

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

**МИХАЛЬЧЕНКО Сергій Вікторович**

УДК 616.31-08-039.71:629.3.027.5

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА  
ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ У РОБІТНИКІВ  
ШИННОГО ВИРОБНИЦТВА**

14.01.22 - стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Одеса – 2018

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Шнайдер Станіслав Аркадійович**,  
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
НАМН України», м. Одеса, директор

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Ярова Світлана Павлівна**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України завідувач кафедри стоматології № 2 ФПО
- доктор медичних наук, професор **Глазунов Олег Анатолійович**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри стоматології факультету післядипломної освіти

Захист відбудеться 1 жовтня 2018 р. о 14.00 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 29 серпня 2018 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Г. О. Бабеня

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Шинне виробництво є одним з найнебезпечніших щодо ризику техногенної денатурації природного середовища (Литвиченко М.О., 1999; Кузмичев М.К., 2008). За оцінками експертів ВООЗ виробничий процес виготовлення шинної гуми може стати джерелом надходження в атмосферу 150 різних токсичних та канцерогенних речовин (World Cancer Declaration, 2013). Ще наприкінці минулого сторіччя Ліонська декларація Міжнародної агенції з вивчення раку віднесла підприємства гумової та шинної промисловості до канцерогенонебезпечних (Lyon Declaration, 2014). Вразливими до дії промислових отрут є не тільки безпосередньо працівники підприємств, а також і мешканці територіально близьких до підприємства населених пунктів (Кузмичев М.К., 2008; Vlaanderen J. et al., 2013; Bolognesi C., Moretto A., 2014; Kreider M.L. et al., 2015; Rohr A., McDonald J., 2016). Незважаючи на існуючі санітарні норми за певних умов (температурна інверсія, несприятливий напрямок вітру) концентрація поллютантів у повітрі таких міст та селищ може перевищувати рекомендовані безпечні рівні. Щодо працюючих, то велике значення має стан виробничої ділянки, загальний стаж роботи на підприємстві, з яким корелює тривалість експозиції шкідливих факторів виробничого середовища (Borak J. et al., 2005; Wingren G., 2006; White W.C., 2007; Musak L. et al., 2008; de Vocht F. et al., 2009; Mirabelli D. et al., 2012; Yuen J.Q. et al., 2012; Attarchi M. et al., 2013; Infante P.F., 2013).

Виробництво шин – це складний багатостадійний технологічний процес. Основними його стадіями є виготовлення гумових сумішей, подрібнення, виготовлення каркасу, вулканізація та навантажувальні тести перевірки якості. Сировина для виготовлення шин містить пігменти, різноманітні хімічні речовини, природний та синтетичний каучук, метали та їх оксиди, кевлар, віскоза, нейлон, фталевий ангідрид, діафен, пластмаси, неорганічна сірка, технічний вуглець, активатори, пом'якшувачі тощо (Кузмичев М.К., 2008; Степкин, Ю.И., Кузмичев М.К., 2009).

Виробничий процес виготовлення шин з санітарно-гігієнічної боку характеризується виділенням в повітря робочої зони пилу, парів шкідливих речовин (діоксид сірки, бензин, фенол, діоксид азоту, оксид вуглецю тощо), підвищеним рівнем шуму, температури і вологості.

Дослідження поширеності стоматологічних захворювань серед працівників гумового виробництва показали, що у цьому контингенті значно частіше зустрічаються ураження твердих тканин зубів та пародонту (Галиуллина Э.Ф. с соавт., 2014), при цьому частота стоматологічної патології корелювала з тривалістю стажу роботи (Даутов Ф.Ф., Филиппова М.В., 2008).

Але комплексних профілактичних заходів, враховуючих патогенез порушень, генетичну схильність до захворювань пародонту, серед працівників шинного виробництва не проводилось. Тому тема дисертаційної роботи є актуальною для практичної та теоретичної стоматології.

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

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вказаної теми.

**Мета та завдання дослідження.** Підвищення ефективності профілактики та лікування захворювань пародонту у працівників шинного виробництва за рахунок патогенетично обумовленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантої, протизапальної та імуномодулюючої дії.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Провести вивчення частоти та структури стоматологічних захворювань у робітників шинного виробництва і дати порівняння із стоматологічним статусом робітників з іншими професійними негативними факторами (хімічне, металургійне та інші виробництва).

2. Провести молекулярно-генетичну оцінку вірогідності порушень в системах детоксикації, запалення та антиоксидантного захисту у робітників шинного виробництва.

3. Оцінити за допомогою денситометричних досліджень стан кісткового метаболізму у робітників шинного виробництва.

4. Спектроколориметрично оцінити функціональний стан мікро-капілярного русла ясен та ступінь запалення тканин пародонту у робітників шинного виробництва.

5. Експериментально на тваринах оцінити ефективність розробленого для працівників шинного виробництва лікувально-профілактичного комплексу.

6. Провести клінічну та клініко-лабораторну оцінку ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів у працівників шинного виробництва.

*Об'єкт дослідження* – патологічні порушення в тканинах пародонту та в організмі у робітників шинного виробництва.

*Предмет дослідження* – профілактика та лікування захворювань пародонту у робітників шинного виробництва.

*Методи дослідження:* клінічні – для оцінки стоматологічного статусу працівників шинного виробництва та ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу; епідеміологічні – для оцінки структури та розповсюженості стоматологічних захворювань у працівників шинного виробництва; експериментальні на тваринах – для вивчення механізму дії препаратів лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні негативних умов шинного виробництва; клініко-лабораторні – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів; статистичні – для визначення достовірності отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Показано, що стоматологічний статус робітників шинного виробництва гірше ніж його середні показники по Україні та у робітників підприємств металургійної (карієс зубів більше в 1,32 рази, ускладнений карієс – в 1,45 разів), хімічної (карієс зубів більше в 1,68 разів, ускладнений карієс – в 1,18 разів) та гірничорудної промисловості (карієс зубів більше в 1,21 рази, ускладнений карієс – в 1,23 рази).

Вперше показано, що у робітників шинного виробництва в порівнянні з нормою мають місце системні порушення біохімічних показників ротової рідини (збільшення активності еластази в 9,63 рази, КФ – в 1,9 рази, вмісту МДА – в 2,46 рази, уреазы – в 5,3 рази, ступеню дисбіоза – в 11,4 рази та зменшення активності каталази – в 3 рази, лізоциму – в 2 рази, індексу АПІ – в 4,6 рази) та сироватки крові (збільшення ЗПА в 2 рази, активності АЛТ – в 3 рази, АСТ – в 2,3 рази та зменшення інгібітору трипсину 1,55 рази, активності каталази – в 2,36 рази, індексу АПІ – в 6 разів).

Вперше показано, що у генах робітників шинного виробництва, що відповідають за запальні процеси, остеогенез та мінеральний обмін, першу та другу фазу детоксикації мають місце суттєві порушення (в генах IL6 – 100% гетерозиготи, CTR – 29% гетерозиготи і 79% мутації, NAT2 – 71% гетерозиготи і 21% мутації та IL-1 $\beta$  – 66,7% гетерозиготи і 33,3% мутації), що перевищують аналогічні генетичні порушення у робітників металургійної, хімічної та гірничорудної промисловості і які необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Вперше в експерименті при моделюванні у щурів основних шкідливих факторів шинного виробництва показана висока ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної, протизапальної та імуномодуючої дії (зменшилися в яснах тварин у порівнянні з групою «модель виробничих факторів» активність еластази – в 1,35 рази, вміст МДА – в 1,36 рази, атрофія альвеолярного відростка – в 1,15 рази та збільшились активність каталази – в 1,17 рази та індекс АПІ – в 1,65 рази).

Вперше показана висока клінічна ефективність розробленого патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу для робітників шинного виробництва при якому за 2 роки спостережень карієспрофілактичний ефект склав 29,7%, індекс РМА% в порівнянні з вихідним станом зменшився в 1,46 рази, кровоточивості – в 1,29 рази, а індекси гігієни – в 1,78 рази.

Вперше спектроколориметричними методами показана висока ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу по нормалізації стану мікрокапілярного руслу пародонту (збільшення кровотоку в капілярах під дією жуваального навантаження – кольорові координати ясен  $\Delta x$ ,  $\Delta y$ ,  $\Delta z$  збільшувались відповідно на +1,4; +1,7; +2,3 відн. од.) та бар'єрного захисту слизової ясен (збільшення коефіцієнту відбиття світла видимого

діапазону електромагнітних хвиль яснами після пофарбування розчином Шиллера-Писарева в середньому на 20%).

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблений та апробований в клініці лікувально-профілактичний комплекс для робітників шинного виробництва дозволяє істотно підвищити ефективність профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у них. При цьому нормалізувалися біохімічні показники ротової рідини та крові, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та їх захисний бар'єр.

Запропонований для робітників шинного виробництва поетапний лікувально-профілактичний комплекс впроваджено в клінічну практику КЗ Білоцерківської міської ради «Дитяча стоматологічна поліклініка» (м. Біла Церква), консультативно-поліклінічного відділу ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (м. Одеса), стоматологічному відділенні Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» (м. Київ). Матеріали дисертації включені в навчальний процес Одеського національного медичного університету.

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

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації представлені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпро, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.» (Одеса, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука і практика на сучасному історичному етапі», (Київ, 2018).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 6 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статті – у наукових виданнях інших країн), 3 тези доповідей на наукових конференціях різного рівня.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 142 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 25 таблицями. Складається зі вступу, огляду літератури, 4-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (222 джерел, із них 71 написано латиницею) та додатку.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Шинне виробництво є одним з найнебезпечніших виробництв щодо негативного впливу на організм працівників та забруднення природного середовища. Токсичні речовини, що містяться в розчинниках, парах і аерозолях, пил, виробничий шум і вібрація, нервова і емоційна напруженість викликають різні негативні порушення в організмі і, тим самим, призводять до патологічних змін в органах і тканинах порожнини рота, сприяють порушенню кісткового метаболізму, виникненню запальних процесів слизової оболонки порожнини рота, тканин пародонту, ураженню твердих тканин зубів.

За останні 20 років фундаментальних досліджень впливу умов праці робітників шинного заводу на стан їх здоров'я, і, зокрема, на стоматологічний статус, в Україні не проводилося. Виключення складають ризикометричні дослідження, проведені фахівцями Українського гігієнічного центру, однак, вони стосувалися переважно оцінки канцерогенного ризику. У літературі також відсутня інформація про розробку для робітників шинного виробництва високоефективних лікувально-профілактичних заходів для нормалізації їх стоматологічного статусу.

При цьому для розробки патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів у робочих шинного виробництва, крім стану стоматологічного статусу, біохімічних показників ротової рідини та крові, рівня функціональних реакцій в порожнині рота, необхідно враховувати і генетичні порушення в організмі, а також процеси кісткового метаболізму. Тому цілком очевидно, що вивчення і вирішення питань впливу шинного виробництва на стоматологічний статус робітників та розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів для них є актуальним завданням практичної і теоретичної стоматології.

**Матеріали та методи досліджень.** Експериментальні дослідження були проведені на 30 самцях щурів стадного розведення віком на початок експерименту 8 місяців середньою масою  $347 \pm 53$  г. Щури розділені на три групи по 10 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – модель шинного виробництва; 3 – модель шинного виробництва + лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК).

Щурів 2-ї та 3-ї груп щодня на 5 годин розміщували у спеціальній затравній камері, що частково відтворювала несприятливі умови шинного виробництва (поєднання пилу, вібрації, парів бензину, дихлорметану та дихлоретану).

Вранці перед вміщуванням до камери щурам 3-ї групи вводили внутрішньошлунково препарати «Адаптофіт МАП», «Ентерофіт МАП», «Еліт Мультифарм», «Ліпосан» за інструкцією в перерахунку на масу тіла щурів, а гелі «Леквін» і «Квертулідон» наносилися аплікаційно.

Тривалість експерименту склала 30 днів, після закінчення яких щурів під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця піддавали евтаназії. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрасферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального

холестерину, показники антиоксидантно-прооксидантної системи, активність каталази і рівень малонового діальдегіду (МДА), загальну протеолітичну активність (ЗПА), вміст інгібітору трипсину (ІТ). У тканинах ясен визначали рівень МДА, активність каталази, кислій фосфатази (КФ) і еластази, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АІІ). У нижній щелепі щурів проводили підрахунок атрофії альвеолярного відростка, а у гомогенатах верхньої щелепи тварин визначали загальну протеолітичну активність, активність еластази, лужної (ЛФ) і кислій фосфатаз (КФ).

В попередніх дослідженнях було оглянуто 82 особи (чоловіків і жінок) віком 20-60 років, безпосередньо зайнятих в шинному виробництві заводу «Росава» (м. Біла Церква, Київська обл.). При цьому оцінювався стоматологічний статус працівників, стан кісткового метаболізму, біохімічні показники ротової рідини та сироватки крові, генетична схильність до захворювань пародонту, порушення остеогенезу та мінерального обміну в організмі, гомеостазу кальцію, зниження детоксикаційних можливостей організму та регуляції неспецифічного захисту.

Із них в поглиблених дослідженнях взяло участь 48 осіб (основна група – 25 осіб, група порівняння – 23 особи) віком 30-50 років. В групі входили чоловіки та жінки з карієсом зубів та захворюваннями тканин пародонту. В першу чергу вони пред'являли скарги на кровоточивість та набряклість ясен, неприємний запах з рота. Патологія пародонту була відмічена у 100% пацієнтів. Група порівняння отримувала тільки базову терапію (санація порожнини рота і професійна гігієна). Пацієнти основної групи додатково до базової терапії отримували в 2 етапи 2 рази на рік розроблений ЛПК (табл. 1)

Таблиця 1

**Лікувально-профілактичний комплекс для працівників шинного виробництва**

Використані препарати	Дозування	Терміни застосування	Механізм дії
1	2	3	4
1-й етап			
«Адаптофіт МАП»	5 крапель на 100 мл води підчас їжі, 2 рази на день	3 тижні 2 рази на рік	Детоксикаційний, адаптогенний, антиоксидантний, імуномодельючий, капіляррозміцнюючий, протизапальний
«Ентерофіт МАП»	5 крапель на 100 мл води підчас їжі, 2 рази на день	3 тижні 2 рази на рік	Регулює мікробіоценоз, підсилює ферментативну активність, знижує холестерин, вітамінний, макро- і мікроелементний комплекс
«Елітмультифарм»	1 табл. 2 рази на день	1 місяць 2 рази на рік	Вітаміни групи А, В, С, В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>3</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , екстракт біофлаваноїдів
«Леквін» гель	Аплікації вранці та ввечері	1 місяць 2 рази на рік	Пребіотик, імуномодулятор, ангіопротекторний, гепатопротекторний



Продовження табл. 1

1	2	3	4
2-й етап (по закінченню 1-го етапу)			
«Ліпосан»	1 ст.л. в день	2 місяці 2 рази на рік, курсом із перервою в 2 тижні	Есенціальні жирні кислоти (вітамін F, D, E, β-каротин) - мембранопротекторний, нормалізує обмін речовин
«Квертулін» гель	Аплікації вранці та ввечері	1 місяць 2 рази на рік	антиоксидантний, імуностимулюючий

В початковому стані, через 3 місяці, через 6 і 12 місяців в основній групі та в групі порівняння робочих оцінювалися стоматологічний статус пацієнтів, біохімічні показники ротової рідини, сироватки крові, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової порожнини рота.

В клінічних дослідженнях стан твердих зубів оцінювали за індексами КПВз, КПВп та їх складових (карієс, пломба, видалення, ускладнення) і розраховували карієспрофілактичний ефект. Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА %, Шиллера-Писарева (Ш-П), кровоточивості, зубного каменю, пародонтальної кишені. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard.

В експериментальних дослідженнях ступінь атрофії альвеолярного відростку у тварин визначали методом біометрії.

Тканини ясен тварин для біохімічних досліджень висікали загальноприйнятим методом, ретельно промивали холодним 0,85 % розчином NaCl, висушували фільтрованим папером, зберігали до дослідження за температурою  $-100^{\circ}$  С. Гомогенати тканин пародонту та кісткових тканин готували на фізіологічному розчині з розрахунку 20 мг сирової тканини на 1 мл розчину.

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

У змішаній нестимульованій ротовій рідині робітників заводу на початковому етапі дослідження, через 3 місяці, 6 місяців і 1 рік були проведені дослідження активності лейкоцитарного ферменту еластази, що відображає ступінь запальних процесів в порожнині рота (Левицкий А.П., Стефанов А.В.,

2002) і лизосомального ферменту КФ, що характеризує поряд із запаленням цілісність внутрішньоклітинних мембран тканин порожнини рота (Есаян З.В., 2005). Стан прооксидантно-антиоксидантної системи пацієнтів оцінювали за активністю каталази (Гирич С.В., 1999) і вмістом МДА (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), а також за індексом АПІ (Левицький А.П. з співавт., 2006). Для оцінки ступеня обсіменіння порожнини рота визначали активність уреаз, яка синтезується умовно-патогенною мікробіотою (Гаврикова Л.М., Сегень И.Т., 1996). Крім того, визначалася активність лізоциму, що виконує ключову роль в системі антимікробного захисту ротової порожнини (Левицький А.П., 2005), а також показник ступеня дисбіозу (СД), який розраховували за відношенням питомої активності уреаз до питомої активності лізоциму в ротовій рідині.

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) по букальному епітелію оцінювали у робітників шинного виробництва порушення в генах регулюючих в організмі мінеральний обмін, запальні реакції, остеогенез, генах першої та другої фази детоксикації організму. При цьому оцінювали відсутність порушень (норму) та наявність гетерозигот і мутацій в генах: IL6 – активує остеокласти, що пошкоджують кісткову тканину; COL1A1 та VDR – регулюють остеогенез і мінеральний обмін в організмі; CALCR – відповідає за гомеостаз в організмі кальцію, запобігає остеопорозу та переломам кісткових тканин; CYP1A1, GSTM1, NAT2 – гени першої та другої фази детоксикації організму; IL1β – регуляція неспецифічного захисту та специфічної імунної відповіді організму.

Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох еппендорфах для нормального і мутантного варіанта гена в 20 мкл буферного розчину (фірма «Литех», Росія) і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (фірма «Литех», Росія), 100-150нг ДНК. Ампліфікацію проводили на термоциклері CFX96 (Bio-Rad), початкова денатурація протягом 5 хв при 94 ° С, елонгація 40сек 72 ° С, 35 циклів. Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою Chelex (Sean Walsh P. et al., 2013). У еппендорф до апплікатору з зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5% розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвої формі, 100-200 меш, Bio-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56 °С 30 хв з постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96°С протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували (на центрифuzі Eppendorf Centrifuge 5424) при 12 000 g 3 хв. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5

мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для ПЛР відбирали 5мкл супернатанта.

Денситометричні дослідження проводились по п'ятковій кістці із використанням денситометру Sonost-2000.

Спектроколориметрична оцінка функціонального стану мікрокапілярного русла та стану бар'єрного захисту слизової ясен (Деньга О.В. із співавт., 2010) проводились за допомогою автоматичного спектроколориметра «Пульсар» адаптованого до вимірювань в порожнині рота. Зміни в спектрах відбиття і пов'язаних з ними колірних параметрах ясен під дією жувального навантаження та розчину Шиллера-Писарева усереднювалися по групі.

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

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дослідження стоматологічного статусу у робітників шинного виробництва показали високий та середній рівні інтенсивності карієсу зубів. Поширеність карієсу складала 100%. Інтенсивність карієсу за індексом КПВз складала в середньому 14,09, що достовірно не відрізнялося від середнього показника по іншим промисловим підприємствам України. При цьому відсоток каріозних, запломбованих і віддалених зубів становив в середньому відповідно 18,6%, 65,4% і 16%.

Стан тканин пародонта у робітників шинного виробництва можна охарактеризувати як середнього ступеня тяжкості. 100% пацієнтів мали захворювання пародонта і потребували лікування. Індекс кровоточивості був відзначений в 59,3% випадків, галітоз – у 91%, набряклість ясен – у 90,4%, ретракція ясен і втрата епітеліального прикріплення – у 49,3% випадків, сухість у роті – у 29,8% випадків. Індeksi Parma, кровоточивості і проби Ш-П у робочих погіршувалися з віком пацієнтів та тривалістю їх роботи на підприємстві. Задовільний рівень гігієни порожнини рота у робітників шинного виробництва спостерігався тільки у 37,7%, а незадовільний – у 58,6% випадків.

Результати молекулярно-генетичної оцінки генів IL-6 (прозапальний та антизапальний цитокін), COL1A1, VDR (регулюють остеогенез та мінеральний обмін), CTR (відповідає за гомеостаз кальцію), CYP1A1, GSTM1, NAT2 (регулюють 1-у та 2-у фази детоксикації), IL-1 $\beta$  (регуляції неспецифічного захисту та імунітету) у робітників шинного виробництва свідчать про наявність в них істотних порушень. Так, гетерозиготи мали місце в гені IL-6 у 100% випадків, в гені COL1A1 – 71%, в гені CTR – 29% та 71% мутації. В гені VDR гетерозиготи та мутації мали місце у 57% випадків. В гені NAT2 (C481T) гетерозиготи мали місце в 71% випадків, а в NAT2 (G590A) гетерозиготи і мутації – 100%. В гені CYP1A1 гетерозиготи та мутації складала 34%, а в гені IL-1 $\beta$  – у 100% випадків. Серед генів, що регулюють детоксикаційні можливості організму, в нашому випадку, найбільш значущими виявилися гени NAT2 і CYP1A1. Отримані результати молекулярно-генетичної оцінки схильності робітників шинного виробництва до певної патології необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Біохімічна оцінка показників ротової рідини робітників шинного виробництва показала збільшення у порівнянні з нормою у них: активності еластази (в 9,7 рази) та КФ (в 2 рази), що характеризують ступінь запальних процесів; концентрації МДА (в 2,5 рази), показника ПОЛ; активності уреазы (в 5,4 рази), що свідчить про високе мікробне обсіменіння ротової порожнини; ступеня дисбіозу (в 11,4). В той же час у робітників мало місце зниження в ротовій рідині: активності каталази (в 3 рази), що характеризує рівень антиоксидантного захисту ротової порожнини; активності лізоциму (в 2 рази), що забезпечує антимікробний захист; антиоксидантно-прооксидантного індексу (в 4,6 рази). Результати біохімічних досліджень ротової рідини робочих свідчать, що негативні фактори робочої зони шинного заводу призводять до виснаження антиоксидантного та антимікробного захисту поряд з інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів і розмноженням умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота, а також до вираженого розвитку запалення, що обумовлено погіршенням фізіологічних параметрів системи неспецифічної резистентності порожнини рота.

У сироватці крові робочих шинного виробництва також були підвищені в порівнянні з нормою показники: загально протеолітичної активності (в 2 рази), що свідчило про наявність в них запальних реакцій в організмі; вміст МДА (в 2,5 рази), що свідчить про знижені функціональні можливості антиоксидантно-прооксидантної системи організму; активність ЛФ (в 1,8 рази), активність АЛТ (в 3,2 рази) та АСТ (в 2,34 рази), що характеризують функціональний стан печінки. В той же час в сироватці крові робочих були знижені: вміст інгібітору трипсину (в 1,55 рази); активність каталази (в 2,4 рази) та індекс АПІ (в 6 разів).

Денситометричні дослідження кісткового метаболізму у робітників шинного виробництва показали, що усереднені по групі швидкість поширення ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS, характеризує ступінь мінералізації), загасання ультразвукової хвилі у смузі частот в 1 МГ (BUA, характеризує архітектоніку кісткової тканини) та інтегральний індекс якості кістки (BQI) були знижені, в порівнянні зі середньостатистичною нормою, відповідно на 4%, 51% і 34%, що свідчить про значне порушення структури кісткової тканини.

Отримані результати свідчать про те, що показники стоматологічного статусу, генетичної схильності до захворювань пародонту, біохімічні та біофізичні показники ротової рідини, крові та кісткового метаболізму у працівників шинного виробництва значно погіршені в порівнянні із середньостатистичною нормою і знаходяться приблизно на одному рівні з аналогічними показниками працівників гірничорудної промисловості, металургійних комбінатів та заводів із виробництва хімічної продукції, що, вочевидь, потребує розробки для них комплексних лікувально-профілактичних заходів із врахуванням особливостей шинного виробництва.

Експериментальна оцінка ефективності розробленого для робітників шинного виробництва ЛПК при моделюванні на щурах негативних виробничих факторів показала, що вони викликали у щурів серйозні функціональні

порушення в печінці, про що свідчить зростання в сироватці крові активності АЛТ на 43,1%, ЛФ – на 53,2% і вмісту холестерину – на 55,4%. Профілактичне введення комплексу препаратів на фоні моделювання негативних факторів виробництва практично запобігало негативним функціональним змінам в печінці щурів, а показники активності АЛТ, ЛФ та рівня холестерину в сироватці крові щурів відповідали значенням цих показників у інтактних тварин, що свідчить про виражену гепатопротекторну ефективність запропонованого ЛПК.

Показники антиоксидантно-прооксидантної системи щурів (вміст в сироватці крові МДА, активність каталази, індекс АПІ) під впливом лікувально-профілактичного комплексу на фоні моделювання негативних факторів виробництва свідчать про зниження інтенсивності перебігу процесів ПОЛ (зниження МДА в 1,5 рази), підвищення активності каталази – в 1,43 рази та індексу АПІ – в 2,2 рази в порівнянні з групою тварин «Модель виробництва».

Введення препаратів ЛПК щурам на фоні моделювання шкідливих факторів виробництва мало позитивний вплив і на стан протеазно-інгібіторної системи (зниження в сироватці крові ЗПА – в 1,77 рази, підвищення індексу ІТ – в 1,1 рази та індексу ІТ/ЗПА – в 2,1 рази).

Негативні зміни, що мали місце в тканинах пародонту тварин при моделюванні негативних факторів виробництва (2-а група), також ефективно попереджались після введення щурам 3-ї групи ЛПК (зменшувались активність еластази – в 1,35 рази, КФ – в 1,36 рази, вміст МДА – в 1,37, атрофія альвеолярного відростку – в 1,13 рази та збільшувались активність каталази – в 1,17 рази, індекс АПІ – в 1,65 рази).

В кістковій тканині щелеп щурів моделювання негативних факторів шинного виробництва призводила до зниження в порівнянні з інтактною групою активності ЛФ (в 1,53 рази) та підвищення активності КФ (в 2,16 рази), ЗПА (в 1,54 рази) та еластази (в 2,27 рази). ЛПК призводив до суттєвого покращення цих показників, але вони тільки наближались до показників інтактної групи. При цьому в кістковій тканині щурів збільшилась активність ЛФ (в 1,3 рази) та зменшились активність КФ (в 1,29 рази), ЗПА (в 1,3 рази) та активність еластази (в 1,44 рази), що свідчить про ефективне гальмування запалення та деструкції кісткової тканини.

В процесі проведення лікувально-профілактичних заходів (2 рази на рік) у робочих шинного виробництва основної групи карієспрофілактичний ефект, розрахований за приростом карієсу за 2 роки спостережень, склав 29,7%.

В основній групі після проведення лікувально-профілактичних заходів на фоні базової терапії поширеність запалення тканин пародонту (РМА, %) зменшилася на 38% і залишалась на цьому рівні через 6 місяців та через 1 рік, але був нижчий на 32% від вихідних значень. Пародонтопротекторний ефект за індексом Рампа при цьому склав 32%. Показник індексу кровоточивості в групі порівняння після курсу базової терапії зменшився на 11,8%, а в подальшому збільшувався і через 1 рік був у 1,6 рази більше ніж у вихідному стані. В

основній групі після комплексної терапії цей показник зменшився в порівнянні з вихідними значеннями на 34,3% і залишався на цьому рівні протягом 1 року.

Стан гігієни порожнини рота пацієнтів також свідчить про виражений профілактичний ефект розробленого комплексу. В основній групі пацієнтів після проведеного курсу лікування індекс Silness-Loe зменшився в 2 рази, а індекс Stallard в 1,4 рази. Перед другим курсом терапії ці показники дещо збільшилися. Але за 1 рік спостережень профілактичний ефект склав 37,3% та 43,9% відповідно. У групі порівняння після базової терапії індекси Silness-Loe та Stallard зменшилися в 1,5 рази, однак через 1 рік вони достовірно не відрізнялися від вихідного стану.

Проведення санації ротової порожнини робочих в групі порівняння сприяло через 3 місяці зниженню в ротовій рідині активності еластази (характеризує ступінь запальних процесів, підвищених в порівнянні з нормою) на 25%, яка через 6 і 12 місяців достовірно не відрізнялася від вихідного рівня. При цьому в основній групі після додаткового проведення лікувально-профілактичних заходів активність еластази в ротовій рідині зменшилася більш значно – на 83% і продовжувала зменшуватися протягом 1 року, наближаючись до нормального рівня ( $0,38 \pm 0,06$  мк-кат/л, норма – 0,30 мк-кат/л). Активність КФ в ротовій рідині в групі порівняння протягом 1 року спостережень практично не змінювалася. В той же час призначення комплексу лікувально-профілактичних заходів робочим основної групи надало в порожнині рота виражений і стійкий мембранотропний ефект, в результаті чого активність КФ зменшилася через 3 місяці практично в 2 рази і залишалася на цьому рівні протягом 1 року.

Результати дослідження показників антиоксидантної активності і перекисного окислення ліпідів в ротовій рідині робочих шинного виробництва свідчать про зниження рівня антиоксидантного захисту (зниження активності каталази в порівнянні з нормою в 3 рази). Регулярне проведення профілактичних заходів підтримувало активність каталази в ротовій рідині пацієнтів основної групи на високому рівні. Так, через 3 місяці цей показник в 2 рази перевищував вихідні значення, а через 12 місяців – більш ніж в 2,5 рази, достовірно перевищуючи і відповідні значення в групі порівняння. Крім того у робітників відзначався в ротовій рідині високий вміст МДА, що перевищував в 2,4 рази нормальні значення. Призначення профілактичних заходів в основній групі робочих шинного заводу сприяло стабільному і пролонгованому зниженню в ротовій рідині рівня МДА (більш ніж в 2 рази через 1 рік). Індекс АПІ в ротовій рідині (характеризує співвідношення процесів АОС-ПОЛ) у вихідному стані був менше за норму в 4,4 рази, але в основній групі робітників, що отримували ЛПК, через 1 рік він перевищував вихідне значення в 5,5 рази, що свідчить про виражену антиоксидантну дію запропонованого комплексу.

Підвищення в порівнянні з нормою в декілька разів в ротовій рідині робітників активності уреаз, ступеню дисбіозу (в 6 та в 14,25 рази відповідно) та зниження активності лізоциму (в 2,3 рази) свідчить про високе мікробне обсіменіння ротової порожнини. Проведення лікувально-профілактичних

заходів в основній групі практично призвело до нормалізації вказаних показників, що свідчить про антибактеріальну ефективність запропонованого ЛПК. В групі порівняння достовірних змін за 1 рік не спостерігалось.

У сироватці крові робочих шинного виробництва мали місце підвищені значення ЗПА (в 4 рази, що свідчило про наявність запальних реакцій в організмі), зниження в 1,5 рази рівня ІТ (зниження ефективності систем неспецифічної резистентності), показника ІТ/ЗПА – в 3 рази (зміна в системі протеази-інгібітори). Проведення профілактичних заходів сприяло зниженню сироваткової ЗПА в основній групі робочих через 1 рік – на 47,5%, що відповідало нормальному рівню, збільшенню ІТ на 50% та ІТ/ЗПА – у 2,8 рази. У групі порівняння за 1 рік спостережень ці показники достовірно не змінилися.

В основній групі робітників, які отримували розроблений ЛПК, активність каталази в сироватці крові через 3 місяці збільшилася в порівнянні з вихідним рівнем практично в 2 рази, а через 1 рік – в 2,3 рази, індекс АПІ при цьому збільшився в 5,6 рази, а вміст в крові МДА зменшився в 2,24 рази, що свідчить про суттєве покращення антиоксидантного захисту в організмі. У групі порівняння ці показники за 1 рік спостереження достовірно не змінилися.

Крім того, у робітників в сироватці крові мали місце підвищення в порівнянні з нормою «печінкових» маркерів – активності ЛФ, АСТ та АЛТ (в 1,8 рази, в 3,2 рази та в 2,4 рази відповідно). В основній групі робітників, які отримували ЛПК, активність ЛФ, АЛТ та АСТ через 1 рік зменшилися в 1,5 рази, в 2,9 рази та в 2,2 рази відповідно, наближаючись до норми, що свідчить про гепатопротекторну дію ЛПК. В групі порівняння дані показники достовірно не змінювались.

Дослідження, проведені у вихідному стані, показали, що у більшості робітників, пов'язаних з шинним виробництвом, під дією регламентованого жувального навантаження спостерігалось зменшення в яснах кровотоку, тобто спостерігалось спазмування капілярів (замість розширення), і, як наслідок, зменшення колірних координат ясен x, y, z, що свідчить про порушення функціонального стану мікрокапілярного русла.

Усереднені по групі колірні координати ясен у робочих шинного виробництва до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів через 6 місяців в основній групі пацієнтів реакція мікрокапілярів на ЖН змінилася: значно зменшилося спазмування капілярів і спостерігалось певне збільшення кровотоку в них, що представляє собою нормальну фізіологічну реакцію на ЖН, яка залишалася на цьому рівні і через 1 рік.

Крім того, у робочих спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Ш-П в короткохвильовій (460 нм) та довгохвильовій (660 нм) області видимого спектрального діапазону довжин хвиль, що свідчило про низьку ефективність функціонування захисної бар'єрної системи ясен «гіалуронова кислота – гіалуронідаза» і наявності в яснах резервного полісахариду глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах

пародонту. Під дією лікувально-профілактичних заходів у робочих шинного виробництва профарбовування ясен розчином Ш-П достовірно зменшилося як в області хвиль 460 нм, що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника, так і в області 660 нм, що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. Стан бар'єрного захисту ясен у робочих основної групи залишався на досягнутому рівні і через 1 рік. При цьому в групі порівняння нормалізація функціонального стану мікрокапілярного русла ясен і їх бар'єрного захисту протягом 1 року достовірно не спостерігалися.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної задачі стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування стоматологічних захворювань у робітників шинного виробництва за рахунок розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включає детоксикаційні, адаптогенні, антиоксиданти, імуномодельючі та регулюючі мікробіоценоз препарати.

1. Отримані результати свідчать, що негативні фактори шинного виробництва призводять у робочих до високої поширеності та інтенсивності карієсу зубів (100 %), захворювань пародонту (100 %), зниженого рівня гігієни в порожнині рота (поганий – 3,7%, незадовільний – 58,6%, задовільний – 37,7%), наявності мутацій і гетерозигот в генах детоксикації (71% – гетерозиготи, 29% – повні мутації) прозапальних і антизапальних генах (66,7% – гетерозиготи, 33,3% – мутації), що регулюють мінеральний обмін і кістковий метаболізм в організмі (у 57% випадків спостерігалися порушення у генах COL1A1 і VDR).

2. У робочих спостерігалися істотні порушення в архітектоніці кісткової тканини (зниження у порівнянні з середньостатистичною нормою індекса BUA у 2 рази), що обумовлювало зниження на 34% в порівнянні з нормою інтегрального індексу якості кістки.

3. Проведене експериментальне дослідження показало, що моделювання шкідливих факторів шинного виробництва призводить до метаболічних змін в організмі щурів в цілому, в тканинах ясен та альвеолярній кістці. Встановлена в порівнянні з інтактною групою тварин інтенсифікація ПОЛ, системного запалення та зниження неспецифічної резистентності організму, порушення функціональних показників печінки. У яснах зареєстрована інтенсифікація ПОЛ (в 1,54 рази) і запалення (майже в 2 рази) на фоні зниження антиоксидантного захисту (індекс АПІ – в 2,3 рази), а в кістковій тканині щелеп – порушення метаболізму (зростання активності КФ – в 1,68 рази, еластази – в 1,86 рази та ЗПА – в 1,54 рази на тлі зниження активності ЛФ – в 1,58 рази), яке викликає посилену резорбцію альвеолярного відростка нижньої щелепи експериментальних тварин.



4. Профілактичне застосування у шурів лікувально-профілактичного комплексу на фоні моделювання шкідливих факторів виробництва в значній мірі попереджало зазначені вище порушення, сприяло нормалізації функціональних показників печінки шурів (АЛТ зменшувалося в 1,59 разів), біохімічних показників в яснах, що характеризують рівень запалення і стан антиоксидантно-прооксидантної системи (активність еластази зменшувалась в 1,35 рази, вміст МДА в – 1,35 рази, активність каталази збільшувалася в 1,18 рази, а індекс АПІ – в 1,65 рази) , а також ефективно гальмувало деструктивні процеси в кістковій тканині щелеп експериментальних тварин.

5. Отримані клінічні результати свідчать про те, що застосування 2 рази на рік розробленого для робітників шинного виробництва ЛПК, що включав препарати детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної, імуномодельної, капіляррозміцнювальної та протизапальної дії, що регулюють мікробіоценоз, посилюють ферментативну активність, ефективно нормалізують у них показники запального процесу в тканинах пародонту (індекс РМА зменшився в 1,52 рази), кровоточивості ясен (індекс зменшився в 1,3 рази) і рівень гігієни порожнини рота (індекси Silness-Loe, Stallard зменшилися в 1,65 рази).

6. Проведені біохімічні дослідження ротової рідини робочих заводу показали, що негативні фактори робочої зони шинного заводу призводять до виснаження антиоксидантного та антимікробного захисту поряд з інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів і розмноженням умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота, а також до вираженого розвитку запалення, що свідчить про погіршення фізіологічних параметрів системи неспецифічної резистентності порожнини рота. Використання запропонованого ЛПК дозволило ефективно і пролонговано усунути виявлені біохімічні порушення в порожнині рота робочих шинного виробництва (зменшилися активність КФ в 2,3 рази, вміст МДА – в 2,18 рази та збільшилися активність каталази – в 2,6 рази, індекс АПІ – в 5,5 рази).

7. Проведені дослідження показали, що умови шинного виробництва і негативні його чинники сприяють інтенсифікації запалення, ПОЛ на фоні виснаження антиоксидантної системи на рівні всього організму робітників. У сироватці крові робочих під впливом несприятливих умов праці були відзначені істотні негативні зрушення в протеазно-інгібіторній системі, а також наявність функціональних порушень печінки. Розроблений ЛПК в поєднанні з санацією ротової порожнини робочих значно нормалізував встановлені метаболічні порушення в організмі, що корелювало з нормалізацією і біохімічних показників ротової рідини (ЗПА зменшилось в 1,9 рази, вміст інгібітору трипсину збільшився в 1,5 рази, а показник ІТ/ЗПА - в 3 рази).

8. У робітників, зайнятих у виробництві шин, спостерігалися значні порушення у функціональному стані мікрокапілярного русла ясен, при яких під дією ЖН замість збільшення кровотоку в капілярах спостерігалось їх спазмування, а також знижений бар'єрний захист ясен, тобто підвищена їх проникність для барвника розчину Ш-П і, отже, мікроорганізмів. Застосування

два рази на рік розробленого ЛПК призвело до певної нормалізації функціонального стану мікрокапілярного русла ясен (колірні координати ясен XYZ після ЖН збільшилися відповідно на +1,4; +1,7; +2,3 відн. од.), а також до зниження ступеня запальних процесів в них, що корелювало і з поліпшенням їх стоматологічного статусу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати для лікувально-профілактичних заходів у робітників шинного виробництва застосування 2 рази на рік розробленого двухетапного лікувально-профілактичного комплексу, що включає препарати «Адаптофіт МАП», «Ентерофіт МАП», «Элитмультифарм», «Леквін» гель, «Ліпосан», «Квертулін» гель.

2. Рекомендувати у працівників шинного виробництва проводити на клітинах букального епітелію молекулярно-генетичну діагностику їх схильності до порушень в організмі детоксикаційного, протизапального характеру, мінерального обміну та гомеостазу кальцію. В якості маркерів оцінки детоксикаційних можливостей організму робітників рекомендувати проводити оцінку генів NAT2 і CYP1A1.

3. Для оцінки стану кісткового метаболізму рекомендувати проводити у робітників шинного виробництва денситометричну оцінку архітектоніки кісткових тканин та показника їх якості.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Михальченко С. В. Экспериментальное обоснование профилактики и лечения заболеваний тканей пародонта у рабочих шинного производства / С. В. Михальченко, О. А. Макаренко, С. А. Шнайдер // Вісник стоматології. – 2018. – № 2. – С. 8-13. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Михальченко С. В. Биохимические исследования ротовой жидкости рабочих шинного производства в процессе лечебно-профилактических мероприятий / С. В. Михальченко, О. В. Деньга, О. А. Макаренко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2018. – № 2. – С. 103-109. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, зборі матеріалу для біохімічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Михальченко С. В. Влияние лечебно-профилактических мероприятий на биохимические показатели сыворотки крови работников шинного производства / С. В. Михальченко, О. В. Деньга, О. А. Макаренко // Вісник морської медицини. – 2018. – № 2 (79). – С. 32-36. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Михальченко С. В. Биофизические показатели состояния функциональных реакций в полости рта у рабочих шинного производства / С. В. Михальченко, Э. М. Деньга // Scientific Pages. – 2018. – № 11. – С. 7-11. *Участь здобувача полягає у проведенні досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Михальченко С. В. Клиническая оценка стоматологического статуса рабочих шинного производства в процессе проведения лечебно-профилактических мероприятий / С. В. Михальченко, О. В. Деньга, С. А. Шнайдер // East European Science Journal. – 2018. – № 5. – С. 35-39. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Михальченко С. В. Оценка стоматологического статуса, костного метаболизма и генетических маркеров у рабочих шинного производства / С. В. Михальченко, О. В. Деньга // Інновації в стоматології. – 2018. – № 1. – С. 51-55. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних та клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

7. Михальченко С. В. Экспериментальная оценка эффективности лечебно-профилактического комплекса для рабочих резинотехнической промышленности / С. В. Михальченко // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання : міжнародна наук.-практ. конф., м. Дніпро, 13-14 квітня 2018 р.: тези допов. – Дніпро, 2018. – С. 89-93.

8. Михальченко С. В. Влияние моделирования неблагоприятных факторов шинного производства и лечебно-профилактического комплекса на маркеры воспаления и антиоксидантной защиты в десне крыс / С. В. Михальченко // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ столітті : міжнародна наук.-практ. конф., м. Одеса, 20-21 квітня 2018 р.: тези допов. – Одеса, 2018. – С. 79-82.

9. Михальченко С. В. Метаболические нарушения в костной ткани крыс при моделировании негативных факторов шинного производства / С. В. Михальченко // Медична наука та практика на сучасному історичному етапі : міжнародна наук.-практ. конф., м. Київ, 4-5 травня 2018 р.: тези допов. – Київ, 2018. – С. 83-86.

## АНОТАЦІЯ

**Михальченко С. В. Патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування захворювань пародонту у робітників шинного виробництва. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2018.

Показано, що негативні фактори шинного виробництва призводять у робочих до високої поширеності та інтенсивності карієсу зубів (100 %),

захворювань пародонту (100 %), зниженого рівня гігієни в порожнині рота (незадовільний – 58,6%). При цьому мало місце наявність мутацій і гетерозигот в генах детоксикації (71% – гетерозиготи, 29% – повні мутації) прозапальних і антизапальних генах (66,7% – гетерозиготи, 33,3% – мутації), що регулюють мінеральний обмін і кістковий метаболізм в організмі. У робітників крім того спостерігалися порушення в архітектоніці кісткової тканини, що обумовлювало зниження на 34% в порівнянні з нормою інтегрального індексу якості кістки. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу в експерименті на щурах на фоні моделювання шкідливих факторів виробництва показало його високу ефективність. Проведення 2 рази на рік розроблених лікувально-профілактичних заходів, що включали препарати детоксикаційної, адаптогенної, антиоксидантної, імуномодельючої, капілярозміцнюючої та протизапальної дії, що регулюють мікробіоценоз, дозволило суттєво покращити у робітників стоматологічний статус, біохімічні показники ротової рідини та крові, функціональні реакції мікрокапілярного русла ясен та їх бар'єрний захист.

**Ключові слова:** шинне виробництво, стоматологічний статус, ротова рідина, кров, гени, профілактика.

## АННОТАЦІЯ

**Михальченко С.В. Патогенетическое обоснование профилактики и лечения заболеваний пародонта у работников шинного производства.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2018.

Показано, что негативные факторы шинного производства приводят у рабочих к высокой распространенности и интенсивности кариеса зубов (100%), заболеваниям тканей пародонта (100%), пониженному уровню гигиены в полости рта (плохой – 3,7%, неудовлетворительный – 58,6% удовлетворительное – 37,7%), наличию мутаций и гетерозигот в генах детоксикации (71% – гетерозиготы, 29% – полные мутации) провоспалительных и противовоспалительных генах (66,7% – гетерозиготы, 33,3% – мутации), регулирующих минеральный обмен и костный метаболізм в организме (в 57% случаев наблюдались нарушения в генах COL1A1 и VDR). Кроме того, у рабочих наблюдались существенные нарушения в архитектонике костной ткани (снижение по сравнению со среднестатистической нормой индекса BUA в 2 раза), что обуславливало снижение на 34% по сравнению с нормой интегрального индекса качества кости.

Экспериментальное исследование показало, что моделирование вредных факторов шинного производства приводит к метаболическим изменениям в

организме крыс в целом, в тканях десны и альвеолярной кости. Установлена по сравнению с интактной группой животных интенсификация ПОЛ, системного воспаления и снижения неспецифической резистентности организма, нарушение функциональных показателей печени. В деснах зарегистрирована интенсификация ПОЛ (в 1,54 раза) и воспаление (почти в 2 раза) на фоне снижения антиоксидантной защиты (индекс АПИ – в 2,3 раза), а в ткани челюстей – нарушение метаболизма (рост активности КФ – в 1,68 раза, эластазы – в 1,86 раза и ОПА – в 1,54 раза на фоне снижения активности ЛФ – в 1,58 раза), которое вызывает усиленную резорбцию альвеолярного отростка нижней челюсти экспериментальных животных. Профилактическое применение лечебно-профилактического комплекса на фоне моделирования вредных факторов производства в значительной степени предупредило указанные выше нарушения, способствовало нормализации функциональных показателей печени крыс биохимических показателей в деснах, а также эффективно тормозило деструктивные процессы в костной ткани челюстей.

Применение 2 раза в год разработанного для рабочих шинного производства ЛПК, включавшего препараты детоксикационного, адаптогенного, антиоксидантного, иммуномодулирующего, капилляроукрепляющего и противовоспалительного действия, регулирующих микробиоценоз, которые усиливают ферментативную активность, эффективно нормализуют в них показатели воспалительного процесса в тканях пародонта, уровень гигиены полости рта, позволило пролонгировано устранить выявленные биохимические нарушения в полости рта рабочих. Кроме того лечебно-профилактический комплекс нормализовал существенные нарушения в рабочих в протеазно-ингибиторной системе, наличие функциональных нарушений печени, метаболические нарушения в организме, что коррелировало с нормализацией и биохимических показателей ротовой жидкости (ОПА уменьшилось в 1,9 раза, содержание ингибитора трипсина увеличилось в 1,5 раза, а показатель ИТ/ОПА – в 3 раза). При этом проведение лечебно-профилактических мероприятий в рабочих привело к определенной нормализации нарушенного функционального состояния микрокапиллярного русла десен, а также к снижению степени воспалительных процессов в них, что коррелировало и с улучшением их стоматологического статуса.

**Ключевые слова:** шинное производство, стоматологический статус, ротовая жидкость, кровь, гены, профилактика.

## SUMMARY

**Mikhalchenko S.V. Pathogenetic substantiation of prophylaxis and treatment of periodontal diseases in tire workers.** – As a manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.01.22 – Stomatology. – State

Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2018.

It was shown that negative factors of tire production leads to high prevalence and intensity of teeth caries lesion(100%), periodontal tissue diseases (100%), reduced level of hygiene in the oral cavity (unsatisfactory - 58.6%). The presence of mutations and heterozygotes in the genes of detoxification (71% - heterozygotes, 29% - complete mutations) of proinflammatory and anti-inflammatory genes (66,7% - heterozygotes, 33,3% - mutations), regulating mineral metabolism and bone metabolism took place in the body. In addition, there were violations in the bone tissue architectonics of workers, which caused a decrease of 34% compared with the norm of the integral index of bone quality. The application of the developed therapeutic and prophylactic complex in the experiment on rats against the background of modeling of harmful factors of production showed its high efficiency. Conducting 2 times a year developed treatment and prophylactic measures that included detoxification, adaptogenic, antioxidant, immunomodulating, capillary and anti-inflammatory actions regulating microbiocenosis, significantly improved the dental status, biochemical parameters of oral liquid and blood, functional reactions of the microcapillary bed and clear their barrier protection.

**Key words:** tire production, stomatological status, oral liquid, blood, genes, prophylaxis.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспаратамінотрансфераза
АОС	– антиоксидантна система
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
ЗПА	– загальна протеолітична активність
ІТ	– інгібітор трипсину
КБЕ	– клітини букального епітелію
КПЕ	– карієспрофілактична ефективність
КФ	– кисла фосфатаза
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий деальдегід
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
СД	– ступінь дисбіозу
Ш-П індекс	– Шиллера-Писарева індекс
РМА %	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс