

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

**ДСНЬГА Анастасія Едуардівна**

УДК 616.314-089.23:[577.121+616.31-002]

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ  
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЗУБО-ЩЕЛЕПНИХ АНОМАЛІЙ  
У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ  
(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Одеса – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **Мірчук Богдан Миколайович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ортодонції, професор

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Ковач Ілона Василівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України, кафедра дитячої стоматології, завідувач

- доктор медичних наук, професор **Дрогомирецька Мирослава Стефанівна**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, кафедра ортодонції, завідувач

- доктор медичних наук, професор **Смаглюк Любов Вікентіївна**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, кафедра ортодонції, завідувач

Захист відбудеться 21 вересня 2020 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 19 серпня 2020 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Лікування зубо-щелепних аномалій (ЗЩА) у дорослих пацієнтів з такою патологією як метаболічний синдром (МС), який, як правило, супроводжується хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП), є досить складним завданням у зв'язку з численними порушеннями при цьому біохімічних і біофізичних процесів в організмі, включаючи кістковий метаболізм (Ройтберг Г.Є., 2007).

Поширеність ЗЩА серед населення досягає 80 %. За останні роки спостерігається зростання кількості аномалій I класу і зменшення аномалій III класу, що може бути пов'язано із значним зниженням жувального навантаження сучасної людини (Куроедова В.Д., Макарова О.М., 2012). Разом з тим, на розвиток ЗЩА, особливо у дорослих, істотно впливають соматичні захворювання і, зокрема, МС.

Метаболічний синдром привертає увагу вчених усього світу в останні роки через його зростаючу поширеність, в середньому, до 30 % дорослого населення майже в усіх країнах (Александров О.В. з співавт., 2006; Тагієва Ф.А., 2016; Grundy S.M., 2008). За останні десятиліття в економічно розвинених країнах надмірна вага і ожиріння, що сприяють виникненню МС, стали однією з основних проблем. Особливу тривогу викликає зростаюче число дітей і підлітків з надмірною масою тіла (Леонтєва І.В., 2008; Ogden C.L. et al., 2010). Проведені в Україні епідеміологічні дослідження показали, що у кожного третього підлітка з ожирінням виявляються ознаки МС (Толстикова Н.А., 2015).

Найбільш поширеними змінами в організмі при МС, включаючи цукровий діабет, є ангіопатії, порушення обміну речовин, перекисного окислення ліпідів, трофіки, остеопороз і остеоліз, порушення колонізаційної резистентності, вторинний імунодефіцит і аутоагресія (Проданчук А.І., 2015).

Дослідження показали, що ендокринно-метаболічний синдром може істотно впливати на процес ремоделювання кісткової тканини (Mona Aly Abbassy et al., 2005), що важливо при проведенні ортодонтичного лікування із застосуванням механічних або функціональних сил до черепно-лицьового комплексу і зубів. Повідомлялося про декілька механізмів, що пояснюють погіршення ремоделювання кістки при діабеті, який часто супроводжує МС, внаслідок зменшення остеобластичної активності або посиленого апоптозу остеобластичних клітин (Bensch L. et al., 2003).

Пародонтит також ускладнює ортодонтичне лікування, представляючи собою хронічне запальне захворювання, пов'язане зі складними взаємодіями між мікробними біоплівками, різними популяціями клітин і запальними медіаторами, що призводить до руйнування пародонтальної зв'язки і альвеолярної кістки. Тривалий перебіг хронічного пародонтиту збільшує ризик розвитку діабету, атеросклерозу, ревматоїдного артрити, що, в свою чергу, негативно впливає на процеси кісткового метаболізму. МС і ХГП

взаємопов'язані і можуть підсилювати один одного (Eckel R.H. et al., 2005; Grundy S.M., 2005; Aroorva S.M. et al., 2013).

Результатів досліджень ортодонтичного лікування ЗЩА у дорослих пацієнтів у поєднанні з МС та ХГП ми не знайшли. Тому для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу такого складного лікування необхідно було провести експериментальні, біохімічні та морфологічні дослідження впливу різних препаратів і фізіотерапевтичних процедур на кров, тканини пародонту і кістковий метаболізм тварин при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, МС і ХГП. Крім того, в клініко-лабораторних дослідженнях необхідно було у дорослих пацієнтів з ЗЩА, МС і ХГП оцінити стан експресії, вміст і метилювання генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, вплив розробленого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) на біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, тканин пародонта, мікрокапілярного русла ясен, стан функціональних реакцій в порожнині рота, а також оцінити клінічні результати комплексного ортодонтичного лікування, що проводилось.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»): «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на фоні зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами» (ДР № 0113U000532); «Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення в порожнині рота при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» (ДР № 0116U004300); «Корекція патогенетичних механізмів порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму в організмі та тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний обмін» (ДР № 0118U006965). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи було експериментальне та клініко-лабораторне патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом, що супроводжується хронічним генералізованим пародонтитом.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання.

1. Провести епідеміологічне вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонту, гігієни порожнини рота, кісткових тканин і ЗЩА у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом.

2. Розробити в експерименті на щурах модель ортодонтичного переміщення зубів на тлі метаболічного синдрому та схему профілактики ускладнень при цьому.

3. Провести біохімічну оцінку показників крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при моделюванні метаболічного синдрому.

4. Оцінити в експерименті вплив мікроелементів (вітамінно-мінеральні комплекси) на стан тканин пародонта, показники крові та кісткових тканин альвеолярного відростка щурів при моделюванні метаболічного синдрому.

5. Оцінити в експерименті на щурах ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу, включаючи фізіотерапевтичні процедури, супроводу ортодонтичного лікування при моделюванні метаболічного синдрому.

6. Провести морфологічні дослідження на щурах порушень кісткового метаболізму і впливу на них лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні метаболічного синдрому та ортодонтичного лікування.

7. Оцінити порушення в генетичних маркерах, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів, направлених на ортодонтичне лікування, на фоні метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту.

8. Провести оцінку експресії генів остеогенезу, вмісту прозапальних цитокінів та метилювання промоторів генів, що беруть участь в кістковому метаболізмі, в ротовій рідині у пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями при метаболічному синдромі та хронічному пародонтиті.

9. Вивчити біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

10. Провести оцінку біофізичних показників стану тканин пародонта, їх мірокапілярного русла, жирової маси тіла пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

11. Оцінити стоматологічний статус пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

12. Оцінити в клініці результати комплексного лікування зубо-щелепних аномалій у пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом.

*Об'єкт дослідження* – зубо-щелепні аномалії у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом.

*Предмет дослідження* – патогенетичне обґрунтування комплексного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом.

*Методи дослідження:* епідеміологічні – для оцінки стоматологічного статусу, включаючи ЗЩА, у пацієнтів з метаболічним синдромом; експериментальні на тваринах – для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування на моделі метаболічного синдрому; клінічні – для вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного

лікування пацієнтів з МС та ХГП; статистичні – для обробки отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі багатопланових експериментальних та клініко-лабораторних досліджень обґрунтована концепція супроводу лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом.

Проведена вперше комплексна оцінка стоматологічного статусу пацієнтів віком 20-60 років із зубо-щелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому показала, в середньому, істотні відмінності у них тяжкості та структури уражень порожнини рота (індекси КПВз –  $14,1 \pm 1,6$ , КПВп –  $14,6 \pm 1,5$ , карієс –  $1,4 \pm 0,2$ , пломба –  $10,9 \pm 1,0$ , видалений –  $2,4 \pm 0,3$ , ускладнення –  $0,3 \pm 0,04$ ; РМА % – 38,77 %, Silness- Loe –  $1,50 \pm 0,14$  бала, Stallard –  $1,75 \pm 0,18$  бала, зубний камінь –  $1,36 \pm 0,14$  бала, проба Шилера-Писарева –  $2,10 \pm 0,26$  бала, кровоточивість –  $1,39 \pm 0,30$  бала), частоти ЗЩА (треми, діастеми – 24,36%, аномальні положення – 17,84 %, скупченість – 30,37 %, дистальний прикус – 15,99%) в порівнянні із середніми показниками по Україні, та необхідність вивчення в експерименті та клініці механізмів каскаду порушень при цьому для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування.

Вперше розроблена експериментальна поєднана модель ортодонтичного переміщення зубів і метаболічного синдрому у щурів.

В експерименті на щурах вперше показана негативна дія моделювання метаболічного синдрому та переміщення зубів на показники крові тварин та позитивна дія при цьому застосування розроблених лікувально-профілактичних заходів (зменшення в сироватці крові вмісту глюкози – з  $6,95 \pm 0,32$  ммоль/л до  $6,03 \pm 0,24$  ммоль/л, малонового діальдегіду (МДА) – з  $1,36 \pm 0,15$  ммоль/л до  $0,73 \pm 0,03$  ммоль/л, активності еластази – з  $168,1 \pm 7,6$  мк-кат/л до  $124,5 \pm 6,0$  мк-кат/л, уреазі – з  $0,082 \pm 0,007$  мк-кат/л до  $0,049 \pm 0,006$  мк-кат/л, ступеню дисбіозу – з  $3,75 \pm 0,28$  до  $1,81 \pm 0,14$  та збільшення активності лізоциму – з  $61 \pm 4$  од/л до  $80 \pm 7$  од/л, каталази – з  $0,19 \pm 0,2$  мкат/л до  $0,43 \pm 0,5$  мкат/л, антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) – з  $1,4 \pm 0,2$  до  $6,0 \pm 0,8$ ).

Вперше експериментально на щурах показана негативна дія моделювання метаболічного синдрому та переміщення зубів на біохімічні показники в тканинах пародонту тварин та позитивна дія при цьому розробленого ЛПК (зміни в тканинах пародонту активності лізоциму – з  $147 \pm 16$  од/кг до  $179 \pm 11$  од/кг, каталази – з  $8,29 \pm 0,15$  мкат/кг до  $9,11 \pm 0,29$  мкат/кг, вмісту гіалуронової кислоти – з  $1206 \pm 128$  мг/кг до  $1372 \pm 143$  мг/кг, індексу АПІ – з  $6,7 \pm 0,5$  до  $12,7 \pm 1,4$ , активності уреазі – з  $1,91 \pm 0,13$  мк-кат/кг до  $1,61 \pm 0,12$  мк-кат/кг, еластази – з  $43,6 \pm 1,1$  мк-кат/кг до  $35,9 \pm 1,8$  мк-кат/кг, вмісту МДА – з  $12,3 \pm 0,3$  ммоль/кг до  $7,2 \pm 0,5$  ммоль/кг, ступеню дисбіозу – з  $2,52 \pm 0,23$  до  $1,74 \pm 0,15$ ).

Вперше показано негативний вплив на біохімічні показники кісткових тканин щурів моделювання метаболічного синдрому та переміщення зубів, а також позитивна дія при цьому розробленого ЛПК (позитивні зміни в кісткових

тканинах: вмісту кальцію з  $2,11 \pm 0,06$  моль/кг до  $2,34 \pm 0,08$  моль/кг; активності лужної фосфатази (ЛФ) – з  $114,3 \pm 12,0$  мк-кат/кг до  $161,9 \pm 11,8$  мк-кат/кг; індексу мінералізації – з  $12,3 \pm 0,9$  до  $33,7 \pm 2,8$ ; вмісту білка – з  $18,12 \pm 1,77$  г/кг до  $14,80 \pm 1,74$  г/кг; активності еластази – з  $10,07 \pm 1,81$  мк-кат/кг до  $7,56 \pm 0,95$  мк-кат/кг; кислої фосфатази (КФ) – з  $9,25 \pm 1,48$  мк-кат/кг до  $4,81 \pm 0,36$  мк-кат/кг).

Вперше у щурів на фоні лікувально-профілактичних заходів і моделювання метаболічного синдрому та ортодонтичного переміщення зубів були застосовані фізіотерапевтичні процедури для підсилення резорбції кісткової тканини на початку ортодонтичного лікування та оптимізації метаболічних процесів наприкінці лікування.

Вперше проведена морфофункціональна оцінка порушень в тканинах порожнини рота у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів та метаболічного синдрому показала ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування, завдяки якому питома щільність судин мікроциркуляторного русла зросла з  $12,76 \pm 1,70\%$  до  $25,97 \pm 3,72\%$ , що наблизилось до показників інтактних тварин, а питома щільність грубої сполучної тканини зменшилася з  $40,79 \pm 4,44\%$  до  $27,97 \pm 3,21\%$ .

Вперше проведена оцінка порушень генетичних маркерів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями, метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом показала: в гені PON, що кодує білок, гетерозиготи та мутації склали  $96,4\%$ ; в гені VEGF (фактор росту судин) гетерозиготи та мутації склали  $96,5\%$ ; в гені TGF (здатність утворення кістки) –  $50\%$ ; в гені Col1A1 (остеогенез) гетерозиготи склали  $32\%$ ; в гені VDR (метаболізм мінералів) гетерозиготи та мутації склали  $75\%$ . Отримані дані необхідно враховувати при лікуванні зубо-щелепними аномалій в даному випадку.

Дослідження в ротовій рідині пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями генів, що приймають участь у кістковому метаболізмі, вперше показали, що при хронічному генералізованому пародонтиті II-III ступеню тяжкості в порівнянні з пародонтитом початкового-I ступеня на фоні метаболічного синдрому мало місце достовірне зростання вмісту гену RANK (на  $30\%$ ), цитокінів IL1 $\beta$  (в  $2,15$  рази), IL2 (в  $3,94$  рази), TNF $\alpha$  (в  $2,1$  рази), MMP9 (в  $4,46$  рази), та зменшення при цьому вмісту генів GPNMB і TGFB1 (в  $2,2$  рази та  $3,4$  рази відповідно), INF $\gamma$  (в  $3,57$  рази) та OPG (в  $1,69$  рази). При цьому в тканинах ясен мало місце збільшення рівня метилювання промотору гену RANKL, а також вмісту метильованої ДНК гена LEP при поєднанні хронічного генералізованого пародонтиту з метаболічним синдромом.

Біохімічна оцінка показників ротової рідини пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями, метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі ортодонтичного лікування вперше показала, що в основній групі завдяки лікувально-профілактичним заходам мало місце зниження рівня триглицеридів (в  $2,07$  рази), холестерину (в  $1,56$  рази), глюкози (в  $1,71$  рази), ступеня дисбіозу (в  $3,23$  рази), активності уреаз (в  $2,08$  рази),

еластази (в 8,09 рази) і підвищення активності лізоциму (в 1,57 рази), в той час як в групі порівняння ці показники змінювалися, в основному, недостовірно.

Вперше показано, що у пацієнтів з метаболічним синдромом, хронічним генералізованим пародонтитом та зубо-щелепними аномаліями в процесі ортодонтичного лікування розроблений лікувально-профілактичний комплекс дозволив знизити у пацієнтів основної групи бар'єрну проникність слизової ясен, в середньому, на 15,5 %, збільшити кровоток в мікрокапілярному руслі тканин пародонту та зменшити спазмування капілярів під дією жувального навантаження. Крім того, через 1 рік в основній групі знизилась індекс маси тіла пацієнтів на 6 % (в групі порівняння він збільшився на 5 %), жирова маса тіла на 18,3 % (в групі порівняння вона збільшилась на 40 %), індекс жирової маси тіла на 15,4 % (в групі порівняння він збільшився на 14,1 %), рівень вісцерального жиру – на 2,3 ум.од. (в групі порівняння збільшився на 1,5 ум.од.).

Вперше показано, що в основній групі пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями, метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом, що отримувала ЛПК, в процесі ортодонтичного лікування за 2 роки спостереження карієпрофілактична ефективність становила 21,5 %. За цей час індекс РМА % в основній групі зменшився на 11,1 %, а в групі порівняння збільшився на 5,2 %, індекс кровоточивості відповідно зменшився на 0,17 та збільшився на 0,32 в групі порівняння. Індекси гігієни Silness-Loe та Stallard зменшилися в основній групі на 0,6 та 0,94 відповідно, а в групі порівняння – збільшилися на 0,11 та 0,75 відповідно.

Показано вперше, що в основній групі пацієнтів після активного ортодонтичного лікування перший ступінь деформації збільшився на 1,92 %, а через рік ретенції – на 3,85 %, в той час як в групі порівняння цей показник збільшився відповідно на 3,12 % та 12,50 %. Другий ступінь деформації в основній групі після активного лікування зменшився в 4,33 рази, а в групі порівняння – в 2,42 рази, а через рік складав 17,3 % та 37,5 % відповідно.

**Практичне значення отриманих результатів.** Показано, що розроблена патогенетично обґрунтована схема супроводу ортодонтичного лікування дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом дозволяє істотно підвищити ефективність лікування ЗЩА та знизити рівень ускладнень в порожнині рота при цьому.

Результати проведених експериментальних, морфофункціональних досліджень на тваринах, генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних досліджень в клініці показали, що вони можуть бути використані в якості інформативних біомаркерів для діагностики та підвищення ефективності лікування ЗЩА, а також для прогнозу ускладнень на період після лікування у пацієнтів з поєднаною патологією метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення стоматології дитячого віку та ортодонції ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (м. Одеса), стоматологічної клініки ОНМедУ, стоматологічного відділення №2



багатопрофільного медичного центру ОНМедУ, Приватного підприємства «Ортодонт» (м. Полтава), кафедри дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія», стоматологічної поліклініки № 1 м. Львів, стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Д.Галицького.

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

Експериментальні, молекулярно-генетичні та епігенетичні, морфологічні, біохімічні та біофізичні дослідження виконані автором спільно зі співробітниками лабораторії біохімії, сектору експериментальної патології, сектору біофізики та функціональної діагностики ДУ «ІСЦЛХ НАМН», лабораторії морфології Харківського національного медичного університету, лабораторії «Гермедтех» м. Одеси, лабораторії молекулярної патології університету Erlangen-Nuremberg (Німеччина).

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені на міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» (Дніпро, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (Львів, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2019) міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (Дніпро, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика ХХІ століття» (Київ, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпро, 2020).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові роботи, з них 26 статей (16 статей – у наукових фахових виданнях України, 10 статей – у наукових виданнях інших країн), 8 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 320 сторінках друкованого тексту, містить 67 таблиць, 47 рисунків і складається із анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій,

списку використаної літератури (406 джерел, із них 210 – латиницею) та додатку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Обґрунтуванням мети роботи була наявність високої поширеності у дорослих пацієнтів зубо-щелепних аномалій на фоні такої соматичної патології як метаболічний синдром і хронічний генералізований пародонтит та складність ортодонтичного лікування в цьому випадку.

Для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування таких пацієнтів необхідно було провести експериментальні дослідження для з'ясування впливу моделювання ортодонтичного переміщення зубів (ОПЗ) у щурів на фоні МС та ХГП на біохімічні показники крові, тканин пародонту, кісткових тканин при застосуванні вітамінних та мікроелементних комплексів, детоксикантів, антиоксидантів, препаратів, що регулюють мікробіоценоз, кістковий метаболізм, а також фізіотерапевтичних процедур, які підсилюють резорбцію кісткових тканин на початковому етапі ортодонтичного лікування та зупиняють процеси деструкції в кісткових тканинах в ретенційному періоді. Крім того, необхідно було провести морфологічні дослідження кісткових порушень у щурів при моделюванні ОПЗ, МС та ХГП та зміни в них при застосуванні розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

На підставі проведених експериментальних досліджень на щурах, клінічних та клініко-лабораторних (генетичних, епігенетичних, біохімічних, біофізичних) досліджень у пацієнтів з МС та ХГП, направлених на ортодонтичне лікування, була розроблена та апробована в клініці ефективна, патогенетично обґрунтована схема профілактики ускладнень при лікуванні ЗЩА у дорослих пацієнтів на фоні МС та ХГП.

**Матеріали та методи досліджень.** Було проведено обстеження 92-х пацієнтів з МС віком 20-60 років. При клінічному обстеженні за індексами КПВ оцінювали інтенсивність карієсу зубів, за індексами Silness-Loe і Stallard – стан гігієни порожнини рота. Стан тканин пародонта визначали за показниками кровоточивості, наявності зубного каменю, проби Шиллера-Писарева (проба Ш-П) та індексу РМА% (Хоменко Л.А., 2007). Клінічно діагностували аномалії положення окремих зубів, аномалії форми зубних рядів і прикусу за класифікаціями Енгля та Калвеліса (Фліс П.С., 2007). Оцінка функціонального стану кісткових тканин була проведена з використанням денситометра Sonost 2000. Поширеність ЗЩА у осіб з МС порівнювали з результатами раніше проведених епідеміологічних обстежень пацієнтів віком 20-60 років в містах України – Одеса, Кривий Ріг, смт Машівка, смт Арциз (Дрогомирецька М.С. з співавт., 2010).

Для поглиблених досліджень було відібрано 56 пацієнтів з ЗЩА на фоні МС і ХГП віком 25-50 років (31 осіб – основна група, 25 осіб – група порівняння). Ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного

комплексу, а також спеціальних фізіотерапевтичних процедур ФП№1 і ФП№2 (табл. 1). Перед початком ортодонтичного лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

Таблиця 1

**Лікувально-профілактичний комплекс супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом**

Препарати	Дозування	Терміни	Механізм дії
<b>1 етап – до фіксації брекетів (підготовчий)</b>			
«Чистосорбін»	2 табл. по 0,35г 2 рази на день	10 днів	Детоксикант, регулятор мікробіоценозу, пригнічує патогенну мікрофлору
«Капіляропротект»	1 капсула 1 раз на день	10 днів	Антиоксидант, біофлавоноїд, вітамінний комплекс
«Перфектил»	За інструкцією	10 днів	Мінеральний комплекс
«ЕксДент А» (місцево)	Аплікації на ніч 1 раз на день	10 днів	11 висококонцентрованих екстрактів антисептичної, протизапальної, регенераційного механізму дії
Фізіопроцедури ФП №1 (ультразвук + електрофорез)	1% розчин «Трилон В»	5 днів	Підсилює резорбцію кісткової тканини, розпушує колаген
	«Лідаза» (чергуючи через день с препаратом «Трилон В»)	5 днів	
<b>2 етап – через 2 місяці після фіксації брекетів (активація процесу)</b>			
«Чистосорбін»	2 табл. по 0,35г 2 рази на день	10 днів	Оптимізація всіх процесів в організмі при переміщенні зубів
«Капіляропротект»	1 капсула 1 раз на день	10 днів	
«Перфектил»	За інструкцією	10 днів	
«ЕксДент А» (місцево)	Аплікації на ніч 1 раз на день	10 днів	
<b>3 етап – через 1 рік і 2 місяці після фіксації брекетів (ретенційний період)</b>			
Фізіопроцедури ФП №2 (електрофорез + лазер)	Електрофорез препаратом «Дона» + червоний лазер BTL-5000	5 днів	Скорочення термінів ретенційного періоду і оптимізація метаболічних процесів
	Електрофорез 5 % розчином глюконата кальцію + червоний лазер BTL-5000 (чергуючи через день з препаратом «Дона»)	5 днів	

На першому етапі експерименту на фоні моделювання МС була проведена оцінка впливу на тканини пародонту і кров щурів мінерально-

вітамінних комплексів виробництва ТОВ «Еліт-фарм» (Україна) «Мідь активна», «Магній активний», «Хром активний» і «Кремній активний» виробництва ПП «Євро плюс» (Україна). В експеримент були взяті білі щури віком 1,5-2-х міс. Інтактні групи для кожного препарату склали по 6 щурів (група №1), які отримували стандартний раціон віварію. У контрольних групах №2 для всіх препаратів використовували по 7 щурів, моделювали МС за допомогою щоденного перорального додаткового введення в їжу нутряного свинячого жиру з розрахунку 40% від середньої маси щурів в групі, а замість питної води – 10% розчин фруктози *ad libitum*. У групах №3 (також по 7 щурів) на фоні моделювання МС щурам перорально вводили водні розчини вітамінно-мінеральних комплексів – 1 табл. на 7 щурів 5 разів на тиждень в ранковий час. Тривалість експерименту першого етапу склала 70 днів. Після виведення щурів з експерименту під тіопенталовим наркозом визначали масу вісцеральних органів (печінка, нирки, яєчка) з абдомінальною жирною клітковиною. Об'єктами біохімічних досліджень служили сироватка крові, надосадова рідина гомогенатів печінки, кістки альвеолярного відростка (50 мг/мл), СОПР (25 мг/мл).

На другому етапі експерименту (49 днів) оцінювалися біохімічні показники сироватки крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів. Метаболічний синдром в даному експерименті моделювався за допомогою дієти, наближеної до сучасної дієти людини. Високожировий раціон складався із стандартного раціону із додаванням 15 % пальмової олії. Дисбіоз відтворювали шляхом введення в питну воду щурів лінкоміцину 60 мг/кг перші 5 днів. Імунодефіцит моделювали за допомогою внутрішньочеревного введення цитостатика циклофосфану 20 мг/кг 1 раз на 7 днів. В експерименті використовували 28 самців білих лабораторних щурів віком 16 місяців, масою 380-458 г. Тварини були розподілені на 4 групи по 7 щурів в кожній: 1 – інтактна (1-7 тижні), 2 – модель МС (1-7 тижні), 3 – МС + модель ортодонтичного переміщення зубів (4-7 тижні), 4 – МС + модель ортодонтичного переміщення + лікувально-профілактичний комплекс (4-7 тижні). Лікувально-профілактичний комплекс, що вводиться тваринам щоденно через тиждень після початку моделювання МС (2-7 тижні), включав: *per os* «Чистосорбін» – 180 мг/кг, «Капіляропротект» – 135 мг/кг, «Перфект» – 55 мг/кг і ополіскувач «ЕксДент А» – 1/10 з водою. Моделювання ортодонтичного переміщення зубів у щурів 3-ї і 4-ї групи проводили з 4-го по 7-й тиждень переміщенням мезіально молярів верхньої щелепи за допомогою закриваючої пружини, встановленої при підшкірному наркозі (Горохівський В.Н. зі співавт., 2007). Через 7 тижнів всіх тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг).

На третьому етапі експерименту також оцінювалися біохімічні показники сироватки крові щурів, тканин пародонта і кісткових тканин при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів, що включали окрім

терапевтичного ЛПК додатково фізіопроцедури ФП №1 і ФП №2 (див. табл. 1).

Морфофункціональна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу, кісткових тканин, була проведена при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів на фоні лікувально-профілактичних заходів з використанням мікроскопу "Olympus BX-41" з об'єктивами x4, x100, x200, x400 і з наступною обробкою в програмі "Olympus DP-soft version 3.2".

Також були проведені дослідження динамічної мікротвердості кісткових тканин щурів при моделюванні МС в порівнянні із інтактними щурами.

У пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на фоні МС, направлених на ортодонтичне лікування ЗЩА, було проведено вивчення в букальному епітелії методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції порушень у генетичних маркерах, що пов'язані безпосередньо або опосередковано з кістковим метаболізмом (28 осіб), експресії в ротовій рідині генів остеогенезу, вмісту в ротовій рідині пацієнтів прозапальних цитокінів та метилювання промоторів відповідних генів кісткового метаболізму (15 осіб) (набір Human Periodontal Diseases array C1, набір EpiTect Plus Bisulfite Kits - Qiagen, QIAamp DNA Mini Kit - Qiagen, піросеквенатор PyroMark Q24, програма PyroMark CpG software 2.01).

Крім того, у пацієнтів основної групи і групи порівняння в процесі ортодонтичного лікування оцінювалися стоматологічний статус, біохімічні показники ротової рідини. Біофізичні показники ступеня запалення тканин пародонту і функціонального стану мікрокапілярного русла оцінювалися за допомогою спектроколориметра «Пульсар» (Деньга О.В. та співавт., 2010), а за допомогою біоімпедансних вимірювань оцінювалися індекс маси тіла, жирова маса тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру в організмі пацієнтів (біоімпедансні аналізатори компонент складу тіла ABC-01 «Медас» і «OMRON BF511»).

В процесі ортодонтичного лікування в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік, 1,5 роки і 2 роки у пацієнтів основної групи і групи порівняння оцінювалися показники твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівня гігієни порожнини рота. Ступінь тяжкості деформації зубних рядів у пацієнтів основної групи і групи порівняння оцінювалися до фіксації брекетів, після періоду активного лікування і через 1 рік ретенційного періоду.

Всі результати досліджень оброблялися статистично за допомогою програми STATISTICA 6.1 для оцінки похибок та їх достовірності. Статистична обробка даних епігенетичних досліджень проводилась за допомогою програми STATISTICA 10.0 та пакету програм Q-Analyzer<sup>®</sup> RayBiotech (S02-ААН-PDD-1). Дані вважались достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Обстеження 92 пацієнтів з МС віком 20-60 років показало, що інтенсивність карієсу зубів в них за індексом КПВз становила 14,1 зуба. З віком спостерігалася постійна тенденція до зростання кількості запломбованих зубів в порівнянні з каріозними, і, в той же час, збільшувалась кількість видалених зубів. Гігієнічний стан порожнини рота у пацієнтів з МС також погіршувався з віком (індекси Silness-Loe,

Stallard), збільшувалися кровоточивість і наявність зубного каменю, запальні процеси в тканинах пародонту (РМА %). Денситометричні показники стану кісткових тканин у пацієнтів з МС свідчили, що найбільш негативні зміни в них пов'язані, в першу чергу, з порушеннями їх структури, а не із ступенем їх мінералізації.

Аналіз поширеності ЗЩА у пацієнтів з МС в порівнянні з результатами раніше проведених епідеміологічних обстежень пацієнтів віком 20-60 років в окремих містах України (Одеса, Кривий Ріг, смт Машівка, смт Арциз) свідчив, що за винятком глибокого і відкритого прикусу, у пацієнтів з МС частота різних ЗЩА значно перевищує аналогічні середні показники по Україні (рис. 1).

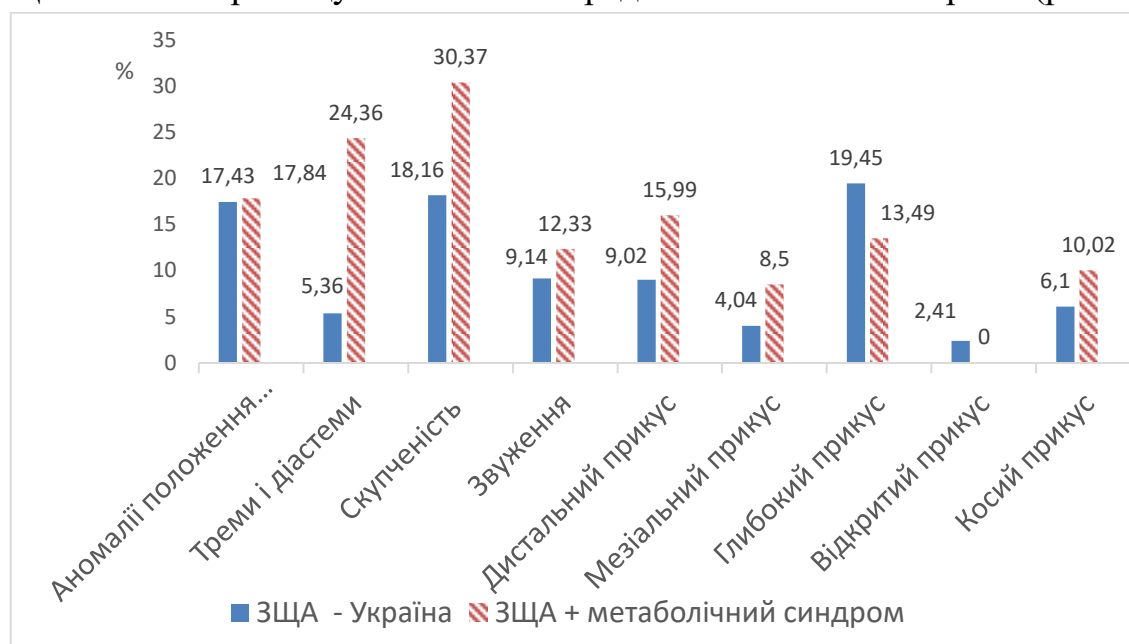


Рис. 1. Частота ЗЩА у дорослих України та у осіб з метаболічним синдромом

Експериментальні дослідження впливу на стан тканин ротової порожнини щурів вітамінно-мінеральних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний» та «Хром активний» в умовах моделювання МС показали позитивну роль мікроелементів в більшості біохімічних процесів в організмі тварин. Під дією комплексу «Мідь активна» маса вісцеральних органів щурів (нирки і яєчка з жиром) знижувалася на 36% і на 23% відповідно. Маса печінки, навпаки, мала тенденцію до збільшення (на 16%) у порівнянні з групою «Модель МС». Комплекс «Мідь активна» істотно знижував основні показники сироватки крові щурів, що характеризують прояви експериментального МС – вміст тригліцеридів і загального холестерину. Рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) при цьому збільшувався в 1,5 рази, не досягаючи, однак, рівня інтактної групи. Під впливом комплексу рівень глюкози в сироватці крові щурів знижувався в 2 рази, сечової кислоти – в 1,8 рази. Вміст цих найважливіших для характеристики МС показників наближався до даних інтактних груп. Комплекс поліпшував функціональний стан печінки щурів – активність аланінтрансферази (АЛТ) знижувалася в 2,2 рази, аспартаттрансферази (АсАТ)

– в 1,4 рази в порівнянні з групою «Модель МС». При вивченні резорбції кісткової тканини пародонту виявлені тенденції її зниження під дією комплексу «Мідь активна» на 11% на нижній і на верхній щелепах щурів у порівнянні з групою «Модель МС». При цьому знижувалися число та глибина ураження карієсом зубів. В кісткових тканинах щурів під дією комплексу достовірно збільшувалася активність ЛФ – маркерного ферменту остеобластів, а також вміст кальцію і фосфору, а активність КФ та еластази в кістках альвеолярного відростка при цьому знижувалася (відповідно в 2 рази та 1,4 рази). Результати впливу комплексу «Мідь активна» на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів свідчать про збільшення в слизовій оболонці вмісту пов'язаного оксипроліну на 23% та зниження вмісту сіалових кислот на 24%, що говорить про протизапальні властивості комплексу та відновлення під його впливом вмісту глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини. У кістках альвеолярного відростка щурів вміст глікозаміногліканів (ГАГ) під дією комплексу збільшувався вдвічі, рівень вільного оксипроліну при цьому збільшувався на 14%, пов'язаного – на 27%, загального – на 15%, вміст магнію – в 2,5 рази, що підтверджує поліпшення при цьому стану міжклітинного матриксу кісткової тканини, так як відомо, що магній необхідний для його нормального метаболізму. Комплекс в сироватці крові щурів знижував в порівнянні із групою «Модель МС» вміст малонового діальдегіду (антиоксидантні властивості). В кісткових тканинах комплекс істотно знижував рівень перекисних продуктів і активував каталазу і глутатіон-пероксидазу.

Вітамінно-мінеральний комплекс «Магній активний» в сироватці крові щурів знижував в порівнянні із групою «Модель МС» рівень тригліцеридів в 1,36 рази, холестерину – в 1,14 раз, глюкози – 2,4 рази, сечової кислоти – в 1,7 рази, активність аланінтрансамінази – в 2 рази і аспартатамінотрансферази – в 2 рази, а резорбцію кісткових тканин пародонту – на 15 %, і збільшував вміст ЛПВЩ в 1,6 рази, При цьому в кісткових тканинах пародонта щурів достовірно збільшувалася активність ЛФ, вміст кальцію і фосфору та зниження вдвічі активності КФ, еластази – на 26%, що свідчить про значне поліпшення при цьому в них мінерального обміну. Комплекс збільшував вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота і кістках альвеолярного відростка щурів в 2,2 рази і в 2,1 рази відповідно та позитивно впливав на стан колагену тканин пародонта тварин, про що свідчить збільшення рівня пов'язаного оксипроліну. Вміст сіалових кислот в сироватці крові при цьому знижувався в 1,4 рази, що говорить про відновлення глікопротеїнів міжклітинного матриксу сполучної тканини під дією комплексу, а рівень МДА – на 24 % (вміст перекисних продуктів). В кісткових тканинах комплекс збільшував активність каталази на 36% та глутатіон-пероксидази (ГПО) – в 2 рази.

В порівнянні з групою «Модель МС» під впливом комплексу «Кремній активний» в сироватці крові щурів також значно знижувалися рівні тригліцеридів і холестерину, а також активність трансаміназ, активність еластази (в 1,35 рази). При цьому рівень ЛПВЩ збільшувався в 1,4 рази, а

вміст глюкози знижувався вдвічі і практично відповідав даним інтактної групи. В умовах дії комплексу рівень сечової кислоти в сироватці крові також знижувався в 2 рази в порівнянні з контрольною групою і був достовірно нижче, ніж в інтактній групі. Під впливом комплексу «Кремній активний» в кістковій тканині пародонту також знижувалася інтенсивність резорбтивних процесів: на нижній щелепі – на 19%, на верхній – на 18%, майже в 2 рази знижувалася активність КФ, як маркерного ферменту остеокластів, а ЛФ – збільшилась на 17 %. Комплекс «Кремній активний» позитивно впливав на стан міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонту щурів (в 2,3 рази збільшувався вміст ГАГ в слизовій оболонці порожнини рота), поліпшував процеси колагеноутворення, відновлював глікопротеїни. Крім того, в кістковій тканині пародонта тварин комплекс збільшував в 2,2 рази активність ГПО (ферменту обміну глутатіону), а активність каталази – в 1,7 рази.

Під дією дієтичної добавки «Хром активний» в сироватці крові експериментальних тварин рівень ЛПВЩ збільшувався в 1,5 рази відносно показників групи «Модель МС». Рівень глюкози знижувався в 1,8 рази, а сечової кислоти – в 1,6 рази. Активність трансаміназ також знижувалася в порівнянні з даними групи «Модель МС» в 1,4 рази і в 1,3 рази відповідно. Дієтична добавка також значно знижувала резорбцію кісткової тканини щурів (на нижній щелепі – на 15%, а на верхній – на 19%), дещо знижувала число і глибину каріозних уражень зубів щурів, а в кістці альвеолярного відростка збільшувала вміст кальцію в порівнянні з групою «Модель МС». Дієтична добавка «Хром активний» збільшувала в кістці альвеолярного відростка рівень оксипроліну і гелю, що утворює основу міжклітинного матриксу (МКМ) сполучної тканини. Так, вміст вільного оксипроліну збільшувалася на 15%, загального оксипроліну – на 11%. Рівень ГАГ під впливом дієтичної добавки збільшувався в кістковій тканині пародонту вдвічі. При цьому було виявлено достовірне збільшення іонів магнію, що також свідчить про поліпшення стану МКМ кісткової тканини пародонту щурів. Вивчення вмісту продуктів ПОЛ виявило достовірне зниження під дією дієтичної добавки «Хром активний» рівня МДА в печінці в 1,5 рази і в 1,3 рази в кістці альвеолярного відростка тварин. Відповідно, в печінці щурів активність ГПО збільшувалася на 28%, а активність каталази мала лише тенденцію до збільшення, а в кісткових тканинах пародонту збільшувалася в 1,7 рази і 1,6 рази відповідно. Досліджені мікроелементи входять до мінерального комплексу «Перфектил» розробленого ЛПК.

Профілактичне введення на другому етапі експерименту препаратів розробленого ЛПК тваринам при моделюванні МС і ортодонтичного лікування ефективно запобігало збільшенню як абсолютного, так і відносного приросту маси тіла щурів. Фіксація пружин щурам 3-ї групи не змінила рівень глюкози в крові, але сприяла ще більшому підвищенню рівня МДА і активності еластази, збільшенню ступеню дисбіоза (СД), зниженню антиоксидантно-прооксидантного індексу що свідчить про негативний вплив ортодонтичного втручання, яке посилювало системне запалення і накопичення перекисного



окислення ліпідів. Регулярне проведення профілактичних заходів перешкоджало підвищенню рівня глюкози, вмісту МДА і активності еластази в сироватці крові тварин. У порівнянні з показниками щурів 3-ї групи вміст глюкози у них був знижений на 13,2%, рівень МДА – на 46,3% і активність еластази – на 25,9%. При цьому всі досліджені показники в сироватці крові крім активності уреаз не мали достовірних відмінностей від відповідних значень в сироватці крові щурів інтактною групи. Проведення профілактики у щурів з моделюванням МС і ортодонтичного втручання в деякій мірі запобігло в тканинах ясен надлишковому росту і розвитку патогенної мікробіоти, про що свідчило деяке зниження активності уреаз. Застосування профілактичного комплексу сприяло збереженню активності лізоциму на високому рівні, відповідному рівню інтактних тварин. Завдяки високій активності лізоциму в яснах щурів 4-ї групи, які отримували профілактику, СД достовірно знизилася (з  $2,52 \pm 0,23$  до  $1,74 \pm 0,15$ ), активність каталази, еластази і рівень МДА в яснах щурів, які отримували профілактику на фоні моделювання МС і переміщення зубів, позитивно змінилися і відповідали показникам інтактних тварин. Моделювання МС та ортодонтичного переміщення зубів викликало негативні зміни в метаболізмі кісткової тканини щелеп тварин: активність лужної фосфатази зменшилася в 1,4 рази, вміст кальцію – в 1,12 рази, рівень білка істотно не змінився. При цьому в кісткових тканинах підвищилися активність еластази в 1,63 рази, кислої фосфатази – в 2,39 рази і знизився індекс мінералізації в 3,36 рази. Профілактичний комплекс ефективно попереджав підвищення активності деструктивних ферментів кісткової тканини (еластази і КФ).

Розроблені для оптимізації ортодонтичного переміщення зубів та їх фіксації в новому положенні фізіотерапевтичні процедури ФП №1 та ФП №2 позитивно впливали на біохімічні показники кісткових тканин, крові, тканин ясен у щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів та метаболічного синдрому на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів. Проведені експериментальні дослідження показали, що застосування фізіотерапії ФП №1 та ФП №2 на різних етапах експерименту гальмували деградацію білкового компоненту кісткової тканини щелеп щурів, стимулювало резорбцію кісткової тканини на початку переміщення зубів (ФП №1) та процеси мінералізації кісткової тканини щелеп щурів наприкінці експерименту (ФП №2). Так, в кістковій тканині щелеп щурів комплекс «ЛПК + ФП №1» в порівнянні з групою «МС + ОПЗ» знижував вміст кальцію в 1,11 рази, вміст білка – в 1,25 рази, активність лужної фосфатази – в 1,14 рази, активність еластази – в 1,57 рази, активність індекс мінералізації – в 1,55 рази та збільшував активність кислої фосфатази – в 1,36 рази. В групі щурів, в якій застосовувався комплекс «ЛПК + ФП №2», в порівнянні з групою «МС + ОПЗ» вміст кальцію в кістковій тканині щелеп збільшився в 1,42 рази, вміст білка – в 1,15 рази, а активність лужної фосфатази – в 1,48 рази, індекс мінералізації – в 2,71 рази та зменшились активність еластази в 1,46 рази, кислої фосфатази – в 1,84 рази. Крім того, комплекс «ЛПК + ФП №1» в сироватці крові щурів при

моделюванні МС та ортодонтичного лікування призводив до зменшення вмісту глюкози в 1,52 рази, вмісту МДА – в 1,14 рази, та активності еластази – в 1,38 рази, покращував маркери неспецифічної резистентності та мікробіоценозу (збільшував активність каталази – в 1,23 рази, лізоциму – в 1,28 рази, та зменшував активність уреазі – в 1,53 рази). комплекс «ЛПК + ФП №2» в сироватці крові також покращував показники вмісту глюкози, МДА, активності еластази, маркери неспецифічної резистентності та мікробіоценозу (підвищував активність каталази – в 1,7 рази, лізоциму – в 1,68 рази, антиоксидантно-прооксидантний індекс – в 2,12 рази, знижував активність уреазі – в 1,56 рази, ступінь дисбіозу – в 2,34 рази). Розроблені терапевтичні комплекси «ЛПК + ФП №1» та «ЛПК + ФП №2» в яснах щурів при моделюванні МС та ортодонтичного лікування нормалізували активність уреазі, ступінь дисбіозу, активність лізоциму, каталази, еластази, вміст МДА, гіалуронової кислоти та індекс АПІ.

Морфологічна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу, кісткових тканин, при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів виявила формування в них комплексних патологічних змін. При цьому в досліджуваній групі виявлено помірно виражений гіперкератоз епітелію міжзубного сосочка, ясенної борозни, епітелію прикріплення з потовщенням рогового шару на фоні стоншування шипуватого і зернистого шарів, згладжування сосочкового шару. В епітелії відзначалась нерівномірність товщини пласкоклітинного пласта з наявністю інтраепітеліальних клітинних елементів запального ряду. В багатошаровому пласкому епітелії нерівномірної товщини відзначалися помірно виражені процеси проліферації зернистого, шипуватого базального шарів, з ознаками помірно вираженого папіломатозу. Дистрофічні і запальні зміни епітелію і власної пластинки слизової поєднувались з активацією проліферативних процесів базального шару, що веде, в тому числі, до появи акантотичних тяжів. У власній пластинці слизової крім склеротичних змін відзначається наявність дифузного розподілу клітин запального ряду, набухання і розволокнення сполучнотканинної основи. Щільність судин мікроциркуляторного русла була неоднорідною, були ділянки густішої капілярної мережі і ділянки, де судини мікроциркуляторного русла були нечисленні. У периваскулярному просторі спостерігалися фібробласти, елементи лімфоцитарного, плазмоцитарного, макрофагального рядів, тучні клітинита нейтрофіли. Кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла тварин було нерівномірним. Стінки судин були декілька потовщені, набряклі, з ознаками набряку, мукоїдного або фібриноїдного набухання. Зони ішемії були виявлені у власній пластинці слизової із залученням м'язової пластинки. Кісткова тканина у щурів була представлена переважно губчастим типом будови. Зони, відповідні кортикальному типу будови, були присутні, але їх питома площа була незначна. Губчаста речовина була представлена пластинчастою кістковою тканиною, з наявністю в трабекулі гаверсових каналів. Кісткова речовина частини трабекул представлена неоднорідним кістковим матриксом із щілинами і розшаруваннями кісткової речовини.

Кортикальна платівка була сформована. Трабекули губчастого речовини були однорідні, місцями потовщені. Найбільше потовщення трабекул губчастої речовини виявлялися в поверхневих шарах. Міжбалочний простір був заповнений сполучною тканиною, в складі якої спостерігалися як тонкі неоформлені волокна, так і грубі товсті волокна місцями з проявами гіалінізації, але більша частина сполучнотканинних елементів була представлена колагеновими волокнами. Міжбалочний простір був заповнений також ретикулярною стромою кісткового мозку з адипоцитами, судинами різного калібру венозного і артеріального типу. Відзначалося істотне збільшення кількості тканинних базофілів у порівнянні з інтактною групою. Судини мікроциркуляторного русла виявлялися в кісткових каналах з наявністю широкої мережі анастомозів з судинами гаверсових систем. Зустрічалися судини як переповнені кров'ю, так і спорожнілі. При дослідженні мікропрепаратів тварин, у яких моделювали крім МС і ортодонтичне лікування, спостерігалися додаткові зміни тканин ротової порожнини. Ступінь вираженості в епітелії білкової дистрофії була високою, мало місце наявність некробіотичних змін аж до розвитку осередкових ерозивних ушкоджень. Кісткова тканина складалася переважно із зрілих клітинних елементів. При цьому зустрічалися і невеликі за площею зони незрілої будови. Кісткові балки були нерівномірної товщини, кількість первинних кісткових балок була незначною. На поверхні кісткових балок присутні активні остеобласти, остеокласти, функціональна активність останніх була підвищена. Слід зазначити, що в мікропрепаратах даної групи на поверхні кісткових перекладин виявлялося досить велика кількість остеокластів, що поєднується з активними процесами кісткової резорбції в даній групі. Міжклітинна речовина була представлена в основному аморфною речовиною, в якій виявлялися ознаки імпрегнації неорганічними солями, з наявністю невеликих пучків колагенових волокон, безладне розташування яких зустрічалось значно частіше в порівнянні з групою інтактних тварин. При проведенні лікувально-профілактичних заходів (комплекс «ЛПК + ФП№1») на фоні моделювання МС і ОПЗ спостерігалось зменшення кількості остеобластів, що свідчить про перехід кісткової тканини від активних проліферативних процесів в більш спокійний стан зрілої кістки. Остеоцити були в даній групі тварин основним клітинним елементом кісткової тканини. Мала кількість остеокластів і мала кількість ділянок з резорбцією кісткової речовини свідчило про те, що процеси ремоделювання регенераторного процесу в даній групі не виражені.

Отримані результати вказують на додаткове зменшення гіпоксичних і запальних змін в тканинах ротової порожнини тварин після застосування комплексу «ЛПК + ФП№2» на фоні моделювання МС і ОПЗ. МС в тканинах ротової порожнини щурів веде до дистрофічно-запальних змін, які є одним із пускових механізмів порушення мікроциркуляції і розвитку ішемії, що додатково ускладнюється при моделюванні ортодонтичного лікування і веде до запальних змін, а також до склеротичних процесів. Застосування запропонованої схеми комплексної лікувально-профілактичної терапії

призводить до відновлення мережі судин мікроциркуляторного русла, зменшення запальних процесів в м'яких і твердих тканинах ротової порожнини, зникнення запальної інфільтрації. Проведене дослідження дозволяє уточнити стадії розвитку регенераторного процесу тканин пародонта при ортодонтичному лікуванні на фоні МС і оцінити наслідки проведених лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на їх корекцію.

Проведені дослідження мікротвердості кісткових тканин щурів показали, що моделювання в них МС суттєво впливало на механічні властивості кісткових тканин щурів, величина якої була майже в 2 рази менше ніж у щурів інтактною групи.

При ортодонтичному переміщенні зубів у пацієнтів з МС та ХГП представляє науковий і практичний інтерес вивчення стану генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом.

Ген PON1 (параоксонази 1) є геном, що кодує білок. Цей ген кодує член сімейства параоксонази ферментів. Після синтезу в нирках і печінці фермент виділяється в кровноносне русло і зв'язується з ЛПВЩ, відповідає за їх антиоксидантні властивості, захищає від ПОЛ, і гідролізує ксенобіотики (2 фаза детоксикації). Захворювання, пов'язані з PON1, включають мікросудинні ускладнення. Поліморфізми в цьому гені пов'язують з діабетом та ішемічною хворобою серця. Анотації генної онтології, пов'язані з цим геном, включають зв'язування іонів кальцію і зв'язування фосфоліпідів. У наших дослідженнях на клітинах букального епітелію при наявності у пацієнтів ЗЩА, МС і ХГП порушення в гені PON1 становили 96,4% випадків (57,1% – гетерозиготи, 39,3% – мутації).

Ген APOE (аполіпропротеїн Е) являє собою білок, що кодує ген. Цей білок зв'язується зі специфічним рецептором печінки і периферичних клітин і необхідний для нормального метаболізму компонентів, багатих тригліцеридами, ліпопротеїнами. Мутації в цьому гені призводять до гіперліпопротеїнемії типу III, якій властивий підвищений рівень холестерину і тригліцеридів у плазмі крові. У гені APOE, що відповідає за метаболізм ліпопротеїнів і первинну регенерацію кісткових тканин, відхилення від норми в нашому випадку становили 57,1% (гетерозиготи).

Ендотеліальний ген NOS3 (e-NOS) являє собою білок, що кодує ген, пов'язаний з активністю оксидоредуктаз і зв'язуванням іонів заліза, сприйнятливості до коронарного спазму, регулює реакцію кісток на навантаження. У гені NOS в 42,9% випадків ми відзначали мутації і гетерозиготи.

Ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) грає ключову роль в процесі атіогенезу, а також збільшує проникність судин, стимулює зростання ендотеліальних клітин судин, пригнічує апоптоз. Алейні варіанти VEGF пов'язані з мікросудинними ускладненнями при діабеті та атеросклерозі. Порушення в VEGF в нашому дослідженні склали 96,5% (67,9% – гетерозиготи і 28,6% – мутації).

Оцінку здатності утворення кістки, що особливо важливо в ретенційному

періоді ортодонтичного лікування, проліферації остеобластів проводили по гену TGF. Відхилення від норми відзначалися в 50% випадків. TGF – мультипотентний цитокін, є модулятором клітинного росту і запалення. Інгібує проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин, інгібує імунну систему, пригнічуючи прозапальну цитокінову відповідь. Вивчення продукції ростового фактору може бути використана для оцінки динаміки перебігу захворювань.

Гени Coll1A1 і VDR відповідають за прогноз ускладнень при ортодонтичному лікуванні, виникнення та прогресування пародонтиту, прискорення переміщення зубів, визначають масу і швидкість зміни щільності кісткових тканин. Ген Coll1A1 кодує про-альфа 1 ланцюга колагену типу I - це колаген, який утворює фібрили і міститься в більшості сполучних тканин та в кістках і сухожиллях. Захворювання, пов'язані з Coll1A1, включають недосконалий остеогенез. У нашому випадку порушення в генах колагенотворення кістки склали 32%. Ген VDR кодує рецептор вітаміну D3. Мішені для рецептора вітаміну D3 головним чином беруть участь у метаболізмі мінералів і регулюють ряд інших метаболічних шляхів, що беруть участь в імунній відповіді. У гені VDR гетерозиготи і мутації в нашому випадку склали 75%.

Отримані результати необхідно враховувати для прогнозування можливих ускладнень при лікуванні ЗЩА, а також при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЩА у пацієнтів на фоні МС у поєднанні з ХГП. При плануванні лікування ЗЩА і розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування у пацієнтів з МС, в першу чергу необхідно враховувати для прогнозування ускладнень і виникнення та прогресування захворювань тканин пародонта стан маркерів остеогенезу Coll1A1 і VDR, ендотеліального фактору VEGF, фактору антиоксидантного захисту PON, маркерів метаболізму ліпопротеїнів АРОЕ, проліферації остеобластів TGF і маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS.

Вивчення нами експресії генів RANK, GPNMB і TGFB1 в ротовій рідині пацієнтів з ХГП різного ступеня і МС при лікуванні ЗЩА показало, що вміст RANK в ротовій рідині пацієнтів з ХГП II-III ступеня і МС був в середньому в 1,3 рази вище, ніж у пацієнтів з більш легкою формою ХГП. У той же час вміст остеоактивіну (GPNMB) у пацієнтів з 2-3 ступенем ХГП був в 2,2 рази нижче, ніж у пацієнтів з більш легким ступенем ХГП. У ряді робіт показана роль остеоактивіну в регуляції остеобластогенезу і ремоделювання кістки. Так, у щурів з мутацією в промоторі гена GPNMB і втрати його функції спостерігалася активація остеокластогенеза. Було показано, що рекомбінатний остеоактивін пригнічує індукований геном RANK остеоліз. Таким чином, активація функції RANK і зниження продукції остеоактивіну у цих пацієнтів може бути маркером прогресії ХГП на фоні МС. Проведені нами дослідження показали, що у пацієнтів з ХГП 2-3 ступеня на фоні МС вміст TGFB1 був в 3,4 рази нижче, ніж у хворих з легкою формою ХГП. Знижена експресія TGFB1,

яка спостерігалась при ХГП 2-3 ступеня з одного боку, може призводити до зниження продукції прозапальних цитокінів, які цей ген може стимулювати, а з іншого боку, TGF $\beta$ 1 грає важливу роль в кістковому ремоделюванні, будучи потужним стимулятором формування остеобластної кістки. Зниження рівня вмісту цього функціонально важливого білка може призводити до зниження формування зрілих остеобластів. Зниження експресії TGF $\beta$ 1 у пацієнтів з ХГП 2-3 ступеня та зростання експресії RANK може призводити до активації остеокластогенезу і посилення резорбції альвеолярної кістки. Визначення експресії генів RANK, GPNMB і TGF $\beta$ 1 в ротовій рідині пацієнтів з ХГП на фоні МС може бути використано при проведенні ортодонтичного лікування ЗЩА для оцінки ступеня ураження кісткової тканини та визначення необхідності проведення і вмісту супровідної терапії. Наші дослідження в ротовій рідині вмісту генів, що моделюють кістковий метаболізм, показали, що у пацієнтів з зубощелепними аномаліями на фоні хронічного генералізованого пародонтиту та метаболічного синдрому при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкової-1 ступеня спостерігалось достовірно зростання вмісту RANK на 30% і зменшення при цьому вмісту генів GPNMB і TGF $\beta$ 1 в 2,2 рази і 3,4 рази відповідно, що необхідно, на наш погляд, враховувати при розробці лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування.

Для прогнозування перебігу запальних процесів і розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування нами було проведено вивчення вмісту прозапальних цитокінів в ротовій рідині у пацієнтів з ЗЩА на фоні ХГП різного ступеня тяжкості і МС. Було вивчено вміст цитокінів IL1 $\beta$ , IL2, IL8, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , OPG, MMP9 і RANK, що беруть участь в запальному процесі. Отримані результати свідчать про те, що вміст прозапальних цитокінів IL1 $\beta$  (біомаркери захворювань пародонту, є важливим медіатором запальної реакції, що підтримує і ініціює всі важливі процеси, включаючи поліферізацію клітин, диференціювання і апоптоз) і IL2 (прозапальний інтерлейкін, необхідний для проліферації Т-клітин і інших видів діяльності, що мають вирішальне значення для регуляції імунної відповіді при бактеріальній інфекції) в ротовій рідині пацієнтів при 2-3 ступені пародонтиту значно вище, ніж в слині пацієнтів з пародонтитом поч.-1 ступеня. При цьому достовірно зростає в ротовій рідині вміст таких цитокінів, як TNF $\alpha$  (бере участь в системному запаленні і є одним з цитокінів, які становлять реакцію гострої фази, основна роль полягає в регуляції імунних клітин), MMP9 (бере участь в деградації позаклітинного матриксу та колагеноутворення), INF $\gamma$  (регулює клітинну гуморальну відповідь на інфекцію, сприяє руйнуванню міжклітинної матриксу) і RANK (грає важливу роль в метаболізмі кісткової тканини, її резорбції, активує остеокласти). У той же час у пацієнтів з 2-3 ступенем пародонтиту спостерігалось зменшення в порівнянні з пацієнтами з нач.-1 ступенем пародонтиту вмісту остеопротегерину (уповільнює процес зниження мінеральної щільності кістки і запобігає кальцифікації великих артерій). Цитокін IL1 $\beta$ , секретується макрофагами, лімфоцитами, у відповідь на антигенний стимул може

стимулювати вироблення IL2 і ряду інших цитокінів, які сприяють регуляції Т-лімфоцитів. У проведеному дослідженні спостерігалася висока позитивна кореляція між зростанням вмісту в слині пацієнтів цитокінів IL1 $\beta$  і IL2 (коефіцієнт кореляції  $r = 0,958$ ), IL1 $\beta$  і TNF $\alpha$  (коефіцієнт кореляції  $r = 0,849$ ), IL1 $\beta$  і INF $\gamma$  (коефіцієнт кореляції  $r = 0,793$ ), IL1 $\beta$  і RANK (коефіцієнт кореляції  $r = 0,888$ ), TNF $\alpha$  і MMP9 (коефіцієнт кореляції  $r = 0,559$ ). У той же час в нашому дослідженні спостерігалася висока негативна кореляція між цитокіном IL1 $\beta$  і цитокіном OPG, що гальмує роботу RANK (коефіцієнт кореляції  $r = -0,592$ ). Результати дослідження вмісту в ротовій рідині пацієнтів з ЗЧА на тлі ХГП різного ступеня тяжкості і MC цитокінів IL1 $\beta$ , IL2, IL8, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , OPG, MMP9 і RANK свідчать, що вони відіграють вирішальну роль в підтримці запального процесу, а також про можливість їх використання в якості маркерів прогнозу розвитку патології пародонту при ортодонтичному лікуванні ЗЩА на фоні MC і ХГП та при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування в даному випадку.

Вивчення в тканинах ясен рівня метилювання промоторів генів, які є ключовими регуляторами моделювання кісткових тканин, у пацієнтів з ЗЩА і різними стадіями пародонтиту на фоні MC показало, що у пацієнтів з ХГП початкового-1 ступеня середнє значення вмісту метильованої ДНК гена RANKL в зразках тканин ясен склало  $7,2 \pm 2,4\%$ , що практично було в 2 рази менше ніж у хворих з ХГП 2-3 ступеня ( $13,1 \pm 2,5\%$ ). Показано також, що в першій групі хворих з хронічним пародонтитом легкого ступеня вміст метильованої ДНК гена IFNg в зразках тканини ясен склало  $64,2 \pm 5,7\%$  і було достовірно вище, ніж у пацієнтів з 2-3 стадією пародонтиту ( $43,0 \pm 11,7\%$ ). Виявлена також висока негативна кореляція між метилюванням промотора гена RANKL і метилюванням промотора гена INF $\gamma$ . Ці дані узгоджуються з даними про те, що підвищення експресії гена INF $\gamma$  призводить до блокування функції RANKL і зниження його експресії. Результати метилювання генів RANKL і INF $\gamma$  свідчать про те, що вони можуть служити потенційними маркерами оцінки прогресування пародонтиту та розвитку остеопорозу на фоні MC при ортодонтичному лікуванні. Крім того, було показано, що в разі відсутності патології MC результати метилювання промотору гена LEP в зразках тканин ясен пацієнтів з ХГП різного ступеня тяжкості достовірно не відрізнялися. У той же час при поєднанні у пацієнтів з ХГП різного ступеня тяжкості з MC у зразках ясен спостерігалось достовірно підвищення вмісту метильованої ДНК гена LEP в порівнянні з випадком відсутності MC. У пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з різним ступенем пародонтиту на фоні MC спостерігалось збільшення в тканинах ясен рівня метилювання промотору гена RANKL при ХГП 2-3 ступеня в порівнянні з ХГП початкової-1 ступеня, що свідчить про посилення резорбтивної функції гена RANKL при цьому. Крім того, спостерігалася негативна кореляція (коефіцієнт кореляції  $-0,744$ ) між метилюванням промоторів генів RANKL і INF $\gamma$ . Вміст метильованої ДНК гена LEP у пацієнтів з ХГП був достовірно вище при поєднанні ХГП з MC і достовірно не відрізнявся у пацієнтів з різним

ступенем ХГП у відсутності МС. Отримані результати необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування ЗЦА на фоні ХГП різного ступеня тяжкості і МС.

Аналіз результатів проходження ультразвуку через кістку п'яти у осіб з МС свідчить, що кращі показники функціонального стану кісткової тканини мали 20-30-річні пацієнти. З віком денситометричні показники погіршуються, що, на нашу думку, можна пояснити погіршенням обмінних процесів в організмі при МС. Середнє значення широкосмугового загасання ультразвукової хвилі в кістковій тканині пацієнтів (BUA) становило  $37,9 \pm 4,45$  дБ/МГц при середньостатистичній нормі  $55,2 \pm 4,1$  дБ/МГц, що свідчить про суттєве погіршення їх структури.

Вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонту і гігієни порожнини рота у дорослих пацієнтів з МС та ХГП в процесі комплексного ортодонтичного лікування показало, що через 6 місяців активного ортодонтичного лікування незнімними апаратами приріст карієсу склав 0,69 у осіб основної групи і 0,75 в групі порівняння, а ще через 6 місяців - відповідно 0,48 і 0,64. Через 1,5 роки спостережень індекс КПВ в основній групі пацієнтів збільшився на 1,66 в порівнянні з вихідними даними, і на 0,49 в порівнянні з результатами обстежень через рік після початку ортодонтичного лікування. Через два роки після початку ортодонтичного лікування (активний і ретенційний періоди) приріст інтенсивності карієсу зубів у пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК, досяг 2,16. У групі порівняння приріст інтенсивності карієсу через 2 роки спостережень склав 2,75. Карієспрофілактичний ефект в результаті застосування ЛПК за 2 роки спостережень склав 21,5%.

Через 6 місяців від початку ортодонтичного лікування, завдяки використанню запропонованої схеми комплексного лікування (препарати і фізіопроцедури), індекс РМА% в основній групі знизився на 12,7%, тоді як в групі порівняння він виріс на 2,3%. Через 1 рік комплексного ортодонтичного лікування відзначалася подальша тенденція до зниження запальних процесів в тканинах пародонта у пацієнтів основної групи в порівнянні з вихідними даними (індекс РМА% зменшився на 13,4%, в той час як в групі порівняння індекс РМА% збільшився на 1,2%). Через 2 роки в ретенційному періоді індекс РМА% в основній групі пацієнтів був на 11,1% нижче, ніж в початковому стані, а в групі порівняння - на 5,2% вище.

При первинному обстеженні гігієнічний стан порожнини рота за індексами S-Loe і Stallard у пацієнтів основної групи і групи порівняння достовірно не відрізнялися. В основній групі, де ортодонтичне лікування проводилося на фоні розроблених лікувально-профілактичних заходів, через 2 роки індекс S-Loe майже в 1,7 рази був менше в порівнянні з вихідними даними, в той час як в групі порівняння цей показник збільшився на 1,1 рази. Індекс Stallard в основній групі за 2 роки спостережень зменшився в 2,16 рази, а в групі порівняння збільшився в 1,41 рази. При цьому індекс кровоточивості в основній групі через 2 роки спостережень зменшився в 1,13 рази, а в групі



порівняння збільшився в 1,25 рази.

При МС і ХГП у пацієнтів з ЗЩА було відмічено підвищений в порівнянні з нормою рівень в ротовій рідині тригліцеридів – більш ніж в 4 рази, холестерину – в 2 рази, а глюкози – в 3,5 рази. У групі порівняння показники тригліцеридів, холестерину та глюкози в процесі ортодонтичного лікування практично не змінилися і залишалися на високому рівні. У ротовій рідині пацієнтів основної групи, які отримували ЛПК, через 6 місяців після фіксації ортодонтичної апаратури було відзначено достовірне зниження вмісту тригліцеридів в 1,31 рази, холестерину - в 1,25 рази і глюкози - в 1,27 рази. При цьому їх вміст в ротовій рідині перевищував норму, але був відповідно в 1,71 рази, в 1,43 рази і в 2,84 рази менше, ніж в групі порівняння. У початковому стані в ротовій рідині пацієнтів обох груп активність уреазі перевищувала норму в 2,9 рази, що свідчить про високе мікробне обсіменіння в порожнині рота у пацієнтів і необхідність введення в лікувально-профілактичний комплекс препаратів антибактеріальної, протизапальної та регулюючої мікробіоценоз дії. Результати біохімічних досліджень ротової рідини через 6 місяців у пацієнтів основної групи і групи порівняння свідчать про зменшення активності уреазі в основній групі в 6,25 рази, а в групі порівняння – в 1,64 рази. Про ефективність лікувально-профілактичних заходів, що проводились в основній групі, свідчило зменшення активності уреазі в ротовій рідині пацієнтів щодо групи порівняння через 1 рік в 2,22 рази, а через 1,5 року – в 2,25 рази. Порушення, що відзначалися у пацієнтів з МС, що знаходилися на лікуванні ЗЩА, впливають і на антимікробний захист порожнини рота – показники активності лізоциму в ротовій рідині, який був знижений в обох групах в початковому стані в 2 рази в порівнянні з нормою. За час лікування ЗЩА активність лізоциму в групі порівняння залишалася на колишньому рівні, а в основній групі під впливом ЛПК збільшилася через 1 рік в 1,63 рази і залишалася на цьому рівні через 1,5 року. Найбільш репрезентативний маркер запалення – активність еластази, був збільшений в ротовій рідині в обох групах в початковому стані в 7 разів в порівнянні з нормою. Однак, в процесі лікування активність еластази в основній групі після систематичного застосування ЛПК знизилася в 8,1 разу, а після базової терапії в групі порівняння – лише в 1,36 рази. Ступінь дисбіозу в ротовій рідині у пацієнтів обох груп в початковому стані був вище за норму в 5,5-6 разів. В процесі лікування в основній групі після курсів ЛПК ступінь дисбіозу знизився в 3,23 рази на відміну від групи порівняння, де цей показник збільшився в 1,16 рази і перевищував показники основної групи в 3,33 рази. Отримані результати біохімічних досліджень в ротовій рідині також свідчать про високу терапевтичну ефективність розроблених патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП.

У пацієнтів, спрямованих на ортодонтичне лікування, з ХГП і МС спостерігалася досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) в короткохвильовій (460 нм) і довгохвильовій (660 нм)

областях видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота-гіалуронідаза і про наявність резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П через півроку зменшилася в області хвиль 460 нм на 12%, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, а в області 660 нм - на 13%, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. Фарбування ясен у пацієнтів основної групи розчином Ш-П в області довжин хвиль 460 нм і 660 нм продовжувало зменшуватися і через 1 рік спостережень.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості пацієнтів з ХГП і МС, спрямованих на ортодонтичне лікування, спостерігалось під дією регламентованого жувального навантаження (ЖН) спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення її колірних координат (x, y, z). Проведена через 6 місяців оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у пацієнтів основної групи з ЗЩА на фоні ХГП і МС до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів змінилася в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів. При цьому при ЖН у пацієнтів практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію.

Результати досліджень основних показників жирового обміну в організмі пацієнтів представлені у вигляді усередненого відсоткового відхилення показника від норми, розрахованих для кожного конкретного пацієнта з урахуванням віку, ваги, зросту і питомого основного обміну в організмі. Для зменшення похибки результатів для цього дослідження були відібрані пацієнти з близькими відхиленнями показників від норми. У пацієнтів в початковому стані основної групи і групи порівняння індекс маси тіла (ІМТ), що відображає співвідношення ваги і росту, перевищував норму. Через 1 рік спостережень в групі порівняння цей показник виріс на 5%, в той час як в основній групі спостерігалось його зниження на 6%. Підвищені значення ІМТ зазвичай пов'язують з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Перевищення в порівнянні з нормою жирової маси у пацієнтів групи порівняння з ЗЩА, ХГП і МС за рік спостереження збільшилось в середньому на 8%, в той час, як в основній групі, що отримувала ЛПК, його перевищення норми знизилось в середньому на 18,3%. Цей показник дозволяє кількісно оцінити ступінь надлишку або нестачі жирової маси в порівнянні з нормою. Надлишок жирової маси є чинником ризику виникнення порушення обміну речовин, цукрового діабету, МС, артеріальної гіпертонії, порушення роботи залоз внутрішньої, зовнішньої та змішаної секреції. Перевищення норми індексу жирової маси тіла (відношення жирової маси тіла до площі тіла) у пацієнтів з ЗЩА, ХГП і МС в середньому по основній групі пацієнтів, які

отримували ЛПК, за рік спостережень знизилося на 15,4%, в той час як в групі порівняння воно збільшилося на 14,1%.

Оцінка вмісту вісцерального жиру також показала перевищення абдомінального ожиріння у більшості пацієнтів з ХГП і МС, спрямованих на ортодонтичне лікування. Застосування розробленого ЛПК призвело в середньому по основній групі до деякого зниження рівня вісцерального жиру (на 2,3 ум.од.), в той час як в групі порівняння спостерігалось збільшення цього показника (на 1,5 ум.од.). Вісцеральний жир розташовується навколо життєво важливих органів, в першу чергу, таких як печінка, нирки, шлунок. При його надлишку він потрапляє в кров, що призводить до збільшення вмісту холестерину, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, закупорювання судин, атеросклерозу, збою гормонального фону і різних порушень метаболічних реакцій, в тому числі в порожнині рота.

У пацієнтів обох груп спостереження до початку лікування ступені тяжкості деформацій зубних рядів були порівняльними. Найчастіше визначалась II ступінь (у 50,0% пацієнтів основної групи і у 53,12% пацієнтів групи порівняння). Після закінчення активного періоду ортодонтичного лікування в обох групах не було пацієнтів з III ступенем тяжкості деформації зубних рядів. При цьому значно зменшилася кількість деформацій II ступеня тяжкості – в основній групі в 4,33 рази, а в групі порівняння – в 2,43 рази, що свідчить про ефективність проведеного лікування. Разом з тим, через 1 рік після зняття ортодонтичних апаратів і використання ретенційних апаратів, в обох групах спостерігалась тенденція до рецидиву патології. Так у пацієнтів основної групи збільшилася кількість випадків з I ступенем тяжкості деформації зубних рядів на 3,85 %, а з II ступенем – на 5,75 % в порівнянні з результатами вимірювання відразу після зняття брекет-системи. У пацієнтів групи порівняння через рік використання ретейнера I ступінь деформації зубних рядів збільшився на 12,5 %, а II ступінь – в 15,7 %, що перевищувало цей показник основної групи відповідно в 3,24 рази і 2,7 рази.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності ортодонтичного лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому за рахунок оптимізації діагностики, експериментального, молекулярно-генетичного та епігенетичного уточнення пускового механізму каскаду порушень та розробки обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу супроводу лікування ЗЩА, що включав ультразвукову терапію та препарати протизапальної, детоксикантної, антиоксидантної, регулюючої мікробіоценоз дії, а також що пригнічують патогенну мікрофлору, регулюють резорбцію і остеогенез кісткових тканин на різних етапах лікування.

1. Проведені епідеміологічні обстеження показали, що у дорослих пацієнтів із метаболічним синдромом частота різних ЗЩА в більшості значно перевищувала аналогічні середні показники по Україні (треми і діастеми – в 4,5 рази, скупченість зубів – в 1,6 рази, дистальний і косий прикус – в 1,6 рази), інтенсивність карієсу зубів була досить високою (14,1 зуба), в порожнині рота з віком погіршувався гігієнічний стан та показники запальних процесів (РМА % зростав з 32,60% до 47,60%; індекси S-Loe та Stallard – відповідно з 1,12 до 1,84 та 1,52 до 1,93)

2. Показано, що найбільш негативні зміни в кісткових тканинах при МС та ХГП пов'язані, в першу чергу, з порушеннями структури кісткової тканини, а не із ступенем її мінералізації ( $BUA_{cp} - 37,9 \pm 4,45$  дБ/МГц при нормі  $55,2 \pm 4,1$  дБ/МГц).

3. Експериментальні дослідження на щурах на моделі МС показали високу ефективність мінерально-вітамінних комплексів «Мідь активна», «Магній активний», «Кремній активний», «Хром активний», що покращували біохімічні показники кісткових тканин та сироватки крові (зменшення, в середньому, тригліцеридів – в 1,3-1,4 рази, холестерину – в 1,08-1,12 рази, глюкози – в 2,08-2,2 рази,).

4. Розроблена схема профілактичних заходів при моделюванні МС і ортодонтичного лікування у щурів ефективно запобігала встановленню в сироватці крові тварин підвищеного рівня глюкози ( $6,03 \pm 0,24$  ммоль/л), МДА ( $0,73 \pm 0,03$  ммоль/л), активності еластази ( $124,5 \pm 6,0$  мк-кат/л) та уреаз ( $0,049 \pm 0,006$  мк-кат/л), СД ( $1,81 \pm 0,14$ ), а також зберігала на високому рівні показники неспецифічного захисту – активність каталази ( $0,43 \pm 0,5$  мкат/л), індекс АПІ ( $6,0 \pm 0,8$ ) і активність лізоциму ( $80 \pm 7$  од/л), попереджала метаболічні порушення в кістковій тканині щурів, викликані МС і фіксацією ортодонтичних пружин.

5. Встановлено позитивну дію на біохімічні показники крові, тканин ясен та кісткових тканин курсів фізіотерапії ФП №1 (ультразвук + електрофорез) та ФП №2 (електрофорез + лазер) в поєднанні з ЛПК, які проводились на початку моделювання ортодонтичного лікування та наприкінці експерименту (активність каталази, лізоциму та індекс АПІ були вищі ніж у інтактних тварин в 1,24 рази, в 1,17 рази та в 1,09 рази відповідно).

6. Морфологічне дослідження препаратів тканин тварин при моделюванні МС показало, що моделювання ортодонтичного лікування призвело до додаткового погіршення морфофункціональних змін тканин ротової порожнини за рахунок гіпоксичних наслідків (наявність зон ішемії та склеротичних змін власної пластинки слизової). Застосування ЛПК і фізіопроцедур ФП №1 ФП №2 призвело до зменшення при цьому у щурів запальних та гіпоксичних змін.

Вимірювання мікротвердості кісток щурів показало, що моделювання МС суттєво впливало на механічні властивості кісткових тканин щурів (мікротвердість), величина якої була майже в 2 рази менше ніж у щурів інтактної групи.

7. Проведена оцінка на клітинах букального епітелію порушень в генетичних маркерах, пов'язаних із кістковим метаболізмом, у пацієнтів із зубоцелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту показала, що, в першу чергу, при плануванні лікування ЗЩА та розробки ЛПК, для прогнозування ускладнень і виникнення та прогресування захворювань тканин пародонта необхідно враховувати стан маркерів остеогенезу VDR (75% гетерозиготи та мутацій) і Col1A1 (32 % гетерозиготи), ендотеліального фактора VEGF (96,5% гетерозигот і мутацій), фактора антиоксидантного захисту PON (96,4% гетерозигот і мутацій), маркерів метаболізму ліпопротеїнів APOE (57,1% гетерозиготи), проліферації остеобластів TGF (50% гетерозигот і мутацій) і маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS (42,9% гетерозигот і мутацій).

8. Показано, що в тканинах ясен пацієнтів з МС і ЗЩА хронічний генералізований пародонтит посилює резорбтивну функцію гена RANKL, а метилювання промоторів генів RANKL і INF $\gamma$  має негативну кореляцію (коефіцієнт кореляції – 0,744) та впливає на вміст метильованої ДНК гена LEP.

9. Проведена оцінка стоматологічного статусу пацієнтів з МС та ХГП в процесі ортодонтичного лікування ЗЩА і застосуванням патогенетично обґрунтованого терапевтичного комплексу супроводу лікування свідчить, що в основній групі за 2 роки спостереження зменшився приріст карієсу зубів у 1,27 рази (карієспрофілактична ефективність склала 21,5%). Крім того, в основній групі за 2 роки спостережень індекс РМА% зменшився на 11,1%, в той час як в групі порівняння цей індекс збільшився на 5,2%. Індекс кровоточивості в основній групі при цьому зменшився на 0,17, а в групі порівняння збільшився за 2 роки на 0,32. Індекси гігієни Silness-Loe і Stallard в групі порівняння за 2 роки збільшилися відповідно на 0,11 і 0,76, в той час як в основній групі вони зменшилися на 0,6 і 0,4.

10. Дослідження, проведені через 6 місяців, 1 рік і 1,5 року ортодонтичного лікування підтвердили високу терапевтичну ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування пацієнтів з МС та ХГП, про що свідчить значне зниження відповідно групи порівняння в ротовій рідині показників рівня тригліцеридів в 1,71 рази, холестерину в 1,43 рази, глюкози в 2,84 рази, ступеня дисбіозу в 3,32 рази, активності уреазы в 2,25 рази, еластази в 5,9 рази і підвищення активності лізоциму в 1,47 рази.

11. Застосування в процесі ортодонтичного лікування розробленого ЛПК призвело у пацієнтів через 1 рік до певної нормалізації відносно групи порівняння функціонального стану мікрокапілярного русла ясен (зникла негативна гіперемія капілярів при жувальному навантаженні), до зниження ступеня запальних процесів в них, в середньому, на 23%) показників жирової маси (індексу маси тіла – на 9%, жирової маси – на 22%, рівня вісцерального жиру – на 2,5 ум.од.), що корелювало з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

12. Показано, що комплексне ортодонтичне лікування пацієнтів

основної групи з МС і ХГП, які отримували ЛПК, забезпечує більш стабільні результати в ретенційному періоді в порівнянні з результатами лікування пацієнтів групи порівняння. Через 1 рік ретенційного періоду в основній групі пацієнтів I ступінь тяжкості деформацій збільшився на 3,85%, а II ступінь – на 5,75%, в той час, як в групі порівняння подібне збільшення відбулося на 12,5% і 15,63% відповідно. Тобто рецидиви I ступеня тяжкості деформацій зубних рядів в основній групі пацієнтів були в 3,24 рази менше, ніж в групі порівняння, а рецидиви II ступеня – в 2,7 рази менше.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендувати для підвищення ефективності профілактики ускладнень при ортодонтичному лікуванні пацієнтів з метаболічним синдромом та ХГП використовувати детоксиканти, регулятори мікробіоценозу, препарати, що пригнічують патогенну мікрофлору, антиоксиданти, біофлавоноїди, вітамінно-мінеральні комплекси, а також фізіопроцедури, що підсилюють резорбцію кісткової тканини і розпушують колаген на початку лікування та оптимізують метаболічні процеси наприкінці лікування.

2. Рекомендувати для уточнення плану та оптимізації лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП проводити на клітинах букального епітелію молекулярно-генетичну оцінку стану маркерів остеогенезу CollA1 і VDR, ендотеліального фактора VEGF, фактору антиоксидантного захисту PON, проліферації остеобластів TGF та маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS.

3. Рекомендувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП проводити оцінку показників жирового обміну в організмі, рівень функціональних реакцій в порожнині рота і показників кісткового метаболізму.

4. Рекомендувати використовувати на різних етапах ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП розроблений і апробований в клініці лікувально-профілактичний комплекс, що включає препарати «Чистосорбін», «Капілярпротект», «Перфектил», «ЕксДент» та фізіопроцедури (ультразвук + електрофорез та електрофорез + лазер), що нормалізує метаболічні порушення в організмі, включаючи порожнину рота, та оптимізує процес переміщення зубів.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Деньга А.Э. Стоматологический статус пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // Вісник морської медицини. – 2020. – №1(86). – С. 108-114.

2. Деньга А.Э. Комплексное лечение зубочелюстных аномалий у пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом / А.Э. Деньга // Colloquium-journal. – 2020. – № 5(57). – С.52-54.
3. Деньга А.Э. Биофизические показатели тканей пародонта и жировой массы тела пациентов с метаболическим синдромом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // Вісник стоматології. – 2020. – Т.35. – №1(110). – С. 35-40.
4. Деньга А.Э. Биохимические показатели ротовой жидкости пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе комплексного ортодонтического лечения / А.Э. Деньга // East European Science Journal. – 2020.– №2(54). – Ч.3. – С. 26-30.
5. Цушко И.А. Стоматологический статус и эффективность лечебно-профилактических мероприятий у детей с избыточной массой тела / И.А. Цушко, А.Э. Деньга, С.А. Шнайдер, О.В. Ефремова // Вісник стоматології. – 2017. - № 1. – С. 50-53. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
6. Пиндус Т. А. Состояние тканей ротовой полости крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21. – №4(84). – С. 89-97. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
7. Пиндус Т. А. Влияние на состояние тканей пародонта крыс хронической недостаточности в рационе питания биоантиоксидантов при дополнительном патогенном локальном воздействии / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // Інновації в стоматології. – 2017. – №4. – С. 2-5. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
8. Пиндус Т. А. Морфофункциональные особенности тканей пародонта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, В. В. Гаргин // Modern Science. – 2017. – №6. – С. 136-142. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
9. Деньга А.Э. Морфофункциональное состояние тканей ротовой полости крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э.Деньга, В.В. Гаргин // Інновації в стоматології. – 2018. – №.1(17). – С. 61-67. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
10. Пиндус Т. А. Коррекция нарушений в сыворотке крови и тканях полости рта крыс при моделировании метаболического синдрома / Т. А. Пиндус, А. Э. Деньга, Е. К. Ткаченко // East European Science Journal. – 2018.– №1(29). – Vol. 1. – С. 21-24. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
11. Деньга А. Э. Денситометрические показатели качества кости при

хроническом генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т. А. Пиндус, Э. М. Деньга // East European Science Journal. – 2018. – №3(31). – С. 30-32. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

12. Деньга А.Э. Биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, М.И. Балега, О.А. Макаренко // Інновації в стоматології. – 2019. – №1. – С. 2-6. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

13. Деньга А.Э. Метаболические нарушения в тканях десны крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Т.А. Пиндус, О.А. Макаренко // East European Science Journal. – 2019. – №2(42). – С. 13-16. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

14. Деньга А.Э. Минерализационные процессы в костной ткани крыс при экспериментальном моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, П.Д. Рожко, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2019. – Т.31. – №1. – С. 11-14. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

15. Denga A.E. Mineral-vitamin complex «Cuprum Active» effect research on rat's oral cavity tissues in metabolic syndrome modeling / A.E. Denga, S.A. Shneider, M.I. Balega // Modern Science. – 2019. – No. 1. – P. 130-138. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

16. Деньга А.Э. Влияние витаминно-минерального комплекса «магний активный» на состояние крови и тканей пародонта крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / А.Э. Деньга, П.Д. Рожко, С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2019. – №1. – С. 57-64. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

17. Denga A.E. Influence of vitamin and mineral complex "Silicon Active" on biochemical parameters of rat periodont on background modeling the metabolic syndrome / A.E. Denga, E.K. Tkachenko // Modern Science. – 2019. – No. 3. – P. 130-136. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

18. Деньга А.Э. Влияние диетической добавки «Хром Активный» на биохимические показатели крови, печени и тканей пародонта крыс в условиях моделирования метаболического синдрома / А.Э. Деньга, Е.К. Ткаченко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2019. – №2. – С. 93-98. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*



19. Деньга А.Э. Влияние комплексных лечебно-профилактических мероприятий на биохимические показатели сыворотки крови крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2019. – №2. – С. 2-6. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

20. Деньга А.Э. Биохимические показатели тканей десны крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на фоне лечебно-профилактических мероприятий / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук, О.А. Макаренко // East European Science Journal. – 2019. – № 5. – С. 4-7. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

21. Деньга А.Э. Процессы минерализации костных тканей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А.Э. Деньга, Д.Д. Жук О.А., Макаренко // Вісник морської медицини. – 2019. – №2. – С. 104-107. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

22. Деньга А.Э. Стоматологический статус и зубочелюстные аномалии у взрослых пациентов на фоне метаболического синдрома / А.Э. Деньга, Б.Н. Мирчук // Інновації в стоматології. – 2019. – №2(19). – С. 23-26. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

23. Деньга А.Э. Экспрессия генов остеогенеза у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2019. – № 4. – С. 86-89. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

24. Деньга А.Э. Содержание провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов // Вісник морської медицини. – 2019. – №4. – С. 43-47. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

25. Деньга А.Э. Метилирование промоторов генов, участвующих в костном метаболизме у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома / А.Э. Деньга, В.В. Бубнов, С.А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2019. – №4. – С. 25-29. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

26. Деньга А.Э. Оценка нарушений в генетических маркерах, связанных с костным метаболизмом у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне метаболического синдрома / А. Э. Деньга, Т.Г. Вербицкая, П.Д. Рожко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2020. – №1(59). – С. 59-64. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

27. Деньга А.Э. Влияние моделирования метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на биохимические показатели крови крыс / А.Э. Деньга // Приоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 13-14 вересня 2019 р.: тези допов. – Дніпро, 2019. – С. 71-75.

28. Деньга А.Э. Влияние лечебно-профилактического комплекса «кремний активный» на ткани пародонта животных при моделировании метаболического синдрома / А.Э. Деньга // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень : міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 27-28 вересня 2019 р.: тези допов. – Львів, 2019. – 56-60.

29. Деньга А.Э. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов у крыс / А.Э. Деньга // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя : міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 4-5 жовтня 2019 р.: тези допов. – Київ, 2019. – 65-68.

30. Деньга А.Э. Влияние моделирования метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов на костные ткани крыс / А.Э. Деньга // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : міжнародна наук.-практ. конференція., Одеса, 18-19 жовтня 2019 р.: тези допов. – Одеса, 2019. – 103-107.

31. Деньга А.Э. Состояние минерального обмена в костных тканях челюстей крыс при моделировании метаболического синдрома и использовании микроэлементного комплекса «Медь Активная» / А.Э. Деньга // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 27-28 грудня 2019 р.: тези допов. – Львів, 2019. – С. 77-81.

32. Деньга А.Е. Частота та структура зубоцелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом / А. Е. Деньга // Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 10-11 січня 2020 р.: тези допов. – Дніпро, 2020. – 30-33.

33. Деньга А.Е. Поліморфізм генів кісткового метаболізму при зубоцелепних аномаліях на фоні метаболічного синдрому / А.Е. Деньга // Медична наука та практика ХХІ століття : міжнародна наук.-практ. конференція., Київ, 31 січня – 1 лютого 2020 р. : тези допов. – Київ, 2020. – 45-49.

34. Деньга А.Э. Состояние костных тканей крыс при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов / А. Э. Деньга // Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук : міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 7-8 лютого 2020 р. : тези допов. – Дніпро, 2020. – 78-82.

## АНОТАЦІЯ

**Деньга А.Е. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом (клініко-експериментальне дослідження).** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2020.

Епідеміологічні обстеження показали, що у пацієнтів із метаболічним синдромом частота різних зубо-щелепних аномалій в більшості значно перевищувала аналогічні середні показники по Україні, інтенсивність карієсу зубів була досить високою, в порожнині рота з віком погіршувався гігієнічний стан та показники запальних процесів. Найбільш негативні зміни в кісткових тканинах при цьому були пов'язані, в першу чергу, з порушеннями структури кісткової тканини.

Розроблена схема профілактичних заходів при моделюванні в експерименті у щурів метаболічного синдрому і ортодонтичного лікування ефективно запобігала порушенням біохімічних показників крові, кісткових тканин і тканин пародонту, призводила до зменшення при цьому запальних та гіпоксичних та морфологічних змін в тканинах.

Оцінка порушень в генетичних маркерах, пов'язаних із кістковим метаболізмом, показала, що, в першу чергу, при лікуванні зубо-щелепних аномалій необхідно враховувати стан маркерів VDR Col1A1, VEGF, PON, APOE, TGF і NOS, а також вміст метильованої ДНК гена LEP.

У пацієнтів основної групи, що отримували комплексну профілактичну терапію, за 2 роки спостережень зменшився приріст карієсу зубів, індекс Parma %, індекс кровоточивості, індекси гігієни Silness-Loe і Stallard, знизився в ротовій рідині рівень тригліцеридів, холестерину, глюкози, ступеня дисбіозу, активність уреаз, еластази і підвищилась активність лізоциму, а також нормалізувався функціональний стан мікрокапілярного русла ясен, знизилися ступінь запальних процесів в них, показники жирової маси тіла. Комплексне ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи забезпечило більш стабільні результати в ретенційному періоді відносно груп порівняння, в першу чергу, пацієнтів із II ступенем тяжкості зубних деформацій.

**Ключові слова:** зубо-щелепні аномалії, ортодонтичне лікування, метаболічний синдром, хронічний генералізований пародонтит, експеримент, клініка.

## АННОТАЦИЯ

**Деньга А.Э. Патогенетическое обоснование комплексного лечения зубо-челюстных аномалий у взрослых пациентов с метаболическим синдромом (клинико-экспериментальное исследование).** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2020.

Проведенные эпидемиологические обследования показали, что у взрослых пациентов с метаболическим синдромом частота различных зубочелюстных аномалий в большинстве значительно превышала аналогичные средние показатели по Украине, интенсивность кариеса зубов была довольно высокой, в полости рта с возрастом ухудшалось гигиеническое состояние и показатели воспалительных процессов.

Показано, что наиболее негативные изменения в костных тканях при метаболическом синдроме и хроническом генерализованном пародонтите связаны, в первую очередь, с нарушениями структуры костной ткани, а не со степенью её минерализации.

Разработанная схема профилактических мероприятий при моделировании метаболического синдрома и ортодонтического лечения у крыс эффективно предотвращала установлению в сыворотке крови животных повышенного уровня глюкозы, малонового диальдегида, активности эластазы и уреазы, степени дисбиоза, а также сохраняла на высоком уровне показатели неспецифической защиты – активность каталазы, антиоксидантно-прооксидантный индекс и активность лизоцима, предупреждала метаболические нарушения в костной ткани крыс, вызванные метаболическим синдромом и фиксацией ортодонтических пружин. Установлено положительное действие минерально-витаминных комплексов, а также курсов физиотерапии, которые проводились на разных этапах в сочетании с лечебно-профилактическими мероприятиями.

Морфологические исследования на животных с моделью метаболического синдрома показало, что ортодонтическое лечение привело к дополнительному ухудшению морфофункциональных изменений тканей ротовой полости за счёт гипоксических последствий. Применение лечебно-профилактического комплекса и физиопроцедур привело к уменьшению при этом у крыс воспалительных и гипоксических изменений.

Оценка нарушений в генетических маркерах, связанных с костным метаболизмом, показала, что, в первую очередь, при планировании лечения зубочелюстных аномалий необходимо учитывать состояние маркеров остеогенеза VDR и Col1A1, эндотелиального фактора VEGF, фактора антиоксидантной защиты PON, маркеров метаболизма липопротеинов APOE, пролиферации остеобластов TGF и маркера реакции костных тканей на нагрузку NOS. Показано, что в тканях десны пациентов с метаболическим синдромом, зубочелюстными аномалиями, разная степень хронического генерализованного пародонтита усиливает резорбтивную функцию гена RANKL, а метилирование промоторов генов RANKL и INF $\gamma$  имеет отрицательную корреляцию и влияет на содержание метилированной ДНК гена LEP.

Проведенная оценка стоматологического статуса пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий и применением патогенетически обоснованного терапевтического комплекса сопровождения лечения свидетельствует, что в основной группе за 2 года наблюдения уменьшился прирост кариеса зубов, индекс Parma%, индекс кровоточивости, индексы гигиены Silness-Loe и Stallard, в то время как в группе сравнения эти показатели ухудшились.

В основной группе имело место значительное снижение в ротовой жидкости относительно группы сравнения уровня триглицеридов, холестерина, глюкозы, степени дисбиоза, активности уреазы, эластазы и повышение активности лизоцима, а также нормализация функционального состояния микрокапиллярного русла десен, снижение степени воспалительных процессов в них, показателей жировой массы тела, что коррелировало с улучшением стоматологического статуса.

Комплексное ортодонтическое лечение пациентов основной группы обеспечило более стабильные результаты в ретенционном периоде относительно группы сравнения, в первую очередь, пациентов со II степенью тяжести зубных деформаций.

**Ключевые слова:** зубочелюстные аномалии, ортодонтическое лечение, метаболический синдром, хронический генерализованный пародонтит, эксперимент, клиника.

## ANNOTATION

**Denga A.E. Pathogenetic substantiation of malocclusion complex treatment adult patients with metabolic syndrome (clinical experimental study).**

– On the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 - Stomatology. - State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2020.

Epidemiological studies have shown that in patients with metabolic syndrome, the incidence of various malocclusion in most cases was much higher than the similar average in Ukraine, intensity of dental caries was quite high and hygienic status of oral cavity worsened. The most negative changes in bone tissue were associated, first of all, with structural disorders of bone tissue.

The developed scheme of preventive measures on rats during experiment modeling metabolic syndrome and orthodontic treatment effectively prevented disturbance of biochemical parameters of blood, bone tissues and periodontal tissues, leading to reduction of inflammatory, hypoxic and morphological changes in tissues.

Assessment of abnormalities in genetic markers associated with bone metabolism showed that, in the first place, treatment of malocclusion should take into account status of VDR, Col1A1, VEGF, PON, APOE, TGF and NOS markers, as well as the content of methylated DNA of LEP gene.

Over 2 years of observation in the main group of patients decreased tooth decay, Parma index%, bleeding index, hygiene indices of Silness-Loe and Stallard, in oral liquid decreased triglycerides, cholesterol, glucose, degree of dysbiosis, activity of dysbiosis, activity, as well as normalized the functional state of the microcapillary gums, decreased degree of inflammatory processes in them, indicators of body fat, had more stable results of orthodontic treatment.

Comprehensive orthodontic treatment of patients of the main group provided more stable results in the retention period compared to the comparison group, primarily, patients with II severity of dental deformities.

**Keywords:** malocclusion, orthodontic treatment, metabolic syndrome, chronic generalized periodontitis, experiment, clinic.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	– аланінтрансаміназа
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ГПО	– глутатіон-пероксидаза
ЖН	– жувальне навантаження
ЗЩА	– зубощелепні аномалії
КФ	– кисла фосфатаза
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий диальдегід
МС	– метаболічний синдром
ОПЗ	– ортодонтичне переміщення зубів
СД	– ступінь дисбіозу
ХГП	– хронічний генералізований пародонтит
Ш-П індекс	– Шиллера-Писарєва індекс
ВUA	– широкополосне загасання ультразвуку
РМА % (Parma)	– розповсюдженість позитивного папілярно-маргінально-альвеолярного індексу