Schomerus G, Stevenson J, Plomin R. Genes and environment in asthma: a study of 4 year old twins. *Arch Dis Child.* 2001 Nov;85(5):398-400. doi: 10.1136/adc.85.5.398. PMID: 11668102; PMCID: PMC1718984.
243. Kuna P. Difficulties of asthma treatment in youth. *Allergia Astma Immunologia.* 2006;11(1):15.
244. Lachheb J, Chelbi H, Ben Dhifallah I, Ammar J, et al. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with asthma in Tunisian children. *Gene Regul. Syst. Biol.*2008;2:89-96.
245. Lachheb J, Dhifallah IB, Chelbi H, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Toll-like receptors and CD14 genes polymorphisms and susceptibility to asthma in Tunisian children. *Tissue Antigens.* 2008 May;71(5):417-25. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01011.x.
246. Laitinen T, Kauppi P, Ignatius J, Ruotsalainen T, Daly MJ, Kääriäinen H, et al. Genetic control of serum IgE levels and asthma: linkage and linkage disequilibrium studies in an isolated population. *Hum Mol Genet.* 1997;6:2069–2076.
247. Leal VNC, Genov IR, Mallozi MC, Solé D, Pontillo A. Polymorphisms in inflammasome genes and risk of asthma in Brazilian children. *Mol Immunol.* 2018 Jan;93:64-67. doi: 10.1016/j.molimm.2017.11.006. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29154202.
248. Li H, Xiaoyan D, Quanhua L, Jie L, Yixiao B. Single-nucleotide polymorphisms in genes predisposing to asthma in children of Chinese Han nationality. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(5):391-5.

249. Lindemeyer RG, Satpute NS, Katz SH. Evaluation of bronchial asthma as risk factor for early childhood caries. *N Y State Dent J*. 2011 Nov;77(6):18-21. PMID: 22338813.
250. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov;193(1):265-75. PMID: 14907713.
251. Lu HY, Zhao GL, Fu MF. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene associated with asthma. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):10.4238/gmr.15027880. doi:10.4238/gmr.15027880
252. Luss L. V. The prevalence of bronchial asthma symptoms (ISAAC data). *Asthma*. 2001;1:52-59.
253. Martelli FS, Mengoni A, Martelli M, Rosati C, Fanti E. VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population. *Archives of Oral Biology*. 2011 Dec;56(12):1494-1498. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.06.012
254. Matricardi P.M., Rosmini F., Riondino S. et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Br. Med. J*. 2000;320(7232):412-417.
255. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Minakuchi M, Tabuena R, Chin K, Mio T, Ito Y, Muro S. et al. Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma. *Thorax*. 2005;60(4):277–281. doi: 10.1136/thx.2004.028936
256. Maupomé G, Shulman JD, Medina-Solis CE, Ladeinde O. Is there a relationship between asthma and dental caries?: a critical review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2010 Sep;141(9):1061-74. doi: 10.14219/jada.archive.2010.0335.
257. Mehta A, Sequeira PS, Sahoo RC, Kaur G. Is bronchial asthma a risk factor for gingival diseases? A control study. *N Y State Dent J*. 2009 Jan;75(1):44-6.
258. Mehta A, Sequeira PS, Sahoo RC. Bronchial asthma and dental caries risk: results from a case control study. *J Contemp Dent Pract*. 2009 Jul 1;10(4):59-66.

259. Miller GE, Chen E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Apr 4;103(14):5496-501. doi: 10.1073/pnas.0506312103.
260. Nordin B.E.C. Calcium and osteoporosis. *Nurtrition*. 1997;13:664-686.
261. Paganini M, Dezan CC, Bichaco TR, de Andrade FB, Neto AC, Fernandes KB. Dental caries status and salivary properties of asthmatic children and adolescents. *Int J Paediatr Dent*. 2011 May;21(3):185-91. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01109.x.
262. Patiño CM, Martinez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy*. 2001 Apr;56(4):279-86. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00135.x.
263. Pohunek P, Warner JO, Turzíkóvá J, Kudrman J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Feb;16(1):43-51. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00239.x.
264. Puolijoki H., Ola H. Medicine use among aged asthmatic patients. *Allergy*. 1996;51(31):86.
265. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1057-1065. doi: 10.1164/rccm.200404-447OC.
266. Reddy DK, Hegde AM, Munshi AK. Dental caries status of children with bronchial asthma. *J Clin Pediatr Dent*. 2003 Spring;27(3):293-5.
267. Ryberg M, Möller C, Ericson T. Effect of beta 2-adrenoceptor agonists on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. *J Dent Res*. 1987 Aug;66(8):1404-6. doi: 10.1177/00220345870660082401. PMID: 2887602.
268. Saalem K., Saalem F.,Khalilzadeh S., et al. Caries status in asthmatic children receiving anti-asthma inhalers. *Dent. J. Shahid Beheshti Univ. Med. Sci*. 2009; 27 (2): 60-66
269. Safkan B., Knuuttila K. Corticosteroid therapy and periodontal disease // *J. Clin. Periodontol*. 1984;11(8):515-522.

270. Sandford A.J., Chagani T., Zhu S. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;106:135–140.

271. Sonost 2000, User's manual // Strumentazione Medica [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: http://www.strumedical.com/admin/allegati/126-Sonost_2000%20%20manuale%20pdf.pdf – Дата доступа: 10.02.2017.

272. Tomilina T. V. Quercetin increases nonspecific immunity and reduces dysbiosis and inflammation in periodontium of rats, having undergone antihelicobacter therapy. *Visnyk stomatologii.* 2015;1:3.

273. Turkistani JM, Farsi N, Almushayt A, Alaki S. Caries experience in asthmatic children: a review of literature. *J Clin Pediatr Dent.* 2010 Fall;35(1):1-8. doi: 10.17796/jcpd.35.1.u0181n013458714w

274. Valda A. V., Makarenko O. A., Shnaider S. A., Hodorchuk K. V. Biochemical indicators of oral liquid in children with bronchial asthma during comprehensive dental treatment. *Spirit-time.* 2021; 6(42): 3-7.

275. Valda A. V., Levitsky A. P. Cariesprophylactic and parodontoprotective effects of oral gel “Quertulin” on rats, which received prednisolone. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017;7(2):711-720. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1146072>

276. Walsh P. S., Metzger D. A., Chelex R. H. 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR–Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques.* 2013;54(3):134-139.

277. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, et al. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine.* 2000;12:1232-1235.

278. Westergren-Thorsson G., Larsen K., Nihlberg K., et al. Pathological airway remodelling in inflammation. *Clinical Respiratory Journal.* 2010;4:1–8. doi: 10.1111/j.1752-699x.2010.00190.x

279. Wierchola B, Emerich K, Adamowicz-Klepalska B. The association between bronchial asthma and dental caries in children of the developmental age. *Eur J Paediatr Dent*. 2006 Sep;7(3):142-5.

280. Yuyama N, Davies DE, Akaiwa M, et al. Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma. *Cytokine*. 2002;19(6):287-96. doi: 10.1006/cyto.2002.1972. PMID: 12421571.

281. Zhang JY, Wenzel SE. Tissue and BAL based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 Nov;27(4):623-32; vi. doi: 10.1016/j.iac.2007.09.003.

ДОДАТОК А СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Valda A. V., Levitsky A. P. Cariesprofilactic and parodontoprotective effects of oral gel “Quertulin” on rats, which received prednisolone. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(2):711-720. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1146072>. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Вальда А. В. Пародонтопротекторное действие квертулина у крыс, получавших преднизолон / А. В. Вальда, О. Е. Успенский, А. П. Левицкий // Вестник морской медицины. – 2017. – № 4. – С. 126-131. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
3. Вальда А.В., Деньга О.В., Вербицкая Т.Г., Ходорчук К.В. Функциональная значимость полиморфизма различных генов у детей с бронхиальной астмой и его влияние на заболевания полости рта // Colloquim-journal. – 2021. – №14(101). – С. 51-56. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Valda A. V., Makarenko O. A., Shnaider S. A., Hodorchuk K. V. Biochemical indicators of oral liquid in children with bronchial asthma during comprehensive dental treatment. Spirit-time. 2021; 6(42): 3-7. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*
5. Вальда О. В. Спектроколориметричні показники тканин пародонта у дітей, хворих на бронхіальну астму, в процесі комплексного стоматологічного лікування / Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.: міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 21-22 травня 2021 р.: тези допов. – Львів, 2021. – 48-52.
6. Вальда О. В. Ефективність профілактичних заходів при стоматологічному лікуванні дітей 6-10 років з бронхіальною астмою / О. В.

Вальда // Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук: міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 4-5 червня 2021 р.: тези допов. – Київ, 2021. – 62-65.

7. Вальда А. В. Биохимические показатели крови крыс при преднизолоновом иммунодефиците на фоне комплекса антидисбиотических препаратов / А. В. Вальда // Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні: міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 11-12 червня 2021 р.: тези допов. – Дніпро, 2021. – 60-64.