

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Державна установа
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

ЦУШКО ІЛОНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.31-056.257-053.2-084-092.4/9

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

14.01.22 – стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

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

Одеса – 2017

АНОТАЦІЯ

Цушко І.О. Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія». - ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2017.

У дисертації обґрунтовано комплекс заходів для профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань (ОСЗ), а саме катарального гінгівіту, пародонтиту та карієсу, у дітей віком 15-18 років на тлі надмірної маси тіла (НадМТ), який включає в себе, крім стандартних рекомендацій, призначення додатково мукозо-адгезивних гелів з пробіотиком «Симбітер» та з пребіотиком, антиоксидантом, адаптогеном «Квертулідон» в комплексі з індивідуальними програмами від педіатра для корекції маси тіла, фізичної активності, харчування та метаболізму організму дитини.

Дослідження проведено згідно з біотичними вимогами (протокол № від 2017 року комісії з біоетики ОНМедУ), збереженням конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнта. Досліджувалися діти з ОСЗ на тлі НадМТ, зумовленої надмірним надходженням енергетичних ресурсів.

Для виконання завдань проспективного когортного дослідження робота складалася з чотирьох етапів: **1-й** етап – одномоментне скринінгове дослідження стоматологічного статусу та фізичного розвитку дітей під час профілактичних медичних оглядів школярів старших класів, деяких шкіл та училищ м. Одеси методом випадкової вибірки разом з педіатром 120 дітей віком від 15 до 18 років. На **2-ому** етапі було сформовано основну когортну групу за критеріями «включення/виключення» «дітей з ОСЗ на тлі НадМТ», в яку ввійшли 48 дітей віком від 15 до 18 років, групу порівняння із 20 дітей того ж віку зосновними стоматологічними захворюваннями, але на тлі

гармонічного фізичного розвитку та групу контролю (20 дітей, які були стоматологічно та соматично здорові). На цьому етапі поглиблено вивчалися біохімічні та біофізичні параметри, як в нестимульованій ротовій рідині, так і в сировотці крові. На **3-му** етапі було розроблено експериментальну модель поєднаної патології НадМТ та захворювань тканин пародонту, карієсу на 32 білих щурах лінії Вістар, з метою визначення ефективності лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) основних стоматологічних захворювань у дітей з НадМТ. На **4-му** етапі дослідження було сформовано дві групи із когортної групи 2-го етапу (основна група – 25 дітей та група порівняння - 23 дитини) для завершення клінічного дослідження, а саме застосування лікарських засобів мукозо-адгезивних гелей з пробіотиком («Симбітер») і з пребіотиком, антиоксидантом, адаптогеном («Квертулідон»), ті ж самі, що і в експерименті. Зазначені препарати призначалися спільно з педіатром, який займався корекцією жирового обміну та фізичними навантаженнями у цих дітей, а саме усі пацієнти отримували рекомендації з організації раціонального режиму дня відповідно до віку дитини, регулярних дозованих фізичних навантажень та дієти з додатковим призначенням природного високоактивного біофлавоноїду «Він-віта», що разом і сформували ЛПК. Критерії «включення/виключення» для 2-го і, відповідно, для 4-го етапу: *Включення:* діти віком 15-18 років, надмірна маса тіла, ознаки основних стоматологічних захворювань (гінгівіт, пародонтит, карієс). *Виключення:* відмова прийняти участь у дослідженні, наявність гострої інфекції, гострої патології та декомпенсація тяжкої будь-якої соматичної супутньої патології, які могли вплинути на результати дослідження, ендокринологічне ожиріння, метаболічний синдром.

Клінічне обстеження передбачало поглиблене вивчення стоматологічного статусу, а саме глибину присінка; стану зубних рядів; власне ротову порожнину, стану твердих тканин зубів і структуру їх ураження, стану тканин пародонта, рівень гігієни порожнини рота та комплексну оцінку зарядового стану клітин букального епітелію (КБЕ) разом

із спектроколориметричною оцінкою ступеня запалення та бар'єрною проникністю слизових оболонок ясен для розчину Шиллера-Писарева (Ш-П) біофізичним методом. Крім того, у ротовій рідині обстежуваних дітей оцінювали швидкість саливації, маркери запалення (активність еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА)), стан мікробіоценозу (активність уреаз, ступінь дисбіозу (СД) біохімічним аналізом), а також стан неспецифічного захисту порожнини рота (активність каталази та лізоциму, обчислювали антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ)). У сироватці крові вивчали стан ліпідного (тригліцериди (ТГ), загальній холестерин) та вуглеводного (глікований гемоглобін (Hb_{A1c}) обмінів. Задля вивчення поліморфізму генів *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT* у дітей з основними стоматологічними захворюваннями аналізували ДНК геному, виділеного із букального зіскрібка. Результати аналізу дозволяли встановити гомо/гетерозиготний генотип з нормальним/мутантним алелем.

Також, були проведені антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла та обчислювався індекс маси тіла (ІМТ)), імпедансометрія. Одномоментно педіатр проводив огляд з клінічною оцінкою соматичного здоров'я та оцінкою фізичного здоров'я.

За даними антропометричного обстеження 120 дітей (49 хлопчиків та 71 дівчинка) виявлено, що 57 дітей (47,50%) мають НадМТ, 59 дітей (49,17%) – це діти з гармонічним фізичним розвитком (ГарФР) та у 4 дітей (3,33%) діагностована понижена маса тіла. Соматично-здорових було 104 дитини (86,66%). У 16-ти дітей були виявлені різні захворювання.

Отримані нами результати при оцінці гігієни порожнини рота за допомогою індексів показали, що її клінічний стан у дітей з НадМТ в 2-а рази гірший, ніж у дітей з ГарФР. Легкий ступінь гінгівіту зустрічався в два рази рідше у дітей з НадМТ, на відміну від важкого ступеню, який був діагностований в два рази частіше, ніж у дітей з ГарФР. При цьому у дітей з НадМТ показник ISL був у 4-ри рази більший порівняно з дітьми з ГарФР ($p < 0,05$), відповідно у 3-и рази вищим він був при середній ступені тяжкості

($p < 0,001$), а при тяжкому гінгівіті - у 3,2 рази перевищував відповідний показник у здорових дітей. Ці дані вказують на те, що наявність НадМТ у дітей сприяє більш вираженому розвитку запального процесу у тканинах пародонту, що проявляється більш важкими ступенями тяжкості гінгівіту.

Інтенсивність карієсу зубів за індексом КПУз в групі порівняння склала 3,80, що на 1,5 нижче, ніж в основній групі (5,30 - 5,32). За індексом КПУз відмінності склали в (1,62 - 1,81)% та (39,5 - 44)% відповідно. Індекс Рампа (РМА%) в середньому по групі дітей з НадМТ склав 9,77% на відміну від дітей з ГарФР, у яких індекс РМА% по групі склав 6,20%, що відрізняється в 1,57 раз. Індекс Мюллемана у дітей основної групи був на 40% вище, ніж в групі порівняння. Індекс Шиллера-Писарева (Ш-П) в групі дітей з НадМТ склав 1,33 - 1,34, що на 11% перевищує аналогічні показники в групі порівняння. Показники індексів зубного каменю, Sinless-Loe і Stallard у дітей з ГарФР і дітей з НадМТ відрізнялися незначно.

У дітей з ОСЗ діагностується достовірно зниження швидкості слиновиділення, але показник зменшується більшою мірою, якщо захворювання протікає на тлі НадМТ ($p < 0,05$), підвищення рівню МДА в ротовій рідині (1,49 разів) особливо при поєднанні з НадМТ (в 2,37 рази) в порівнянні зі значеннями у групі здорових дітей ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). Активність еластази в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі ГарФР підвищена в 1,84 рази, але наявність НадМТ у цих дітей призводить до її збільшення у 2,94 рази в порівнянні з показниками групи контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно).

Таким чином, у дітей при ОСЗ достовірно знижено слиновиділення і збільшені маркери запалення в порожнині рота, а в поєднанні з НадМТ ці показники більш змінені, що дозволяє зробити висновок про вплив НадМТ на запальні процеси ротової порожнини дітей в сторону посилення. У ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі НадМТ активність каталази знижена ще більше - на 44,9% в порівнянні з цим показником в групі контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). У дітей з ОСЗ АПІ знижений на 52,2%, а при наявності

поєднаної патології - на 76,9% в порівнянні з цим показником в групі контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно), активність уреазі підвищена в 2,7 рази, активність лізоциму знижена на 48,7%, СД збільшений у 5,1 разів; а у дітей з поєднаною патологією - активність уреазі підвищена в 7,1 разів, активність лізоциму знижена на 63,9%, а СД збільшений в 19,7 разів в порівнянні із значеннями групи порівняння та групи контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$; відповідно для кожного показника). Факт зрушень мікробіоти ротової порожнини у дітей з ОСЗ на тлі НадмМТ потребує призначення більш коректних диференційованих схем профілактики та терапії задля не тільки відновлення мікропейзажу ротової порожнини, а й задля зменшення запального процесу слизових тканин в ній. Така ситуація потребує більш частіших та детальних стоматологічних оглядів у дітей з НадмТ та проведення своєчасної, ефективної фармакотерапії, у цього контингенту дітей з метою профілактики розвитку ОСЗ.

У дітей основної групи з більш вираженими проявами ОСЗ визначали поєднаний поліморфізм генів *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT*. Поєднаний поліморфізм саме генів *FTO*, *PON1* та *I-1B* є важливим в моделі прогнозування підвищення відсотку жиру в організмі дитини та виникнення запального процесу слизових тканинах порожнини рота.

Метою експериментального фрагмента роботи стало дослідження впливу дисбіозу і високожирового раціону (ВЖР) на стан тканин ротової порожнини, а також протекторної ефективності нових оральних гелів, що містять про- і пребіотики, при відтворенні моделі з поєднаною патологією ОСЗ та НАдмТ за допомогою ВЖР на фоні введення антибіотика лінкоміцину. Досліди були проведені на 32 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, середня жива маса 200 г). Тривалість експерименту склала 20 днів. Достовірне збільшення приросту живої маси спостерігалось лише у щурів 3-ї групи, що одержувала ВЖР на тлі дисбіозу. У щурів 4-ої групи, що одержувала оральні аплікації антидисбіотичних препаратів, приріст живої маси знижувався майже до норми. Отже, профілактичне нанесення аплікацій

гелів з антидисбіотичними засобами («Симбітер» і «Квертулідон») гальмує розвиток дисбіозу, виявляє гіполіпідемічну дію і попереджає підвищення маси тіла в умовах аліментарного надлишку жиру та дисбіозу. Крім того, оральні аплікації гелів мають виражену протизапальну, пародонтопротекторну і карієспрофілактичну дію.

Нами разом із педіатром розроблено й обґрунтовано, а також доведено в експерименті ефективність ЛПК, який отримувала основна група дітей з ОСЗ на тлі НадМТ курсами 2 рази на рік по 2 тижні основні гелі та рекомендації педіатра постійно на протязі одного року. В процесі проведення профілактичних заходів вже через 6 місяців в основній групі приріст карієсу за індексом КПУз склав 0,19, що майже в 2 рази менше, ніж в групі порівняння. Приріст карієсу зубів у дітей в основній групі через 1 рік спостережень був в 1,5 рази менше, ніж в групі порівняння. Карієспрофілактична ефективність за 1 рік спостереження при цьому склала 32,7%. За 6 місяців спостережень індекс РМА% в основній групі дітей з ОСЗ на тлі НадМТ зменшився в 3,4 рази і залишався на цьому рівні і через 1 рік. У групі порівняння цей показник виріс за 1 рік на 37%. При цьому індекс кровоточивості у дітей основної групи через 6 місяців зменшився на 91%, а через 1 рік - на 86,1% на відміну від групи порівняння, де цей показник не змінився, незважаючи на проведення санаційних заходів. Стан гігієни порожнини рота у дітей основної групи свідчать про те, що індекси Silness-Loe і Stallard зменшилися відносно вихідного стану через 6 місяців в 1,25 рази і в 1,36 рази відповідно і залишалися на цьому рівні через 1 рік, в той час як в групі порівняння вони практично не змінилися.

Слід зазначити, що, незважаючи на санацію порожнини рота, проведення професійної гігієни та навчання дітей гігієні порожнини рота в групі порівняння було отримано незначний профілактичний ефект, але в основній групі дітей був досить високий карієс- і, особливо, пародонтопротекторний ефект.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що застосування для профілактики ОСЗ у дітей з НадМТ препаратів «Симбітер» і «Квертулідон», дозволило в основній групі отримати за 1 рік спостережень карієспрофілактичний ефект - 32,7%, а також в 3,4 рази знизити індекс кровоточивості.

Швидкість слиновиділення в основній групі, що регулярно отримувала курси квертулідона після санації ротової порожнини, підвищилася через 3 місяці на 28,9% і відповідала нормальному показнику ($p>0,05$). Дослідження, проведені через рік, встановили нормальний рівень саливації в основній групі спостережуваних дітей, що свідчить про позитивний вплив перорального і місцевого застосування квертулідона на слиновидільну функцію слинних залоз. Проведення базового лікування в групі порівняння привело до зниження активності еластази в 2,4 рази, зниження рівню МДА в ротовій рідині в 1,7 рази, зменшенню активності уреази в 3,3 рази, збільшенню активності лізоциму на 82,6%, зниженню СД в 5,91 рази, підвищенню активності каталази, збільшенню АПІ в 3,3 рази ($p>0,05$).

Таким чином, базове лікування ОСЗ у дітей на тлі НадМТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що часто призводить до рецидивів. Додаткове призначення розробленого нами ЛПК має пролонгований протизапальний, антимікробний і антиоксидантний ефект на слизові та тверді тканини порожнини рота у цих дітей.

Ключові слова: основні стоматологічні захворювання, діти, карієс, катаральний гінгівіт, пародонтит, надмірна маса тіла, профілактика, лікування.

SUMMARY

Tsushko I.A. Clinical and experimental justification of prevention of basic dental diseases in children with overweight. - Qualifying scientific work on the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.01.22 "Dentistry". - SI "Institute of Dental and Maxillofacial Surgery , National Academy of Medical Sciences of Ukraine ", Odessa, 2017.

In the dissertation the complex of measures for the prevention of major dental diseases (MDD), such as catarrhal gingivitis and carries in children aged 15-18 years against the backdrop of overweight, which includes in addition to the standard recommendations addition Mucosa-purpose adhesive gels with probiotics "Symbiter" and with prebiotics, antioxidant, adaptogen "Kvertulidon" in conjunction with individual programs from pediatric to correct body weight, physical activity, nutrition and metabolism of the child is justified.

The study was conducted in accordance with the requirements of bioethic (protocol № 2017 of the ONMedU Commission on Bioethics), preservation of confidentiality of personal information about the patient. Studied children with MDD on the overweight background, conditioned by excessive intake of energy resources.

For tasks prospective cohort study work consisted of four stages: Stage **1** - one-stage screening dental status and physical development of children during the in-depth preventive medical examinations of high school students, some schools and colleges of Odessa. Selective method with a pediatrician was used at 120 children aged 15 to 18 years. In the **2nd** stage was formed a cohort group on basic criteria "on/off" "children with the MDD in the overweight background, which included 48 children aged 15 to 18 years. At the **3rd** stage of the experimental model comorbidity overweight and periodontal tissue diseases were developed, in order to determine the effectiveness of health-care complex (HCC) common dental diseases in children with overweight. For this model was formed combined pathology and studied 32 white rats Wistar. On **4th** stage of research two groups was formed (study group - 25 children and the comparison group - 23 children) from the main cohort group of 2nd stage to complete the clinical trial, such as the use of drugs Mucosa-adhesive gels of probiotics ("Symbiter") and prebiotics,

antioxidants, adaptogens ("Kvertulidon"), the same as in the experiment. These drugs are intended, together with the pediatrician, who was involved in the correction of lipid metabolism and physical activity in these children, namely, all patients received advice on rational organization of the day for toddlers, regular physical activity and metered diet with additional purpose of highly natural bioflavonoid "Vin-vita". Criteria "on/off" for the 2nd and according to the 4th stage: Inclusion of children aged 15-18 years overweight, symptoms of common dental diseases (gingivitis, periodontitis, tooth decay). Exception: refusal to participate in the study, acute infection presence, acute decompensation of severe disease and any somatic comorbidity that might affect the results of a cancer study.

Clinical examination provided for in-depth study of dental status, namely depth vestibule; state dentition; own mouth, the state of hard tissue of teeth and the structure of their destruction, periodontal status, level of oral hygiene and comprehensive assessment of the state of charge cells buccal epithelium with spectrophotometric assess the degree of inflammation and gingival barrier permeability for Schiller-Pisarev (Sch-P) solution biophysical methods. In addition, changes biochemical parameters evaluated oral fluid during use of the claimed assets. In oral fluid surveyed children estimated rate of salivation, markers of inflammation (active elastase content of malondialdehyde (MDA)), the state of microbiota (urease activity, stage of dysbiosis (SD) biochemical analysis), and the state of nonspecific protection of the oral cavity (activity of catalase and lysozyme, calculated antioxidant-prooxidant index (API)). Serum studied the state of lipid (triglycerides (TG), total cholesterol) and carbohydrate (glycated hemoglobin (HbA1c) exchanges. In order to assess the level of adaptation and functional reactions in the mouth as a result of treatment some biophysical parameters mucosa of children were studied. To study the polymorphism of genes *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT* in children with MDD analyzed DNA genome allocation of buccal scraping. The analysis allowed to establish of homo/heterozygous genotype with normal/mutant alleles.

There were conducted anthropometric measurements (height, weight, body mass index), impedancemetry. Simultaneously pediatrician conducted review of the clinical assessment of physical health assessment and physical health.

According anthropometric survey of 120 children (49 boys and 71 girls) found that 57 children (47.50)% have overweight, 59 children (49.17%) - children with harmonious physical development (HPD) and 4 children (3.33%) diagnosed reduced weight. Somatic-healthy after examining pediatrician were 104 children (86.66%). In 16 children various diseases were found. Most children (62.5%) of somatic disorders also have overweight.

Our results in the evaluation of oral hygiene using indices showed that the clinical status of children with overweight 2 times worse than children with MDD. Mild gingivitis met twice less than in children with overweight, unlike severe, who was diagnosed two times more likely than children with HCK. Thus the children overweight ISL rate was 4 times higher compared with children with HCK ($p < 0,05$), respectively 3 times higher when it was moderate ($p < 0,001$), but with severe gingivitis – 3-2 times higher than the corresponding figure in normal children. These data indicate that the presence overweight in children contributes to a marked development of inflammation in periodontal tissues, which manifests more severe degrees of severity of gingivitis. The intensity of dental caries index KPUz in the comparison group was 3.80, which is 1.5 lower than in the intervention group (5.30 - 5.32). According to the index KPUt differences were 1.62 - 1.81 (39.5% - 44% respectively). Index Parma (PMA%) on average in the group of children with overweight was 9.77% as opposed to children with MDD in which PMA index% for the group was 6.2%, which is different in 1.57 times. Myulleman's index at children in the main group was on 40% higher than in the comparison group. Schiller-Pisarev's index in the group of children with overweight was 1.33 - 1.34, which is 11% higher than in the comparison group. Performance indices tartar, Sinless-Loe and Stallard in children and children with MDD and overweight differ slightly.

Children with MDD diagnosed significant decrease salivation rate, but the rate decreases to a greater extent if the disease runs in the background overweight ($p < 0,05$), increasing the level of HCK in oral fluid (1.49 times), especially when combined with overweight (2.37 - fold) compared with values in a group of healthy children ($p < 0,05$; $p < 0,001$, respectively). Elastase activity in the oral fluid of children with MDD on the HCK background increased to 1.84 times, but overweight presence in these children leads to its increase of 2.94 times compared with the control group ($p < 0,05$; $p < 0,001$, in accordance).

Thus, in children with MDD significantly reduced salivation and increased markers of inflammation in the mouth, and in conjunction with these figures overweight a change that suggests the impact on overweight inflammation of the oral cavity of children towards strengthening. In oral fluid at children with MDD on the overweight background catalase activity decreased even more - by 44.9% compared with the rate in the control group ($p < 0,05$; $p < 0,001$, respectively). Children with NEO API decreased by 52.2%, and the presence of comorbidity - by 76.9% compared with the rate in the control group ($p < 0,05$; $p < 0,001$, respectively), urease activity - increased in 2.7 times the activity of lysozyme decreased by 48.7%, increased diabetes

In children, the main group of the stronger of NEO gene polymorphism studied FTO, PON1, I-1B, LCT. Combined polymorphism genes FTO, PON1 and I1-In are important in forecasting models increase in the percentage of body fat child and occurrence of inflammation of the mucous tissues of the mouth.

The goal of the experimental piece of work was to investigate the influence of dysbiosis and high fat diet (HFD) the state of oral tissues and protector efficacy of new oral gels containing pro- and prebiotics, when playing model with a combination of pathology and MDD overweight using HFD against the background of treatment of antibiotic lincomycin. Experiments were performed on 32 white rats Wistar (male, 5 months, the average live weight of 200 g). The duration of the experiment was 20 days. a significant increase in live weight gain was observed only in rats of 3rd group received HFD against the background of

dysbiosis. In rats of 4th group anti-dysbiotic drugs oral application was received, increase in body weight was reduced almost to normal. Thus, the application of preventive applications of anti-dysbiotic gels means ("Symbiter" and "Kvertulidon") inhibits the development of dysbiosis, shows hypolipidemic effect and prevents weight gain in terms of nutritional excess fat and dysbiosis. In addition, oral gels applications have pronounced anti-inflammatory, and parodont carries prevention action.

We have developed with the pediatrician and proved and proved experimentally the effectiveness of health-care complex, which received a major group of children with MDD and overweight background courses 2 times a year for 2 weeks basic gel and recommendations pediatrician regularly within one year. During preventive measures after 6 months in the study group gains KPUz caries index was 0.19, which is almost 2 times less than in the comparison group. The growth of dental caries in children in the study group after 1 year of observation was 1.5 times less than in the comparison group. Carries prevention efficiency by 1 year of observation was thus 32.7%. For the 6 months observation index PMA% in the study group for children with MDD on overweight background decreased 3.4 times and remained at this level and after 1 year. In the comparison group, it increased by 1 year by 37%. This index bleeding in children of the main group after 6 months decreased by 91%, and 1 year - by 86.1% in contrast to the comparison group, where the rate has not changed, despite of sanitation measures. State of oral health in children of the main group indicate that the index Silness-Loe and Stallard decreased relative to the original state within 6 months of 1.25 times and 1.36 times, respectively, and remained at that level after 1 year at a time as a comparison group, they have not changed.

It should be noted that despite the rehabilitation of the oral cavity, the professional care and education of children oral hygiene in the comparison group received little preventive effect, but the main group of children was quite high carries – and, especially, parodontal effect.

Thus, the results indicate that the use of MDD for prevention in children overweight drugs "Symbiter" and "Kvertulidon" allowed in the main group to receive a 1 year observation carries-prevention effect - 32.7%, and 3.4 times lower index of bleeding.

The rate of salivation in the study group that received regular courses of "Kvertulidon" after refurbishment mouth, increased after 3 months and 28.9% corresponded to normal levels ($p>0.05$). Studies in a year, set salivation normal level in the main group of children observed, indicating a positive effect of oral and topical use of "Kvertulidon" on salivary function of the salivary glands. Basic treatment conducting in comparison group led to decreased activity of elastase to 2.4 times, lower MDA levels in oral fluid - 1.7 times, reduced urease activity - 3.3 times increase lysozyme activity by 82.6% reduction in diabetes 5.91 times increased activity of catalase, an increase in API 3.3 times ($P> 0.05$).

Thus, the basic treatment of children with MDD and overweight does not give sustained anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant effects, which often leads to relapse. Additional purpose we developed timber has a prolonged anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant effect on the mucous and hard tissues of the oral cavity in these children.

Key words: basic dental disease, children, caries, catarrhal gingivitis, periodontal disease, overweight, prevention, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

1. Цушко І. О. Роль мікробіоценоза полости рта у лиц молодого возраста с алиментарно-конституционним ожирением» / Романова Ю. Г., Цушко І. О. // Journal of Health Sciences (Польша). – 2014. – Vol 04, № 04. – С. 83-92.
2. Цушко И. А. Дисбиотические аспекты у лиц молодого возраста с алиментарно-конституциональным ожирением» / Ю. Г. Романова, И. О. Цушко // «Вісник стоматології». – 2014. - № 8 (89). - С. 42-43

3. Цушко І. О. Пародонтопротекторное и кариеспрофилактическое действие оральных гелей с про- и пребиотиками у крыс с экспериментальным дисбиозом, получавших высокожировую рацион / С. А. Шнайдер, И. А. Цушко, А. П. Левицкий // Інновації в стоматології. – 2015. - № 3. – С. 14-18.

4. Цушко І. О. Антидисбіотична дія оральних гелів з про- і пребіотиками на слизову порожнину рота та кишківника щурів с дисбіозом, які отримували високожировий раціон. / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко, А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2015. - № 2 (91). – С. 14-17.

5. Цушко И. А. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики основных стоматологических заболеваний у детей с избыточной массой тела / И. А. Цушко, Е. М. Деньга, С. А. Шнайдер // Modern Science. – Moderni veda (Чехия). - 2016. – № 6. - С. 166-170.

6. Цушко І. О. Поліморфізм генів FTO, PON1, I-1B, LCT у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта на тлі надмірної маси тіла / С. А. Шнайдер, В. І. Величко, І. О. Цушко // Вісник морської медицині. – 2017. - № 1.- С. 5-11.

7. 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.

8. Цушко І. О. Комплексное лечение заболевание пародонта в эксперименте / І. О. Цушко // Інновації в стоматології. Стенова доповідь. – 2015. - № 3. – С. 86.

9. Цушко І. О. Біохімічні дослідження маркерів запалення ротової рідини у підлітків з хронічним катаральним гінгівітом на фоні ожиріння / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко / Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук : матер. міжнар. наук.-практ. конф., 12-13 лютого 2016 р., Дніпропетровськ. – Дніпропетровськ, 2016. - С. 116-118.

10. Цушко І.О. Вплив «Квертулідону» та «Симбітер-гелю» на основні маркери запалення ротової рідини дітей з гінгівітом на тлі надмірної маси

тіла / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко / Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки : матер. міжнар. наук.-практ. конф., 24-25 лютого 2017 р., Львів. – Львів, 2017. - С. 59-65.

11. Цушко І.О. Профілактика основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла / Шнайдер С.А., Цушко І.О. // Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики : матер. міжнар. наук.-практ. конф., 3-4 березня 2017 р., Київ. – Київ, 2017. – С. 99-105.

12. Цушко І. О. Стоматологічне здоров'я школярів / І. О. Цушко // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : матер. міжнар. наук.-практ. конф. для студентів та молодих вчених, 27–28 квітня 2017 р., Одеса. - Одеса, 2017. – С.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури.....	28
1.1 Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у дітей, в тому числі з різною соматичною патологією та з надмірною масою тіла	28
1.2. Роль мікробіоценозу порожнини рота в розвитку основних стоматологічних захворювань та його корекція при поєднаній соматичній та стоматологічній патології.....	33
1.3. Сучасні методи профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з різною соматичною патологією та з надмірною масою тіла	38
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1.Дизайн дослідження.....	43
2.2. Матеріал дослідження.....	49
2.3. Методи дослідження.....	51
2.3.1. Методи оцінки стоматологічного статусу.....	51
2.3.2. Клініко-лабораторні методи дослідження.....	55
2.3.2.1. Біохімічні методи дослідження.....	55
2.3.2.2. Біофізичні методи дослідження.....	57
2.3.2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	60
2.3.3. Експериментальні біохімічні методи дослідження.....	61
2. 4. Лікувально-профілактичний комплекс.....	62
2.5. Статистичні методи аналізу.....	64
2.6. Забезпечення вимог біоетики.....	66
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ З ОСНОВНИМИ СТОМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА.....	67

3.1. Поширеність основних стоматологічних захворювань у дітей з різним фізичним розвитком.....	67
3.2. Стоматологічний статус дітей на тлі надмірної маси тіла.....	69
3.3. Біохімічні показники ротової рідини у дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла.....	74
3.4. Біофізичні параметри дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла.....	83
3.5. Біохімічні показники сироватки крові у дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла.....	87
3.6. Генетична характеристика дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла.....	90
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ.....	97
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА.....	112
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	129
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ,
ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ**

АОЗ	- антиоксидантний захист
АОС	- антиоксидантна система
АПІ	- антиоксидантно-прооксидантний індекс
ВЖР	- високожировий раціон
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРО	- вільнорадикальне окислення
ГарФР	- гармонічний фізичний розвиток
Hb _{A1c}	- глікований гемоглобін
ІМТ	- індекс маси тіла
КБЕ	- клітини букального епітелію
ЛПК	- лікувально-профілактичний комплекс
МДА	- малоновий діальдегід
НадМТ	- надмірна маса тіла
ОСЗ	- основні стоматологічні захворювання
ПОЛ	- перекисне окиснення ліпідів
СД	- ступінь дисбіозу
ТГ	- тригліцериди
ХКГ	- хронічний катаральний гінгівіт
Ш-П	- Шиллера-Писарева індекс
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
СРІТN	- Community Periodontal Index Treatment of Needs
Hb _{A1c}	- глікозильований гемоглобін
РМА	- папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

ВСТУП

Актуальність теми.

Вагомою проблемою охорони здоров'я населення України є розробка та впровадження методів та засобів профілактики основних стоматологічних захворювань (ОСЗ) у дітей [2, 8, 39, 42, 45, 69, 79, 86, 92]. Тому, вивчення тенденцій розвитку та особливостей перебігу карієсу, захворювання тканин пародонту та погіршення стану гігієни ротової порожнини у дітей, особливо на тлі поєднаної соматичної патології чи на тлі надмірної маси тіла (НадМТ) та ожиріння є вкрай актуальним [14, 66, 67, 80, 93].

Згідно доповіді комітету з ожиріння Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), НадМТ та ожиріння на сьогоднішній день настільки поширені, що впливають на здоров'я населення більше, ніж традиційні проблеми охорони здоров'я, зокрема, голодування та інфекційні захворювання [4, 5, 15, 35, 37, 67, 80, 106, 205]. У зв'язку з цим, ожиріння було визнано ВООЗ новою неінфекційною епідемією нашого часу [106, 118]. В Україні, а також і в Одеській області, спостерігається зростання поширеності ожиріння та НадМТ серед дитячого населення [37, 120, 141]. Практично у всьому світі кількість хворих дітей неухильно зростає і подвоюється кожні три десятиріччя [4, 5, 43].

Поширеність захворювань пародонту є надзвичайно великою, а в останні десятиліття відзначено її значне зростання в осіб молодого віку, виявлено більш агресивний перебіг захворювань пародонту на тлі соматичної патології, а також на тлі НадМТ [9, 17, 24, 34, 105, 130]. У численних роботах підкреслюється, що у 15-18-річних дітей в 10-15% випадків діагностують генералізовані форми гінгівіту і пародонтиту [75, 135, 136, 148, 150, 161].

Розвиток і перебіг захворювань пародонту та карієсу у молодому віці на тлі НадМТ має свої особливості та потребує детального вивчення. Ці коморбідні стани є факторами, які провокують хвороби тканин пародонта та твердих тканин зубів і погіршують їх перебіг. Слід зазначити, що лікування

дітей з такими коморбідними захворюваннями має певні складнощі, що пов'язано зі взаємообтяжучим патогенезом та зі значною кількістю лікарських засобів, які не завжди є достатньо ефективними та безпечними для такої категорії пацієнтів [191]. Сьогодні особлива увага приділяється стану мікробіоценозу, а точніше дисбіозу в порожнині рота, який в свою чергу може бути як наслідком різних захворювань, так і приводити до загострення та обтяження перебігу карієсу, гінгівіту, пародонтиту, стоматиту та інших стоматологічних захворювань [182, 188, 189, 190], може ускладнювати їх діагностику та лікування [78, 85, 91]. Отже, мікрофлора порожнини рота є високочутливою індикаторною системою, що реагує якісними і кількісними зрушеннями на зміни в стані різних органів і систем організму, особливо в дитячому віці та потребує подальшого вивчення [72, 92, 109].

Крім того, сьогодні запропонована схема метаболічних зрушень, в якій механізм ожиріння та НадМТ, що виникає внаслідок дисбіотичних зрушень, розглядається як результат особливого мікробного сигналу, що пригнічує пост-індукований фактор жирової тканини (fasting-induced adipose factor – FIAF) організму людини [96]. Результатом цього є збільшення синтезу та нагромадження жирової маси [208]. Експериментальні дослідження також показують, що зміни в кишечній мікрофлорі призводять до зберігання енергії і, як наслідок, – до ожиріння або НадМТ [105]. Так, стає зрозумілим вплив різних нормальних асоціацій мікроорганізмів в організмі людини, який абсолютно необхідний для підтримки гомеостазу організму [139, 140].

Тому профілактика і безпосередньо корекція мікробного складу порожнини рота, а також розробка патогенетично обґрунтованих схем профілактики ОСЗ у дітей на тлі НадМТ є актуальним завданням стоматології

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР кафедри загальної стоматології ОНМедУ: «Функціональний стан слизової оболонки порожнини рота» (ДР № 0110U006659) та НДР ДУ «ІС ЩЛХ НАМН»: «Дослідити вплив жирно кислотного складу харчових жирів та стан тканин порожнини рота, печінки та шлунково-кишкового тракту та розробити рекомендації по жировому харчуванню (шифр НАМН 096.15; № ДР 0115U000271). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вищевказаних тем.

Мета і задачі дослідження. *Метою роботи є підвищення ефективності профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу з використанням мукозальних гелів, що містять про-, пребіотики, імуностимулятори та адаптогени.*

Для досягнення зазначеної мети розв`язувалися такі *задачі*:

1. Дослідити стан твердих тканин зубів і пародонта, рівень гігієни порожнини рота у дітей з різним фізичним розвитком під час одномоментного скринінгового дослідження.

2. Вивчити деякі біохімічні показники ротової рідини та біофізичні показники тканин порожнини рота у дітей з основними стоматологічними захворюваннями та різним фізичним розвитком.

3. Дослідити поліморфізм генів FTO, PON1, I-1B, LCT та їх взаємозв'язок з відсотком жирової маси тіла та станом слизової оболонки порожнини рота у дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла.

4. В експерименті на розробленій поєднаній моделі дисбіозу й високожирового харчування оцінити ефективність мукозальних гелів з про-, пребіотиками, імуностимуляторами та адаптогенами.

5. Розробити комплекс заходів для профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла та оцінити

його лікувально-профілактичну ефективність у різні терміни спостереження.

Об'єкт дослідження – основні стоматологічні захворювання у дітей з надмірною масою тіла.

Предмет дослідження – обґрунтування та оцінка ефективності профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною.

Методи дослідження: експериментальні, клінічні, антропометричні, біохімічні, біофізичні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі проведеного одномоментного скринінгового дослідження вивчено поширення надмірної маси тіла серед дітей віком 15-18 років, що мешкають у м. Одеса.

Доповнено наукові данні про відмінності стоматологічного статусу дітей з надмірною масою тіла, які проявляються в більш важкому перебігу основних стоматологічних захворювань, посиленні запального процесу в тканинах пародонту, порушенні функціональних реакцій й стану мікроциркуляторного русла, значному дисбіотичному зсуві в порожнині рота, що потребує призначення більш коректних диференційованих профілактичних заходів.

Встановлено, що поєднаний поліморфізм генів FTO, PON1, I-1B, LCT є важливим в прогнозуванні виникнення запального процесу як в організмі в цілому, так і місцево в тканинах порожнини рота, а також розвитку метаболічних порушень в організмі дитини.

Вперше розроблено поєднану експериментальну модель дисбіозу та надмірної маси тіла, відтворення якої призводить до розвитку запалення і зниження активності антиоксидантної та антимікробної захисних систем в тканинах порожнини рота, викликає деструктивні процеси в кістковій тканині щелеп та посилення каріозного процесу у щурів.

Вперше в експерименті на розробленій поєднаній моделі дисбіозу й надмірної маси тіла доведено виражений карієспрофілактичний й пародонтопротекторний ефект при застосуванні мукозальних гелів, що містять про-, пребіотики, імуностимулятори та адаптогени, через їх

виражену антидисбіотичну, протизапальну, антиоксидантну дію.

Вперше показано, що використання розробленого комплексу заходів для профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла дозволило знизити активність запального процесу, підвищити антиоксидантний і неспецифічний антимікробний захист, нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, нормалізувати стан мікрокапілярного русла й метаболічні процеси в клітинах букального епітелію.

Практичне значення отриманих результатів. Для практичної охорони здоров'я з метою профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла запропоновано комплекс заходів, який передбачає застосування мукозальних гелів, що містять про-, пребіотики, імуно-стимулятори та адаптогени, біологічно активної добавки з біофлавоноїдами винограду, загальної дієти та комплексу фізичних навантажень.

Використання розробленого лікувально-профілактичного комплексу дітьми з карієсом і катаральним гінгівітом на тлі надмірної маси тіла дозволило отримати карієспрофілактичний ефект у 32,7 % за 1 рік спостережень, протизапальна ефективність за індексом кровоточивості склала 86,5 %.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділення стоматології дитячого віку ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Стоматологічного медичного центру ОНМедУ, міської стоматологічної поліклініки м. Одеси, Стоматологічного центру «Дантист» (м. Херсон). Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному і лікувальному процесі кафедр загальної стоматології, педіатрії, сімейної медицини та загальної практики ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою роботою автора, який сумісно з керівником опрацював ідею, визначив мету та завдання дослідження, здійснив розробку основних теоретичних і

практичних положень. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури з проблеми, обґрунтовано напрями дослідження, виконано набір та обробку фактичного матеріалу. Особисто розроблено лікувально-профілактичні схеми. Статистична обробка результатів, їх інтерпретація, узагальнення та висновки здійснені самостійно. Власноручно написані всі розділи дисертації і основна частина в опублікованих працях.

Клінічні дослідження проведені на кафедрі загальної стоматології ОНМедУ; експериментальні, біохімічні дослідження виконані на базі віварію та лабораторії біохімії ДУ «ІС ЩЛХ НАМН», молекулярно-генетичні – у сертифікованій лабораторії «Гермедтех» (м. Одеса)¹.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на V науковому симпозиумі з міжнародною участю «Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность» (Одеса, 2014); науково-практичній конференції «Клітинна терапія і тканинна біоінженерія в стоматології» (Одеса, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпропетровськ, 2016); семінарі «Нові технології в стоматології» (Одеса, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (Львів, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях України, 2 статі у наукових виданнях інших держав (в тому числі 1 огляд літератури), 4 тези доповідей у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 174 аркушах друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу

¹ Автор щиро вдячний співробітникам вищезгаданих структур за допомогу у проведенні досліджень.

матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних літературних джерел складається зі 212 видань (з них англомовних 52). Дисертація містить 34 таблиці та 27 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

(огляд літератури)

1.1. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань (гінгівіт, пародонтит, карієс) у дітей, в тому числі з різною соматичною патологією та з надмірною масою тіла

Захворювання пародонту є найбільш поширеними не тільки в Україні, а й в усьому світі [17, 24, 149]. Проведені в різних країнах епідеміологічні дослідження показують, що хворобами пародонту вражені 64-93% населення і ця кількість зростає зі збільшенням віку [34, 70, 71, 93]. Проведені раніше дослідження показали, що в Україні найбільш поширеними є хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) і генералізований пародонтит (ГП) [8, 9, 12, 31, 34, 57]. Відзначена певна варіабельність отриманих даних, багато в чому обумовлена відмінностями в методиках досліджень і рівнем соціально-гігієнічної культури населення. Поширеність захворювань пародонту надзвичайно велика як в розвинених, так і в країнах, що розвиваються. Однак в останні десятиліття відзначено значне зростання кількості цих захворювань в осіб молодого віку [18]. У численних роботах підкреслюється, що у 13-18-річних підлітків в 10-15% випадків діагностують генералізовані форми гінгівіту і пародонтиту [8, 17, 18, 45, 49, 148, 157, 161]. Розвиток і перебіг цих захворювань у молодому віці має свої особливості, які необхідно враховувати при розробці схем комплексного лікування і профілактики цієї патології. Дані епідеміологічних досліджень свідчать також про значне зростання кількості захворювань пародонту в осіб у віці від 20 до 35-ти років [51, 70, 71, 75, 76]. Оцінка ризику виникнення і подальшого розвитку захворювань пародонту у пацієнтів може і повинна істотно впливати на правильну оцінку стану тканин пародонта, діагностику захворювання, вибір майбутнього лікування, складання плану лікування, подальше ведення

хворого і моніторинг подальшого характеру перебігу захворювання. У практиці оцінка ризику дає можливість правильно ідентифікувати пацієнтів в залежності від ступеня ризику виникнення та подальшого прогресування захворювань пародонту, виділяючи пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку захворювань.

Стоматологічний статус відрізняється в різних соціальних і вікових групах населення, по областям і регіонам, а також з багатьох інших визначень [36, 45, 54, 63, 71, 75, 100, 111, 128]. Такі факти можна пояснити рядом причин. Найбільш вагомими є медична інформованість і мотивація населення, рівень соціально-освітньої культури. Стан стоматологічного статусу залежить від рівня гігієни ротової порожнини, інтенсивності каріозних уражень і його ускладнень, впливу ряду інших місцевих ортопедичних і ортодонтичних факторів, особливостей перебігу запальних і дистрофічно-запальних процесів в тканинах пародонта, а також від наявності супутніх загальносоматичних захворювань в організмі.

В останні десятиліття доведено, що захворювання пародонту тісно пов'язані з патологією внутрішніх органів [121, 132, 142, 163, 172].

Учені всього світу вважають, що ці захворювання відносяться за етіологічними і патогенетичними факторами до гетерогенних захворювань, в етіології і патогенезі яких спостерігається цілий комплекс імунологічних, біохімічних, структурних та інших патологічних змін у механізмах запальної альтерації навколо зубних тканин, а порушення обміну речовин в організмі супроводжується патохімічними, морфологічними, імунними і біологічними змінами в пародонті [13, 17, 201].

Тому для успішного лікування захворювань пародонту необхідний комплексний підхід, який поряд з місцевою терапією передбачає обов'язкове виявлення і лікування загальносоматичної патології. Наявність соматичної патології ослаблює захисні сили організму і створює умови для зниження резистентності навколорубних тканин по відношенню до пародонтопатогенної мікрофлори.

Запальні захворювання пародонту - гінгівіт і пародонтит є єдиним процесом, який розвивається поступово в початкові роки (від періоду дитинства і до 25-30 років), ще не призводить до порушення зубо-ясенного з'єднання, що розцінюється як гінгівіт різного ступеня тяжкості. З появою пародонтальної кишені стадія процесу розцінюється як пародонтит, при якому відбуваються більш глибокі (в анатомічному і функціональному плані) зміни. Гінгівіт - спочатку локалізоване, а пізніше генералізоване запалення слизової оболонки альвеолярного відростка ясен. При цьому характерні наявність м'якого (немінералізованого) зубного нальоту, харчових частинок і рідко - зубного каменю. Тяжкість процесу в яснах прямо пропорційна ступеню гігієни порожнини рота. Нерідким є поєднання гінгівіту з карієсом у стадії плями (вогнищева демінералізація емалі) в пришийковій області. Як правило, спостерігається набряклість і запальна інфільтрація ясен, іноді з ознаками проліферації в області ясенних сосочків. Типова підвищена кровоточивість і болючість при контакті з яснами. Загальний стан хворих не порушено, крім випадків загальної інтоксикації хворих. При гінгівіті будь-якої тяжкості відсутні пародонтальні кишені, рухливість зуба і ознаки резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка. У клініці частіше спостерігається хронічний катаральний гінгівіт в стадії загострення. У ряді випадків гострий катаральний гінгівіт супроводжується серозним запаленням всієї слизової оболонки порожнини рота, і тоді він розцінюється як гінгівостоматит. Гострий катаральний гінгівіт: сильний набряк ясен обумовлює блиск і натягнутість епітелію, що супроводжується хворобливістю і кровоточивістю при торканні. Гострий катаральний гінгівіт нерідко виявляється при гострій інтоксикації (солями вісмуту, ртуті, свинцю). Хронічний катаральний гінгівіт зазвичай мало турбує хворих, вони рідко звертаються до лікаря через слабку вираженість і мінливість симптомів запалення. Хронічний катаральний гінгівіт часто супроводжують такі хронічні захворювання, як цироз печінки, хронічний гломерулонефрит, тиреотоксикоз і мікседема, а також гіповітаміноз С [9, 17, 24].

Виникнення гінгівіту обумовлено як загальними так і місцевими факторами [158, 161]. Первинні зміни ясен частіше викликаються місцевими подразниками – травмою, опіками (хімічними, термічними). Вторинні зміни зумовлені загальними порушеннями в організмі. У цих випадках гінгівіт є симптомом соматичних захворювань (хвороби ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту, крові, наслідком вітамінної недостатності і т. п.) [22, 25, 28, 40, 41, 94, 142]. Ступінь інтенсивності патологічного процесу залежить як від тривалості дії факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, так і від стану реактивності тканин. Різний характер клінічного прояву запальної реакції у тканинах ясен необхідно розцінювати не як самостійні форми, а як різні фази патологічного процесу [23, 31, 97, 142].

Поширеність захворювань пародонту серед молодих осіб, які страждають ожирінням у віці 18-34 років, на 76% вище, ніж при нормальній масі тіла [43, 67].

Механізм впливу ожиріння на пародонт в даний час вивчений недостатньо, але відомо, що ожиріння надає кілька біологічних ефектів, які можуть мати відношення до патогенезу пародонтиту [66].

Несприятливий вплив ожиріння на пародонт може бути опосередкованим дією таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α), адипокіни (лептину, адипонектину, резистину і інгібіторів активатора плазміногену-1) і ряду інших біологічно активних речовин, таких як активні форми кисню, які можуть впливати на тканини пародонту безпосередньо [152].

Ожиріння збільшує сприйнятливність до інфекційних агентів шляхом модуляції імунної і запальної відповіді, приводячи до підвищеного ризику виникнення періодонтиту. Ожиріння негативно впливає на клітинно-опосередковану імунну відповідь і знижує імунні функції лімфоцитів і активність природних кілерних Т-клітин [105].

Ожиріння - це складне і багатофакторне захворювання. Його взаємозв'язок з захворюваннями пародонту і іншими хронічними

захворюваннями мало вивчений, але базовий механізм знаходиться в стадії вивчення. Сьогодні доведено, що НадМТ та ожиріння є вагомими чинниками ризику для стоматологічного здоров'я дітей [106, 118, 141, 180]. Метаболічні порушення в організмі при ожирінні належать до системних причинних факторів розвитку захворювань пародонту. Крім того, карієс зубів у поєднанні з НадМТ також є багатофакторним захворюванням, який впливає на здоров'я і психосоціальний розвиток дитини. Дані захворювання розділяють загальні та модифіковані впливи, такі як дієта та спосіб життя. Останні дані зі Австралії, Мексики, Данії, Швеції відмітили позитивну кореляцію між карієсом зубів та індексом маси тіла (ІМТ), і показали, що поведінка, яка сприяє розвитку ожиріння, а саме перекушування в ранньому дитинстві передбачає розвиток карієсу в старшому віці [171, 176, 180, 191, 205].

У статті Безвушко Е.В., Костура В.Л (2015) наведені дані комплексного стоматологічного обстеження 176 дітей у віці 7-16 років із НадМТ. Аналіз отриманих даних показав, що в середньому інтенсивність карієсу у хлопців з НадМТ складає (5.2 ± 0.47) зуба, а у дівчат – (5.4 ± 0.44) зуба, що значно перевищує середньостатистичні значення у дітей групи порівняння (КПВ = 3. (4 ± 0.23) зуба, $p < 0.05$) та відповідає високому рівню інтенсивності згідно рекомендаціям ВООЗ [14].

Множинний карієс у дітей, як правило, супроводжується частими ускладненнями, особливо при відсутності своєчасного лікування. За даними Л.О. Хоменко і співавторів [150] частота ускладненого карієсу тимчасових зубів у дошкільнят з множинним карієсом по Україні складає від 71,94% до 82,48%, а постійних зубів у дітей 7-9 років – 13,16%, та зростає до 46,15% у дітей 10-12 років. Окрім того, ускладнення множинного карієсу можуть призвести до передчасної втрати зубів, порушення функції жування, розвитку запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки. Значна поширеність множинного карієсу вимагає вирішення багатьох питань, пов'язаних із запобіганням виникнення уражень твердих тканин зубів, серед

яких, недостатньо з'ясований патогенетичний механізм розвитку карієсу зубів, та взаємозв'язок карієсу із загальносоматичним станом дітей. Набуває особливої актуальності визначення клінічних особливостей перебігу множинного карієсу, факторів, що сприяють його формуванню та прогресуванню [136].

Для вирішення питання про причинність і наслідок у випадку з ожирінням або НадМТ та пародонти том, карієсом, чи гінгівітом необхідні подальші проспективні дослідження, які дозволять визначити, чи є ожиріння або НадМТ істинним фактором ризику для ОСЗ, особливо серед молодого населення. Якщо це буде доведено, профілактика ОСЗ може бути включена в планові заходи, призначені для запобігання ожиріння і пов'язаних з ним захворювань. І, навпаки, профілактика і лікування ожиріння можуть з'явитися допоміжними заходами по лікуванню та профілактиці ОСЗ [4, 14, 35, 37].

1.2. Роль мікробіоценозу порожнини рота в розвитку основних стоматологічних захворювань та його корекція при поєднаній соматичній та стоматологічній патології

З сучасних позицій нормальна мікрофлора – мікробіота – розглядається як якісне та кількісне співвідношення популяцій мікробів окремих органів та систем, які підтримують біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу організму господаря, необхідну для збереження здоров'я людини [19, 52, 72]. Взаємовідношення організму людини з його мікрофлорою слід розглядати з позицій взаємодії двох рівноправних біологічних систем, опосередкованої інтегративними регуляторними, трофічними та імунологічними зв'язками [72]. Нормальна мікрофлора включає сотні різноманітних видів із загальним чисельним складом 10¹¹ – 10¹³ кл., причому видовий склад та популяційний рівень різних мікробних представників залежить від локалізації біотопу (сукупність великої кількості мікробіоценозів) [72, 85, 99].

На кількісний і якісний склад мікроорганізмів порожнини рота впливають безліч екзогенних і ендогенних факторів: екологічні умови, характер і якість харчування, професійно-побутові інфекційні та соматичні захворювання, медикаментозна терапія, наявність імунодефіцитів, нераціональне протезування, а також безконтрольне й тривале застосування засобів гігієни порожнини рота з антибактеріальними добавками [99].

Ознаками патологічного процесу порожнині рота (карієс зубів, запалення пародонта, травми, хронічні ідіопатичні захворювання) найчастіше вважають підвищення кількості мікроорганізмів в слині (загальне мікробне число), зростання окремих фракцій мікроорганізмів, збільшення кількості облигатних анаеробів та дріжджеподібних грибків, поява мікроорганізмів, нехарактерних для мікробіоти ротової порожнини [99].

Починаючи із середини 90-х років минулого століття ВООЗ рекомендувала серед нормальної мікрофлори порожнини рота виділяти так звані «пародонтопатогенні види», які відрізняються від інших бактерій високими адгезивними, інвазивними й токсичними властивостями. В подальшому, на основі дослідження складних механізмів взаємодії між різними бактеріями ротової порожнини і організмом господаря була розроблена класифікація пародонтальних мікробних комплексів [99].

На фоні наявних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дорослих та дітей мікробний пейзаж порожнини рота, а також видовий і кількісний склад її мікробіоценозу зазнає кардинальних змін [108].

Причому, незрозуміла первинність уражень, чи захворювання ШКТ індукують захворювання пародонта, чи навпаки – захворювання пародонта індукують ураження ШКТ. Більше того, окремі мікроорганізми уже асоціюються із деякими захворюваннями ШКТ []. Так, віднайдена кореляція між рівнем заселеності порожнини рота парадонтопатогенними (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) та карієсогенними (*Streptococcus mutans* і *S. Sobrinus*) мікроорганізмами з передраковими захворюваннями верхнього

відділу ШКТ (хронічний атрофічний гастрит, метаплазія та дисплазія слизової оболонки) [184, 194, 206]. *Campylobacter concisus* (асоціюється із пародонтитом та гінгівітами) виявився здатним викликати гостре і хронічне запалення окремих відділів ШКТ, і часто визначається при хворобі Крона та виразковому коліті [197]. Айвазова Р. А. виявила, що наявність хронічної інфекції в пародонтальній тканині спричиняє поступове виснаження імунітету пацієнта, змінює цитокіновий профіль більшості імунологічних реакцій а також сприяє зменшенню толерантності організму до власних тканин. Також було виявлено, що у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, асоційованої з *H. pylori*, частота ураження тканин пародонта інфекцією *HP* становить 48,4% від усієї кількості хворих. У 86,7% таких пацієнтів був виявлений хронічний генералізований пародонтит легкого та середнього ступеня в стадії загострення. Наявність уражень пародонта ускладнювала перебіг виразкової хвороби ускладнюється [6].

Ряд дослідників розглядає зубний наліт як засіб поширення і передачі *H. pylori*. З'ясовано, що наявність зубного нальоту і зубного каменю збільшує колонізацію слизової оболонки шлунка у вищевказаних пацієнтів в 4 рази, тому видалення зубних відкладень є необхідним для зменшення реінфекції та більш ефективного лікування уражень верхнього відділу ШКТ [25, 48, 87, 183, 193].

Al-Asqah M. вважає пародонтальну кишеню при хронічному запаленні пародонта додатковим резервуаром збереження *H. pylori* [169]. Стосовно можливого ураження слизової оболонки порожнини рота патогенним фактором *H. pylori*, то її кількість в порожнині рота при виразкових ураженнях ШКТ є недостатньою для розвитку патологічних змін у порожнині рота, оскільки її активність обмежується місцевими факторами захисту. Кількість бактерій в ряді випадків є навіть недостатньою для реінфекції травного каналу. Але при тривалому персистуванні хелікобактера на фоні порушення мікробіоти та зниження локального імунітету слизової оболонки порожнини рота, кількість бактерій зростає настільки, що може

відбуватися повторне інфікування дистальніших відділів ШКТ хелікобактером із порожнини рота [193]. Особливий характер запальних уражень пародонта та іншої стоматологічної патології розвивається за наявності супутнього запального захворювання верхнього відділу ШКТ. Доведено, що у підлітків із хронічним гастродуоденітом доволі різко змінюється ферментативна активність резидентної мікрофлори порожнини рота – з'являється гемолітична, лецитиназна, РНК-азна, протеолітична, уреазна, каталазна антилізоцимна активність та ознаки цитотоксичності [48].

Таким чином, на сьогодні накопичений певний фактологічний матеріал, який дає підстави для створення нових теорій і концепцій щодо взаємодії сапрофітної, патогенної і умовно-патогенної мікрофлори в ході розвитку карієсу зубів, запальних і дистрофічних уражень пародонта і слизової оболонки порожнини рота, а також дистальніших відділів травного каналу. Стійка персистенція «нетипової» мікрофлори в окремих ділянках травного тракту, яка здатна викликати ураження окремих органів, може ускладнювати перебіг окремих захворювань, стоматологічних та ШКТ, водночас відбувається поступова зміна властивостей представників умовно-патогенної групи мікроорганізмів. Їх асоціації з конкретними захворюваннями порожнини рота і ШКТ в найближчому майбутньому спонукують до перегляду ролі даних мікроорганізмів в патогенезі багатьох хвороб [99].

Протягом останнього десятиліття йдуть інтенсивні пошуки специфічних збудників пародонтиту та його початкової стадії - гінгівіту, основною причиною виникнення яких є дія мікрофлори зубного нальоту, проте до цих пір немає достовірних відомостей про роль певних мікроорганізмів в розвитку запалення в тканинах пародонта. Численні експериментальні дослідження підтверджують роль мікроорганізмів у виникненні запалення в тканинах пародонта [11, 19]. Встановлено, що частота виділення і кількість мікроорганізмів ротової порожнини у людей із захворюваннями тканин пародонта значно перевищує такий показник у здорових [11, 29]. Так, результати мікробіологічних досліджень при гінгівіті свідчать про зростання

кількості актиноміцетів (*A.naeslundii*, *A.viscosus*, *A.israeli*), трепонем, а також грамнегативних паличок (*Fusobacteriumnucleatum*) і коків (*Veillonellaparvula*). Ряд авторів вважають [29, 183, 193], що збільшення кількості і вірулентності бактерій поддесневої зубної бляшки може викликати пародонтит.

Відомо, що на виникнення і перебіг захворювань тканин пародонта впливають порушення метаболізму в організмі людини. Разом з тим викликає занепокоєння той факт, що з кожним роком зростає відсоток дітей і підлітків з метаболічним синдромом і, зокрема, з НадМТ, що обумовлено несприятливою екологічною ситуацією, надмірними стресовими навантаженнями, поширенням шкідливих звичок і нездорового способу життя [1, 22, 96, 117], а також погіршенням якості і структури харчування населення і малорухливим способом життя. У той же час є лише поодинокі повідомлення, присвячені вивченню змін мікробіоценозу порожнини рота у дітей з аліментарно-конституційним ожирінням.

Метою дослідження, яке було проведено Лебідь О.І. та Шманько В.В., була оцінка стану мікробного заселення порожнини рота при захворюваннях тканин пародонта у дітей з аліментарно-конституційним ожирінням. В результаті проведеного анкетування та обстеження 95 підлітків у віці 16-18 років було встановлено наступне. За даними антропометричних досліджень, 24,2% обстежених підлітків мали надмірну масу тіла, у 55,8% констатовано ожиріння I ступеня, у 20% - ожиріння II ступеня. Аналіз індексної оцінки стану тканин пародонта показав, що в структурі запальних захворювань пародонту у дітей з ожирінням домінує хронічний катаральний гінгівіт [80].

Вважаючи на те, що на сьогодні немає єдиного комплексного підходу до оцінки стану мікробіоценозу порожнини рота у пацієнтів з НадМТ, а також не розроблено методів лікування та профілактики дисбіотичних змін порожнини рота у пацієнтів з супутньою соматичною патологією, у тому числі, з ожирінням та НадМТ, вирішення цих питань є вкрай актуальним.

1.3. Сучасні методи профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з різною соматичною патологією та з надмірною масою тіла

Сучасний комплексний підхід до лікування запальних захворювань пародонту повинен стати реалізацією ідеї великих лікарів: «лікувати хворого, а не хворобу». Це передбачає глибоке вивчення попередніх та існуючих на даний момент страждань, облік гормонального і вікового статусу хворого, препаратів, що раніше застосовувалися і застосовуються, схильність до алергії, вітамінний баланс і можливу генетичну схильність. З урахуванням вищесказаного на першому місці і в плані профілактики й терапії повинна стояти гігієна порожнини рота [2, 8, 45, 92]. Це дозволить суттєво послабити бактеріальну агресію, що часто виявлялося безуспішним при використанні одних лише фармакологічних антибактеріальних препаратів: вони можуть виявитися малоефективними при наявності антибіотикостійких штамів. Крім того, бактерицидний ефект зовсім не означає виключення ефекту бактеріальних екзотоксинів, які залишилися в тканини. А в разі анаеробної мікрофлори - ще й ендотоксинів, які особливо шкідливі для глибоких відділів пародонту і особливо - його кісткової основи.

Повноцінну терапію запальних захворювань пародонту слід будувати з урахуванням основних ланок патогенезу і суті хворобливого процесу:

- наявності різноманітної флори у вигляді нальоту, бляшок і твердих зубних відкладень;
- грибкової флори, що приєднується, малочутливої до антибактеріальних засобів;
- запальної набрякlostі тканин;
- погіршення мікроциркуляції і дефіцитом pO_2 ;
- зниження продукції повноцінного колагену;
- виходом кальцію з білкового матриксу;
- наявністю надлишкових патологічних грануляцій в кишнях;

- зсуву рН в кислу сторону.

У цих умовах на першому місці виявляється професійна гігієна порожнини рота як в період профілактики, так і лікування даної патології. Вона включає механічне, в тому числі з використанням ультразвуку, видалення зубного каменю, бактеріальних бляшок і надлишкових грануляцій.

Кісельніковою Л.П. і Кузнецовою Г.І. наведено результати лікувально-профілактичних заходів у 81 дитини підліткового віку з хронічним гінгівітом, що включають в себе навчання чищенню зубів, професійну гігієну рота і використання фотодинамічної терапії. Діти були розділені на дві підгрупи, в одній з яких проводилося стандартне лікування, в іншій лікування проводилося з використанням фотоактивуємої дезінфекції. Після застосування фотоактивуємої дезінфекції аналіз динаміки перебігу гінгівіту дозволив встановити зниження індексу РМА у дітей на 56,3%, СРІ на 69,0%. Зниження індексів РМА і СРІ в групі без застосування фотоактивуємої дезінфекції було менш значним - на 40,6% і на 55,1% відповідно. Автори дійшли висновку, що фотодинамічна терапія може використовуватися в якості альтернативного методу лікування гінгівіту у дітей [60].

При встановленні діагнозу катарального гінгівіту Галкіною О.П. був проведений ретельний збір анамнезу. 26 (70,27%) хворих відзначали періодичні відчуття сухості в порожнині рота, що посилювались при фізичному навантаженні і на психоемоційному підйомі. На кровоточивість ясен під час чищення зубів вказували всього 4 (10,81%) людини. На візуальному огляді гіперемія ясна була виражена незначно. При проведенні проби Шіллера-Писарева у 8 (21,62%) хворих вона була визначена як «позитивна», у 29 (78,38%) - «слабо позитивна», що свідчило про безсимптомно перебігаючий запальний процес в яснах [28].

Отримані дані відзначені автором як особливість в перебігу і клінічному прояві хронічного катарального гінгівіту у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА). Обстежуваний контингент в якості базисної терапії відповідно до «Золотого стандарту» лікування ЮРА отримував

метотрексат (цитостатичний препарат групи антиметаболітів). Сучасні уявлення про метаболізм метотрексату дозволяють розглядати даний лікарський засіб не тільки як антипроліферативний, але і як протизапальний за рахунок активування аденозинових рецепторів, що знаходяться на поверхні клітин. В результаті у вогнищі запалення відбувається вивільнення аденозину, який володіє протизапальною активністю. Таким чином, відсутність яскраво вираженої клінічної картини (ознак запалення ясен) автор пояснює дією препарату, що застосовується для лікування ревматоїдного артриту. Спостережувані класичні прояви хронічного катарального гінгівіту в групі хворих на ЮРА, можливо, з'ясовні циклічністю прийому препарату. Даний момент необхідно враховувати при постановці діагнозу гінгівіту у хворих на ЮРА. Виявлений при опитуванні низький відсоток кровоточивості ясен під час чищення зубів, по всій видимості, можливий з огляду на те, що проведення стоматологічних гігієнічних заходів пацієнтами здійснюється не в повному обсязі (в часі, дозуванні сили дії зубної щітки на зуби і ясна, обсяг рухів зубною щіткою в порожнині рота). В якійсь мірі це можна пояснити також тим, що у хворих на ЮРА в запально-деструктивний процес поряд з іншими суглобами залучені і променевозап'ястні. Гігієнічний догляд за порожниною рота пацієнти здійснюють вранці і ввечері, а хворі на ЮРА саме по вранці відзначають скутість і біль в суглобах, слабкість і почуття нездужання.

Після закінчення лікування хронічного катарального гінгівіту у хворих на ЮРА було встановлено, що зниження значень параклінічних індексів відбулося в обох групах незалежно від засобу, що застосовується аплікаційно.

У групі, схема лікування якої включала використання ропи Сакського озера, динаміка показників до і після лікування була більш виражена. Відзначено достовірні відмінності в значеннях рівня гігієни ($P < 0,05$), що можна пояснити, вважає дослідниця, властивостями ропи, так як додаткові засоби гігієни пацієнтами не застосовувалися; кратність гігієнічних заходів

залишалася колишньою, замін зубних щіток і зубних паст не проводилося. І ропа, і хлоргексидин володіють антимікробними властивостями, однак порівняльні дані про спектр дії і активності цих препаратів відсутні. На відміну від хлоргексидину, ропа має імунокоригуючу і десенсибілізуючу дію, що зумовлює її використання як патогенетичного засобу в лікуванні хронічного катарального гінгівіту на тлі ЮРА. Проведені дослідження дозволили автору дійти висновку, що полімінеральний розсіл - ропу Сакського озера доцільно застосовувати у вигляді аплікації на ясна і полоскань порожнини рота хворим хронічним катаральним гінгівітом, що страждають на ЮРА. Вибір даного засобу для місцевого застосування є патогенетично обґрунтованим з урахуванням основного фонового захворювання, логічною складовою ланкою комплексного санаторно-курортного лікування. Застосування ропи Сакського озера дозволяє скоротити терміни лікування хронічного катарального гінгівіту [28].

Труднощі комплексного лікування хворих на хронічний генералізований катаральний гінгівіт пов'язані з багатогранністю ланок і механізмів патологічного процесу, який формується в тканинах ясен. Досягнення ефективних і стабільних результатів лікування можливо тільки за умови нормалізації біоценозу тканин ясен і корекції імунітету в бік його відновлення. Перспективним методом ліквідації дисбактеріозу, на думку Кузняк Н. Б. та Шостенко А.А., може бути використання антибактеріальних засобів в комбінації з пробіотиком «Біоспорин» разом із загальноприйнятим лікуванням: стандартну антибактеріальну терапію (місцево використовували 2% розчин хлоргексидину) поряд з традиційними професійними заходами і курсом імунокорекції препаратом «Лікопід», що дозволяє прискорити ліквідацію основних симптомів захворювання у 96,3% безпосередньо після імунокорекції і стійких клініко-лабораторних результатів протягом усього терміну диспансерного спостереження у пацієнтів [73].

Ураховуючи профілактичний напрям дитячої стоматологічної допомоги, актуальним є визначення факторів, які впливають на формування патології,

встановлення клінічних особливостей захворювань та механізмів їх виникнення, розробка патогенетично спрямованих лікувально-профілактичних заходів, що дозволить запобігти розвитку та поширенню основних стоматологічних захворювань і, в результаті, поліпшити якість життя дітей – майбутнього нашої країни.

Матеріали даного розділу наведено у наступних наукових працях:

1. Роль мікробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста с алиментарно-конституционным ожирением» / Ю. Г. Романова, І. О. Цушко // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol 04, № 04. – С. 42-43.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

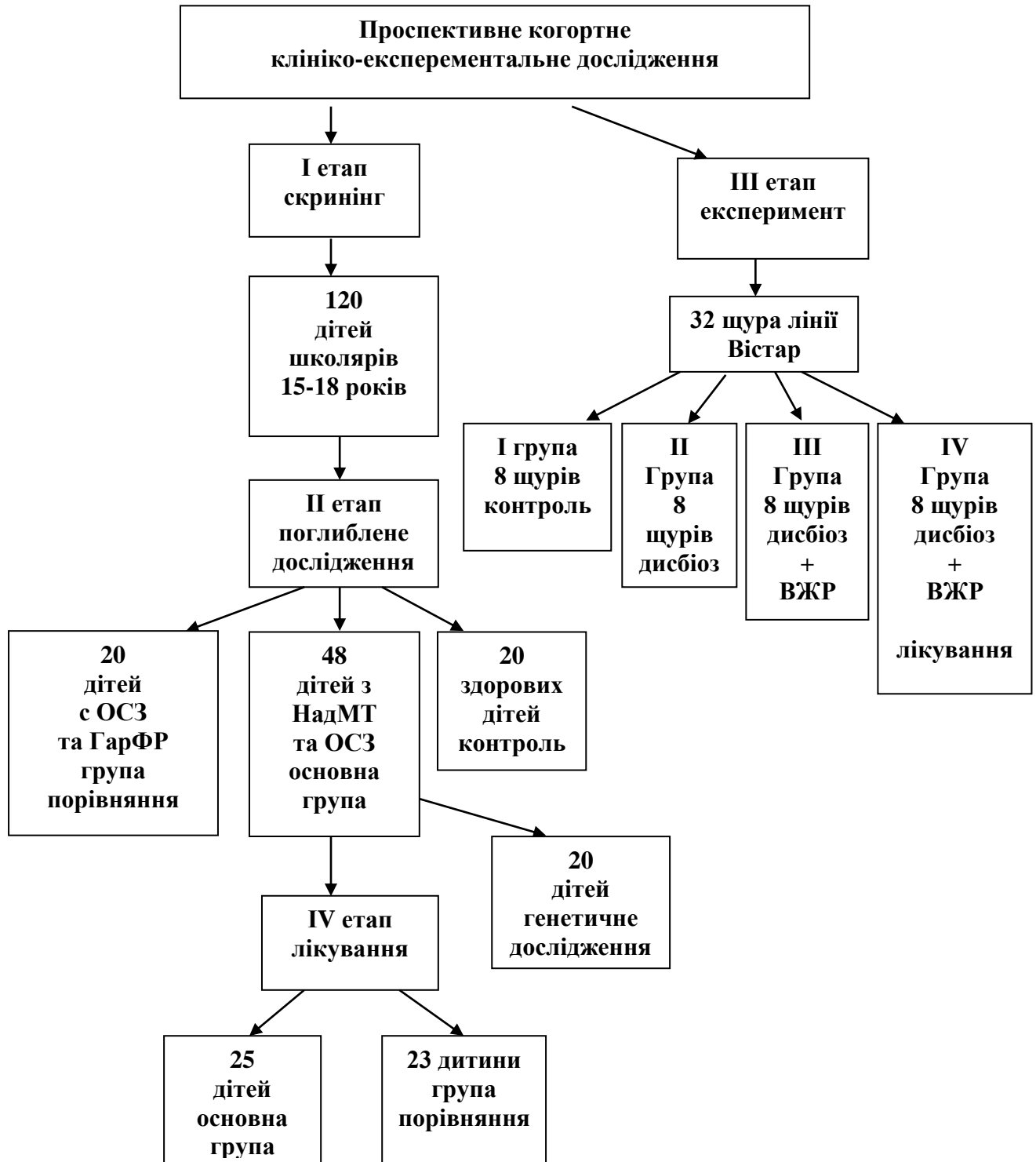


Рис. 2.1. Алгоритм проспективного когортного клініко-експериментального дослідження

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи, об'єктом дослідження було оптимізація лікування та профілактики ОСЗ у дітей з НадМТ. Для виконання завдань проспективного когортного дослідження робота складалася з чотирьох етапів (рис 2.1):

1-й етап – одномоментне скринінгове дослідження стоматологічного статусу та фізичного розвитку дітей під час поглиблених профілактичних медичних оглядів школярів старших класів, деяких шкіл та училищ м. Одеси методом випадкової вибірки.

На цьому етапі разом з педіатром були здійснені виїзди безпосередньо в учбові заклади, де й було оглянуто 120 дітей віком від 15 до 18 років. Перед профілактичними оглядами було підписано інформовану згоду з батьками дітей, на їх проведення. Обстеження проводилися в умовах медичного кабінету школи в спокійній обстановці після 5-ти хвилинного відпочинку. За дизайном дослідження відбір пацієнтів здійснювали відповідно до критеріїв «включення/виключення» на цьому етапі:

Включення: діти віком 15-18 років.

Виключення: відмова прийняти участь у дослідженні, наявність гострої інфекції.

Під час оглядів поглиблено вивчався стоматологічний статус, а саме глибина присінка (місця прикріплення вуздечок); стан зубних рядів (прикус, ступінь рухомості зубів, травматична оклюзія); власне ротова порожнина (стан слизової оболонки порожнини рота, прикріплення вуздечки, сухість, наявність нальоту, індекс ураження карієсом КПВ, наявність неприємного запаху з порожнини рота). Оцінку гігієнічного стану порожнини рота здійснювали за допомогою індексів.

Цим же дітям були проведені антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), імпедансометрія, за допомогою її визначався відсоток жирової маси тіла, для більш точного визначення НадМТ на біоелектричних вагах-імпедансометрі - OMRON BF 51 (Японія). Також,

педіатр проводив огляд з клінічною оцінкою соматичного здоров'я та оцінкою фізичного здоров'я.

Всі дані записувалися до індивідуальних первичних карт.

2-й етап – було сформовано основну когортну групу за критеріями «включення/виключення» «дітей з ОСЗ на тлі НадМТ», в яку ввійшли 48 дітей віком від 15 до 18 років.

Критерії «включення/виключення» для 2-го і відповідно для 4-го етапу:

Включення: діти віком 15-18 років, надмірна маса тіла, ознаки ОСЗ (гінгівіт, пародонтит, карієс).

Виключення: відмова прийняти участь у дослідженні, наявність гострої інфекції, гострої патології та декомпенсація тяжкої будь-якої соматичної супутньої патології, які могли вплинути на результати дослідження, ендокринологічне ожиріння, метаболічний синдром, онкологічна патологія.

Для порівняльної характеристики було також сформовану контрольну групу із 20 здорових дітей. Тобто без проявів будь-яких стоматологічних захворювань та з ГарФР.

Дослідження було рандомізованим. Розподіл пацієнтів на групи здійснювався методом простої рандомізації з елементами стратифікаційної. Верифікація діагнозу здійснювалася на основі загальноприйнятих методів діагностики та згідно протоколів діагностики.

Всі діти і їх батьки були проінформовані, щодо суті клінічного дослідження і остаточно зараховувалась дитина в когортну групу тільки після підписання інформованої згоди. На цьому етапі поглиблено вивчали швидкість саливації, біохімічні показники ротової рідини (маркери запалення – активність еластази та вміст МДА; АОЗ – активність каталази, АПІ; фермент антимікробного захисту – лізоцим; ступінь зростання і розмноження патогенної та умовно-патогенної флори – активність уреазы та вираховували СД), показники сироватки крові (ліпідний профіль - ТР, холестерин; стан вуглеводного обміну - Hb_{A1c} , а також деякі біофізичні параметри слизової оболонки цих дітей.

Для дослідження поліморфізму чотирьох генів *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT* було сформовано групу з 20 дітей з найбільш вираженими проявами ОСЗ.

З метою чистоти дослідження та більш наглядних дітей з ОСЗ на тлі НадМТ (основна група) порівнювали не тільки зі здоровими дітьми того ж віку (контрольна група), але і з дітьми з ОСЗ на фоні ГарФР (група порівняння – 20 дітей).

Після оброблення одержаних показників статистичним аналізом, було розроблено та обґрунтовано ЛПК для когортної групи дітей з ОСЗ на тлі НадМТ.

На 3-му етапі було розроблено експериментальну модель поєднаної патології НадМТ та захворювань тканин пародонту, карієсу з метою визначення ефективності ЛПК основних стоматологічних захворювань у дітей з НадМТ. Задля цього було сформовано модель вивчаємих поєднаних патологій на 32 білих щурах лінії Вістар.

В експериментальному дослідженні були використані мукозо-адгезивні гелі з пробіотиком («Симбітер») і пребіотиком, адаптогеном, імуностимулятором («Квертулідон»), виготовлені згідно ТУ У 20.4-13903778-032 на основі 4% натрієвої солі карбоксіметілцелюлози (виробництво ТОВ «Біохімтех», м. Одеса). Основними компонентами гелю «Симбітер» були біфідобактерії, лактобацили, пропівні бактерії і оцтовокислі бактерії з препарату «Симбітер» (виробництво ТОВ «О.Д. Пролісок» (Україна). Кінцева концентрація живих бактерій - 109 КУО/мл гелю. До складу гелю «Квертулідон» входили пребіотик інουλін, імуностимулятор «Імудон», адаптоген кверцетин і цитрат кальцію.

Експериментальне дослідження проведено на 32 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, середня маса 200 г), розподілених в 4 рівні групи, по 8 тварин у кожній:

1-а група – це щури - інтактний контроль на стандартному раціоні (вміст жиру 7%);

2-а група – щури на стандартному раціоні + модель дисбіозу;

3-тя група –щурі на високожировому раціоні + дисбіоз;

4-а група - ВЖР + дисбіоз + аплікації гелів «Симбітер» і «Квертулідон».

Дисбіоз моделювали за допомогою введення в питну воду лінкоміцину в дозі 60 мг/кг протягом перших 5 днів експерименту. Високожировий раціон складений шляхом введення до щоденного стандартного раціону 50 г суміші пальмова олія + соєве борошно (1: 2) на 8 щурів. В результаті ВЖР містив 25% жиру, з яких 60% склала пальмова олія. Аплікації гелів «Симбітер» і «Квертулідон» наносили за допомогою одноразового шприца на слизові оболонки порожнини рота по 0,3 мл на щура. Тривалість експерименту склала 20 днів.

Тварин виводили з експерименту на 21-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Щурів зважували перед і після закінчення експерименту для визначення приросту маси. Виділяли сироватку крові, нижню щелепу, печінку, ясна, слизові оболонки щоки і тонкої кишки.

На **4-му** етапі було сформовано дві групи (основна група – 25 дітей та група порівняння - 23 дитини) із основної когортної групи 2-го етапу в відповідності до тих же критеріїв «включення/виключення» для завершення клінічного дослідження, а саме застосування лікарських засобів мукозо-адгезивних гелей з пробіотиком («Симбітер») і з пребіотиком, антиоксидантом, адаптогеном («Квертулідон»), виготовлені згідно ТУ У 20.4-13903778-032 на основі 4% натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (виробництво ТОВ «Біохімтех», м. Одеса), ті ж самі, що і в експерименті.

У групі порівняння проводилася тільки базова терапія (санація порожнини рота і професійна гігієна). Тобто, професійна гігієна порожнини рота – це ультразвуковий і ручний скейлінг, полірування зубів з професійними пастами, також за необхідністю призначали місцеву антимікробну і протизапальну терапію, а саме, ротові ванночки 0,05% розчином хлоргексидину, крім того - біглюконат 3 рази на день – 2-а тижні. Проводили

навчання дітей гігієнічному догляду за порожниною рота та ознайомлення з засобами гігієни такими, як інтрадентальні щітки, суперфлоси.

Пацієнтам основної групи призначали крім базової терапії, як у групі порівняння, розроблений ЛПК 2 рази на рік протягом двох тижнів на ніч, що включав в себе гель «Симбітер» і гель «Квертулідон». Обидва гелі наносилися аплікаційно на слизову оболонку порожнини рота спочатку гель «Квертулідон» на 10 хвилин, через 30 хвилин гель «Симбітер» теж на 10 хвилин. Зазначені препарати призначалися спільно з педіатром, який займався корекцією жирового обміну та фізичними навантаженнями у цих дітей, а саме усі пацієнти отримували рекомендації з організації раціонального режиму дня відповідно до віку дитини та регулярних дозованих фізичних навантажень. Крім того, рекомендації щодо дієти з виключенням із раціону продуктів харчування з високим вмістом жирів та зменшення продуктів із середнім вмістом жирів, а також зменшення разового об'єму страви при співвідношенні білків, жирів, вуглеводів 1:0,7:4. Найоптимальніше 5-ти кратний прийом їжі з інтервалами між прийомами 3-3,5 години. Сніданок становив 25%, 2-й сніданок – 10%, обід -30%, полуденок – 15%, вечеря – 20%. Вкрай важливо виробити у дитини звичку їсти в певний час, за сервірованим столом, бажано поступово виробити певний ритуал прийому їжі, який би розвивав і задовольняв естетичні запити дитини і перешкоджав непомітному, машинальному переїданню. Усі харчові обмеження дитини рекомендується обов'язково поширювати на всю її сім'ю. У доповнення призначався природний високоактивного біофлавоноїд «він-віта».

Оцінювали ефективність ЛПК основних стоматологічних захворювань у досліджуваних групах через 1,3, 6, 9, 12 місяців від початку застосування лікарських засобів.

Оцінювання запропонованого ЛПК проводили за допомогою порівняння стоматологічного клінічного стану а саме: стан твердих тканин зубів (КПУз, КПУп) і структура їх ураження (карієс, пломба, видалені зуби), стан тканин

пародонта (РМА%, кровоточивість, проба Шиллера-Писарева, зубний камінь) і рівень гігієни порожнини рота (Silness-Loe, Stallard) та комплексна оцінка зарядового стану КБЕ разом із спектроколориметричною оцінкою ступеня запалення та бар'єрною проникністю слизової оболонки ясен для розчину Шиллера-Писарева біофізичним методом. Крім того, оцінювали зрушення біохімічних показників ротової рідини під час застосування заявлених засобів.

2.2. Матеріал дослідження

Загальна кількість обстежених пацієнтів на першому, другому і четвертому етапах становила 120 дітей. Із них 78 дівчаток та 42 хлопчики віком від 15 до 18 років на базах середніх загальноосвітніх шкіл № 122, 48, 54, 117 та гімназії № 4 м. Одеси.

Із 120 дітей, які вибірково методом були оглянуті та були сформовані групи. Для другого етапу було сформовано три групи.

Основна група - 48 дітей віком від 15 до 18 років з ОСЗ на тлі НадМТ. Із них, дівчаток - 36, хлопчиків - 12. Середній вік склав $(16,96 \pm 0,16)$ років, для дівчаток – $(17,04 \pm 0,17)$, для хлопчиків – $(16,79 \pm 0,41)$. З основної когортної групи було виділено 20 дітей з більш вираженими клінічними проявами ОСЗ для вивчення у них поєданого поліморфізму генів *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT* та його взаємозв'язок з цими захворюваннями та фізичним розвитком дитини. Середній вік цих дітей склав $(15,6 \pm 2,5)$ років. Із них було 10 дівчаток, 10 хлопчиків.

До групи порівняння увійшло 20 дітей того ж віку з ОСЗ на тлі ГарФР, в середньому $(16,56 \pm 0,26)$ років; для дівчаток – $(16,20 \pm 0,35)$, для хлопчиків – $(16,12 \pm 0,42)$. Із них дівчаток - 12, хлопчиків - 8.

Контрольну групу склали 20 здорових дітей. Тобто без проявів будь-яких стоматологічних захворювань та з ГарФР. Із них, дівчаток - 15,

хлопчиків - 5. Середній вік склав ($16,80 \pm 0,21$) років, для дівчаток – ($16,80 \pm 0,25$), для хлопчиків – ($16,80 \pm 0,42$).

Фізичний розвиток обстежених дітей представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Фізичний розвиток обстежених дітей

Групи	Зріст, м	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	Жирова маса тіла, %
Контрольна Дівчатка	$164,73 \pm 1,89$	$54,34 \pm 1,72$	$19,99 \pm 0,29$	$19,40 \pm 0,50$
Контрольна хлопчики	$165,80 \pm 2,43$	$57,14 \pm 1,99$	$21,06 \pm 0,66$	$16,30 \pm 1,03$
Основна дівчатка	$163,07 \pm 0,84$ $P_{к-о} > 0,05$	$79,64 \pm 0,93$ $P_{к-о} < 0,001$	$28,26 \pm 0,49$ $P_{к-о} < 0,05$	$28,03 \pm 0,50$ $P_{к-о} < 0,05$
Основна хлопчики	$168,83 \pm 1,74$ $P_{к-о} > 0,05$	$81,18 \pm 2,40$ $P_{к-о} < 0,001$	$28,41 \pm 0,30$ $P_{к-о} < 0,05$	$23,98 \pm 0,31$ $P_{к-о} < 0,05$
Порівняння дівчатка	$163,40 \pm 1,68$ $P_{п-о} > 0,05$ $P_{п-к} > 0,05$	$55,34 \pm 2,64$ $P_{п-о} < 0,001$ $P_{п-к} > 0,05$	$19,80 \pm 0,27$ $P_{п-о} < 0,05$ $P_{п-к} > 0,05$	$18,78 \pm 1,50$ $P_{п-о} < 0,05$ $P_{п-к} > 0,05$
Порівняння хлопчики	$169,95 \pm 1,91$ $P_{п-о} > 0,05$ $P_{п-к} > 0,05$	$58,67 \pm 2,85$ $P_{п-о} < 0,001$ $P_{п-к} > 0,05$	$20,88 \pm 1,34$ $P_{п-о} < 0,05$ $P_{п-к} > 0,05$	$17,89 \pm 0,40$ $P_{п-о} < 0,05$ $P_{п-к} > 0,05$

За даними таблиці можна сказати, що групи однорідні та співставні по кількості у всіх вікових періодах і по статті.

Показники маси тіла дітей основної групи перевищували 85-ий центиль, тобто трактувалася, як НадІМТ у дівчаток як основної групи була на ($25,30 \pm 3,79$) кг більше ($p < 0,001$), ніж у дівчаток того ж віку, але з ГарФР (контрольна група та група порівняння); у хлопчиків обох груп була така ж різниця ($p < 0,001$). Такі ж співвідношення були відносно і ІМТ, і жирової маси тіла обох статей ($p < 0,05$; $p < 0,05$ відповідно)

Критеріями відбору здорових дітей було: повна відсутність хронічних соматичних та інфекційних захворювань, відсутність гострих захворювань на протязі 3 тижнів перед обстеженням, відсутність скарг, відповідність біологічного віку паспортному, фізичний розвиток відмічався як гармонічний і відповідав за всіма антропометричними показниками віковим стандартам фізичного розвитку, нині діючими на Україні та в порівнянні зі стандартами, які рекомендовані ВООЗ для європейського регіону. Тобто, показники ІМТ знаходилися в коридорі між 10-85 центильним інтервалом і/або між (-2) SD і (+)1 SD за графіком Z-skore, в поєднанні з масою жирової тканини в організмі залежно від віку і статті за даними імпедансометрії.

Для 4-го, останнього етапу дослідження, основна когортна група дітей з ОСЗ на тлі НадМТ (48 дітей) була розформована в дві групи випадковим методом. До першої групи увійшло 25 дітей і склали основну групу, а до другої - 23 дитини і склали групу порівняння. Діти основної групи крім базової терапії додатково отримували розроблений ЛПК. У групі порівняння проводилася тільки базова терапія. Лікування дітей проводилось спільно з педіатром.

Досліджені групи були рівноцінними за кількістю дітей, які до них були включені, і достатні для репрезентативної вибірки.

2.3. Методи дослідження

В роботі використовували наступні методи дослідження: клінічні, антропометричні, біохімічні, імунологічні, біофізичні, експериментальні та статистичні.

Клінічне обстеження пацієнтів включало в себе ретельний збір скарг та анамнезу життя, огляд, визначення та оцінку пародонтальних індексів.

2.3.1. Методи оцінки стоматологічного статусу. Стоматологічний статус визначали наступним шляхом: проводили *огляд* ротової порожнини:

глибина присінка (місця прикріплення вуздечок); стан зубних рядів (прикус, ступінь рухомості зубів, травматична оклюзія); власне ротова порожнина (стан слизової оболонки порожнини рота, прикріплення вуздечки, сухість, наявність нальоту, індекс ураження карієсом КПВ, прояви їх крихкості, наявність неприємного запаху з порожнини рота).

Оцінку гігієнічного стану порожнини рота здійснювали методами, які в літературі отримали найменування індексів. Усього описано понад 80 індексів. Усі вони тією або іншою мірою відображають динаміку мікрофлори порожнини рота і стан тканин пародонта.

Узагальнений індекс СРІТН (ВООЗ, 1989) стану тканин пародонта і необхідності їх лікування оцінювали за такими кодами:

- 0 – ознаки запалення відсутні;
- 1 – кровоточивість ясен після зондування;
- 2 – наявність над- і під'ясенного зубного каменя;
- 3 – патологічна кишень глибиною 4 – 6 мм;
- 4 – патологічна кишень глибиною 6 мм та більше.

Гігієнічний стан порожнин рота визначали за допомогою індексів: Green-Vermillion, ОНІ-S (1964).

Критерії оцінки індексу Green–Vermillion

Бал	Зубний наліт (ЗН)	Зубний камінь (ЗК)
0	відсутній	не виявлений
1	вкриває 1/3 поверхні коронки зуба	вкриває 1/3 коронки зуба
2	вкриває 2/3 поверхні зуба	над'ясенний камінь вкриває 2/3 коронки зуба, під'ясенний камінь у вигляді окремих конгломератів
3	вкриває більше ніж 2/3 поверхні зуба	над'ясенний камінь вкриває 2/3 коронки зуба і (або) під'ясенний зубний камінь вкриває пришийкову частину зуба

Обчислення проводили за наступною формулою:

$$\text{ОHI-S} = \sum \text{ЗН}/n + \sum \text{ЗК}/n, \quad (2.1)$$

де \sum – сума значень;

ЗН – зубний наліт;

ЗК – зубний камінь;

n – кількість обстежених зубів (6).

Для визначення спрощеного індексу гігієни ротової порожнини фарбували вестибулярні поверхні 11, 16, 26, 31 зубів і язикові поверхні 36 і 46 зубів розчином Шиллера – Писарева або іншим йодовмісним розчином. На досліджуваних поверхнях спершу визначали зубний наліт – Debris-index (DI), а потім зубний камінь – Calculus-index (CI).

Критерії оцінки гігієни за індексом Green-Vermillion

Показник групового індексу	Рівень індексу	Рівень гігієни
0 – 0,6	Низький	Добрий
0,7 – 1,6	Середній	Середній
1,7 – 2,5	Високий	Поганий
2,6	дуже високий	дуже поганий

Індекс Ю. А. Федорова і В. В. Володкіної (1971) визначали за забарвленням губної поверхні нижніх 6-ти фронтальних зубів розчинами, що містять йод (Ш-П та ін.).

Кількісну оцінку здійснювали за п'ятибальною системою:

- 5 балів – забарвлення усієї поверхні коронки зуба;
- 4 бали – забарвлення 3/4 поверхні зуба;
- 3 бали – забарвлення 1/2 поверхні зуба;
- 2 бали – забарвлення 1/4 поверхні зуба;
- 1 бал – відсутність забарвлення усіх зубів.

Модифікація індексу Федорова – Володкіної.

Наявність зубного нальоту оцінювали на 16 зубах верхньої і нижньої щелеп. Суму балів, отриманих при обстеженні кожного зуба, ділили на кількість зубів (16). Оцінка результатів:

- добра гігієна – 1,1 – 1,5 балів;
- задовільна – 1,6 – 2,0 бали;
- незадовільна – 2,1 – 2,5 балів;
- погана – 2,6 – 3,4 балів;
- дуже погана – 3,5 – 5,0 балів.

Антропометричні методи дослідження включали визначення маси тіла, зросту. Для визначення зросту (довжини тіла) стоячи використовували дерев'яний ростомір (точність вимірювання 0,1 см), який виглядає як стояк довжиною 2 м, закріплений на підставці розміром 70 x 45 см, з відкидною лавкою на висоті 40 см, для вимірювання росту сидячи. На стояку нанесено дві колонки сантиметрових поділок. Рахунок по першій із них починається від підставки, рахунок по другій - від відкидної лавки. Дитина стоїть на площадці ростоміру спиною до вертикального стояка у випрямленому положенні, торкаючись стояка п'ятками, сідницями, між лопатковою ділянкою та потилицею, руки опущені, п'ятки разом, носки врізнобіч. Голові надають положення за якого нижній край очної орбіти та верхній край козелка вуха знаходиться в одній горизонтальній площині. На стояку закріплена рухома муфта с горизонтальною планшеткою, яку під час вимірювань опускають до стемної кістки обстежуваного без натискання.

Маса тіла вимірювалась в положенні пацієнта стоячи, руки вільно звисають паралельно тулубу на вагах-імпедансометрі - OMRON BF 51, вимірювання проводили в легкій одежі, натошак, точність вимірювання 0,01 кг. Обчислення ІМТ - величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла дитини її зросту, й тим самим, оцінити, чи є маса недостатньою, нормальною, надмірною чи ожиріння. Індекс маси тіла обраховували за формулою:

$$I = \frac{m}{h^2}, \quad (2.2.)$$

де m - маса тіла, кг; h - зріст, м; I – індекс маси тіла, кг/м².

За значенням ІМТ дітей поділяють на кілька категорій:

менше 18,5 кг/м² - недостатня маса тіла;

18,5—24,9 кг/м² - норма;

25,0 - 29,9 кг/м² - надмірна маса тіла;

більше 30,0кг/м² - ожиріння.

В залежності від статі існують таблиці фізичних параметрів залежно від віку, за допомогою яких і було визначено рівень фізичногорозвитку

2.3.2. Клініко-інструментальні методи дослідження.

2.3.2.1. Біохімічні методи дослідження

Біохімічні дослідження сировотки крові, а саме параметри ліпідограми (рівень загального холестерину, ТГ; та стан вуглеводного обміну по Hb_{A1c} [56].

Рівень загального холестерину сировотки крові визначали за методом фоемент СНОР-РАР [137].

Рівень тригліцеридів сировотки крові визначали за ферментативним способом [137].

Методика визначення Hb_{A1c} сироватки крові заснована на тому, що його стійка форма містить 1-дезоксигемоглобін-1(N-валіл)-фруктозу. Глікозилюваний гемоглобін - незворотній процес, що йде в еритроцитах протягом їх нормального 120-денного життєвого циклу. Оскільки еритроцитарна концентрація Hb_{A1c} відображає середній рівень циркулюючої глюкози за останні 4-6 тижнів, її вимір відкриває можливість контролювати стан хворих діабетом та може бути скринінговим показником порушення вуглеводного обміну в організмі.

Біохімічні показники ротової рідини.

Біохімічний аналіз проводили в рідкій частині змішаної ротової рідини, яку збирали ранком натщесерце в центрифужну пробірку протягом 10 хвилин. Зберігали до проведення аналізів в морозильній камері при -20°C . Перед використанням розморожували при кімнатній температурі і центрифугували при 3500 об/хв протягом 15 хв.

Визначення активності уреазі в ротовій рідині проводили методом, заснованим на здібностях уреазі розщеплювати сечовину (0,1М розчин) до аміаку, який з реактивом Несслера (1996) надає жовте забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорціональна активності уреазі, яку виражали в мкмоль аміаку, який утворюється за 1 хв в 1 л ротової рідини [59].

Визначення активності лізоциму в ротовій рідині проводили бактеріологічним методом за А.П. Левицьким і О.О. Жигіною (2005), заснованим на здібності лізоциму лізувати бактерії. При взаємодії лізоциму із субстратом *Micrococcus lysodeikticus* (стандартний штам 2665) спостерігається просвітлення субстрату, який реєструється спектрофотометром. Ступінь просвітлення пропорційний активності лізоциму виражали в од/мл ротової рідини [81].

Ступінь дисбіозу визначали ферментативним методом Левицького А. П. (2007) за співвідношенням активності уреазі до відносної активності лізоциму у нестимульованій слині [147].

Ступінь дисбіозу визначали за формулою:

$$\text{СД} = \text{У відн} / \text{Л відн}; \quad (2.3.)$$

де СД – ступінь дисбіозу;

У відн – ступінь мікробного обсмінення, $\text{У відн} = \text{У пат} / \text{У здоров}$,

де У пат – активність уреазі при патології,

У здоров – активність уреазі у здорових;

Л відн – стан мікробного захисту, $\text{Л відн} = \text{Л пат} / \text{Л здоров}$,

де Л пат – активність лізоциму при патології,

Л здоров – активність лізоциму у здорових.

Ступінь дисбіозу, одержаний ферментативним методом, за даними літератури, добре корелює із класичним СД, отриманим мікробіологічним методом.

2.3.2.2. Біофізичні методи дослідження.

Біофізичні методи включали: комплексну оцінку зарядового стану КБЕ разом із спектроколориметричною оцінкою ступеня запалення та бар'єрною проникністю ясен для розчину Ш-П та проведення імпедансометрії (визначення відсотку жирової тканини в організмі в цілому та абдомінального жиру).

Оцінка зарядового стану КБЕ проводилася за методом, запропонованим в роботі Деньги О. В. [36]. Оцінювався відсоток електрофоретично рухомих ядер КБЕ, відсоток рухливих плазмолем КБЕ, амплітуди зміщення ядер і плазмолем та їхні стосунки.

Всі ці величини пов'язані з рівнем неспецифічної резистентності в порожнині рота і залежать від ступеня запального процесу в тканинах пародонта і інтенсивності каріозного процесу. Цей метод обстеження дозволяє судити про рівень адаптаційних і функціональних реакцій в порожнині рота і перехідних процесах в результаті проведених профілактики і лікування.

Клітини букального епітелію бралися натщесерце після полоскання порожнини рота водою, легким зіскрібком. Препарати готувалися за методикою [36]. Відсоток рухомих ядер і плазмолем КБЕ оцінювався за допомогою біологічного мікроскопа при збільшенні 480 для 100 непошкоджених клітин в кожному препараті. Амплітуди зміщення ядер і плазмолем оцінювалися за допомогою окулярної лінійки.

Існуюча для оцінки запальних процесів в тканинах пародонту і слизової оболонки порожнини рота проба Ш-П заснована на реакції фарбування глікогену йодом в колір, який змінюється від світло-коричневого до темно-бурого в залежності від ступеня запального процесу (при запаленні кількість глікогену різко зростає). За ступенем фарбування розрізняють негативну

пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабо позитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре) [81].

Недоліком зазначеного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю, неможливістю фіксування за кольором невеликих змін кількості глікогену в яснах, а значить, і визначення ранніх стадій запального процесу і процесів стертого характеру, що властиво дитячому організму. При цьому утруднений аналіз динаміки зміни запальних процесів через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому спостереженні, а також проведення планово-профілактичних заходів в дитячих шкільних та дошкільних установах.

Розроблений метод [115] заснований на спектроколориметричній оцінці слизової пародонту з використанням розчину проби Ш-П.

Проведені дослідження показали, що фарбування слизової пародонту при застосуванні вказаного розчину можливо з двох причин. Перша пов'язана з реакцією йоду з глікогеном, що дає темно-буре фарбування і зміщує основний максимум коефіцієнта відображення світла в область 700 - 710 нм. Друга пов'язана з фарбування ясен при високій проникності епітелію самим йодним розчином, при цьому колірні параметри ясен будуть визначатися йодним розчином, який проникає в слизову оболонку.

Запропонований оптичний метод досліджень і діагностики слизової оболонки порожнини рота дозволяє досить чітко розділити зазначені два механізми її фарбування та отримати кількісні колірні характеристики, пов'язані як з проникністю сполучної тканини пародонту, так і наявністю в ній глікогену. Іншими словами, метод дозволяє фіксувати за кольором кількісно як самі ранні стадії запалення, пов'язані з порушенням бар'єрних властивостей пародонту, (наприклад, в результаті порушення взаємодії системи гіалуронова кислота - гиалуронідаза, зменшення зроговіння епітелію), так і відстежувати кількісно динаміку розвиненого запального процесу, що супроводжується зміною в тканинах пародонта кількості глікогену.

Денситометричні дослідження стану кісткового метаболізму проводилися за допомогою денситометра Sonost 2000 (КНР).

Біоелектричну імпедансометрію проводили на вагах - імпедансометрі - OMRON BF 51 (Японія). Метод діагностики БЕІ простий у виконанні, можливо швидко отримання результату, відносно дешевий і неінвазивний. Імпедансометрія – це комплексний опір тканин, який складається з омичного (активного) і ємкісного (реактивного) опору, що відбиває електробіологічний потенціал клітин живої тканини



Рис. 2.2. Хлопчик К. Вимірювання маси тіла, ІМТ, відносної маси жирової тканини (%) методом біоелектричної імпедансометрії (OMRON BF 51).

Для побудови шкали щодо визначення складу тіла, враховується повний електричний опір, також вік, стать, маса тіла, зріст. Потім обчислюються

показники, які вже перевтілені у відсоток вмісту жиру та зчитуємо на дисплеї.

Для підвищення точності вимірювання його слід виконувати у пацієнта до прийому їжі і більше, ніж через 1 годину після прийому рідини, в стані спокою. Пацієнт, стоячи на вагах-імпедансометрі голими стопами на електроді, тримається руками за другий електрод. Вимірювання проходять таким чином: слабкий електричний струм із частотою 50 кГц і силою менше 500 мкА, який не відчувається, проходить через тіло пацієнта і вимірюється електропровідність тканин організму, яка потім перетворюється в показники імпедансу тканин, а саме жирову масу, худу масу та основний обмін в спокої.

2.3.2.3. Молекулярно-генетичні методи дослідження.

Поліморфізм генів *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT* в геномі дитини визначали за допомогою діагностичних наборів для виявлення точкових мутацій в ньому методом полімеразно-ланцюгових реакцій з алель-специфічними праймерами, з подальшою електрофоретичною детекцією результату "SNP-експрес" виробництва НПФ "Літех" (Москва). Система "SNP-експрес" являє собою комплект реагентів для виявлення мутацій (поліморфізму) в геномі людини. Аналізу піддається ДНК геном, виділений з буккального зіскрібка. Перед дослідження дитина ретельно прополіскувала рот кип'яченою водою, залишок слини спльовувала. Мазок брали шляхом 10–15 зіскрібків епітелію вестибулярної поверхні щоки стерильною ватною паличкою. Після цього мазок висушували та вкладали у стерильну пробірку з маркуванням дати дослідження й паспортних даних пацієнта. Виділення і очищення ДНК із клінічного матеріалу проводили із застосуванням комплекту реагентів «ДНКсорб –В».

Виділяли та очищали ДНК, паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяли дати висновок: гомо/гетерозиготний генотип за нормальним/мутантним алелем. Приклад на рис. 2.3.

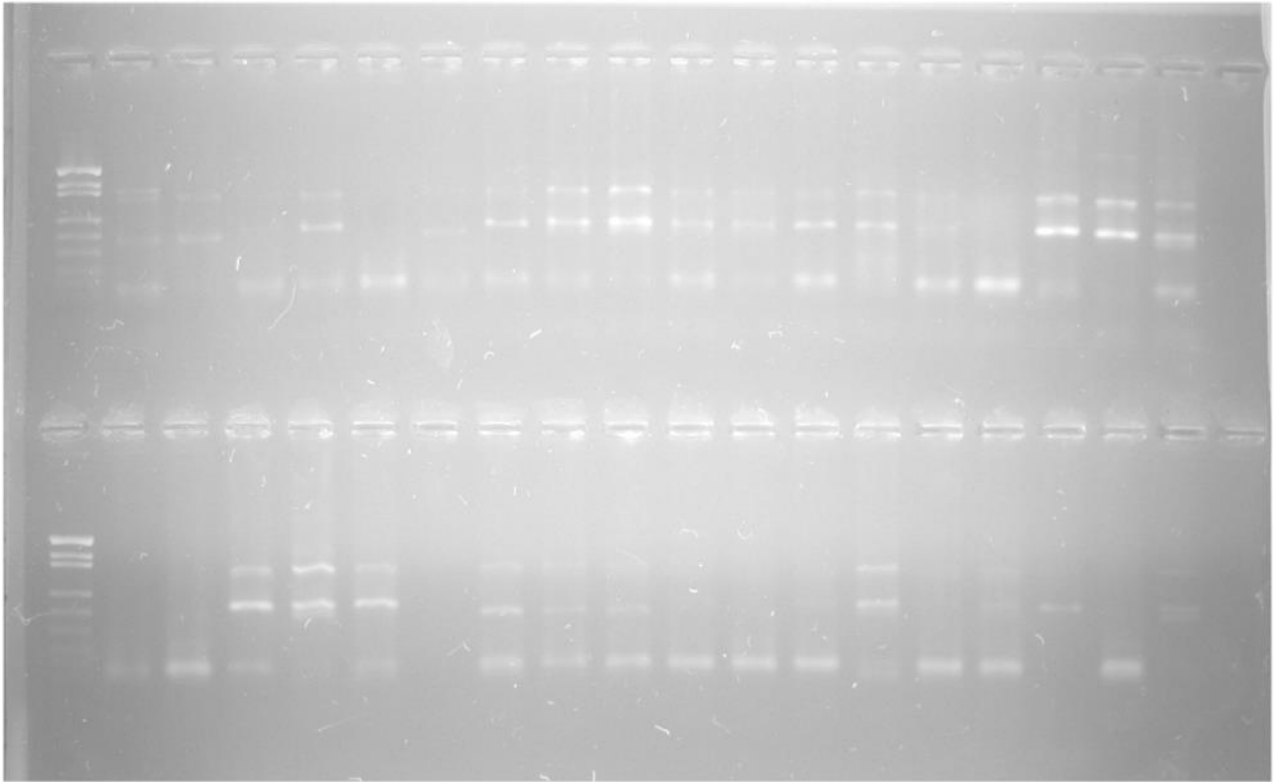


Рис. 2.3. Поліморфізм гену *FTO* за алелями *A/T* (гетерозиготний генотип)

2.3.3. Експериментальні біохімічні методи дослідження.

В експерименті визначали приріст живої маси щурів. У виділених щелепах проводили підрахунок ступеня атрофії альвеолярного відростка за Ніколаєвою [103], число каріозних уражень та їх глибину [16]. Вміст тригліцеридів визначали ферментативним методом у сироватці крові і в печінці [147]. У яснах проводили визначення вмісту гіалуронової кислоти [17].

Антиоксидантно-прооксидантний індекс розраховували як відношення активності каталази до вмісту малонового діальдегіду [7].

Ступінь дисбіозу визначали у слизовій оболонці тонкої кишки, щоки і в яснах. Для цього в гомогенатах визначали активність уреаз (маркер мікробного обміненія) і лізоциму (показник неспецифічного імунітету). За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували СД [114, 116].

2. 4. Лікувально-профілактичний комплекс.

У групі порівняння проводилася тільки базова терапія (санація порожнини рота і професійна гігієна - ультразвуковий і ручний скейлінг, полірування зубів з професійними пастами, також за необхідністю призначали місцеву антимікробну і протизапальну терапію, а саме, ротові ванночки 0,05% розчином хлоргексидину, крім того - біглюконат 3 рази на день – два тижні. Проводили навчання дітей гігієнічному догляду за порожниною рота та ознайомлення з засобами гігієни такими, як інтрадентальні щітки, суперфлоси.

Пацієнтам основної групи призначали крім базової терапії, як у групі порівняння, розроблений ЛПК 2 рази на рік протягом двох тижнів на ніч, що включав в себе гель «Симбітер» і гель «Квертулідон». Обидва гелі наносилися аплікаційно на слизову оболонку порожнини рота спочатку гель «Квертулідон» на 10 хвилин, через 30 хвилин гель «Симбітер» теж на 10 хвилин. Зазначені препарати призначалися спільно з педіатром, який займався корекцією жирового обміну та фізичними навантаженнями у цих дітей, а саме усі пацієнти отримували рекомендації з організації раціонального режиму дня відповідно до віку дитини та регулярних дозованих фізичних навантажень. Крім того, рекомендації щодо дієти з виключенням із раціону продуктів харчування з високим вмістом жирів та зменшення продуктів із середнім вмістом жирів, а також зменшення разового об'єму страви при співвідношенні білків, жирів, вуглеводів 1:0,7:4. Найоптимальніше 5-ти кратний прийом їжі з інтервалами між прийомами 3-3,5 години. Сніданок становив 25%, 2-й сніданок – 10%, обід -30%, полуденок – 15%, вечеря – 20%. Вкрай важливо виробити у дитини звичку їсти в певний час, за сервірованим столом, бажано поступово виробити певний ритуал прийому їжі, який би розвивав і задовольняв естетичні запити дитини і перешкоджав непомітному, машинальному переїданню. Усі харчові обмеження дитини рекомендується обов'язково поширювати на всю її сім'ю. У доповнення призначався природний високоактивний біофлавоноїд «Він-

Віта». Проаналізовані результати багатолітніх випробувань природного комплексу високоактивного біофлавоноїду з шкірки і кісточок червоних сортів винограду (*Vitis vinifera* L.) типу «Каберне» - дієтичної добавки «Він-Віта»®. Показано, що "Він-Віта" володіє широким спектром біологічної активності, надає системну дію на організм людини, ефективно підвищує неспецифічну опірність організму людини до шкідливих дій фізичної, хімічної і біологічної природи "Він-Віта" є функціональним харчовим продуктом. Це оптимальний препарат по поєднанню біологічної активності. Основні діючі складові препарату "Він-Віта" - олігомерного і мономерного біофлавоноїду, переважно, антоціанідини і антоціани, які мають Р-вітамінну, антиоксидантну і синергетичну з вітаміном С дії, що сприяють поліпшенню мікроциркуляції. Різноманітність органічних кислот у складі препарату (винна, лимонна, яблучна, янтарна) і мінеральних компонентів (калій - 1000-2000, натрій - 100-200, кальцій - 100-200, магній – 50-100мг%, залізо) в біологічно активних формах сприяє системному позитивному ефекту. Препарат також містить багато танінів (20-25%), які, окрім лікувального ефекту, створюють сприятливий органолептичний фон препарату. Препарат не містить спирту, цукру і консервантів. Енергетична цінність харчової добавки невисока і складає 6 ккал/л. Крім того, було відмічено зменшення маси тіла у пацієнтів, які приймали препарат декілька місяців. Враховуючи вплив препарату на ліпідний обмін, а також ефект зменшення маси тіла у дорослих при вживанні "Він-Віта", рекомендовано внести до основної гіполіпідемічної дієти цей препарат у дітей з НадМТ.

Крім того були рекомендовані додаткові фізичні навантаження з обов'язковим контролем при ходьбі крокоміром (табл. 2.2.).

Оцінювали ефективність ЛПК основних стоматологічних захворювань у досліджуваних групах через 3,6,9,12 місяців від початку примінення лікарських засобів.

Таблиця 2.2

Рекомендацій по фізичним навантаженням
для дітей 15-18 років з надмірною масою тіла та ОСЗ

Параметри	Діти з надмірною масою тіла
Тип фізичної активності	Аеробічні фізичні вправи, наприклад: ходьба прискореним кроком, їзда на велосипеді, плавання, стрибки, танці, гімнастика
Тривалість	Від 60 до 120 хвилин
Частота	Кожний день; 3 рази на тиждень додаткові спортивні секції (різні види боротьби, спортивні танці, плавання, зимові види спорту, та ін.)
Інтенсивність	Середня (від 8 до 10 тис кроків на день, з часом збільшуючи до 12-13 тис)
Об'єм	Від 5 до 12 повторів при прискоренні чсс не більше ніж на 30 - 35% від вихідного рівня

2.5. Статистичні методи аналізу.

В дослідженні використовували дисперсійний, кореляційний, регресійний, дискримінантний методи аналізу.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів параметричного та непараметричного аналізу. При порівняльному аналізі незалежних груп використовували критерій Стьюдента для непарних виборок (при дотриманні умов гомоскедастичності та нормальному розподілі даних) і критерій Манна - Уїтні (для гетероскедастичних даних з іншим типом розподілу).

Перевірку нормальності розподілу даних проводили за допомогою критеріїв Лілієфорса і Колмогорова - Смирнова.

Взаємозв'язок ознак вивчали за допомогою кореляційного аналізу методом Спірмена (r), для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками застосовували критерій χ^2 Пірсона.

Математичне моделювання представлено у вигляді побудови дерева рішень з визначенням значущості змінних моделі з використанням в якості даних генетичного статусу дитини. Оскільки дані по генетичному статусу є категоріальними, то в якості методу аналізу впливу генетичного статусу на відсоток жиру в організмі дитини і індекс маси тіла (ІМТ) був обраний аналіз дерева рішення (в даному випадку - регресійного дерева) [26]. При побудові регресійного дерева вибір атрибута на кожному вузлі рішення відбувається на підставі приросту інформації. При цьому з зростом дерева зменшується середньоквадратична помилка прогнозування в замикаючих вузлах. «Читання» дерева рішень проводиться з вершини дерева.

Вибір найкращої моделі (дерева рішень) проводився шляхом перебору різних варіантів зі зміною параметрів дерева, таких як: мінімальна кількість спостережень в замикаючих вузлах, максимальна кількість поділів на гілки. Також був проведений аналіз можливої залежності відсотку жирової маси тіла та запалення тканин пародонту від генетичного статусу.

Вивчення впливу факторів ризику проведено методом факторного аналізу з визначенням головних компонент. Для оцінки діагностичної значущості застосованих методів дослідження проводили розрахунок стандартних операційних характеристик: чутливості, специфічності, прогностичності позитивного та негативного результату, діагностичної точності.

Ефективність профілактики та лікування за розробленою програмою аналізували за показниками: відносний ризик (ВР; RR - relative risk), зниження відносного ризику (ЗВР; RRR - relative risk reduction), кількість хворих, які потребують лікування (КХПЛ; NNT - number needed to be treated).

Обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензованих програмних продуктів MS Excel 2010, Statistica 7.0.

2.6. Забезпечення вимог біоетики.

В українському законодавстві правові та етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 Закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженій МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь пацієнтів у даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на основі письмової згоди батьків та особистої згоди молодих людей. Використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби та ліцензовані методики. Дослідження проводилося зі збереженням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

Вимог біоетики при експериментальних дослідженнях дотримувалися відповідно до частин третьої і четвертої статті 26, статті 31 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», розпорядження Кабінету Міністрів України від 28 липня 2010 року № 1585 «Про затвердження переліку нормативно-правових актів з питань захисту тварин від жорстокого поводження», а також наказу МОН України № 249 від 01.03.2012 року «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ З ОСНОВНИМИ СТОМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА

3.1. Поширеність основних стоматологічних захворювань у дітей з різним фізичним розвитком

Під час поглиблених профілактичних медичних оглядів 120-ти дітей віком від 15 до 18 років. За даними антропометричного обстеження виявлено, що 57 дітей (47,50%) із всіх обстежених мають НадМТ, 59 дітей (49,17%) – це діти з гармонічним фізичним розвитком та у 4 дітей (3,33%) діагностована понижена маса тіла. Такі дані збігалися з результатами анкетування за нераціонального харчування і малорухливого способу життя. Так, 65,00% респондентів харчувались у закладах швидкого харчування, систематично вживали солодкі газовані та енергетичні напої, вели малорухливий спосіб життя. Анкетування показало, що 14,08% із числа опитаних дівчат та 16,32 % хлопців періодично вживали слабоалкогольні напої.

Соматично-здорових після огляду педіатра було 104 дитини (86,66%). У 16-ти дітей були виявлені різні захворювання. Більшість дітей (62,5%) із соматичною патологією мали НадМТ. Серед соматичної патології у обстежених нами дітей частіше всього відмічалось захворювання шлунково-кишкового тракту (18 дітей - 15,00%) та патологія зору (8 дітей - 6,66%). У двох дітей (1,66%) діагностовано захворювання щитовидної залози. Одна дитина (0,83%) страждала на цукровий діабет 1-го типу. Захворювання нирок відмічалось у однієї дитини (0,83%).

При огляді порожнини рота звертали увагу на стан переддвір'я та його глибину. Відмічали розміщення вуздечок верхньої та нижньої губи, слизових складок та вуздечки язика для виявлення схильності до підвищеної травматизації. Ретельно вивчали стан слизової оболонки порожнини рота:

визначали ступінь набряку (гідрофільності) та кровоточивості слизової оболонки порожнини рота, наявність гінгівіту та ступінь його важкості, кількість та характер висипань і наявність схильності елементів до злиття, присутність нальоту на афтах та його колір, локалізацію висипань в порожнині рота. При огляді порожнини рота заповнювали зубну формулу дитини, визначали терміни та послідовність прорізування зубів, стан навколорубних тканин.

Отримані нами результати при оцінці гігієни порожнини рота за допомогою індексів показали, що серед групи дітей з ГарФР добрий гігієнічний стан визначається у 22 або 37,29% випадках, задовільний та незадовільний відповідно у 18 (30,51%) і 19 (32,20%). Проте у цій групі не було виявлено дітей з високими показниками індексу Федорова-Володкіної, що відповідає поганому стану гігієни порожнини рота.

У дітей з НадМТ переважно визначали незадовільний стан гігієни порожнини рота у 22 (38,59%) та поганий – у 15 (26,32%), на що вказують значення індексу Федорова-Володкіної ($2,36 \pm 0,017$) і ($2,7 \pm 0$) бали відповідно, як видно, що ці стани в 2 рази частіше зустрічаються у цих дітей, ніж у дітей з ГарФР. Задовільний стан та добрий відмічався в цій групі дітей значно рідше, а саме у 1,3 рази, порівняно з показниками у дітей з ГарФР (11 дітей (19,30%) та 9 дітей (15,79%) відповідно).

Таким чином, можна сказати, що клінічний стан гігієни ротової порожнини у дітей з НадМТ в 2 рази гірший, ніж у дітей з ГарФР.

Виявлені зміни індексу Green-Vermillion відповідають змінам індексу Федорова-Володкіної.

У дітей з ГарФР встановлено наявність гінгівіту різного ступеня важкості. Так, легкий ступінь гінгівіту виявлено у 24 дітей або 40,68%, середній – у 22 (37,29%) і тяжкий – у 6 (10,17%).

Нами встановлено, що у дітей з НадМТ легкий ступінь гінгівіту спостерігався у 18 або 31,58% випадках, середній ступінь у 27 (47,37%), а тяжкий ступінь гінгівіту був діагностований у 12 (21,05%).

Можна сказати, що легкий ступінь гінгівіту зустрічався в два рази менше у дітей з НадМТ, на відміну від важкого ступеню, який був діагностований в два рази частіше, ніж у дітей з ГарФР. При цьому у дітей з НадМТ показник ISL був у 4 рази більший порівняно з дітьми з ГарФР ($p < 0,05$), відповідно у 3 рази вищим він був при середній ступені тяжкості ($p < 0,001$), а при важкому гінгівіті - у 3,2 рази перевищував відповідний показник у здорових дітей.

Ці дані вказують на те, що наявність НадМТ у дітей сприяє більш вираженому розвитку запального процесу у тканинах пародонту, що проявляється більш важкими ступенями тяжкості гінгівіту.

Клінічні показники стану тканин пародонту на тлі НадМТ (індекс Федорова-Володкіної, індекс Green-Vermillion, індекс Sillness-Loe) значно погіршуються у порівнянні з відповідними показниками у дітей з ГарФР, що вказує на вплив НадМТ на клінічний перебіг, вираженість та тяжкість запального процесу тканин ротової порожнини. Така ситуація потребує більш частіших та детальних стоматологічних оглядів у дітей з НадМТ, що є в цьому випадку доцільним проведення своєчасної та ефективної фармакотерапії, а особливо профілактичних заходів у цього контингенту дітей з метою профілактики ОСЗ.

3.2. Стоматологічний статус дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла

Поглиблені огляди проводили у 48 дітей з ОСЗ на тлі НадМТ (основна група) та у 20 дітей з ОСЗ на тлі ГарФР (група порівняння).

У таблиці 3.1 наведені результати оцінки стоматологічного статусу дітей з НадМТ і без соматичної патології в початковому стані.

Інтенсивність карієсу зубів за індексом КПУз в групі порівняння склала 3,80, що на 1,5 нижче, ніж в основній групі (5,30 - 5,32). За індексом КПУП відмінності склала в 1,62 - 1,81 (39,5% - 44% відповідно).

Таблиця 3.1

Порівняльна оцінка стану твердих тканин зубів, тканин пародонту і гігієни порожнини рота у дітей без соматичних патологій і з надмірною масою тіла

	КПУ _з	КПУ _п	К	П	У	РМА %	Кров.	Ш-П	Зуб.к.	S-L	Stal
Контроль	3,80 ± 0,40	4,10±0,40	1,95±0,20	2,05±0,20	0,10±0,012	6,20±0,50	0,25±0,02	1,21±0,15	0,30±0,04	0,98±0,10	1,27±0,10
Основна група	5,32±0,40**	5,72±0,40**	2,64±0,20*	2,84±0,30 *	0,24±0,20***	9,76±0,50***	0,36±0,04*	1,33±0,15*	0,34±0,04	1,07±0,10	1,36±0,11
Група порівняння	5,30±0,50**	5,91±0,55**	2,65±0,30*	2,78±0,30*	0,26±0,30***	9,78±0,60***	0,35±0,04*	1,34±0,15*	0,35±0,04	1,09±0,10	1,38±0,12

Примітка: р - показник достовірності відмінностей від групи дітей без соматичної патології; р<0,05*; р<0,01**;
р<0,001***

Індекс Parma (РМА%) в середньому по групі дітей з НадМТ склав 9,77% на відміну від дітей з ГарФР, у яких індекс РМА% по групі склав 6,2%, що відрізняється в 1,57 раз.

Індекс Мюллемана в дітей основної групи був на 40% вище, ніж в групі порівняння.

Індекс Ш-П в групі дітей з НадМТ склав 1,33 - 1,34, що на 11% перевищує аналогічні показники в групі порівняння.

Показники індексів зубного каменю, Sinless-Loe і Stallard у дітей з ГарФР і дітей з НадМТ відрізнялися незначно.

Був проведений описовий статистичний аналіз стоматологічного статусу досліджуваної когорти дітей. У таблиці 3.2 представлені середні значення показників стану тканин пародонта у дітей з основної групи та групи порівняння. З таблиці видно, що всі показники у дітей з основної групи мають більш високі значення в співставленні з групою порівняння.

Таблиця 3.2

Середні значення показників тканин пародонта у дітей різних груп

Група	РМА%	Кровоточивість, бали	Проба Ш-П, бали	Зубний камінь, бали
Порівняння	6,2±0,5	0,25±0,02	1,21±0,15	0,3±0,04
Основна	9,77±0,5	0,35±0,04	1,33±0,15	0,34±0,04

На рисунках 3.1-3.4 показано діапазон значень пародонтологічних показників у досліджуваних груп дітей.

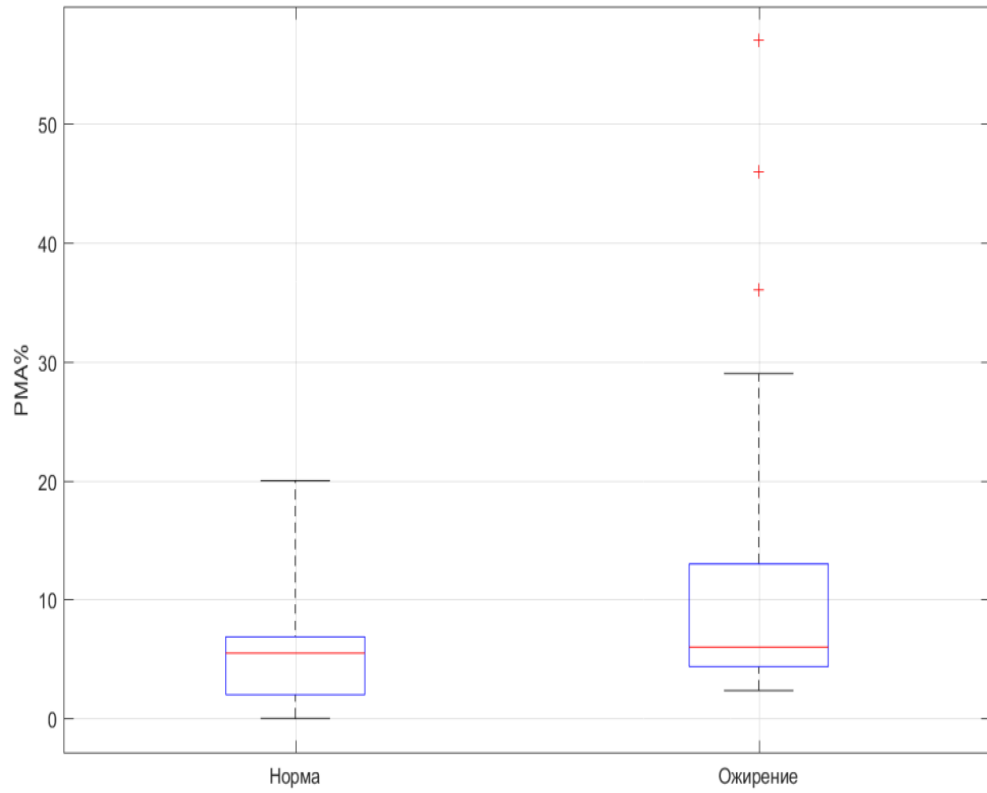


Рис. 3.1. Розкид значень індексу PMA%

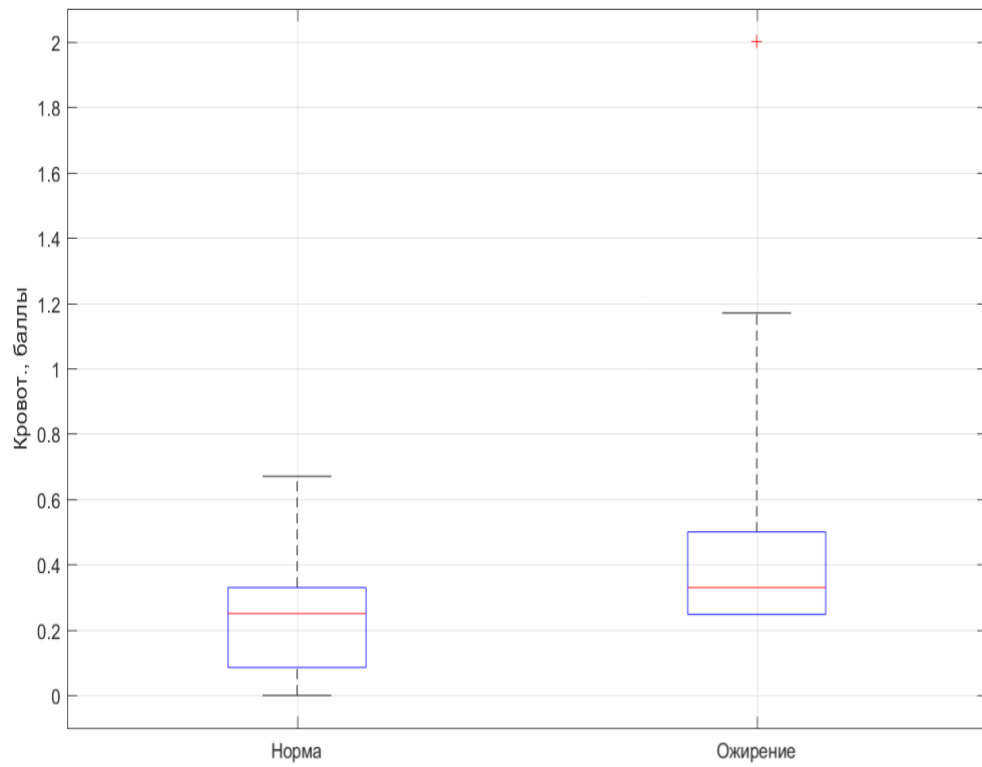


Рис. 3.2. Розкид значень індексу кровоточивість

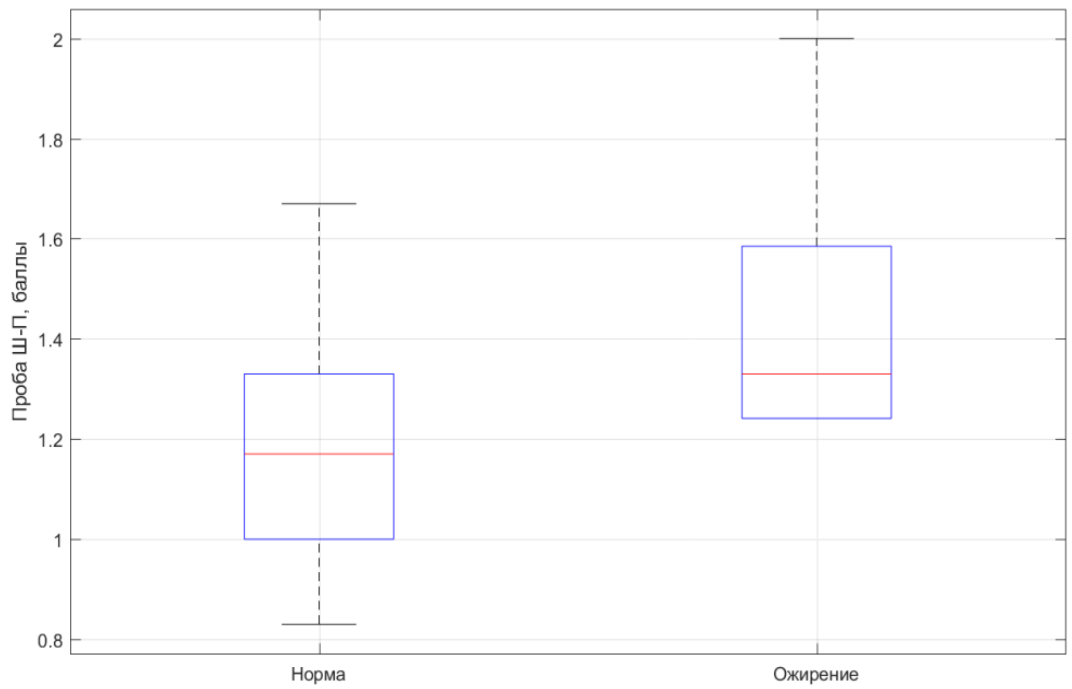


Рис. 3.3. Розкід значень індексу Шиллера-Писарєва

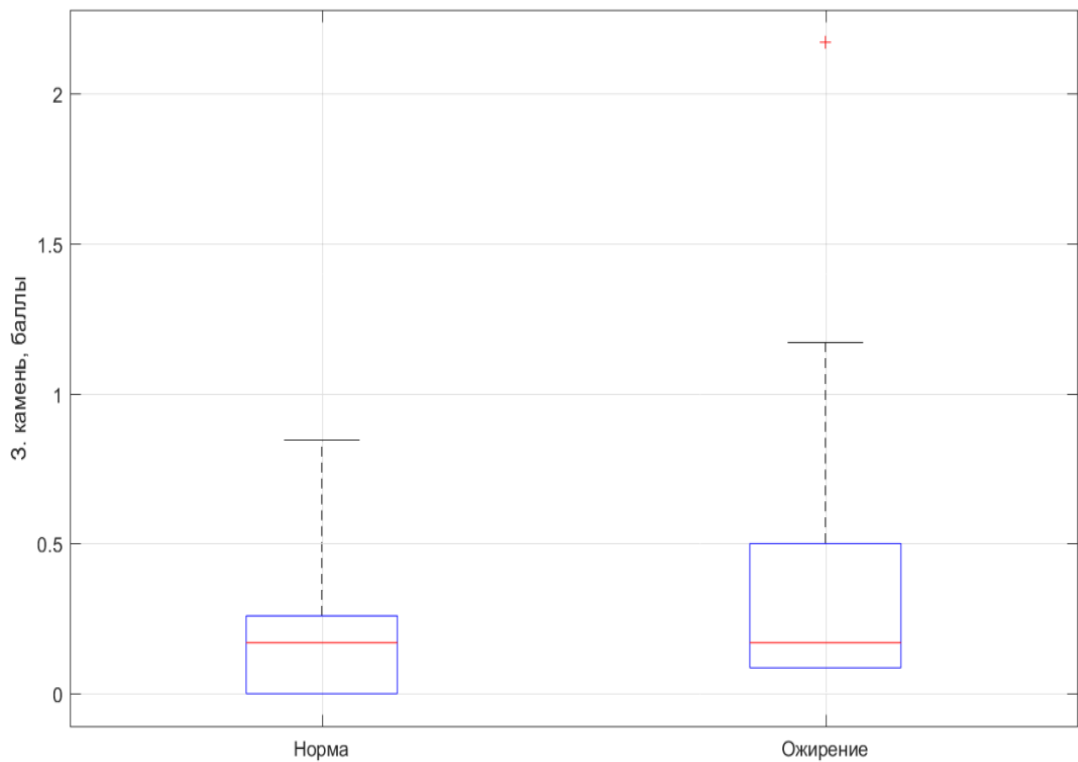


Рис. 3.4. Розкід значень індексу зубний камень Sinless-Loe і Stallard

З наведених вище рисунків видно, що, незважаючи на відмінності в медіанних значеннях між групами, у всіх випадках розподіли значень за

показниками перекриваються, що говорить про потенційну недостовірність відмінностей середніх значень вибірок. У будь-якому випадку у дітей основної групи спостерігається більший діапазон значень показників в бік збільшення і наявність кількох викидів з екстремально високими значеннями у показників РМА%, кровоточивість і зубний камінь порівнянно з групою дітей порівняння.

3.3. Біохімічні показники ротової рідини у дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла

У ротовій рідині обстежуваних дітей, що мають ГарФР та ОСЗ (гінгівіт, інтактним пародонти, карієс) (група порівняння), а також у дітей з НадМТ та ОСЗ (основна група), визначали швидкість саливації, проводили біохімічний аналіз маркерів запалення (активність еластази, вміст МДА), стану мікробіоценозу біохімічним методом (активність уреаз, СД), а також стану неспецифічного захисту порожнини рота (активність каталази і лізоциму, АПІ).

У таблиці 3.4 наведені результати дослідження швидкості саливації і рівня маркерів запалення у спостережуваних дітей.

З представлених даних в таблиці 3.3 видно, що в групі порівняння достовірне зниження швидкості слиновиділення у дітей як основної групи, так і групи порівняння. Цей показник зменшується більшою мірою, якщо ОСЗ протікають на тлі НадМТ ($p_{1-3} < 0,05$ і $p_{2-3} < 0,05$ відповідно).

Наявність ОСЗ призводить також до підвищення ПОЛ в порожнині рота, про що свідчить збільшення рівню МДА в ротовій рідині дітей з ГарФР. При поєднанні гінгівіту чи пародонтиту з НадМТ вміст МДА в ротовій рідині підвищується в більшій мірі. Так, якщо у дітей групи порівняння рівень МДА збільшений в 1,49 разів, то в ротовій рідині дітей основної групи цей показник підвищений в 2,37 рази в порівнянні зі значеннями у групі контролю

Таблиця 3.4

Швидкість салівації, маркери запалення в ротовій рідині обстежуваних дітей

Групи	Швидкість салівації, мл/хв	Вміст МДА ммоль/л	Активність еластази, мк-кат/л
Контроль	0,65 ± 0,01	0,150 ± 0,008	0,50 ± 0,03
Порівняння	0,50 ± 0,02 $p_{1-2} < 0,05$	0,224 ± 0,007 $p_{1-2} < 0,05$	0,92 ± 0,05 $p_{1-2} < 0,05$
Основна	0,45 ± 0,01 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	0,356 ± 0,020 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1,47 ± 0,05 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітки: p_{1-2} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 2 групах; p_{1-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах, p_{2-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах.

Еластазу відносять до найбільш потужних деструктивних ферментів, який виробляють лейкоцити і мікроорганізми. Активність цього маркера запалення в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі ГарФР підвищена в 1,84 рази. Наявність НадМТ у дітей з ОСЗ призводить до збільшення активності еластази в їх ротової рідини в 2,94 рази в порівнянні з показниками групи контролю (див. табл. 3.4).

Таким чином, у дітей при гінгівіті знижено слиновиділення і збільшені маркери запалення в порожнині рота. У дітей з НадМТ в поєднанні з гінгівітом ці показники більш змінені, що дозволяє зробити висновок про вплив НадМт на запальні процеси ротової порожнини дітей в сторону посилення.

В таблиці 3.5. узагальнено результати дослідження основних показників антиоксидантної системи (АОС). На тлі інтенсифікації запальних процесів в ротовій порожнині дітей з гінгівітом знижений антиоксидантний захист, про

що свідчать показники ротової рідини, а саме зменшення на 28,8% активності основного антиоксидантного ферменту каталази. У ротовій рідині дітей, основної групи активність каталази знижена на 44,9% в порівнянні з цим показником в групі контролю.

Індекс АПІ найбільш виражено вказує на порушення в системі «АОЗ - перекисні процеси». Так, у дітей групи порівняння він знижений на 52,2%, а при наявності поєднаної патології (основна група) - на 76,9% (табл.3.5).

Таблиця 3.5.

Показники активності каталази та індексу АПІ
в ротовій рідині обстежуваних дітей

Групи	Активність каталази, мкат/л	Індекс АПІ
Контроль	$0,274 \pm 0,010$	$1,82 \pm 0,20$
Порівняння	$0,195 \pm 0,006$ $p_{1-2} < 0,05$	$0,87 \pm 0,07$ $p_{1-2} < 0,05$
Основна	$0,151 \pm 0,009$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$0,42 \pm 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітки: p_{1-2} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 2 групах; p_{1-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах, p_{2-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах.

Визначали наявність порушень місцевої неспецифічної реактивності ротової порожнини, шляхом визначення активності лізоциму та уреазу, як опосередкованих факторів дисбіотичних порушень порожнини рота у дітей з НадМТ. Так як умовно-патогенна і патогенна мікробіота, на відміну від нормальної, виробляє уреазу, то достатньо обмежити визначення цих показників, щоб судити про дисбіотичні зрушення мікробіоти ротової рідини.

Результати дослідження активності уреазі і лізоциму в ротовій рідині, а також розрахунок ступеня дисбіозу в порожнині рота у обстежених дітей представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Активність уреазі, лізоциму й ступень дисбіозу в ротовій рідині
обстежених дітей

Групи	Активність уреазі, мк-кат/л	Активність лізоциму, од/л	Ступень дисбіозу
Контроль	0,040 ± 0,002	158 ± 6	1,0 ± 0,2
Порівняння	0,105 ± 0,004 $p_{1-2} < 0,05$	81 ± 5 $p_{1-2} < 0,05$	5,13 ± 0,38 $p_{1-2} < 0,001$
Основна	0,284 ± 0,016 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$	57 ± 4 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	19,72 ± 1,70 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примітки: p_{1-2} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 2 групах; p_{1-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах, p_{2-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах.

У дітей при наявності НадМТ цей показник значно підвищується в 7,1 рази в порівнянні з показником у групі контролю і в 2,7 рази - в порівнянні із значенням активності уреазі у дітей групи порівняння ($p < 0,001$; $p < 0,05$; відповідно). Ці дані вказують на те, що не тільки запальні процеси в пародонті, але й НадМТ посилюють розмноження патогенних бактерій в ротовій порожнині.

Ймовірно, однією з причин надмірного розмноження патогенної мікробіоти може бути зниження активності лізоциму, оскільки цей фермент є ключовим в системі антимікробного захисту слизових оболонок, в тому числі і ротової порожнини. Так, активність лізоциму в ротовій рідині дітей групи порівняння знижена на 48,7%, а у дітей основної групи - на 63,9% (див. табл. 3.5).

Отже, підвищення активності уреазі і одночасне зниження активності лізоциму в ротовій рідині свідчить про надмірне зростання умовно-патогенної і патогенної мікробіоти на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота, що більш виражено у дітей основної групи. Ступень дисбіозу, розрахований за методом А.П. Левицького, найбільш наочно відображає ці порушення. В табл. 3.5 показано, що у дітей групи порівняння СД в порожнині рота збільшений в 5,1 рази, а у пацієнтів основної групи з поєднаною патологією - в 19,7 разів в порівнянні із значеннями групи контролю.

Факт зрушень у мікробіоти порожнини рота у дітей з НадмМТ потребує призначення більш коректних диференційованих схем профілактики та терапії цього зрушення задля не тільки відновлення мікропейзажу ротової порожнини, а й задля зменшення запального процесу слизових тканин в ній.

На рисунку 3.5 показано, що зміна ступеню дисбіотичних порушень мікробного пейзажу порожнини рота, який визначається за рівнем уреазі, знаходиться в зворотній залежності від активності лізоциму, тобто від рівня фактору неспецифічного імунітету ($r=0,78$).

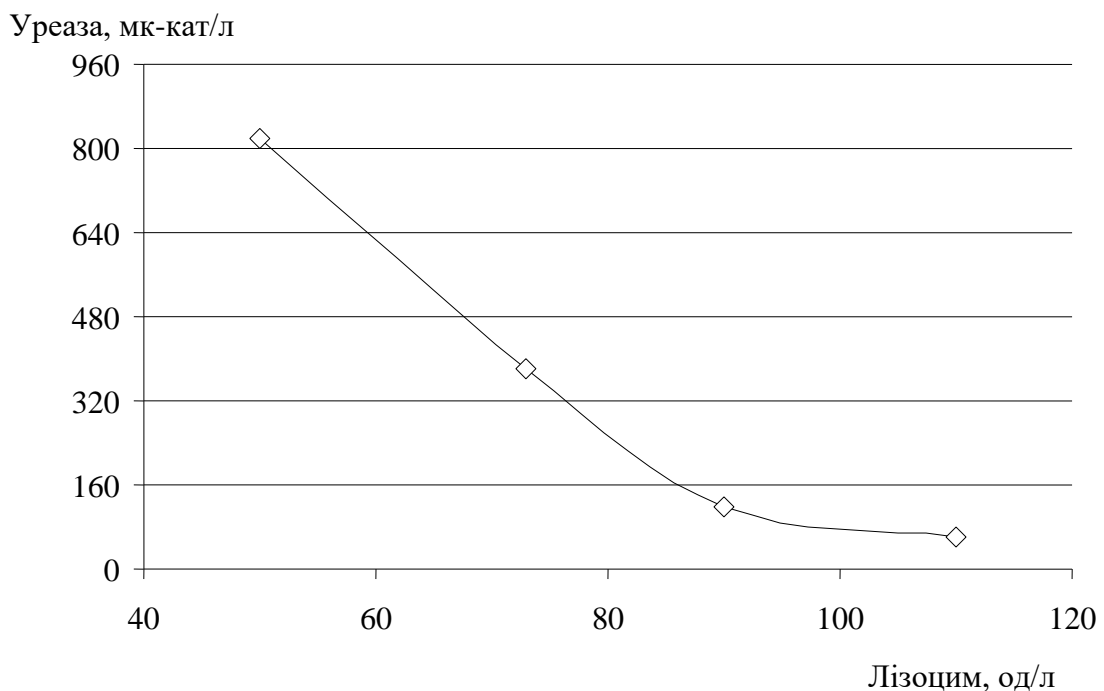


Рис. 3.5. Залежність активності уреазі від активності лізоциму

Таким чином, у дітей з НадМТ достовірно знижується активність лізоциму і різко збільшується активність уреазы, що свідчить про зрушення співвідношення нормальної мікробіоти в організмі ($7,97 \pm 0,76$; $p < 0,001$) як наслідок розвиток порушень місцевого неспецифічного імунітету, що може стати основою для подальших досліджень в цьому напрямку, а також основою для призначення профілактичних та лікувальних засобів.

У таблиці 3.7. представлені дані описового статистичного аналізу щодо середніх значень біохімічних показників ротової рідини дітей основної та контрольної груп.

Таблиця 3.7

Середні значення біохімічних показників ротової рідини досліджуваних дітей

Група	Лізоцим, од/мл	Уреаза, мккат/л	МДА, мкмоль/л	Еластаза, мкат/л	Каталаза, мкат/л	Салівація, мл/хв	СД	АПП
Контроль	$0,17 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,01$	$0,92 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,01$	$0,5 \pm 0,04$	$1,41 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,05$
Основна	$0,08 \pm 0,006$	$0,29 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,01$	$1,46 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,04$	$4,85 \pm 0,1$	$0,46 \pm 0,05$

З наведеної вище таблиці 3.7 видно, що активність уреазы, еластази, вміст МДА і СД у дітей основної групи мають більш високі значення в порівнянні з показниками контрольної групи; в свою чергу, лізоцим, каталаза, салівація і АПП мають більш низькі значення.

На рисунках 3.6-3.13 показані розкиди значень біохімічних показників ротової рідини у дітей досліджуваних груп.

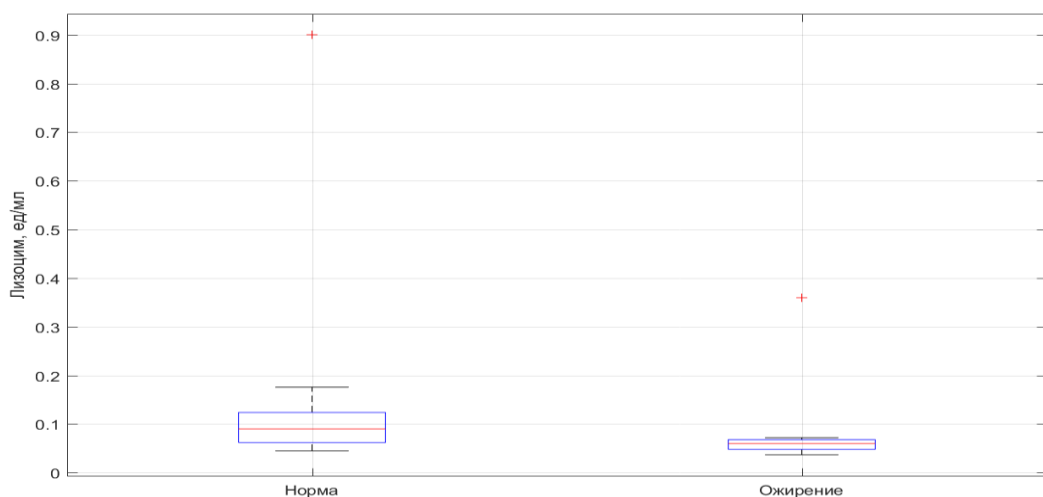


Рис. 3.6. Розкид значень показників активності лізоциму

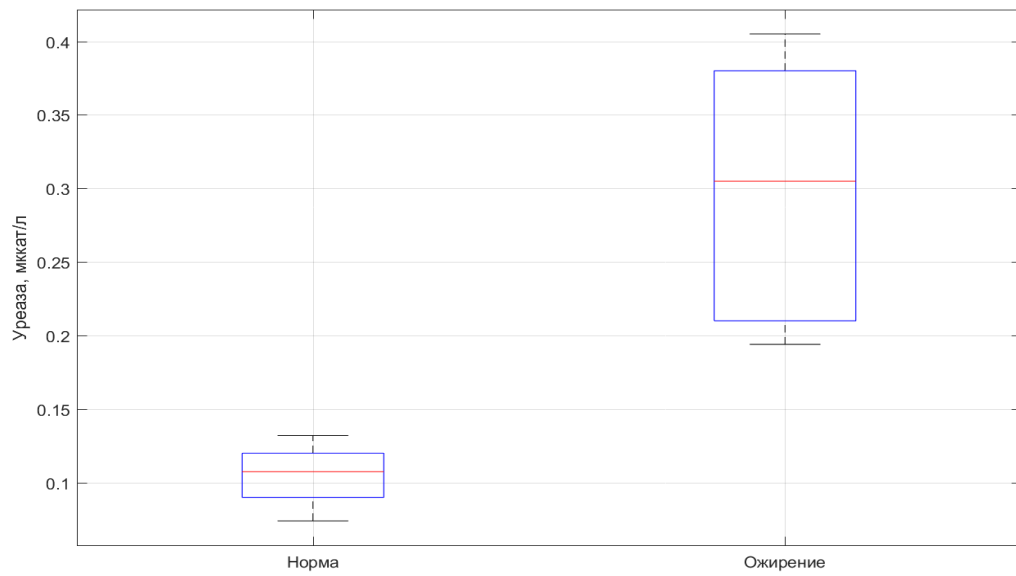


Рис. 3.7. Розкид значень показників активності уреазы

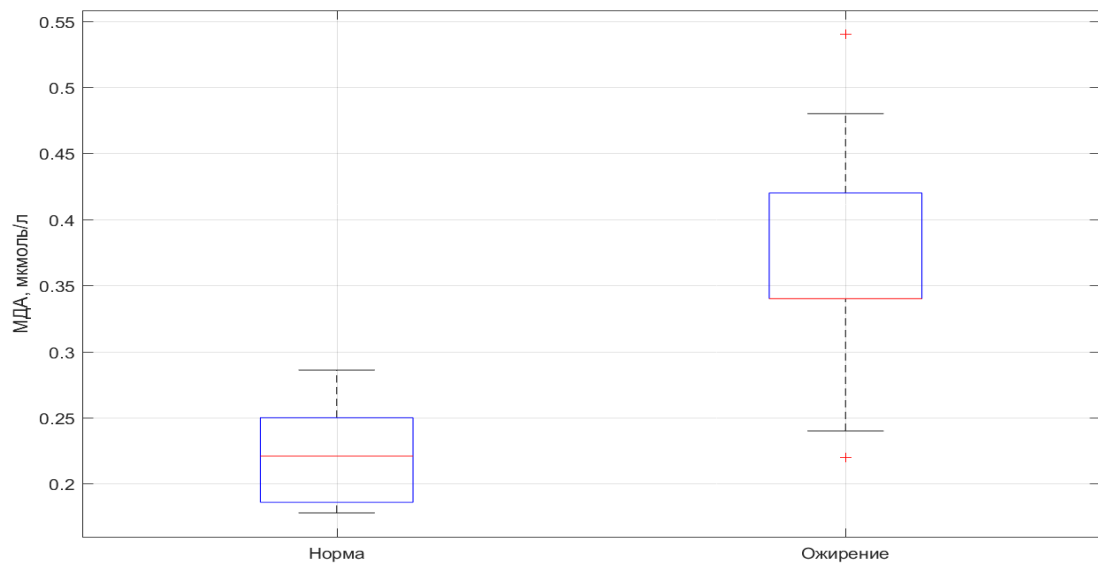


Рис. 3.8. Розкид значень вмісту МДА

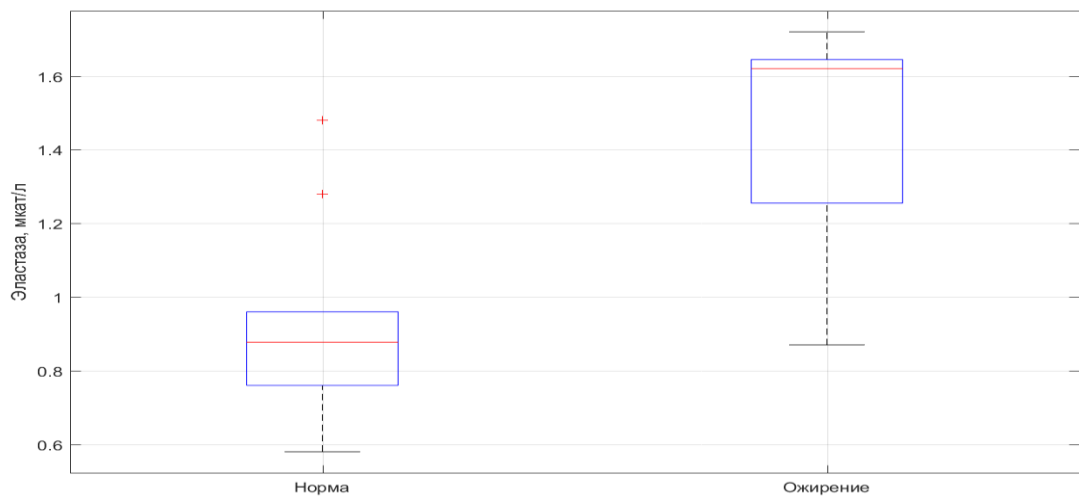


Рис. 3.9. Розкид значень активності еластази

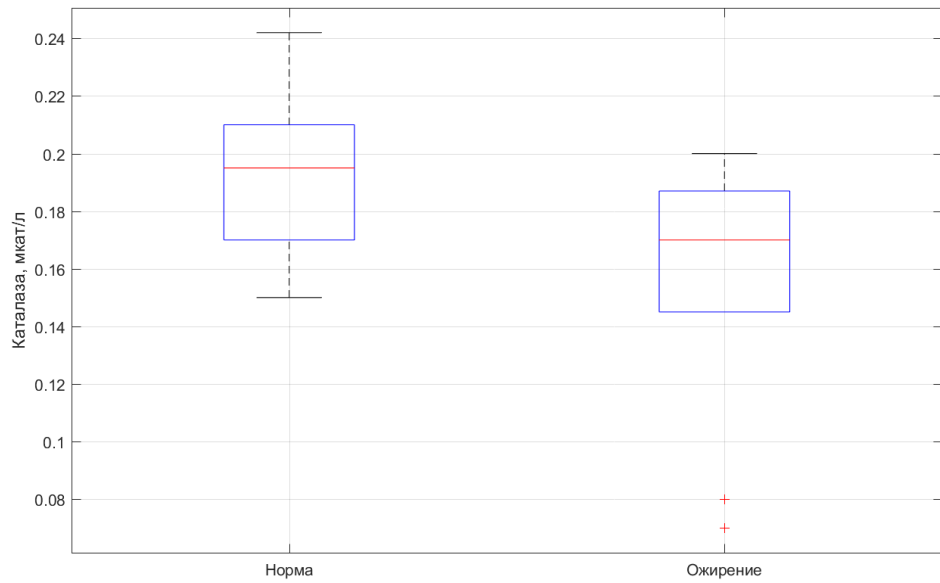


Рис. 3.10. Розкид значень активності каталази

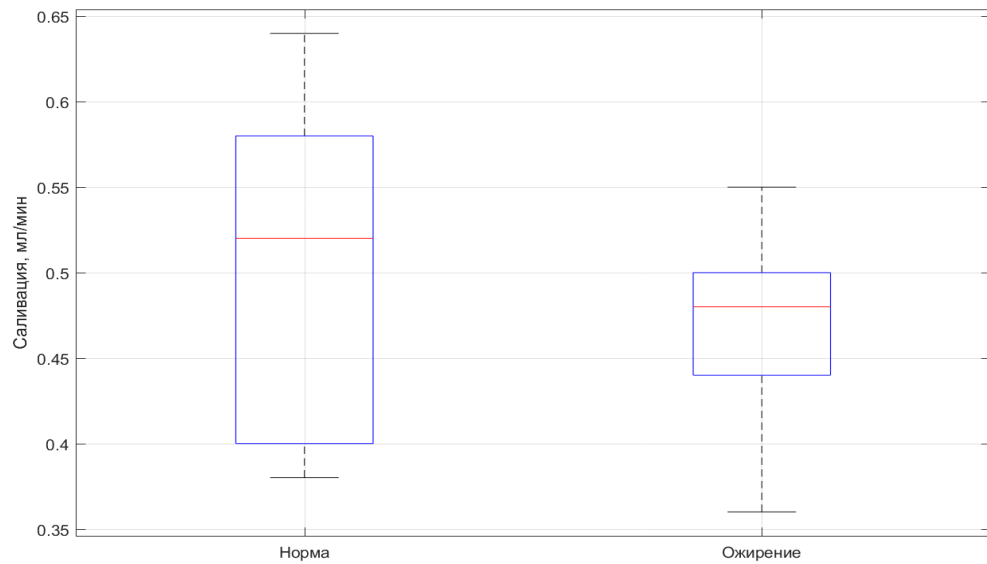


Рис. 3.11. Розкид значень швидкості салівації

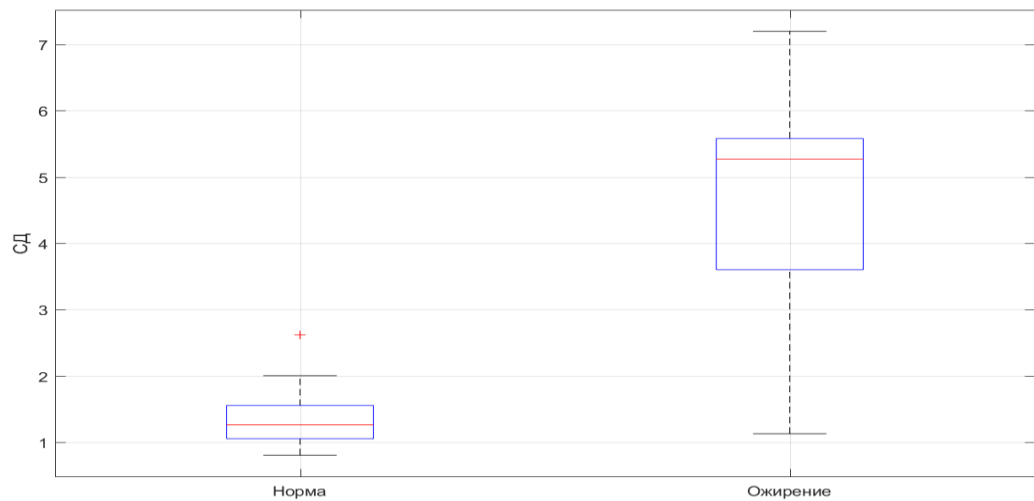


Рис. 3.12. Розкид значень в ротовій рідині ступеня дисбіозу

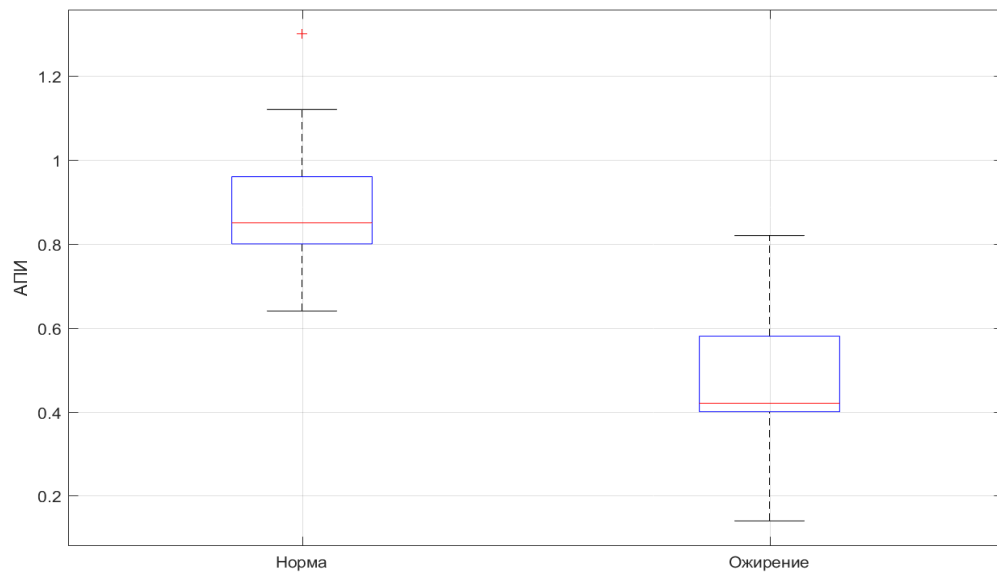


Рис. 3.13. Розкид значень в ротовій рідині АПІ

З наведених вище рисунків видно, що за всіма показниками, крім показника «Салівація» спостерігається відмінність не тільки медіанних значень, але і граничних значень розподілу - першої і третьої квартилі. Великий рознос інтерквартильних розмахів таких біохімічних показників ротової рідини як активність уреази, еластази, вміст МДА, СД і АПІ дає підстави говорити про статистичну значущість відмінностей середніх значень показників між основною та контрольною групами.

Підводячи загальний підсумок біохімічних досліджень ротової рідини спостережуваних дітей з інтактним пародонтом, гінгівітом та НадМТ, можна зробити наступний висновок.

1. Наші дослідження підтвердили наявність запальних реакцій, інтенсифікацію ПОЛ і розмноження умовно-патогенної і патогенної мікробіоти на тлі зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту в порожнині рота при гінгівіті.

2. Надмірна маса тіла істотно погіршує вже існуючі при гінгівіті порушення в порожнині рота. Найімовірніше, першопричиною патологічних

змін в ротовій порожнині є дисбіоз або посилений ріст умовно-патогенних і патогенних бактерій при НадМТ.

3. Наведені дані дозволяють вважати, що патогенні бактерії при дисбіозі в порожнині рота та/або кишечника провокують розвиток системного запалення з активацією вільно-радикальних перекисних реакцій, тим самим посилюючи патологічні зміни в порожнині рота при ОСЗ у дітей.

3.4. Біофізичні параметри дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла

Відомо, що неферментативне вільнорадикальне окислення (ВРО) ліпідів клітинних мембран відіграє істотну роль в організмі і в нормі контролюється фізіологічною АОС. При зриві АОС і розвитку ВРО починається пошкодження плазматичних мембран внаслідок пероксидації фосфоліпідів. При цьому змінюється дифузійний подвійний електричний шар, що виникає на поверхні плазмолемі і дзета-потенціал.

У роботі Шахбазова В.Г. на підставі проведених автором досліджень запропонована гіпотетична модель розподілу зарядів в живій рослинній клітині і зроблено висновок про значну роль в процесах біогенезу електрично негативно заряджених клітинних ядер [159]. У роботі Шахбазова В.Г. та співавторів показано, що електрофоретичне зміщення електронегативних ядер КБЕ всередині цитоплазми при приміщенні клітини в зовнішнє електричне поле, пов'язане з функціональним станом клітини і організму в цілому [160].

Наявність частково компенсованого заряду на поверхні плазмолемі клітини, вміщеної у відповідний розчин електроліту може служити характеристикою стану ліпідного шару мембрани. Чим ефективніша робота ФАС і вище функціональний стан ліпідного шару, тим більше і стабільніше повинен бути створюваний на поверхні плазматичної мембрани заряд і, тим сильніше він повинен проявлятися у зовнішньому електричному полі.

Результати дослідження дрейфової рухливості в зовнішньому електричному полі плазмолемою КБЕ в порівнянні з електрофоретичною рухливістю ядер у дітей з НадМТ, наявністю карієсу зубів і запальних процесів в тканинах пародонта наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Відсоток електрофоретично рухливих ядер (% я) і відношення амплітуд електрофоретичного зміщення плазмолем і ядер ($A_{пл}/A_{я}$) клітин букального епітелію у досліджуваних дітей

Групи	Вихідний стан	
	% я	$A_{пл}/A_{я}$
Основна	33 ± 5 $p > 0,1$	$1,25 \pm 0,10$ $p > 0,1$
Порівняння	31 ± 5	$1,27 \pm 0,10$

Примітка: p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння

У нормі середнє значення амплітуди зміщення плазмолемою майже в 2 рази перевищує аналогічний

параметр для ядер. При наявності запалення усереднені амплітуди зміщення і ядер, а також плазмолем КБЕ приблизно однакові, що говорить про відносне зменшення мембранного заряду клітини [9].

Наведені в таблиці 3.8 дані свідчать про знижений у дітей з НадМТ відсоток електрофоретично рухливих ядер КБЕ (31-33%) у порівнянні з нормою для даного віку (55-56%) і зниженому відношенні амплітуд зміщення в електричному полі плазмолем і ядер клітин (1,25-1,27) порівняно з нормою (1,9-2,0).

Проводили спектроколориметричну оцінку фарбування розчином Шиллера-Писарева слизової ясна у дітей з НадМТ (табл. 3.9). З наведеної таблиці видно, що в початковому стані (до початку проведення профілактичних заходів) коефіцієнт відбиття світла яснами R у дітей з НадМТ основної групи і групи порівняння істотно зменшився після

фарбування її розчином Шиллера-Писарева, як в області довжин хвиль 480 нм, так і в області довжин хвиль 660 нм.

Таблиця 3.9

Коефіцієнт відбиття світла R слизової ясен у досліджуваних дітей під дією розчину Шиллера-Писарева

Групи	Вихідний стан	
	480нм	660нм
Основна	67±4 p>0,1	76±4 p>0,1
Порівняння	65±4	75±4

Примітка: p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Такі зміни спектроколориметричної оцінки свідчить про наявність у дітей з НадМТ як підвищеної бар'єрної проникності слизової ясен (480 нм), так і наявності запалення в ній, що супроводжується появою глікогену (660 нм).

Також встановили денситометричні характеристики кісткової тканини порожнини рота у пацієнтів різних клінічних груп в початковому стані.

У таблиці 3.10 представлені дані описового статистичного аналізу середніх значень показників денситометрії у дітей з груп порівняння та основної. Видно, що середні значення по обох групах мають практично однакові значення за всіма показниками.

Таблиця 3.10

Середні значення показників денситометрії

Стан	SOS, м/с	BUA, дБ/МГц	BQI
Порівняння	1555,07±11,8	54,47±5,21	94,81±5,93
Основна	1553,91±23,3	50,28±5,19	91,76±9,45

На рисунках 3.14-3.16 показано розкид значень показників денситометрії у досліджуваних груп дітей.

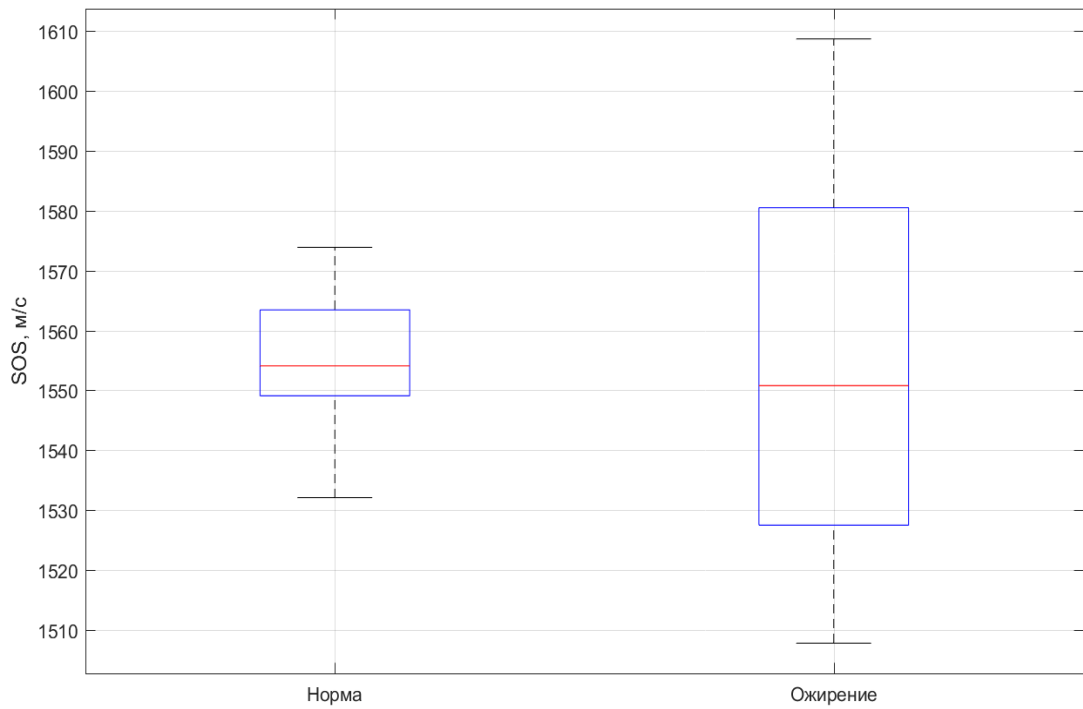


Рис. 3.14. Розкид значень денситометричного показника SOS

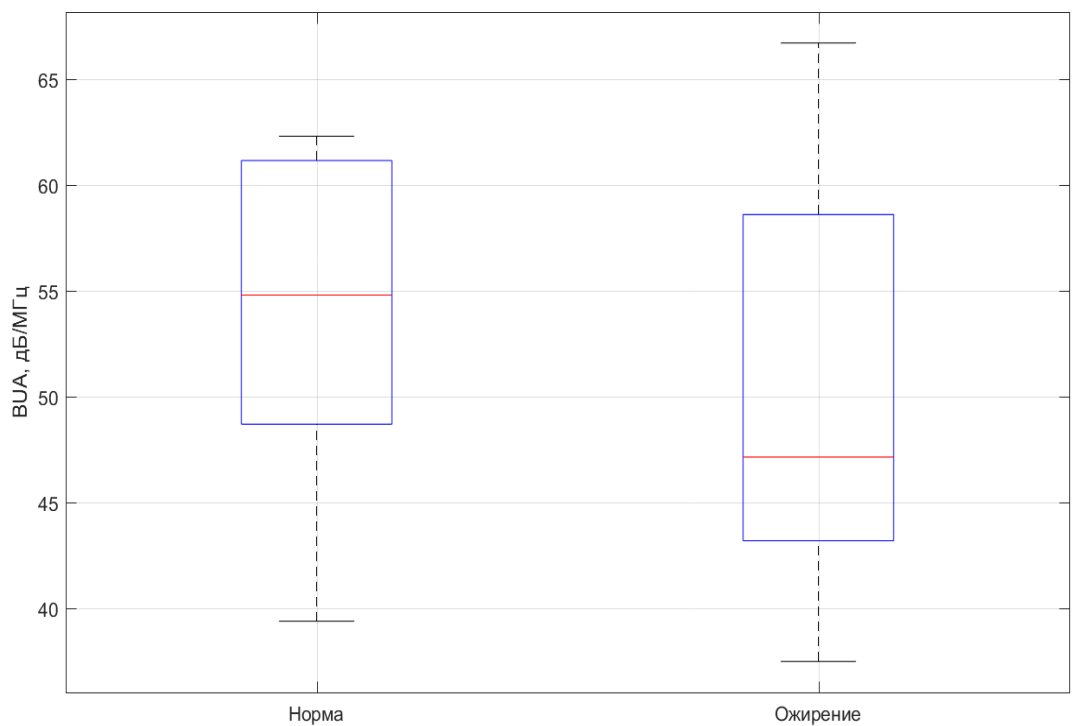


Рис. 3.15. Розкид значень денситометричного показника BUA

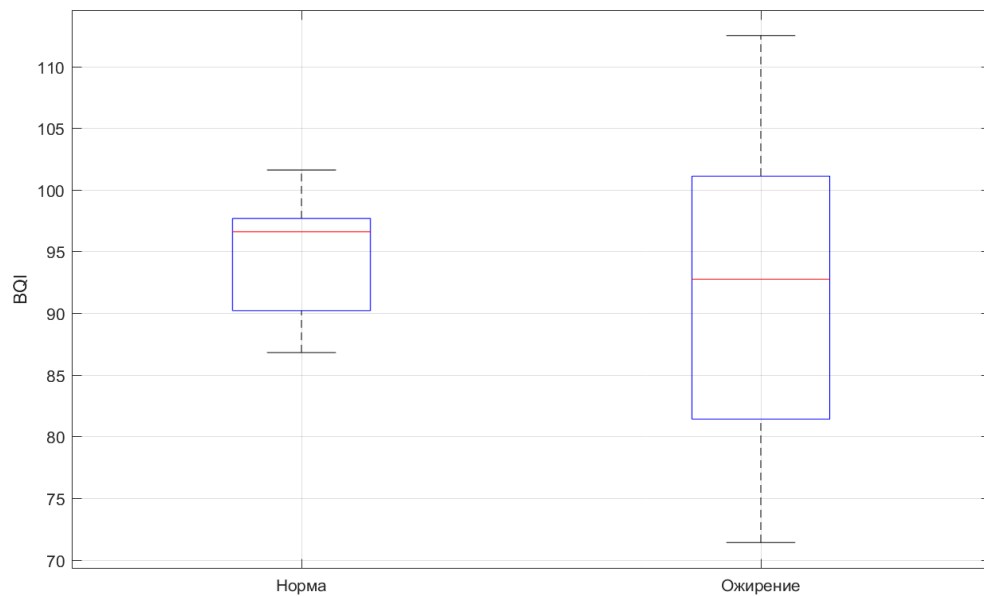


Рис. 3.16. Розкид значень денситометричного показника BQI

Зміни спектроколориметричної оцінки свідчить про наявність у дітей з НадМТ як підвищеної бар'єрної проникності слизової ясен (480 нм), так і наявності запалення в ній, що супроводжується появою глікогену (660 нм).

Розподіл значень показників денситометрії, що перекриваються, а також рівна відміна значень основної групи від групи порівняння в бік збільшення і в сторону зменшення свідчить про відсутність статистичної значущості відмінності середніх значень показників в обох групах.

3.5. Біохімічні показники сироватки крові у дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла

Дослідження сироватки крові у дітей з НадМТ підтвердили незначні зміни. Наявність порушень ліпідного обміну спостерігалися тільки у 5 пацієнтів основної групи (8,77%), а в групі порівняння тільки у 1 (5,0 %). Однак, тільки рівень холестерину і тригліцеридів перевищував рівень у здорових дітей, але не виходив за межі значень вікових норм. Так, у них відмічено підвищення вмісту холестерину на 37,6%, тригліцеридів - на 67,9%

і глікованого гемоглобіну - на 22,8%. У дітей групи порівняння такі зміни не зареєстровані (таблиця 3.11).

На рисунках 3.17-3.19 показано розкид біохімічних показників крові у досліджуваної когорти дітей.

Таблиця 3.11

Показники ліпідного обміну та глікованого гемоглобіну
в сироватці крові у досліджуваних дітей

Групи	Вміст холестерину, ммоль/л	Вміст тригліцеридів, ммоль/л	Вміст глікозильованого гемоглобіну, %
Контроль	3,40 ± 0,11	0,84 ± 0,03	3,77 ± 0,36
Порівняння	3,53 ± 0,12 $p_{1-2} > 0,05$	0,89 ± 0,06 $p_{1-2} > 0,05$	3,89 ± 0,34 $p_{1-2} > 0,05$
Основна	4,68 ± 0,13 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1,41 ± 0,06 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	4,63 ± 0,15 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітки: p_{1-2} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 2 групах; p_{1-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах, p_{2-3} - достовірність відмінностей між показниками в 1 і 3 групах.

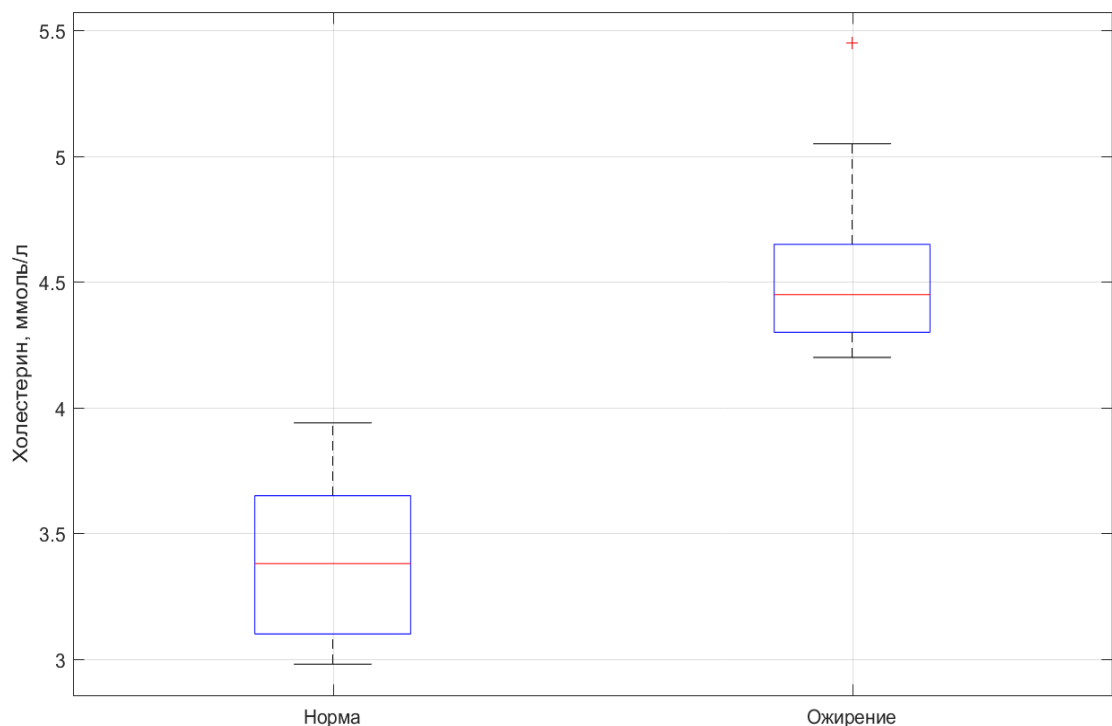


Рис. 3.17. Розкид значень вмісту в крові холестерину

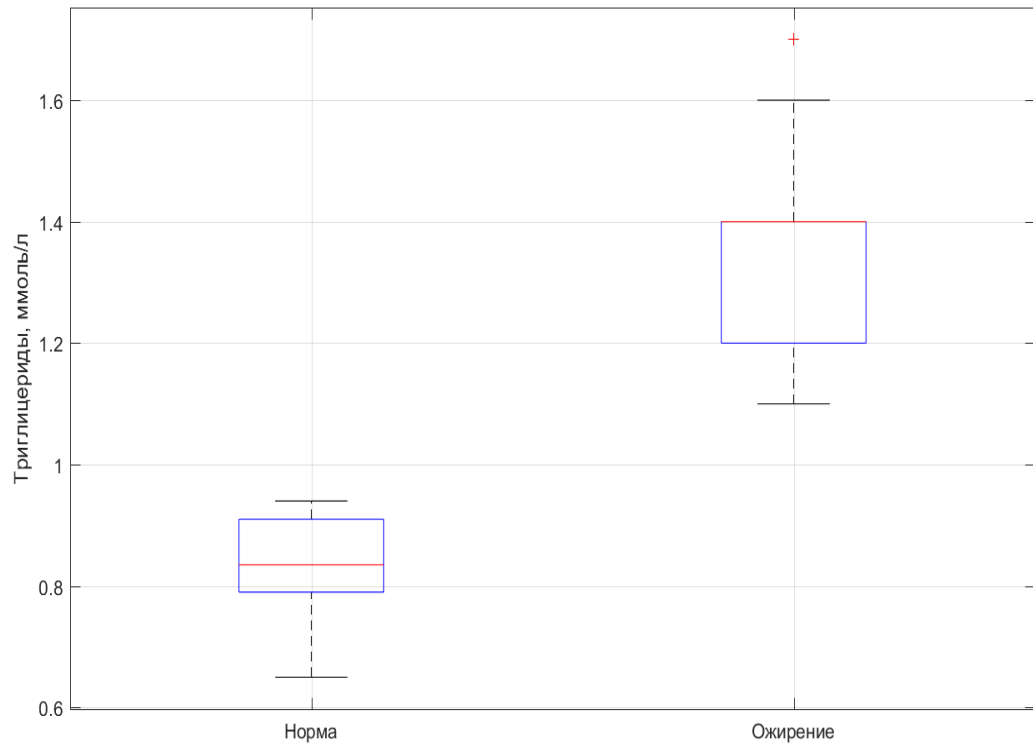


Рис. 3.18. Розкид значень вмісту в крові триглицеридів

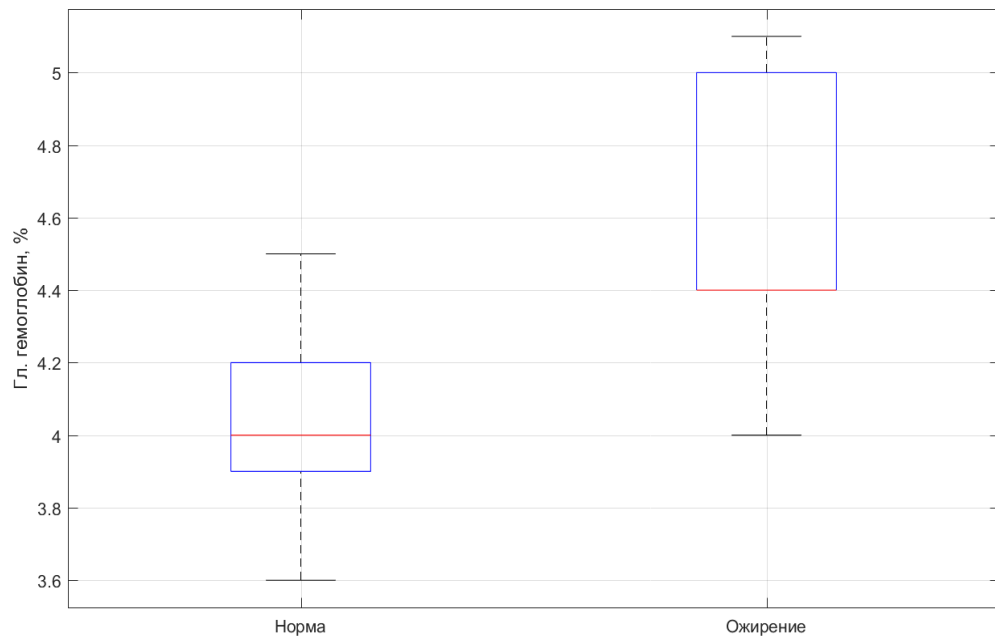


Рис. 3.19. Розкид значень вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну

Великий розкид інтерквартильних розмахів таких біохімічних показників крові як холестерин, ТГ, глікозильований гемоглобін дає підстави говорити

про статистичну значущість відмінності середніх значень показників між групами контроль та основна.

3.6. Генетична характеристика дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла

У дітей основної групи з більш вираженими проявами основних стоматологічних захворювань вивчали поліморфізм генів FTO, PON1, I-1B, LCT та їх взаємозв'язок з відсотком жирової маси тіла та станом слизової оболонки порожнини рота.

Генетична діагностика є вірною зброєю лікаря проти багатьох хвороб, в тому числі і НадМТ та ожирінню.

Поліморфізм безлічі генів-кандидатів, відібраних на підставі їх відомої біологічної функції або ролі в причинній обумовленості моногенних синдромів ожиріння в людей або на моделях тварин, були вивчені в популяційних дослідженнях і дослідженнях типу «випадок-контроль», щоб визначити, чи впливають вони на ризик ожиріння та НадМТ.

Початкові ознаки захворювання найчастіше залишаються непоміченими, що призводить до незворотних змін і важкого перебігу патологічного процесу. Більш критично, коли запалення тканин пародонту відбувається на фоні вже існуючого соматичного запалення. Сьогодні великою проблемою в багатьох країнах світу є ожиріння, яке констатується як соціально та економічно значуще захворювання [35, 37, 106, 141].

У 2007 р. британські вчені відкрили ген, пов'язаний з ожирінням або НадМТ, пізніше названий FTO (від fused toes – аномалії розвитку у мишей, обумовлені делецією даного гена). З'ясувалося, що існує чітка залежність між кількістю його послідовностей у ДНК людини і об'ємом жирової маси в організмі. Сьогодні немає заперечень, що FTO – це ген, асоційований з жировою масою [166].

Ще один ген, асоційований з ожирінням, – це PON1 (ген параоксонази). У нормі параоксоназа перешкоджає окисненню ліпідів у ЛПНЩ, вона також запобігає перетворенню моноцитів у макрофаги, захопленню макрофагами окиснених ЛПНЩ, перетворенню макрофагів у пінисті клітини. Точкова мутація у гені PON1, що призводить до заміни глутаміну на аргінін в 192-му положенні (Gln > 192 Arg), порушує функцію цього ферменту. Слід зазначити, що поряд з PON1 і FTO відомо понад 430 генів-кандидатів, асоційованих з ризиком НадМТ, але їх роль у розвитку ожиріння у дітей повністю не доведена [170].

Вибір дослідження поліморфізму гену інтерлейкіну-1В (I-1В) в цій асоціації не випадковий [20]. Доведено, що в осіб з ожирінням збільшена загальна кількість лейкоцитів і лімфоцитів, підвищена концентрація С-реактивного білка та виявляють запалення легкого ступеня, що дає підставу вважати наявність у цих дітей мляво перебігаючого запального процесу. Крім того, парадонтити – це теж мляво перебігаючий запальний процес, тільки місцевого характеру. Контроль розвитку запальних процесів може сприяти новим можливим підходам до майбутньої терапії НадМТ та ожиріння.

За останні роки отримані перші результати по ідентифікації генетичних маркерів парадонтиту, один із них LCT [164].

Однак, подібно до результатів нашого дослідження, однозначної відповіді про внесок поєданого поліморфізму генів FTO, PON1, I-1В, LCT у патогенетичний пул та його вплив на стан тканин пародонта при ожирінні або НадМТ у дітей з хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) такі дослідження не дали.

Виявлення поліморфізму гену FTO у дітей з НадМТ за мутантними алелями Т складає (25,3±4,9)%, гомозиготами за нормальними алелями А були лише (18,7±5,1)% дітей, тоді як поліморфізму гену I-1В за мутантними алелями Т був виявлений у (21,5±4,7)% дітей, гомозиготами за нормальними алелями А було трохи більше дітей - (25,7±4,2)%. Виявлення поліморфізму гену PON1 за мутантними алелями Т у дітей з НадМТ складає (9,2±5,7)%,

гомозиготами за нормальними алелями А було більше дітей - $(19,7 \pm 4,2)\%$. Відносно мутацій гену LCT, треба сказати, що у дітей з НадМт, в основному це були гетерозиготи $(87,7 \pm 3,1)\%$, гомозиготами за нормальними алелями С було тільки $(3,7 \pm 0,9)\%$. Таким чином, у досліджуваній групі дітей найбільший відсоток зустрічаємості мутацій склав ген FTO та I-1B; поліморфізм по типу гетерозигот більш всього відмічається гену LCT.

Математичне моделювання представлено у вигляді побудови дерева рішень з визначенням значущості змінних моделі з використанням в якості даних генетичного статусу дитини. Оскільки дані по генетичному статусу є категоріальними, то в якості методу аналізу впливу генетичного статусу на відсоток жиру в організмі дитини і ІМТ був обраний аналіз дерева рішення (в даному випадку - регресійного дерева) [26]. На рис. 3.20 представлено результуюче дерево рішень з використанням відсотка жиру в тілі дитини в якості залежної змінної. На підставі зменшення середньоквадратичної помилки прогнозування залежного показника при поділі на галузі в вузлах рішення оцінювали важливість незалежних змінних моделі (показників генетичного статусу).

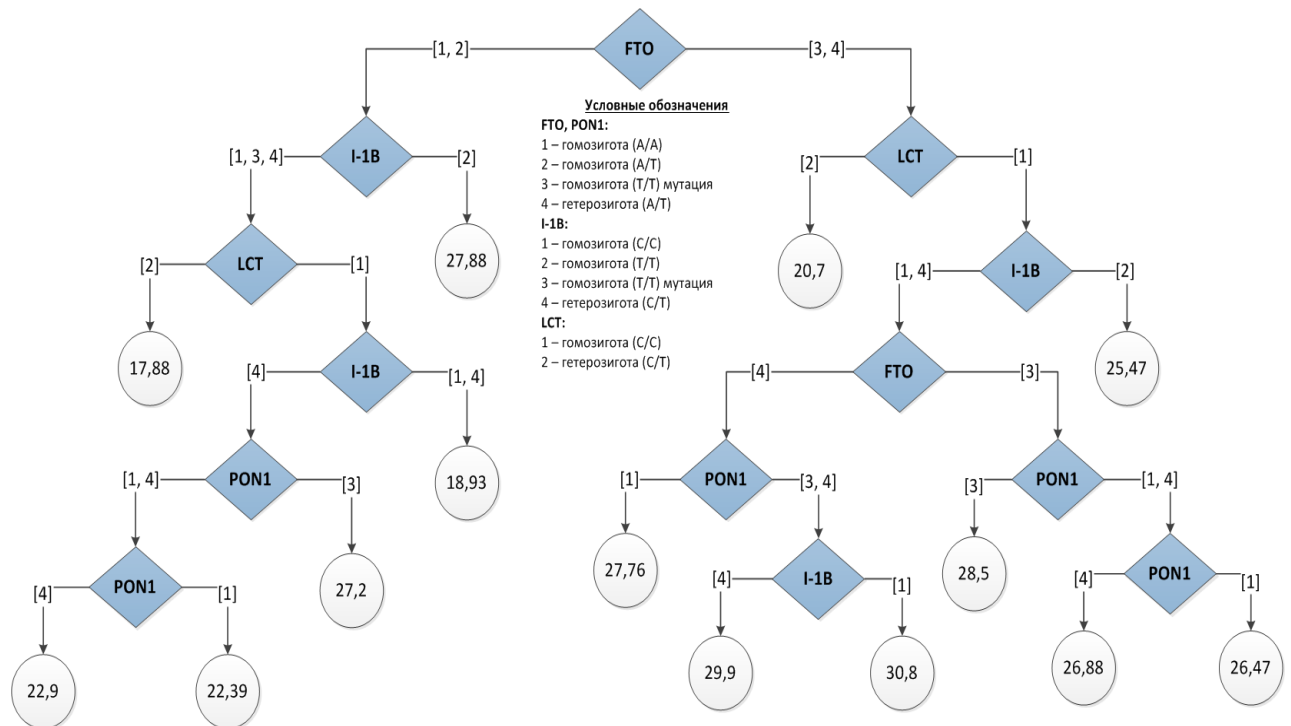


Рис. 3.20. Дерево рішень

На рисунку 3.21 показано, що гени *FTO* і інтерлейкін 1-В є найбільш важливими в моделі прогнозування відсотка жиру в тілі дитини на основі генетичного статусу (використання цих двох змінних моделі найбільшою мірою зменшує середньоквадратичну помилку оцінки відсотка жиру в процесі прийняття рішень по регресійному дереву). Поліморфізм гену *LCT* зустрічається трохи менше у даного контингенту. У свою чергу ген *PON1* є найменш важливим. Результати наших досліджень не відповідають більш раннім літературним повідомленням про тісний зв'язок однонуклеотидного поліморфізму гена *FTO* (переважно, rs9939609) з показниками ІМТ дитини.

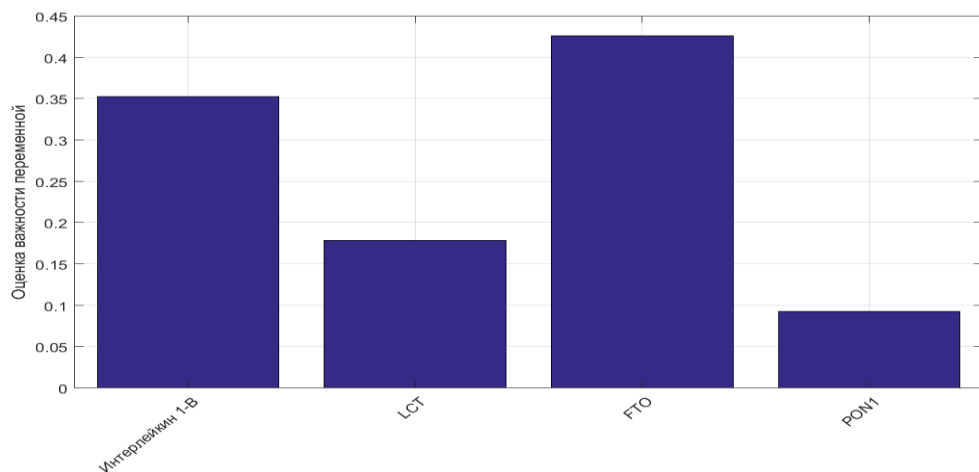


Рис. 3.21. Важливість генів згідно моделі (відносно відсотку жиру)

Середньоквадратична помилка передбачення по побудованому регресійному дереву становить 11,13%.

Також, був проведений аналіз можливої залежності ІМТ та відсотку жирової маси від генетичного статусу. Аналіз показав відсутність такої залежності, оскільки варіація цих значень при різному генетичному статусі дуже мала, що не дозволяє побудувати модель, яка дає значний результат. Результати наших досліджень не відповідають більш раннім літературним повідомленням про тісний зв'язок однонуклеотидного поліморфізму гена *FTO* (переважно, rs9939609) з показниками ІМТ дитини.

В табл. 3.12 представлені середні значення ІМТ для різних комбінацій розглянутих генів.

Таблиця 3.12

ІМТ для різних комбінацій генів

Інтерлейкін 1-В	LCT	FTO	PON1	ІМТ кг/м ²
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	28,91
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гетерозигота (А/Т)	29,4
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (Т/Т) мутація	28,42
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/Т)	гетерозигота (А/Т)	29,04
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (А/А)	28,63
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гетерозигота (А/Т)	29,27
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (Т/Т) мутація	30,15
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/А)	30,29
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гетерозигота (А/Т)	30,4
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (Т/Т) мутація	29,13
гетерозигота (С/Т)	гетерозигота (С/Т)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	29,37
гетерозигота (С/Т)	гетерозигота (С/Т)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (А/А)	29,07
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	29,48
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гетерозигота (А/Т)	31,21
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (Т/Т) мутація	28,5
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/А)	29,11
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гетерозигота (А/Т)	30,87
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (Т/Т) мутація	30,32
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	29,96
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (Т/Т) мутація	29,25

Продовження таблиці 3.12				
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (А/А)	30,28
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гетерозигота (А/Т)	29,32
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/А)	29,41
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/Т)	28,68
гомозигота (Т/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	30,29
гомозигота (Т/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гетерозигота (А/Т)	29,26

З табл. 3.12 видно, що значення ІМТ мало відрізняються при різних комбінаціях генів

Таким чином, доцільно розглядати наявність генотипів АА за геном FTO і СС за геном I-1B у якості додаткового чинника ризику набору зайвої маси тіла, який втім фенотипово може не реалізуватися при наявності відповідних навичок здоров'язберігаючої поведінки (раціональне харчування, активний спосіб життя). На нашу думку, проведення скринінгу з визначенням поліморфізму генів I-1B, LCT і FTO зможе дозволити виділити групу дітей підвищеного ризику по розвитку метаболічних розладів на тлі ожиріння. Генетичний фактор у детермінації ризику метаболічних порушень у дітей шкільного віку є другорядним за своїм значенням, тобто масовий скринінг дитячого населення по дослідженим генам може не дати потрібної інформації для проведення профілактичних заходів в цільових групах, до яких насамперед слід віднести не дітей із генетичною обтяженістю, а тих, що мають низький рівень здоров'язберігаючої поведінки та шкідливі харчові звички, а також відрізняються дисгармонійним фізичним розвитком, обумовленим НадМТ.

Таким чином:

1. Проведені дослідження дозволили нам зробити наступний висновок: проведення скринінгу з визначенням поєднаного поліморфізму генів FTO, II-

B та *LCT* зможе дозволити виділити групу дітей підвищеного ризику по розвитку метаболічних розладів на тлі НадМТ.

2. Поліморфізм генів *FTO*, *PON1* та *IL-1B* є важливими в моделі прогнозування підвищення відсотку жиру в організмі дитини та виникнення запального процесу в слизових тканинах ротової порожнини.

3. Алгоритм комплексного лікування дітей з ОСЗ на тлі НадМТ повинен бути індивідуальним і враховувати не тільки ступінь тяжкості вираженості процесу, а й особливості генетичного профілю пацієнта.

Матеріали даного розділу наведено у наступних наукових працях:

1. Поліморфізм генів *FTO*, *PON1*, *IL-1B*, *LCT* у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта на тлі надмірної маси тіла / С. А. Шнайдер, В. І. Величко, І. О. Цушко // Вісник морської медицини. – 2017. - № 1. – С. 5-11.

2. Дисбиотические аспекты у лиц молодого возраста с алиментарно-конституциональным ожирением / Ю. Г. Романова, И. А. Цушко // Вісник стоматології. – 2014. - № 8 (89). - С.42-43.

3. Біохімічні дослідження маркерів запалення ротової рідини у підлітків з хронічним катаральним гінгівітом на фоні ожиріння / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко / Збірник матеріалів міжнародної наук.-практ.конф. «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук», 12-13 лютого 2016, м. Дніпропетровськ. – Дніпропетровськ, 2016. - С.116-118.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ

Метою експериментального фрагмента роботи стало дослідження впливу дисбіозу і ВЖР на стан тканин ротової порожнини, а також протекторної ефективності нових оральних гелів, що містять про- і пребіотики, при відтворенні моделі НадМТ за допомогою ВЖР на фоні введення антибіотика лінкоміцину. Останній пригнічує ріст пробіотичної мікрофлори (біфідо- і лактобактерій) і тому використовується для моделювання дисбіозу [114, 116].

Відомо, що ВЖР викликають розвиток дисбіозу в організмі щурів, особливо при годуванні жирами з високим вмістом пальмітинової кислоти. До таких жирів відносяться пальмова олія (понад 40% пальмітинової кислоти) і вершкове масло (28-30% пальмітинової кислоти).

Для підтвердження наявності у тварин порушень жирового обміну контролювали їх масу і рівень ТГ у сироватці крові і печінці, а для встановлення наявності генералізованого дисбіозу - показники дисбіозу і запалення в тонкій кишці.

Досліди були проведені на 32 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, середня жива маса 200 г), розподілених в 4 рівні групи. Тривалість експерименту склала 20 днів.

На рисунку 4.1 наведені результати визначення приросту живої маси щурів, які отримували різні раціони і препарати. З цих даних видно, що дисбіоз не викликає істотної зміни маси тварин. А в поєднанні з ВЖР встановлено достовірне збільшення приросту живої маси щурів 3-ї групи. У щурів 4-ої групи, яким щодня наносили оральні аплікації антидисбіотичних препаратів, приріст живої маси достовірно знижувався, хоча і не досяг нормальних значень (рис. 4.1).

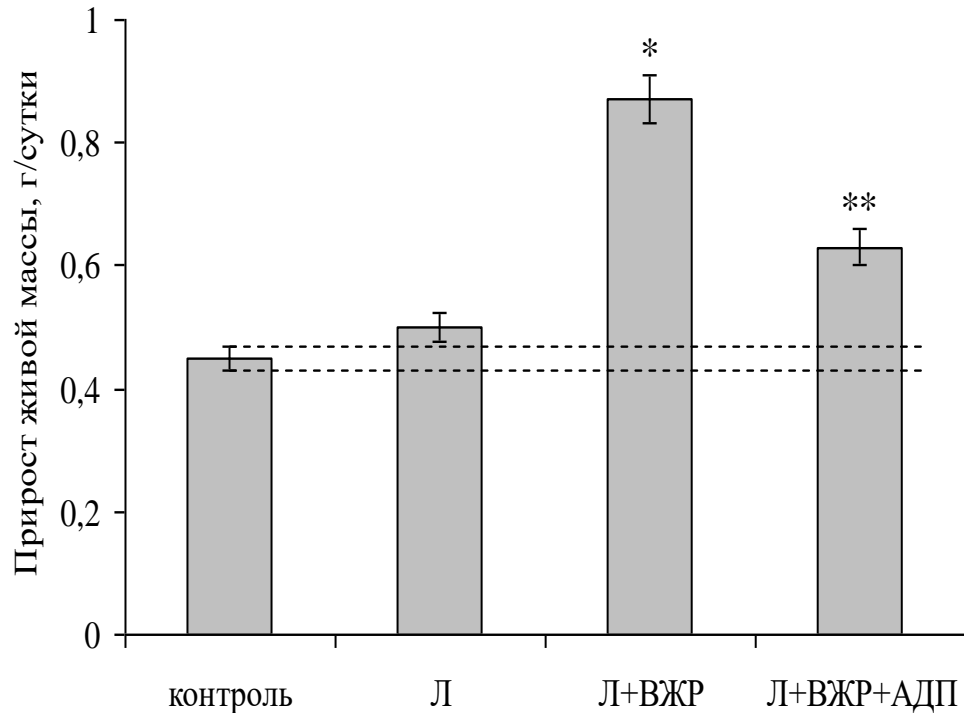


Рис. 4.1 Вплив антидисбіотичних препаратів «Симбітер» і «Квертулідон» в складі оральних гелів на приріст маси щурів з дисбіозом, що отримували лінкоміцин, на тлі високожировго раціону

Примітка: Л – група щурів, яка одержувала лінкоміцин;
 Л+ВЖР – група щурів, яка одержувала і лінкоміцин, і високо жировий раціон;
 Л+ВЖР+АДП - група щурів, яка одержувала і лінкоміцин, і високо жировий раціон, і оральні аплікації антидисбіотичних препаратів

З даних рисунка 4.1. видно, що достовірне збільшення приросту живої маси спостерігалось лише у щурів 3-ї групи, що одержувала ВЖР на тлі дисбіозу. У щурів 4-ої групи, що одержувала оральні аплікації антидисбіотичних препаратів, приріст живої маси знижувався майже до норми.

Результати дослідження рівня ТГ в сироватці крові і в печінці щурів наведені в таблиці 4.1. З представлених даних видно, що при моделюванні дисбіозу за допомогою лінкоміцину вміст ТГ достовірно зростає і в сироватці крові ($p < 0,01$), і в печінці ($p < 0,05$). При поєднаній експериментальній патології (дисбіоз + ВЖР) рівень ТГ в сироватці крові і печінки залишається таким же високим, як при дисбіозі ($p_1 > 0,3$ і $p_1 > 0,5$).

Таблиця 4.1

Вплив мукозо-адгезивних гелів на рівень тригліцеридів в сироватці крові і в печінці щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Групи, n=8	Вміст тригліцеридів	
		Сироватка, ммоль/л	Печінка, ммоль/кг
1	Інтактний контроль	$0,16 \pm 0,01$	$7,32 \pm 0,36$
2	Дисбіоз	$0,28 \pm 0,02$ $p < 0,01$	$8,79 \pm 0,44$ $p < 0,05$
3	Дисбіоз + ВЖР	$0,30 \pm 0,03$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$	$8,51 \pm 0,33$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,5$
4	Дисбіоз + ВЖР + гелі	$0,22 \pm 0,02$ $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$7,42 \pm 0,22$ $p > 0,5$ $p_2 < 0,05$

Примітки:

- p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;
- p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;
- p₂ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

Профілактичне застосування антидисбіотичних препаратів шляхом щоденного нанесення оральних аплікацій гелів «Симбітер» і «Квертулідон» достовірно знижує вміст ТГ і в сироватці, і в печінці ($p_2 < 0,05$). При цьому в печінці щурів 4-ої групи рівень ТГ відповідав нормальним значенням ($p > 0,5$), а в сироватці - достовірно перевищував норму ($p < 0,05$).

Результати табл. 4.1 свідчать про негативний вплив більшою мірою дисбіозу, ніж ВЖР, на жировий обмін, а також про профілактичну ефективність місцевого застосування гелів «Симбітер» і «Квертулідон».

У слизовій оболонці тонкої кишки досліджували активність уреаз, лізоциму і проводили розрахунок СД. Результати цих визначень наведені в таблиці 4.2, з якої видно, що моделювання дисбіозу за допомогою лінкоміцина викликає достовірне збільшення активності уреаз, що свідчить

про зростання мікробного обмінення в слизовій оболонці кишечника. Активність лізоциму після прийому лінкоміцину, навпаки, достовірно знижується, що вказує на істотне зниження неспецифічного антимікробного захисту.

Таблиця 4.2

Вплив мукозо-адгезивних гелів на активність уреазі, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Групи, n=8	Активність уреазі, мк-кат/кг	Активність лізоцима, ед/кг	Ступінь дисбіозу
1	Інтактний контроль	$0,85 \pm 0,10$	220 ± 23	$1,00 \pm 0,18$
2	Дисбіоз	$1,50 \pm 0,13$ $p < 0,01$	153 ± 19 $p < 0,05$	$2,55 \pm 0,29$ $p < 0,01$
3	Дисбіоз + ВЖР	$1,62 \pm 0,32$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	132 ± 15 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	$3,18 \pm 0,34$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
4	Дисбіоз + ВЖР + гелі	$1,25 \pm 0,20$ $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$	166 ± 18 $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,93 \pm 0,22$ $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки:

p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;
 p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;
 p₂ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

В результаті встановлених змін СД за Левицьким в слизовій оболонці тонкої кишки зростає в 2,55 рази.

Моделювання дисбіозу в поєднанні з утриманням тварин на ВЖР кілька погіршує стан мікробіоценозу в тонкій кишці, збільшуючи мікробну забрудненість і знижуючи неспецифічний імунітет, хоча і недостовірно по

відношенню до показників у 2-ої групи. В результаті СД збільшується до 3,18.

Профілактичне нанесення на тканини порожнини рота щурів аплікацій гелів «Симбітер» і «Квертулідон» надає певного ефекту в слизовій тонкій кишці. Так, під впливом гелів знижується активність уреазы і збільшується активність лізоциму (проте $p_2 > 0,05$), При цьому СД в слизовій оболонці тонкої кишки щурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу, достовірно знижується, хоча і не до нормальних значень ($p < 0,05$ і $p_2 < 0,05$, див. табл. 4.2). Отримані результати свідчать про протекторну ефективність оральних гелів «Симбітер» і «Квертулідон» на слизову оболонку тонкої кишки щурів.

У таблиці 4.3 представлені результати дослідження активності уреазы, лізоциму і СД в яснах експериментальних тварин.

Таблиця 4.3

Вплив мукозо-адгезивних гелів на активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в яснах щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Групи, n=8	Активність уреазы, мк-кат/кг	Активність лізоциму, ед/кг	Ступінь дисбіозу
1	Інтактний контроль	$0,89 \pm 0,10$	300 ± 30	$1,00 \pm 0,16$
2	Дисбіоз	$1,10 \pm 0,10$ $p > 0,05$	150 ± 50 $p < 0,05$	$2,48 \pm 0,27$ $p < 0,01$
3	Дисбіоз + ВЖР	$1,24 \pm 0,13$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	80 ± 6 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	$5,35 \pm 0,55$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
4	Дисбіоз + ВЖР + гелі	$0,84 \pm 0,11$ $p > 0,5$ $p_2 < 0,05$	180 ± 50 $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$1,57 \pm 0,20$ $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки:

- p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;
- p_1 – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;
- p_2 – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

П'ятиденне введення з питною водою лінкоміцину викликає незначне зростання активності уреазу і одночасне дворазове зниження активності лізоциму в тканинах ясен. Ступінь дисбіозу в яснах щурів в результаті збільшується до 2,48. Однак на відміну від слизової оболонки кишечника, поєднане моделювання дисбіозу і ожиріння призводить до вираженого падіння активності лізоциму в яснах. Це в кінцевому підсумку істотно збільшує СД - до 5,35 ($p < 0,001$ і $p_1 < 0,01$).

Профілактика шляхом оральних аплікацій гелів з антидисбіотичними препаратами нормалізують в яснах активність уреазу ($p > 0,5$ і $p_2 < 0,05$), більш ніж в 2 рази збільшують активність лізоциму ($p < 0,05$ і $p_2 < 0,05$). Зареєстровані зміни активності уреазу і лізоциму під впливом гелів, в кінцевому підсумку, призводять до зниження СД в яснах в 3,4 рази в порівнянні з цим показником у 3-ій групі щурів (дисбіоз + ВЖР).

У таблиці 4.4 наведені результати визначення в слизовій оболонці щоки біохімічних показників, що характеризують стан мікробіоценозу (активності уреазу, лізоциму і СД).

Введення лінкоміцину викликає достовірне підвищення активності уреазу ($p < 0,01$), зниження активності лізоциму ($p < 0,05$) і збільшення СД до 2,60 ($p < 0,01$). Утримання щурів на ВЖР в поєднанні з дисбіозом більшою мірою збільшує активність уреазу, знижує активність лізоциму і дає різке збільшення СД в слизовій оболонці щоки (майже в 6 разів).

Регулярні профілактичні аплікації антидисбіотичних гелів «Симбітер» і «Квертулідон» знижують активність уреазу, підвищують активність лізоциму і майже в 3 рази зменшують СД (див. табл. 4.4). Незважаючи на те, що досліджувані показники в слизовій оболонці щоки під впливом гелів не досягають нормальних значень, їх достовірні зміни свідчать про позитивну дію досліджуваних препаратів.

Таблиця 4.4

Вплив мукозо-адгезивних гелів на активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій щоки щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Групи, n=8	Активність уреазы, мк-кат/кг	Активність лізоциму, ед/кг	Ступінь дисбіозу
1	Інтактний контроль	$0,44 \pm 0,02$	270 ± 20	$1,00 \pm 0,15$
2	Дисбіоз	$0,75 \pm 0,04$ $p < 0,01$	180 ± 20 $p < 0,05$	$2,60 \pm 0,28$ $p < 0,01$
3	Дисбіоз + ВЖР	$1,14 \pm 0,11$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	120 ± 30 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$5,89 \pm 0,62$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
4	Дисбіоз + ВЖР + гелі	$0,61 \pm 0,05$ $p < 0,05$ $p_2 < 0,01$	190 ± 30 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,99 \pm 0,22$ $p < 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примітки:

p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;

p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;

p₂ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

В результаті дослідження біохімічних показників, що характеризують стан мікробіоценозу, можна зробити висновок, що пероральне застосування лінкоміцину індукує розвиток дисбіозу в тканинах порожнини рота, слизовій оболонці тонкої кишки і збільшення вмісту ТГ в сироватці крові і в печінці.

Високожировий раціон на тлі дисбіозу сприяє ще більшому збільшенню СД в тканинах порожнини рота, а також веде до різкого збільшення приросту маси. Оральні аплікації гелів з антидисбіотичними засобами гальмують розвиток дисбіозу, надають гіполіпідемічну дію і попереджають підвищення маси тіла в умовах аліментарного надлишку жиру і дисбіозу.

Крім цього в роботі досліджували пародонтопротекторну і карієспрофілактичну ефективність комплексних антидисбіотичних оральних гелів, що містять про- і пребіотики, імуностимулятори та адаптогени.

У таблиці 4.5 узагальнені результати дослідження маркерів запалення в яснах щурів з дисбіозом, які отримували ВЖР і мукозо-адгезивні гелі «Симбітер» і «Квертулідон». З представлених даних видно, що п'ятиденний прийом лінкоміцину призводить до достовірного зростання рівня МДА і активності еластази ($p < 0,05$) в тканинах ясен щурів.

Таблиця 4.5

Вплив мукозо-адгезивних гелів на рівень маркерів запалення в яснах щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Групи, n=8	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність еластази, мк-кат/кг
1	Контроль	$16,1 \pm 1,1$	$7,32 \pm 0,36$
2	Дисбіоз	$21,4 \pm 1,8$ $p < 0,05$	$8,79 \pm 0,44$ $p < 0,05$
3	Дисбіоз + ВЖР	$21,6 \pm 1,4$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,7$	$8,51 \pm 0,33$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,5$
4	Дисбіоз + ВЖР + гелі	$17,0 \pm 1,6$ $p > 0,3$ $p_2 < 0,05$	$7,41 \pm 0,22$ $p > 0,5$ $p_2 < 0,05$

Примітки:

p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;

p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;

p₂ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

При поєднанні моделювання дисбіозу з ВЖР досліджені маркера запалення істотно не змінюються в порівнянні з такими в 2-ій групі.

Регулярне використання антидисбіотичних гелів надає позитивну дію на тканину ясен щурів з поєднаною патологією, нормалізує обидва маркери запалення ($p > 0,3 - 0,5$ і $p_2 < 0,05$).

З представлених в таблиці 4.6 результатів дослідження маркерів запалення в слизовій оболонці щоки видно, що моделювання дисбіозу в 2-ій групі щурів збільшує, але недостовірно, досліджувані показники. Одночасний з дисбіозом ВЖР призводить до більш вираженого зростання вмісту МДА ($p < 0,05$) і активності еластази ($p < 0,001$).

Таблиця 4.6

Вплив мукозо-адгезивних гелів на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці щоки щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Груп, n=8	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність еластази, мк-кат/кг
1	Контроль	$16,5 \pm 1,8$	$36,0 \pm 3,0$
2	Дисбіоз	$21,5 \pm 1,9$ $p > 0,05$	$41,0 \pm 3,0$ $p > 0,2$
3	Дисбіоз + ВЖР	$25,6 \pm 1,4$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$59,0 \pm 4,0$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
4	Дисбіоз + ВЖР + гели	$17,4 \pm 1,7$ $p > 0,5$ $p_2 < 0,05$	$52,0 \pm 7,0$ $p < 0,05$ $p_2 > 0,3$

Примітки:

p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;

p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;

p₂ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

Профілактика оральними аплікаціями гелів «Симбітер» і «Квертулідон» ефективно запобігає підвищенню рівня МДА в слизовій оболонці щоки щурів з дисбіозом на тлі споживання ВЖР ($p > 0,5$ і $p_2 < 0,05$). Запропонований метод профілактики виявився не дуже дієвим по відношенню до іншого маркера запалення - еластази, активність якого знизилася незначно в слизовій оболонці щоки тварин 4-ої групи ($p < 0,05$ і $p_2 > 0,3$).

У таблиці 4.7 наведені дані дослідження активності каталази і розрахунку АПІ в яснах щурів з дисбіозом та отриманням ВЖР. Видно виразну тенденцію до зниження активності каталази при моделюванні дисбіозу і годування щурів ВЖР. При цьому індекс АПІ достовірно знижується при поєднанні цих патологічних впливів. Аплікації антидисбіотичних гелів підвищують обидва показники, але достовірно - індекс АПІ ($p > 0,3$ і $p_2 < 0,05$).

Таблиця 4.7

Вплив мукозо-адгезивних гелів на активність каталази і індекс АПІ в яснах щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Групи, n=8	Активність каталази, мкат/кг	АПІ
1	Контроль	$4,84 \pm 0,66$	$2,93 \pm 0,28$
2	Дисбіоз	$4,25 \pm 0,64$ $p > 0,3$	$1,98 \pm 0,23$ $p > 0,05$
3	Дисбіоз + ВЖР	$4,20 \pm 0,54$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,7$	$1,64 \pm 0,19$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
4	Дисбіоз + ВЖР + гелі	$4,60 \pm 0,25$ $p > 0,6$ $p_2 > 0,5$	$2,65 \pm 0,20$ $p > 0,3$ $p_2 < 0,05$

Примітки:

p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;

p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;

p₂ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

Активність каталази і індекс АПІ визначали також в слизовій оболонці щоки щурів з дисбіозом, які отримували ВЖР і антидисбіотичні гелі. Ці результати представлені в таблиці 4.8, з якої видно, що моделювання дисбіозу знижує активність каталази в слизовій оболонці щоки на 24,9% ($p < 0,01$), а поєднання дисбіозу зі споживанням ВЖР - на 30,0% ($p < 0,01$).

Профілактичні аплікації гелями попереджають зниження активності каталази в слизовій оболонці щоки щурів, яким моделювали дисбіоз в поєднанні з ВЖР. Цей показник в 4-ій групі достовірно вище відповідного рівня в 3-ій групі ($p_2 < 0,05$), незважаючи на те, що не досяг нормальних значень ($p < 0,01$).

Одночасно з активністю каталази, але більш виражено, при моделюванні дисбіозу і споживанням ВЖР знижується індекс АПІ в слизовій оболонці щоки. Так, дисбіоз викликав падіння АПІ в 1,98 рази, а поєднане моделювання патології - в 2,55 рази. Профілактика запропонованими гелями «Симбітер» і «Квертулідон» в 4-ій групі щурів призводить до достовірного підвищення АПІ в слизовій оболонці щоки ($p_2 < 0,01$), хоча і не до рівня норми ($p < 0,05$).

На рис. 4.2 наведені результати визначення в яснах експериментальних щурів вмісту гіалуронової кислоти. Ці дані показують, що дисбіоз, як і його поєднання з ВЖР, викликають лише деяку тенденцію до зниження вмісту гіалуронової кислоти в яснах, яке нормалізується після аплікацій досліджуваних оральних гелів.

Ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів істотно підвищується при дисбіозі і ще більшою мірою - при одночасному моделюванні дисбіозу і ожиріння. Після аплікацій гелів «Симбітер» і «Квертулідон» ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів 4-ої групи достовірно нижче значень цього показника у інтактних тварин. Отримані результати свідчать про посилену резорбцію кісткової тканини щелеп щурів під впливом дисбіозу, особливо його поєднання з ВЖР, а також про пародонтопротекторну дію антидисбіотичних гелів.

Таблиця 4.8

Вплив мукозо-адгезивних гелів на активність каталази і індекс АПІ в слизовій оболонці щоки щурів з дисбіозом на тлі високожирового раціону ($M \pm m$)

№	Групи, n=8	Активність каталази, мкат/кг	АПІ
1	Контроль	$5,69 \pm 0,21$	$3,95 \pm 0,18$
2	Дисбіоз	$4,27 \pm 0,24$ $p < 0,01$	$1,99 \pm 0,10$ $p < 0,01$
3	Дисбіоз + ВЖР	$3,98 \pm 0,36$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$	$1,55 \pm 0,11$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
4	Дисбіоз + ВЖР + гелі	$4,69 \pm 0,09$ $p < 0,01$ $p_2 < 0,05$	$2,70 \pm 0,15$ $p < 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примітки:

p – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 1;

p₁ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 2;

p₂ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками в групі 3.

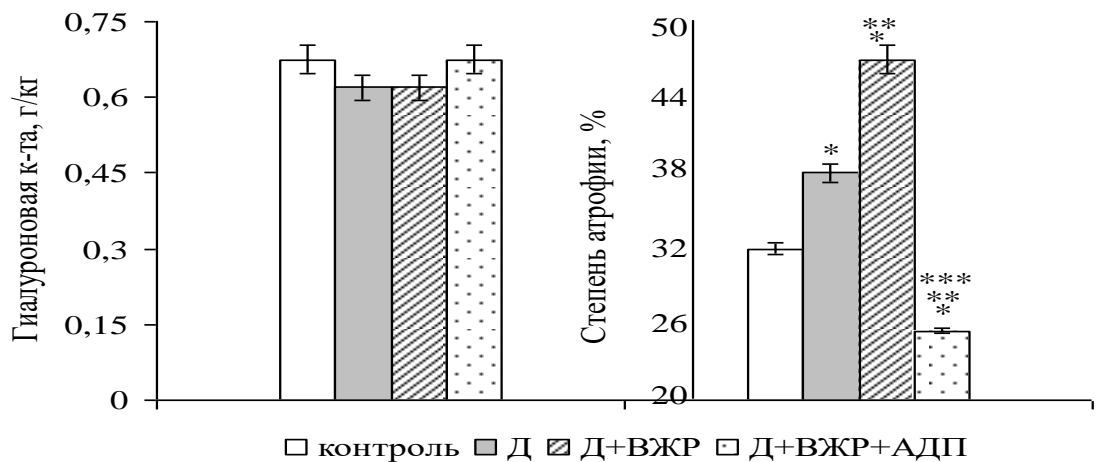


Рис. 4.2. Вплив антидисбіотичних препаратів «Симбітер» і «Квертулідон» на вміст гіалуронової кислоти в яснах і ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів з дисбіозом і на тлі високожирового раціону

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні с групою 1,

** – $p < 0,05$ в порівнянні с групою 2,

*** – $p < 0,05$ в порівнянні с групою 3.

На рис. 4.3 представлені дані каріозного процесу в експериментальних щурів. Видно, що число каріозних уражень так само як і їх глибина достовірно збільшуються в 2-ій і 3-ій групах, що свідчить про карієсогенну дію дисбіозу і ВЖР. Оральні аплікації антидисбіотичних гелів знижують обидва показники каріозного процесу до значень, достовірно низьких по відношенню до їхнього рівня в інтактних щурів.

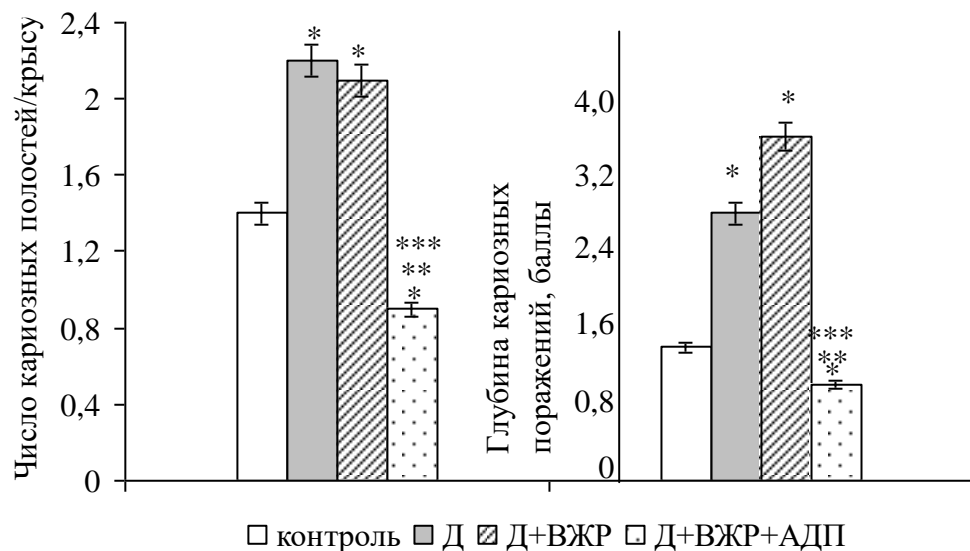


Рис. 4.3. Вплив антидисбіотичних препаратів «Симбітер» і «Квертулідон» на ураженість зубів карієсом у щурів з дисбіозом і на тлі високожирового раціону

Примітки: *— $p < 0,05$ в порівнянні с групою 1,
 **— $p < 0,05$ в порівнянні с групою 2,
 ***— $p < 0,05$ в порівнянні с групою 3.

Проведене експериментальне дослідження дозволяє зробити наступні висновки.

1. Пероральне застосування лінкоміцину індукує розвиток дисбіозу в тканинах порожнини рота, слизовій оболонці тонкої кишки і збільшення вмісту тригліцеридів в сироватці крові і в печінці. Дисбіоз в поєднанні зі

споживанням високожирового раціону викликає значне збільшення маси тіла і посилює в різному ступені рівень показників, що характеризують стан мікробіоценозу в порожнині рота і слизовій оболонці тонкого кишечника.

2. Відтворення дисбіозу на тлі високожирового раціону призводить до розвитку запалення і зниження активності антиоксидантної та антимікробної захисних систем в тканинах порожнини рота.

3. Дисбіоз і, більшою мірою, його поєднання з високожировим раціоном викликає деструктивні процеси в кістковій тканині щелеп. Каріозний процес також посилюється, але в однаковій мірі після дисбіозу і споживання високожирового раціону.

4. Профілактичне нанесення аплікацій гелів з антидисбіотичними засобами («Симбітер» і «Квертулідон») гальмує розвиток дисбіозу, виявляє гіполіпідемічну дію і попереджає підвищення маси тіла в умовах аліментарного надлишку жиру і дисбіозу. Крім того, оральні аплікації гелів мають виражену протизапальну, пародонтопротекторну і карієспрофілактичну дію.

Таким чином, проведені дослідження показали важливу роль дисбіозу і високожирового харчування в розвитку як накопиченн жирової та надмірної маси тіла, так і стоматологічної патології, а в де-яких випадках одночасну прояву обох патологій. С другої сторони таку ситуацію можна в значній мірі попередити за допомогою нових антидисбіотичних препаратів, переважно комбінованих засобів, що містять про- і пребіотики, імуностимулятори та адаптогени.

Матеріали даного розділу відображені в наступних наукових працях:

1. Пародонтопротекторное и карієспрофілактическое действие оральных гелей с про- и пребиотиками у крыс с экспериментальным дисбиозом, получавших высокожировой рацион / С. А. Шнайдер, И. А. Цушко, А. П. Левицкий // Інновації в стоматології. – 2015. - № 3. – С. 14.18.

2. Антидисбіотична дія оральних гелів з про- і пребіотиками на слизову порожнину рота та кишківника щурів с дисбіозом, які отримували високо жировий раціон. / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко, А. П. Левицький // Вісник стоматології./ – 2015. - № 2(91). – С. 14.17.

3. Комплексное лечение заболевание пародонта в експерименте // Інновації в стоматології. Стендова доповідь. – 2015. -№3. – С.86.

РОЗДІЛ 5

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО
КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

В даний час у дітей зросла поширеність такої патології, як метаболічний синдром, попередником якого є НадМТ та ожиріння. В організмі таких дітей в більшості випадках порушуються імунологічні і функціональні реакції, вуглеводний обмін, мікробіоценоз порожнини рота. Ці зрушення можуть істотно впливати на стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівень гігієни порожнини рота у дітей, що вимагає розробки і застосування ефективних методів профілактики і лікування ОСЗ [2, 8, 42, 69].

На останньому 4-ому етапі лікування брало участь 48 дітей 15-18 років з ОСЗ на тлі НадМТ (25 дітей - основна група, 23 - група порівняння), де основна група, крім базової терапії отримувала розроблений нами ЛПК.

У таблицях 5.1 – 5.3 показана динаміка стану твердих тканин зубів, пародонтологічних індексів та індексів гігієни порожнини рота у дітей в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Таблиця 5.1

Стан твердих тканин зубів у дітей с ОСЗ на тлі НадМТ в процесі
проведення лікувально-профілактичних заходів, КПУз

Групи	Вихідна захворюваність	через 6 міс.	через 1 рік	Приріст карієсу за 1 рік
Основна група	5,32±0,40 p>0,1	5,51±0,50 p=0,05	5,67±0,50 p=0,05	0,35
Група порівняння	5,30±0,50	5,66±0,50	5,82±0,50	0,52

Примітка: p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння

При цьому карієспрофілактична ефективність або редукція карієсу за 1 рік розраховувалася за формулою:

$$\text{КПЕ} = [100 - \frac{\Delta\text{КПУ}(\text{осн. гр}) \cdot 100}{\Delta\text{КПУ}(\text{гр. порівн.})}] \%$$

В процесі проведення профілактичних заходів через 6 місяців в основній групі приріст карієсу за індексом КПУ з склав 0,19, що майже в 2 рази менше, ніж в групі порівняння. Приріст карієсу зубів у дітей в основній групі через 1 рік спостережень був в 1,5 рази менше, ніж в групі порівняння. Карієспрофілактична ефективність за 1 рік спостереження при цьому склала 32,7% (див. табл. 5.1).

За 6 місяців спостережень індекс РМА% в основній групі дітей з ІМТ зменшився в 3,4 рази і залишався на цьому рівні і через 1 рік. У групі порівняння цей показник виріс за 1 рік на 37%. При цьому індекс кровоточивості у дітей основної групи через 6 місяців зменшився в на 91%, а через 1 рік - на 86,1% на відміну від групи порівняння, де цей показник не змінився, незважаючи на проведення санаційних заходів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Зміна пародонтологічних індексів у дітей с ОСЗ на тлі НадМТ в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів

Групи	Вихідна захворюваність		через 6 міс.		через 1 рік	
	РМА %	Інд. кровот.	РМА %	Інд. кровот.	РМА %	Інд. кровот.
Основна група	9,76±1,0 p>0,1	0,36±0,03 p>0,1	2,9±0,30 p<0,001	0,03±0,004 p<0,001	3,2±0,30 p<0,001	0,05±0,007 p<0,001
Група порівняння	9,78±1,0	0,35±0,25	10,3±1,0	0,36±0,03	12,5±1,0	0,37±0,04

Примітка: p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Наведені в таблиці 5.3 показники стану гігієни порожнини рота у дітей основної групи свідчать про те, що індекси Silness-Loe і Stallard зменшилися відносно вихідного стану через 6 місяців в 1,25 рази і в 1,36 рази відповідно і залишалися на цьому рівні через 1 рік, в той час як в групі порівняння вони практично не змінилися.

Таблиця 5.3

Динаміка зміни індексів гігієни у дітей с ОСЗ на тлі НадМТ
в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів

Групи	Вихідна захворюваність		через 6 міс.		через 1 рік	
	S.-L	St	S.-L	St	S.-L	St
Основна група (n=25)	1,07±0,10 p>0,1	1,36±0,11 p>0,1	0,85±0,10 p>0,1	1,0±0,10 p>0,1	0,65±0,07 p<0,05	0,99±0,10 p<0,05
Група порівняння (n=23)	1,09±0,10	1,38±0,12	0,95±0,10	1,27±0,10	0,93±0,10	1,33±0,10

Примітка: p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Слід зазначити, що, незважаючи на санацію порожнини рота, проведення професійної гігієни та навчання дітей гігієні порожнини рота в групі порівняння було отримано незначний профілактичний ефект, що свідчить, на наш погляд, про порушення в організмі при НадМТ метаболічних процесів. У той же час застосування в основній групі дітей профілактичного комплексу, що регулює мікробіоценоз порожнини рота, підвищує місцеву неспецифічну резистентність в порожнині рота і має виражені антиоксидантні властивості, досить високий каріес- і, особливо, пародонтопротекторний ефект.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що застосування для профілактики ОСЗ у дітей з НадМТ препаратів «Симбітер» і «Квертулідон»,

дозволило в основній групі отримати за 1 рік спостережень карієспрофілактичний ефект - 32,7%, а також в 3,4 рази знизити індекс РМА% і на 86% зменшити індекс кровоточивості, поліпшити показники гігієни порожнини рота.

Аналізували дані щодо швидкості слиновиділення у дітей під впливом запропонованого нами ЛПК. У таблиці 5.4 наведено дані про швидкість слиновиділення у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ.

Таблиця 5.4

Вплив ЛПК на саливацію у дітей зОСЗ на тлі НадМТ, мл / хв.

Групи дітей	Терміни дослідження			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	0,65 ± 0,04			
Основна група	0,45 ± 0,03 p ₂ < 0,05	0,52 ± 0,04 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	0,58 ± 0,03 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	0,62 ± 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Група порівняння	0,48 ± 0,02 p > 0,05 p ₂ < 0,05	0,50 ± 0,04 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	0,48 ± 0,03 p < 0,05 p ₁ = 1,0 p ₂ < 0,05	0,46 ± 0,02 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основній; p₁ - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p₂ - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

З таблиці 5.4 видно, що саливація зберігається зниженою у дітей групи порівняння, яким провели тільки базову стоматологічну терапію ОСЗ, протягом усіх етапів дослідження.

Швидкість слиновиділення в основній групі, що регулярно отримувала курси квертулідона після санації ротової порожнини, підвищилася через 3 місяці на 28,9% і відповідала нормальному показнику (p₂ > 0,05). Дослідження, проведені через рік, встановили нормальний рівень саливації в

основній групі спостережуваних дітей, що свідчить про позитивний вплив перорального і місцевого застосування квертулідона на слюновидільну функцію слинних залоз.

Також було проаналізовано зміни активності еластази в ротовій рідині під впливом запропонованого нами ЛПК (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Вплив ЛПК на активність еластази в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі
НадМТ, мк-кат/л

Групи дітей	Терміни дослідження			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	0,50 ± 0,03			
Основна група	1,47 ± 0,10 p ₂ < 0,05	0,61 ± 0,08 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	0,75 ± 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,54 ± 0,06 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Група порівняння	1,33 ± 0,09 p > 0,05 p ₂ < 0,05	1,04 ± 0,09 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	1,52 ± 0,05 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001	1,39 ± 0,14 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,01

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основній;
p₁ - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p₂ - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

З наведених вище в таблиці 5.5 результатів визначення активності еластази видно, що високі значення цього маркера запалення в ротовій рідині дітей зареєстровані до лікування в обох групах. Проведення базового лікування в групі порівняння привело до зниження активності еластази через 1 місяць в 1,3 рази, а додаткове призначення квертулідона в основній - в 2,4 рази. Потрібно відзначити, що через 1 місяць в ротовій рідині основної групи активність еластази відповідала нормальному рівню, а в групі порівняння - була достовірно вище (p₂<0,05).

Проведення аналізу через 3 місяці показало збільшення активності еластази в ротовій рідині групи порівняння до вихідного рівня. В основній групі дітей активність еластази через 3 місяці також дещо збільшилася, але, тим не менше, була майже в 2 рази нижче високих значень до лікування ($p_1 < 0,05$). Отримані результати свідчать про протизапальну ефективність комплексу «Квертулідон».

Дослідження, проведені перед лікуванням, показали збільшений більш ніж в 2 рази вміст іншого маркера запалення МДА (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Вплив ДПК на вміст малонового діальдегіду в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі НадМТ, ммоль/л

Групи дітей	Терміни дослідження			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	$0,15 \pm 0,01$			
Основна група	$0,36 \pm 0,02$ $p_2 < 0,05$	$0,16 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,20 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,17 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Група порівняння	$0,38 \pm 0,04$ $p > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,23 \pm 0,02$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,31 \pm 0,02$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,39 \pm 0,05$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основній; p_1 - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p_2 - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

Через 1 місяць рівень МДА знизився в ротовій рідині основної групи в 2,3 рази і відповідав нормальним значенням ($p_2 > 0,05$), а в групі порівняння зменшився в 1,7 рази і зберігся на достовірно високому рівні по відношенню до нормальних значень ($p_2 < 0,05$).

Проведення біохімічного аналізу ротової рідини через 3 місяці виявило підвищення до вихідного рівня МДА в групі порівняння ($p_1 > 0,05$). При цьому

в ротовій рідині основної групи, якій провели курс профілактики квертулінвмісними препаратами, вміст МДА, незважаючи на незначне підвищення, був достовірно нижче вихідних значень ($p_1 > 0,05$) і відповідало рівню у здорових дітей ($p_2 > 0,05$).

Таким чином, дослідження маркерів запалення в ротовій рідині спостерігаємих дітей з ОСЗ на тлі НадМТ показало, що лікування ОСЗ за традиційною схемою надає протизапальний ефект на короткий період (місяць). Додаткове призначення профілактичних курсів квертулідона сприяє збереженню маркерів запалення (активності еластази та вмісту МДА) на низькому рівні, відповідному нормальним значенням.

Дослідження активності уреазі під впливом запропоновано ЛПК показало наступне (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Вплив ЛПК на активність уреазі в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі
НадМТ, мк-кат/л

Групи дітей	Терміни дослідження			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	0,040 ± 0,002			
Основна група	0,284 ± 0,019 $p_2 < 0,001$	0,086 ± 0,010 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,114 ± 0,016 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,075 ± 0,008 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Група порівняння	0,306 ± 0,041 $p > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,213 ± 0,017 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,285 ± 0,023 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,347 ± 0,026 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основній;
p₁ - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p₂ - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

З наведеної таблиці видно, що активність уреазу в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі НадМТ перед лікуванням перевищує норму більш, ніж в 7 разів. Це свідчить про надмірне зростання і розмноження патогенної і умовно-патогенної мікробіоти в порожнині рота спостерігаємих дітей.

Проведення базового лікування ОСЗ у дітей групи порівняння привело до достовірного зменшення активності уреазу, а значить кількості патогенної мікробіоти, в їх ротовій рідині. Якщо через 1 місяць активність уреазу в групі порівняння знизилася в 1,4 рази то в основній групі, що застосовувала квертулідон перорально і місцево в складі гелю, цей показник зменшився в 3,3 рази ($p < 0,05$), незважаючи на те, що був вище норми ($p_2 < 0,05$).

Через 3 місяці активність уреазу в ротовій рідині дітей групи порівняння підвищилася до вихідного рівня ($p_1 > 0,05$) і збереглася такою високою через рік. При цьому в ротовій рідині основної групи після курсів профілактики квертулідонем активність цього ферменту, що свідчить про контамінацію патогенною мікробіотою, була в 2,5 рази нижче, ніж в групі порівняння через 3 місяці і в 4,6 рази нижче відповідних значень в групі порівняння через 1 год. Важливо відзначити, що навіть в основній групі досліджуваній показник не знизився до норми ($p_2 < 0,05$).

Більш виражене зниження активності уреазу після профілактичного застосування квертулідона можливо пояснити підвищенням антимікробного захисту в порожнині рота під впливом комплексу, про що свідчать результати дослідження активності одного з основних ферментів цієї системи - лізоциму (табл. 5.8). В таблиці 5.8 показано, що вихідний рівень лізоциму в ротовій рідині спостерігаємих дітей був в середньому зниженим на 65% і говорить про дуже низьку активність антимікробного захисту в порожнині рота дітей з гінгівітом на тлі НадМТ. Проведення базового лікування гінгівіту через 1 місяць дещо збільшив активність лізоциму в ротовій рідині дітей групи порівняння ($p_1 < 0,05$). Але, якщо цей показник в групі порівняння збільшився на 36,8%, то в основній групі після додаткового застосування препаратів квертуліна - на 82,6% ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8

Вплив квертулінімських препаратів на активність лізоциму в ротовій рідині дітей з НадМТ і гінгівітом, од/л

Групи Дітей	Сроки исследования			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	0,158 ± 0,006			
Основна група	0,052 ± 0,003 p ₂ < 0,001	0,095 ± 0,008 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,137 ± 0,012 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,125 ± 0,010 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
Група порівняння	0,057 ± 0,006 p > 0,05 p ₂ < 0,001	0,078 ± 0,006 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	0,069 ± 0,008 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	0,061 ± 0,007 p < 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основний;
p₁ - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p₂ - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

Подальші дослідження, проведені через 3 місяці і через рік, виявили низький рівень активності лізоциму в ротовій рідині дітей групи порівняння - відповідний початковим значенням (p₁>0,05). Регулярне проведення профілактики за допомогою перорального прийому квертулідона в поєднанні з місцевим нанесенням на тканини порожнини рота гелю «Квертулідон» сприяло підтримці активності лізоциму, а значить і антимікробному захисту порожнини рота, на досить високому рівні (p<0,05 і p₁<0,05), хоча і достовірно низькому в порівнянні з нормою (p₂<0,05).

Індекс СД за Левицьким більш виражено демонструє стан мікробіоценозу в ротовій порожнині. Результати розрахунку цього показника наведено в таблиці 5.9. Вихідні значення СД у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ в 20 разів перевищують норму.

Таблиця 5.9

Вплив ЛПК на ступінь дисбіозу в ротовій порожнині дітей з ОСЗ
на тлі НадМТ, у.о

Групи дітей	Терміни дослідження			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	1,00			
Основна група	21,50 ± 1,69 p ₂ < 0,001	3,64 ± 0,41 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	3,25 ± 0,28 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	2,08 ± 0,15 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05
Група порівняння	19,74 ± 1,58 p > 0,05 p ₂ < 0,001	11,27 ± 0,93 p < 0,001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001	15,32 ± 1,29 p < 0,001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001	23,98 ± 2,16 p < 0,001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основній; p₁ - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p₂ - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

Через 1 місяць після санації в порожнині рота групи порівняння СД знизилася в 1,75 раз, а після додаткового використання препаратів квертуліна - в 5,91 рази (p < 0,001). Через 3 місяці СД в порожнині рота дітей групи порівняння дещо підвищився, а через рік - уже не відрізнявся від вихідних високих значень (p < 0,001, p₁ > 0,05 і p₂ < 0,001).

Дещо інша картина спостерігалася зі СД в основній групі, якій призначали регулярні курси квертулідона. Так, через 3 місяці цей показник був приблизно таким же, як і через 1 місяць. При обстеженні через 1 рік зареєстрований ще нижчий рівень СД в порожнині рота дітей основної групи, хоча і достовірно нижче нормальних значень. Проте через 1 рік СД в порожнині рота дітей, які брали курси квертулідона, був на порядок нижче вихідного рівня (p₁ < 0,001).

Отримані результати свідчать про здатність ЛПК підвищувати рівень неспецифічного антимікробного захисту, зменшувати ступінь контамінації

патогенної мікробіоти, в результаті чого нормалізувати мікробіоценоз в порожнині рота за рахунок вираженого зниження ступеня дисбіозу.

Також було проведено аналіз рівня каталази – одного з ферментів, що характеризують АОЗ порожнини рота, під впливом запропонованого ЛПК (табл. 5.10). Представлені результати на початковому етапі дослідження показують, що активність каталази знижена в порівнянні з нормою в середньому на 45,8% ($p_2 < 0,05$).

Таблиця 5.10

Вплив ЛПК на активність каталази в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі
НадМТ, мкат/л

Групи дітей	Терміни дослідження			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	$0,274 \pm 0,021$			
Основна група	$0,151 \pm 0,009$ $p_2 < 0,05$	$0,220 \pm 0,018$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,197 \pm 0,013$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,239 \pm 0,016$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Група порівняння	$0,146 \pm 0,013$ $p > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,175 \pm 0,018$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,132 \pm 0,011$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,158 \pm 0,014$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основній; p_1 - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p_2 - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

Проведення базового лікування ОСЗ не зробило істотного впливу на активність каталази в ротовій рідині дітей групи порівняння. Активність цього антиоксидантного ферменту зберігалася низькою на всіх етапах спостереження ($p_1 > 0,05$ і $p_2 < 0,05$). Пероральне застосування квертулідона в поєднанні з нанесенням на тканини ясен цього препарату у вигляді гелю привело до достовірного підвищення активності каталази в ротовій рідині дітей основної групи вже через 1 місяць ($p_1 < 0,05$).

Через 3 місяці активність каталази в цій групі зберігалася високою, хоча і достовірно нижче норми ($p_2 < 0,05$). На заключному етапі спостереження в ротовій рідині дітей основної групи зареєстрований високий рівень активності каталази, відповідний нормальним значенням ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ і $p_2 > 0,05$). Отримані дані поряд з низьким рівнем МДА говорять про виражені антиоксидантні властивості квертулідона.

Найбільш чітко стан системи «АОЗ - перекисні процеси» відображає АПІ, значення якого представлені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Вплив ЛПК на антиоксидантно-прооксидантний індекс в ротовій порожнині дітей з ОСЗ на тлі НадМТ, у.о

Групи дітей	Терміни дослідження			
	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через рік
Норма	$1,82 \pm 0,20$			
Основна група	$0,42 \pm 0,06$ $p_2 < 0,05$	$1,38 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$0,94 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$1,36 \pm 0,15$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Група порівняння	$0,38 \pm 0,05$ $p > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,80 \pm 0,10$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,42 \pm 0,07$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,39 \pm 0,05$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки: p - достовірність відмінностей між показниками в групі порівняння і основній; p_1 - достовірність відмінностей по відношенню до вихідного рівня; p_2 - достовірність відмінностей по відношенню до норми.

Вихідний рівень АПІ в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі НадМТ знижений в 4,6 рази, що говорить про переважання перекисних процесів і низький рівень АОЗ в порожнині рота.

У порожнині рота дітей групи порівняння АПІ достовірно збільшився через 1 місяць після санації (в 2,1 рази, $p_1 < 0,05$). При цьому в основній групі, діти якої прийняли курс квертулінвмісних препаратів, АПІ через 1 місяць

підвищився більш істотно (в 3,2 рази, $p < 0,05$, $p_1 < 0,001$). При аналізі ротової рідини дітей через 3 місяці встановлено, що у пацієнтів групи порівняння АПІ зменшився до вихідного рівня ($p_1 > 0,05$), на якому зберігся через рік ($p_1 > 0,05$).

Регулярні курси місцевого застосування мукозо-адгезивних гелів сприяли підтримці АПІ на високому рівні в порожнині рота дітей з ОСЗ на тлі НадМТ. Так, через 3 місяці цей показник був в 2,2 рази вище, а через рік - в 3,2 рази вище вихідних значень, хоча і був достовірно нижче нормального рівня ($p_2 < 0,05$).

Поряд з активністю каталази стійке підвищення індексу АПІ в порожнині рота дітей, які застосовували квертулідон, свідчить про здатність досліджуваного препарату ефективно підвищувати активність АОЗ і, завдяки цьому, пригнічувати перекисні процеси в тканинах, які супроводжують патологічні явища.

Таким чином, проведене біохімічне дослідження дозволяє відзначити наступне. Базове лікування ОСЗ, що протікає у дітей на тлі НадМТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що часто призводить до рецидивів. Додаткове призначення регулярних курсів місцевого використання гелів, що містять в тому числі іквертулін, на слизові тканини ясен сприяє пролонгованій протизапальній, антимікробній і антиоксидантній дії в порожнині рота дітей з ОСЗ на тлі НадМТ.

Ймовірно, встановлені властивості квертулідона здійснюються, в першу чергу, завдяки кверцетину, що входить до складу препарату. Відомо, що кверцетин є найбільш потужним серед біофлавоноїдів антиоксидантом, ефективно пригнічуючим генерацію активних форм кисню і перекисів. Крім того, є відомості про протизапальні властивості кверцетину, які здійснюються за допомогою інгібування активності таких прозапальних ферментів, як лейкоцитарна еластаза, A_2 , гіалуронідаза та ін. [104]. Відома також антимікробна дія кверцетину, спрямована на пригнічення умовно-патогенної і патогенної мікробіоти і зниження її транслокації, завдяки

капіляротакріплюючій дії [90]. У поєднанні з пребіотиком інуліном, іншим компонентом квертуліна, кверцетин стимулює власне антимікробний захист, а також зростання і розмноження індигенної мікробіоти, завдяки чому ефективно нормалізує стан мікробіоценозу в організмі і порожнини рота, зокрема [72].

Нами було оцінено зміни біофізичних показників КБЕ і проникності слизової ясна дітей з НадМТ в процесі профілактики та лікування ОСЗ (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Відсоток електрофоретично рухливих ядер (% я) і відношення амплітуд електрофоретичного зміщення плазмолем і ядер ($A_{пл}/A_{я}$) клітин букального епітелію у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ в процесі ЛПК

Терміни групи	Вихідний стан		через 0,5 року		через 1 рік	
	% я	$A_{пл}/A_{я}$	% я	$A_{пл}/A_{я}$	% я	$A_{пл}/A_{я}$
основна	33±5	1,25±0,10	42±3	1,60±0,15	48±4	1,69±0,15
	p>0,1	p>0,1	p<0,05	p<0,05	p<0,01	p<0,05
порівняння	31±5	1,27±0,10	33±3	1,22±0,10	32±3	1,25±0,10

Примітка: p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

У нормі середнє значення амплітуди зміщення плазмолем майже в 2 рази перевищує аналогічний параметр для ядер. При наявності запалення усереднені амплітуди зміщення і ядер, і плазмолем КБЕ приблизно однакові, що говорить про відносне зменшення мембранного заряду клітини.

Наведені в таблиці 5.12 дані свідчать про знижений у дітей з НадМТ відсоток електрофоретично рухливих ядер КБЕ (31-33%) у порівнянні з нормою для даного віку (55-56%) і зниженому відношенні амплітуд зміщення в електричному полі плазмолем і ядер клітин (1,25-1,27) порівняно з нормою (1,9-2,0). Однак в основній групі дітей, які отримували комплексну

профілактику вже через 6 місяців електрофоретична рухливість ядер КБЕ збільшилася на 9%, а через рік - на 15% і достовірно відрізнялася від аналогічних показників в групі порівняння. При цьому відношення амплітуд електрофоретичного зміщення плазмолем і ядер клітин А пл/Ая в основній групі збільшилася через 6 місяців на 28%, а через рік - на 35%.

Отримані результати свідчать про помітне поліпшення метаболічних процесів в клітинах букального епітелію дітей з ІМТ в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Проведена нами на різних етапах ЛПК спектроколориметрична оцінка фарбування розчином Шиллера-Писарева слизової ясна дітей з НадМТ показала достовірне зменшення під дією профілактичного комплексу фарбування ясен, як за рахунок зменшення її бар'єрної проникності (збільшення максимуму коефіцієнта відбиття світла яснами на довжині хвилі 480нм), так і за рахунок зменшення запальних процесів і концентрації резервного полісахариду глікогену (збільшення коефіцієнта відбиття світла яснами на довжині хвилі 660 нм).

У таблиці 5.13 наведені результати зміни під дією розчину Шиллера-Писарева коефіцієнта відбиття світла слизової ясна в області зазначених довжин хвиль (480 нм і 660 нм) у дітей з надмірною вагою в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Отримані результати свідчать про те, що в початковому стані (до початку проведення профілактичних заходів) коефіцієнт відбиття світла яснами R у дітей з надмірною вагою основної групи і групи порівняння істотно зменшився після фарбування її розчином Ш-П, як в області довжин хвиль 480 нм, так і в області довжин хвиль 660 нм. Це свідчить про наявність у дітей з НадМТ як підвищеної бар'єрної проникності слизової ясен (480 нм), так і наявності запалення в ній, що супроводжується появою глікогену (660нм). Проведення лікувально-профілактичних заходів привело до того, що вже через 6 місяців у дітей основної групи коефіцієнт відбиття світла яснами R збільшився на 10% на довжині хвилі 480 нм і на 9% на довжині хвилі 660

нм і залишався на цьому рівні і через рік, що свідчить як про підвищення ефективності роботи захисної лінії гіалуронова кислота - гіалуронідаза (зменшення бар'єрної проникності), так і про зменшення запальних процесів в яснах (зменшенні концентрації глікогену).

Таблиця 5.13

Зміни коефіцієнта відбиття світла R слизової ясен у дітей з НадМТ під дією розчину Шиллера-Писарева в процесі ЛПК, %

Терміни групи	Вихідний стан		через 0,5 року		через 1 рік	
	480нм	660нм	480нм	660нм	480нм	660нм
основна	67±4	76±4	77±4	87±4	78±4	86±4
	p>0,1	p>0,1	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
порівняння	65±4	75±4	64±4	76±4	66±4	77±4

Примітки: коефіцієнт відбиття світла R яснами до фарбування розчином Шиллера-Писарева прийнятий за 100%; p - показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Отримані результати показали, що застосування для профілактики ОСЗ у дітей з НадМТ препаратів, що регулюють мікробіоценоз порожнини рота («Симбітер») і антиоксидантного, адаптогенного характеру, що підвищує місцеву неспецифічну резистентність в порожнині рота («Квертулідон»), дозволило підвищити відсоток електрофоретично рухливих ядер КБЕ (на 9% через 6 місяці і на 15% - через 12 місяців) і відношення амплітуд електрофоретичного зміщення плазмолем ядер на 28% і 35% відповідно, що свідчить про поліпшення клітинного метаболізму. Крім того, при цьому нормалізувалася підвищена у них бар'єрна проникність ясна для розчину Ш-П (знизилося профарбування і на 10% збільшився коефіцієнт відбиття світла яснами на довжині хвилі 480 нм), зменшилися в яснах запальні процеси (знизилося профарбування і на 9% збільшився коефіцієнт відбиття світла яснами на довжині хвилі 660 нм).

Матеріали даного розділу відображено в наступних наукових працях:

1. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики основных стоматологических заболеваний у детей с избыточной массой тела / И. А. Цушко, Е. М. Деньга, С. А. Шнайдер // - 2016. – Чехия
2. 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. (март)
3. Вплив «Квертулідону» та «Симбітер-гелю» на основні маркери запалення ротової рідини дітей з гінгівітом на тлі надмірної маси тіла. / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко // Міжнар. наук.-практ. конф. «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» м. Львів, 24-25 лютого 2017 р. – Львів, 2017. - С.59-65.
4. Профілактика основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко // Міжнародна науково-практична конференція «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» м. Київ, 3-4 березня 2017 р. – Київ, 2017. – С. 99-105.

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дисертації обґрунтовано комплекс заходів для профілактики основних стоматологічних захворювань (ОСЗ), а саме катарального гінгівіту та карісу, у дітей віком 15-18 років на тлі надмірної маси тіла (НадМТ), який включає в себе, крім стандартних рекомендацій, призначення додатково мукозо-адгезивних гелів з пробіотиком «Симбітер» та з пребіотиком, антиоксидантом, адаптогеном «Квертулідон» в комплексі з індивідуальними програмами від педіатра для корекції маси тіла, фізичної активності, харчування та метаболізму організму дитини.

Дослідження проведено згідно з біоетичними вимогами (протокол № від 2017 року комісії з біоетики ОНМедУ), збереженням конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнта. Досліджувалися діти з ОСЗ на тлі НадМТ, зумовленої надмірним надходженням енергетичних ресурсів.

Для виконання завдань проспективного когортного дослідження робота складалася з чотирьох етапів: **1-й** етап – одномоментне скринінгове дослідження стоматологічного статусу та фізичного розвитку дітей під час поглиблених профілактичних медичних оглядів школярів старших класів, деяких шкіл та училищ м. Одеси вибіркоvim методом. На цьому етапі разом з педіатром були здійснені виїзди безпосередньо в учбові заклади, де й було оглянуто 120 дітей віком від 15 до 18 років. Перед профілактичними оглядами було підписано інформовану згоду з батьками дітей, на їх проведення. На **2-ому** етапі було сформовано основну когортну групу за критеріями «включення/виключення» «дітей з ОСЗ на тлі НадМТ», в яку ввійшли 48 дітей віком від 15 до 18 років. На **3-му** етапі було розроблено експериментальну модель поєднаної патології НадМТ та захворювань тканин пародонту, з метою визначення ефективності та безпечності лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) основних стоматологічних захворювань у дітей з НадМТ. Задля цього було сформовано модель вивчаємих поєднаних патологій на 32 білих щурах лінії Вістар. На **4-му** етапі дослідження було

сформовано дві групи (основна група – 25 дітей та група порівняння - 23 дитини) із основної когортної групи 2-го етапу для завершення клінічного дослідження, а саме застосування лікарських засобів мукозо-адгезивних гелей з пробіотиком («Симбітер») і з пребіотиком, антиоксидантом, адаптогеном («Квертулідон»), ті ж самі, що і в експерименті. Зазначені препарати призначалися спільно з педіатром, який займався корекцією жирового обміну та фізичними навантаженнями у цих дітей, а саме усі пацієнти отримували рекомендації з організації раціонального режиму дня відповідно до віку дитини, регулярних дозованих фізичних навантажень та дієти з додатковим призначенням природного високоактивного біофлавоноїду «Він-віта». Критерії «включення / виключення» для 2-го і відповідно для 4-го етапу: *Включення:* діти віком 15-18 років, надмірна маса тіла, ознаки основних стоматологічних захворювань (гінгівіт, пародонтит, карієс). *Виключення:* відмова прийняти участь у дослідженні, наявність гострої інфекції, гострої патології та декомпенсація тяжкої будь-якої соматичної супутньої патології, які могли вплинути на результати дослідження, онкологічна патологія.

Для порівняльної характеристики було також сформовано контрольну групу із 20 здорових дітей. Тобто без проявів будь-яких стоматологічних захворювань та з гармонічним фізичним розвитком.

Клінічне обстеження передбачало поглиблене вивчення стоматологічного статусу, а саме глибину присінка (місце прикріплення вуздечок); стан зубних рядів (прикус, ступінь рухомості зубів, травматична оклюзія); власне ротову порожнину (стан слизової оболонки порожнини рота, прикріплення вуздечки, сухість, наявність нальоту, індекс ураження карієсом КПВ, наявність неприємного запаху з порожнини рота), стан твердих тканин зубів (КПУз, КПУп) і структура їх ураження (карієс, пломба, видалені зуби), стан тканин пародонта (РМА%, кровоточивість, проба Шиллера-Писарева, зубний камінь) і рівень гігієни порожнини рота (Silness-Loe, Stallard) та комплексна оцінка зарядового стану клітин букального

епітелію разом із спектроколориметричною оцінкою ступеня запалення та бар'єрною проникністю ясен для розчину Шиллера-Писарева біофізичним методом. Крім того, оцінювали зрушення біохімічних показників ротової рідини під час застосування заявлених засобів.

Також, були проведені антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, індекс маси тіла), імпедансометрія, за допомогою її визначався відсоток жирової маси тіла, для більш точного визначення надмірної маст тіла на біоелектричних вагах-імпедансометр - OMRON BF 51 (Японія). Одномоментно педіатр проводив огляд з клінічною оцінкою соматичного здоров'я та оцінкою фізичного здоров'я.

У ротовій рідині обстежуваних дітей оцінювали швидкість салівації, маркери запалення (активність еластази, вміст МДА), стан мікробіоценозу (активність уреаз, ступінь дисбіозу біохімічним аналізом), а також стан неспецифічного захисту порожнини рота (активність каталази та лізоциму, обчислювали антиоксидантно-прооксидантний індекс). У сироватці крові вивчали стан ліпідного (тригліцериди, загальній холестерин) та вуглеводного (глікований гемоглобін) обмінів. Задля оцінки рівня адаптаційно-функціональних рекцій в ротовій порожнині в результаті лікування досліджувалися деякі біофізичні параметри слизової оболонки цих дітей. Задля вивчення поліморфізму генів *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT* у дітей з основними стоматологічними захворюваннями аналізували ДНК геному, виділеного із буккального зіскрібка, та визначали в ньому за допомогою точкових мутацій (поліморфізм) методом полімеразно-ланцюгової реакції з алель-специфічними праймерами «Літех». Результати аналізу дозволяли встановити гомо/гетерозиготний генотип зе нормальним/мутантним алелем.

Проведення всіх етапів дослідження було виконано з дотриманням принципів доказової медицини та передбачало забезпечення стандартизації й орієнтацію отриманих результатів на потреби клінічної практики.

За даними антропометричного обстеження 120 дітей (49 хлопчиків та 71 дівчинка) виявлено, що 57 дітей (47,50)% мають НадМТ, 59 дітей (49,17%) –

це діти з ГарФР та у 4 дітей (3,33%) діагностована понижена маса тіла. Соматично-здорових після огляду педіатра було 104 дитини (86,66%). У 16-ти дітей були виявлені різні захворювання. Соматично-здорових після огляду педіатра було 104 дитини (86,66%). У 16-ти дітей були виявлені різні захворювання. Більшість дітей (62,5%) із соматичною патологією мали ще й НадМТ.

Отримані нами результати при оцінці гігієни порожнини рота за допомогою індексів показали, що клінічний стан її у дітей з НадМТ в 2 рази гірший, ніж у дітей з ГарФР. Легкий ступінь гінгівіту зустрічався в два рази менше у дітей з НадМТ, на відміну від важкого ступеню, який був діагностований в два рази частіше, ніж у дітей з ГарФР. При цьому у дітей з НадМТ показник ISL був у 4 рази більший порівняно з дітьми з ГарФР ($p < 0,05$), відповідно у 3 рази вищим він був при середній ступені тяжкості ($p < 0,001$), а при важкому гінгівіті - у 3,2 рази перевищував відповідний показник у здорових дітей. Ці дані вказують на те, що наявність НадМТ у дітей сприяє більш вираженому розвитку запального процесу у тканинах пародонту, що проявляється більш важкими ступенями тяжкості гінгівіту. Інтенсивність карієсу зубів за індексом КПУз в групі порівняння склала 3,80, що на 1,5 нижче, ніж в основній групі (5,30 - 5,32). За індексом КПУП відмінності склала в 1,62 - 1,81 (39,5% - 44% відповідно). Індекс Parma (РМА%) в середньому по групі дітей з НадМТ склав 9,77% на відміну від дітей з ГарФР, у яких індекс РМА% по групі склав 6,2%, що відрізняється в 1,57 раз. Індекс Мюллемана в дітей основної групи був на 40% вище, ніж в групі порівняння. Індекс Шиллера-Писарева в групі дітей з НадМТ склав 1,33 - 1,34, що на 11% перевищує аналогічні показники в групі порівняння. Показники індексів зубного каменю, Sinless-Loe і Stallard у дітей з ГарФР і дітей з НадМТ відрізнялися незначно.

У дітей з ОСЗ діагностується достовірне зниження швидкості слиновиділення, але показник зменшується більшою мірою, якщо захворювання протікає на тлі НадМТ ($p < 0,05$), підвищення рівню МДА в

ротовій рідині (1,49 разів) особливо при поєднанні з НадМТ (в 2,37 рази) в порівнянні зі значеннями у групі здорових дітей ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). Активність еластази в ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі ГарФР підвищена в 1,84 рази, але наявність НадМТ у цих дітей призводить до її збільшення в 2,94 рази в порівнянні з показниками групи контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно).

Таким чином, у дітей при ОСЗ знижено слиновиділення і збільшені маркери запалення в порожнині рота, а в поєднанні з НадМТ ці показники більш змінені, що дозволяє зробити висновок про вплив НадМТ на запальні процеси ротової порожнини дітей в сторону посилення.

На тлі інтенсифікації запальних процесів в ротовій порожнині дітей з ОСЗ знижений антиоксидантний захист, про що свідчать показники ротової рідини, а саме зменшення на 28,8% активності основного антиоксидантного ферменту каталази. У ротовій рідині дітей з ОСЗ на тлі НадМТ активність каталази знижена ще більше - на 44,9% в порівнянні з цим показником в групі контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно). Індекс АПІ найбільш виражено вказує на порушення в системі «АОЗ - перекисні процеси». Так, у дітей з ОСЗ він знижений на 52,2%, а при наявності поєднаної патології - на 76,9% в порівнянні з цим показником в групі контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$, відповідно).

Досліджували показники місцевої неспецифічної реактивності ротової порожнини, шляхом визначення активності лізоциму та уреазі, як опосередкованих факторів дисбіотичних порушень. Так як умовно-патогенна і патогенна мікробіота, на відміну від нормальної, виробляє уреазу, то достатньо обмежить визначення цих показників, щоб судити про дисбіотичні зрушення мікробіоти ротової рідини. Активність уреазі у дітей с ОСЗ підвищилася в 2,7 рази, а у дітей з поєднаною патологією - в 7,1 рази в порівнянні з показником у групі контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$; відповідно). Такі дані можуть вказувати на те, що не тільки запальні процеси в слизовій оболонці ротової порожнини, але й наявність надмірної жирової маси в організмі здатні посилювати розмноження патогенних бактерій в ротовій

порожнині цих дітей. Ймовірно, однією з причин надмірного розмноження патогенної мікробіоти може бути зниження активності лізоциму, оскільки цей фермент є ключовим в системі антимікробного захисту слизових оболонок, в тому числі і ротової порожнини. Так, активність лізоциму в ротовій рідині дітей групи порівняння с ОСЗ знижена на 48,7%, а у дітей основної групи з ОСЗ на тлі НадМТ - на 63,9% в порівнянні з показником у групі контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$; відповідно).

Отже, підвищення активності уреазі і одночасне зниження активності лізоциму в ротовій рідині свідчить про надмірне зростання умовно-патогенної і патогенної мікробіоти на тлі зниження неспецифічного антимікробного захисту в ній, що більшої мірою діагностовано у дітей основної групи, а саме при поєднанні патологій. Ступень дисбіозу, розрахований за методом А.П. Левицького, найбільш наочно відображає ці порушення. У дітей групи порівняння СД в порожнині рота збільшений в 5,1 рази, а у пацієнтів основної групи з поєднаною патологією - в 19,7 разів в порівнянні із значеннями групи контролю ($p < 0,05$; $p < 0,001$; відповідно). Так, зміна ступеню дисбіотичних порушень мікробного пейзажу ротової порожнини, який визначається за рівнем уреазі, знаходиться в зворотній залежності від активності лізоциму, тобто від рівня фактору неспецифічного імунітету ($r = 0,78$).

Факт зрушень мікробіоти ротової порожнини у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ потребує призначення більш коректних диференційованих схем профілактики та терапії задля не тільки відновлення мікропейзажу ротової порожнини, а й задля зменшення запального процесу слизових тканин в ній.

Така ситуація потребує більш частіших та детальних стоматологічних оглядів у дітей з НадМТ, що є в цьому випадку доцільним проведення своєчасної та ефективної фармакотерапії, а особливо профілактичних заходів у цього контингенту дітей з метою профілактики ОСЗ.

Результати дослідження дрейфової рухливості в зовнішньому електричному полі плазмолемою КБЕ в порівнянні з електрофоретичною

рухливістю ядер у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ свідчать про знижений відсоток електрофоретично рухливих ядер КБЕ (31-33%) у порівнянні з нормою для даного віку (55-56%) і зниженому відношенні амплітуд зміщення в електричному полі плазмолем і ядер клітин (1,25-1,27) порівняно з нормою (1,9-2,0). Проводили спектроколориметричну оцінку фарбування розчином Шиллера-Писарева слизової ясна у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ в початковому стані (до початку проведення профілактичних заходів) коефіцієнт відбиття світла яснами R у дітей з НадМТ основної групи і групи порівняння істотно зменшився після фарбування її розчином Шиллера-Писарева, як в області довжин хвиль 480 нм, так і в області довжин хвиль 660 нм. Такі зміни спектроколориметричної оцінки свідчить про наявність у дітей з НадМТ як підвищеної бар'єрної проникності слизової ясен (480 нм), так і наявності запалення в ній, що супроводжується появою глікогену (660 нм). Значення показників денситометрії у дітей з груп порівняння та основної мають практично однакові за всіма показниками ($p > 0,05$).

Дослідження сироватки крові у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ підтвердили незначні зміни. Наявність порушень ліпідного обміну спостерігалися тільки у 5 пацієнтів основної групи (8,77%), а в групі порівняння тільки у 1 (5,0%). Однак, тільки рівень холестерину і тригліцеридів перевищував рівень у здорових дітей, але не виходив за межі значень вікових норм. Так, у них відмічено підвищення вмісту холестерину на 37,6%, тригліцеридів - на 67,9% і глікованого гемоглобіну - на 22,8%. У дітей групи порівняння такі зміни не зареєстровані. Великий розкид інтерквартильних розмахів таких біохімічних показників крові як холестерин, ТГ, глікозильований гемоглобін дає підстави говорити про статистичну значущість відмінності середніх значень показників між групами контроль та основна.

У дітей основної групи з більш вираженими проявами основних стоматологічних захворювань вивчали поліморфізм генів *FTO*, *PON1*, *I-1B*, *LCT*. Виявлення поліморфізму гену *FTO* у дітей з НадМТ за мутантними алелями *T* складає $(25,3 \pm 4,9)\%$, гомозиготами за нормальними алелями *A*

були лише $(18,7 \pm 5,1)\%$ дітей, тоді як поліморфізму гену *I-1B* за мутантними алелями *T* був виявлений у $(21,5 \pm 4,7)\%$ дітей, гомозиготами за нормальними алелями *A* було трохи більше дітей - $(25,7 \pm 4,2)\%$. Виявлення поліморфізму гену *PON1* за мутантними алелями *T* у дітей з НадМТ складає $(9,2 \pm 5,7)\%$, гомозиготами за нормальними алелями *A* було більше дітей - $(19,7 \pm 4,2)\%$. Відносно мутацій гену *LCT*, треба сказати, що у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ, в основному це були гетерозиготи $(87,7 \pm 3,1)\%$, гомозиготами за нормальними алелями *C* було тільки $(3,7 \pm 0,9)\%$. Таким чином, у досліджуваній групі дітей найбільший відсоток зустрічаємості мутацій склав ген *FTO* та *I-1B*; поліморфізм по типу гетерозигот більш всього відмічається гену *LCT*. Гени *FTO* і інтерлейкін *I-1B* є найбільш важливими в моделі прогнозування відсотка жиру в організмі дитини (використання цих двох змінних моделі найбільшою мірою зменшує середньоквадратичну помилку оцінки відсотка жиру в процесі прийняття рішень по регресійному дереву). Поліморфізм гену *LCT* зустрічається трохи менше у даного контингенту. У свою чергу ген *PON1* є найменш важливим. Проведені дослідження дозволили нам зробити наступний висновок: проведення скринінгу з визначенням поєднаного поліморфізму генів, *FTO*, *I-1B* та *LCT* зможе дозволити виділити групу дітей с ОСЗ підвищеного ризику по розвитку метаболічних розладів на тлі НадМТ. Поєднаний поліморфізм генів *FTO*, *PON1* та *I-1B* є важливими в моделі прогнозування підвищення відсотку жиру в організмі дитини та виникнення запального процесу слизових тканинах порожнини рота.

Метою експериментального фрагмента роботи стало дослідження впливу дисбіозу і ВЖР на стан тканин ротової порожнини, а також протекторної ефективності нових оральних гелів, що містять про- і пребіотики, при відтворенні моделі з поєднаною патологією ОСЗ та НадМТ за допомогою ВЖР на фоні введення антибіотика лінкоміцину. Останній пригнічує ріст пробіотичної мікрофлори (біфідо- і лактобактерій) і тому використовується для моделювання дисбіозу. Для підтвердження наявності у тварин порушень жирового обміну контролювали їх масу і рівень ТГ у

сироватці крові і печінці, а для встановлення наявності генералізованого дисбіозу - показники дисбіозу і запалення в тонкій кишці.

Досліди були проведені на 32 білих щурах лінії Вістар (самці, 5 місяців, середня жива маса 200 г), розподілених в 4 рівні групи. 1-а група – контроль, здорові щурі, 2-а – щурі, що отримували лінкоміцин, 3-а – лінкоміцин в поєднанні з високо жировим раціоном, а саме пальмова олія (понад 40% пальмітинової кислоти) і вершкове масло (28-30% пальмітинової кислоти), 4-а група – такий же раціон, як і в 3-ій, але отримувала лікувальний комплекс. Тривалість експерименту склала 20 днів. Достовірне збільшення приросту живої маси спостерігалось лише у щурів 3-ї групи, що одержувала ВЖР на тлі дисбіозу. У щурів 4-ої групи, що одержувала оральні аплікації антидисбіотичних препаратів, приріст живої маси знижувався майже до норми. Результати дослідження рівня ТГ в сироватці крові і в печінці щурів наведені в таблиці 4.1. З представлених даних видно, що при моделюванні дисбіозу за допомогою лінкоміцину вміст ТГ достовірно зростає і в сироватці крові ($p < 0,01$), і в печінці ($p < 0,05$). При поєднаній експериментальній патології (дисбіоз + ВЖР) рівень ТГ в сироватці крові і печінки залишається таким же високим, як при дисбіозі ($p > 0,3$; $p > 0,5$). Профілактичне застосування антидисбіотичних препаратів шляхом щоденного нанесення оральних аплікацій гелів «Симбітер» і «Квертулідон» достовірно знижує вміст ТГ і в сироватці, і в печінці ($p_2 < 0,05$). При цьому в печінці щурів 4-ої групи рівень ТГ відповідав нормальним значенням ($p > 0,5$), а в сироватці - достовірно перевищував норму ($p < 0,05$). Результати дослідження свідчать про негативний вплив більшою мірою дисбіозу, ніж ВЖР, на жировий обмін, а також про профілактичну ефективність місцевого застосування гелів «Симбітер» і «Квертулідон».

У слизовій оболонці тонкої кишки досліджували активність уреаз, лізоциму і проводили розрахунок СД. Моделювання дисбіозу за допомогою лінкоміцину викликає достовірне збільшення активності уреаз, що свідчить про зростання мікробного обсіменіння в слизовій оболонці кишечника.

Активність лізоциму після прийому лінкоміцину, навпаки, достовірно знижується, що вказує на істотне зниження неспецифічного антимікробного захисту. погіршує стан мікробіоценозу в тонкій кишці, збільшуючи мікробну забрудненість і знижуючи неспецифічний імунітет, хоча і недостовірно по відношенню до показників у 2-ої групи. В результаті СД збільшується до 3,18. Профілактичне нанесення на тканини порожнини рота щурів аплікацій гелів «Симбітер» і «Квертулідон» надає певного ефекту в слизовій тонкій кишки. Так, під впливом гелів знижується активність уреазі і збільшується активність лізоциму (проте $p_2 > 0,05$), При цьому СД в слизовій оболонці тонкої кишки щурів, які отримували ВЖР на тлі дисбіозу, достовірно знижується, хоча і не до нормальних значень ($p < 0,05$; $p < 0,05$). Отримані результати свідчать про протекторну ефективність оральних гелів «Симбітер» і «Квертулідон» на слизову оболонку тонкої кишки щурів.

Профілактика шляхом оральних аплікацій гелів з антидисбіотичними препаратами нормалізують в яснах активність уреазі ($p > 0,5$; $p_2 < 0,05$), більш ніж в 2 рази збільшують активність лізоциму ($p < 0,05$ і $p_2 < 0,05$). Зареєстровані зміни активності уреазі і лізоциму під впливом гелів, в кінцевому підсумку, призводять до зниження СД в яснах в 3,4 рази в порівнянні з цим показником у 3-ій групі щурів (дисбіоз + ВЖР).

Крім цього, в роботі досліджували пародонтопротекторну і карієспрофілактичну ефективність комплексних антидисбіотичних оральних гелів, що містять про- і пребіотики, імуностимулятори та адаптогени.

П'ятиденний прийом лінкоміцину призводить до достовірного зростання рівня МДА і активності еластази ($p < 0,05$) в тканинах ясен щурів. Регулярне використання антидисбіотичних гелів надає позитивну дію на тканину ясен щурів з поєднаною патологією, нормалізує обидва маркери запалення ($p > 0,3 - 0,5$ і $p_2 < 0,05$).

Профілактика оральними аплікаціями гелів «Симбітер» і «Квертулідон» ефективно запобігає підвищенню рівня МДА в слизовій оболонці щоки щурів з дисбіозом на тлі споживання ВЖР ($p > 0,5$ і $p_2 < 0,05$). Запропонований метод

профілактики виявився не дуже дієвим по відношенню до іншого маркера запалення - еластази, активність якого знизилася незначно в слизовій оболонці щоки тварин 4-ої групи ($p < 0,05$ і $p_2 > 0,3$).

Діагностовано виразну тенденцію до зниження активності каталази при моделюванні дисбіозу і годування щурів ВЖР. При цьому індекс АПІ достовірно знижується при поєднанні цих патологічних впливів. Аплікації антидисбіотичних гелів підвищують обидва показники, але достовірно - індекс АПІ ($p > 0,3$ і $p_2 < 0,05$). Одночасно з активністю каталази, але більш виражено, при моделюванні дисбіозу і споживанням ВЖР знижується індекс АПІ в слизовій оболонці щоки. Так, дисбіоз викликав падіння АПІ в 1,98 рази, а поєднане моделювання патології - в 2,55 рази. Профілактика запропонованими гелями «Симбітер» і «Квертулідон» в 4-ій групі щурів призводить до достовірного підвищення АПІ в слизовій оболонці щоки ($p_2 < 0,01$), хоча і не до рівня норми ($p < 0,05$).

Результати визначення в яснах експериментальних щурів вмісту гіалуронової кислоти показують, що дисбіоз, як і його поєднання з ВЖР, викликають лише деяку тенденцію до зниження вмісту гіалуронової кислоти в яснах, яке нормалізується після аплікацій досліджуваних оральних гелів.

Ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів істотно підвищується при дисбіозі і ще більшою мірою - при одночасному моделюванні дисбіозу і надмірної маси тіла. Після аплікацій гелів «Симбітер» і «Квертулідон» ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів 4-ої групи достовірно нижче значень цього показника у інтактних тварин. Отримані результати свідчать про посилену резорбцію кісткової тканини щелеп щурів під впливом дисбіозу, особливо його поєднання з ВЖР, а також про пародонтопротекторну дію антидисбіотичних гелів. Число каріозних уражень так само як і їх глибина достовірно збільшуються в 2-ій і 3-ій групах, що свідчить про карієсогенну дію дисбіозу і ВЖР. Оральні аплікації антидисбіотичних гелів знижують обидва

показники каріозного процесу до значень, достовірно низьких по відношенню до їхнього рівня в інтактних щурів.

Отже, профілактичне нанесення аплікацій гелів з антидисбіотичними засобами («Симбітер» і «Квертулідон») гальмує розвиток дисбіозу, виявляє гіполіпідемічну дію і попереджає підвищення маси тіла в умовах аліментарного надлишку жиру і дисбіозу. Крім того, оральні аплікації гелів мають виражену протизапальну, пародонтопротекторну і карієспрофілактичну дію.

Таким чином, проведені дослідження показали важливу роль дисбіозу і високожирового харчування в розвитку як накопичення жирової та надмірної маси тіла, так і стоматологічної патології, а в деяких випадках одночасну прояву обох патологій. С другої сторони, таку ситуацію можна в значній мірі попередити за допомогою нових антидисбіотичних препаратів, переважно комбінованих засобів, що містять про- і пребіотики, імуностимулятори та адаптогени.

В даний час у дітей зросла поширеність такої патології, як метаболічний синдром, попередником якого є НадМТ та ожиріння. В організмі таких дітей в більшості випадків порушуються імунологічні і функціональні реакції, вуглеводний обмін, мікробіоценоз порожнини рота. Ці зрушення можуть істотно впливати на стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівень гігієни порожнини рота у дітей, що вимагає розробки і застосування ефективних методів профілактики і лікування ОСЗ.

Нами разом із педіатром розроблено і обґрунтовано, а також доведено в експерименті ефективність лікувально-профілактичного комплексу, який отримувала основна група дітей з ОСЗ на тлі НадМТ курсами 2 рази на рік по 2 тижні основні гелі та рекомендації педіатра постійно на протязі одного року.

В процесі проведення профілактичних заходів вже через 6 місяців в основній групі приріст карієсу за індексом КПУз склав 0,19, що майже в 2 рази менше, ніж в групі порівняння. Приріст карієсу зубів у дітей в основній

групі через 1 рік спостережень був в 1,5 рази менше, ніж в групі порівняння. Карієспрофілактична ефективність за 1 рік спостереження при цьому склала 32,7%.

За 6 місяців спостережень індекс РМА% в основній групі дітей з ОСЗ на тлі НадМТ зменшився в 3,4 рази і залишався на цьому рівні і через 1 рік. У групі порівняння цей показник виріс за 1 рік на 37%. При цьому індекс кровоточивості у дітей основної групи через 6 місяців зменшився в на 91%, а через 1 рік - на 86,1% на відміну від групи порівняння, де цей показник не змінився, незважаючи на проведення санаційних заходів.

Стан гігієни порожнини рота у дітей основної групи свідчить про те, що індекси Silness-Loe і Stallard зменшилися відносно вихідного стану через 6 місяців в 1,25 рази і в 1,36 рази відповідно і залишалися на цьому рівні через 1 рік, в той час як в групі порівняння вони практично не змінилися.

Слід зазначити, що, незважаючи на санацію порожнини рота, проведення професійної гігієни та навчання дітей гігієні порожнини рота в групі порівняння було отримано незначний профілактичний ефект, що свідчить, на наш погляд, про порушення в організмі при НадМТ метаболічних процесів. У той же час застосування в основній групі дітей профілактичного комплексу, що регулює мікробіоценоз порожнини рота, підвищує місцеву неспецифічну резистентність в порожнині рота і має виражені антиоксидантні властивості, досить високий карієс- і, особливо, пародонтопротекторний ефект.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що застосування для профілактики ОСЗ у дітей з НадМТ препаратів «Симбітер» і «Квертулідон», дозволило в основній групі отримати за 1 рік спостережень карієспрофілактичний ефект - 32,7%, а також в 3,4 рази знизити індекс РМА% і на 86% зменшити індекс кровоточивості, поліпшити показники гігієни порожнини рота.

Щодо швидкості слиновиділення у дітей під впливом запропонованого нами ЛПК: саливація зберігається зниженою у дітей групи порівняння, яким

провели тільки базову стоматологічну терапію гінгівіту, протягом усіх етапів дослідження.

Швидкість слиновиділення в основній групі, що регулярно отримувала курси квертулідона після санації ротової порожнини, підвищилася через 3 місяці на 28,9% і відповідала нормальному показнику ($p_2 > 0,05$). Дослідження, проведені через рік, встановили нормальний рівень салівації в основній групі спостережуваних дітей, що свідчить про позитивний вплив перорального і місцевого застосування квертулідона на слиновиділювальну функцію слинних залоз.

Аналіз показників активності еластази показав, що високі значення цього маркера запалення в ротовій рідині дітей зареєстровані до лікування в обох групах. Проведення базового лікування в групі порівняння привело до зниження активності еластази через 1 місяць в 1,3 рази, а додаткове призначення квертулідона в основній - в 2,4 рази. Потрібно відзначити, що через 1 місяць в ротовій рідині основної групи активність еластази відповідала нормальному рівню, а в групі порівняння - була достовірно вище ($p_2 < 0,05$).

Проведення аналізу через 3 місяці показало збільшення активності еластази в ротовій рідині групи порівняння до вихідного рівня. В основній групі дітей активність еластази через 3 місяці також дещо збільшилася, але, тим не менше, була майже в 2 рази нижче високих значень до лікування ($p_1 < 0,05$). Отримані результати свідчать про протизапальну ефективність комплексу «Квертулідон».

Через 1 місяць рівень МДА знизився в ротовій рідині основної групи в 2,3 рази і відповідав нормальним значенням ($p_2 > 0,05$), а в групі порівняння зменшився в 1,7 рази і зберігся на достовірно високому рівні по відношенню до нормальних значень ($p_2 < 0,05$). Проведення біохімічного аналізу ротової рідини через 3 місяці виявило підвищення до вихідного рівня МДА в групі порівняння ($p_1 > 0,05$). При цьому в ротовій рідині основної групи, якій провели курс профілактики квертулінвмісними препаратами, вміст МДА,

незважаючи на незначне підвищення, був достовірно нижче вихідних значень ($p_1 > 0,05$) і відповідало рівню у здорових дітей ($p_2 > 0,05$).

Таким чином, дослідження маркерів запалення в ротовій рідині спостерігаємих дітей з НадМТ показало, що лікування ОСЗ за традиційною схемою надає протизапальний ефект на короткий період (місяць). Додаткове призначення профілактичних курсів квертулідона сприяє збереженню маркерів запалення (активності еластази та вмісту МДА) на низькому рівні, відповідному нормальним значенням.

Проведення базового лікування гінгівіту у дітей групи порівняння привело до достовірного зменшення активності уреаз, а значить кількості патогенної мікробіоти, в їх ротовій рідині. Якщо через 1 місяць активність уреаз в групі порівняння знизилася в 1,4 рази то в основній групі, що застосовувала квертулідон перорально і місцево в складі гелю, цей показник зменшився в 3,3 рази ($p < 0,05$), незважаючи на те, що був вище норми ($p_2 < 0,05$).

Більш виражене зниження активності уреаз після профілактичного застосування квертулідона можливо пояснити підвищенням антимікробного захисту в порожнині рота під впливом комплексу, про що свідчать результати дослідження активності одного з основних ферментів цієї системи – лізоциму. Проведення базового лікування ОСЗ через 1 місяць дещо збільшив активність лізоциму в ротовій рідині дітей групи порівняння ($p_1 < 0,05$). Але, якщо цей показник в групі порівняння збільшився на 36,8%, то в основній групі після додаткового застосування препаратів квертуліна - на 82,6% ($p < 0,05$). Подальші дослідження, проведені через 3 місяці і через рік, виявили низький рівень активності лізоциму в ротовій рідині дітей групи порівняння - відповідний початковим значенням ($p_1 > 0,05$). Регулярне проведення профілактики за допомогою перорального прийому квертулідона в поєднанні з місцевим нанесенням на тканини порожнини рота гелю «Квертулідон» сприяло підтримці активності лізоциму, а значить і

антимікробному захисту порожнини рота, на досить високому рівні ($p < 0,05$ і $p_1 < 0,05$), хоча і достовірно низькому в порівнянні з нормою ($p_2 < 0,05$).

Через 1 місяць після санації в порожнині рота групи порівняння СД знизилася в 1,75 раз, а після додаткового використання препаратів ЛПК - в 5,91 рази ($p < 0,001$). Через 3 місяці СД в порожнині рота дітей групи порівняння дещо підвищився, а через рік - уже не відрізнявся від вихідних високих значень ($p < 0,001$, $p_1 > 0,05$ і $p_2 < 0,001$).

Дещо інша картина спостерігалася зі СД в основній групі, якій призначали запропонований ЛПК. Так, через 3 місяці цей показник був приблизно таким же, як і через 1 місяць. При обстеженні через 1 рік зареєстрований ще нижчий рівень СД в порожнині рота дітей основної групи, хоча і достовірно нижче нормальних значень. Проте через 1 рік СД в порожнині рота дітей, які брали курси квертулідона, був на порядок нижче вихідного рівня ($p_1 < 0,001$).

Отримані результати свідчать про здатність комплексу підвищувати рівень неспецифічного антимікробного захисту, зменшувати ступінь контамінації патогенної мікробіоти, в результаті чого нормалізувати мікробіоценоз в порожнині рота за рахунок вираженого зниження ступеня дисбіозу.

Проведення базового лікування гінгівіту не зробило істотного впливу на активність каталази в ротовій рідині дітей групи порівняння. Активність цього антиоксидантного ферменту зберігалася низькою на всіх етапах спостереження ($p_1 > 0,05$ і $p_2 < 0,05$). Застосування ЛПК привело до достовірного підвищення активності каталази в ротовій рідині дітей основної групи вже через 1 місяць ($p_1 < 0,05$). Проведення базового лікування гінгівіту не зробило істотного впливу на активність каталази в ротовій рідині дітей групи порівняння. Активність цього антиоксидантного ферменту зберігалася низькою на всіх етапах спостереження ($p_1 > 0,05$ і $p_2 < 0,05$). Пероральне застосування квертулідона в поєднанні з нанесенням на тканини ясен цього

препарату у вигляді гелю привело до достовірного підвищення активності каталази в ротовій рідині дітей основної групи вже через 1 місяць ($p_1 < 0,05$).

У ротовій рідині дітей групи порівняння АПІ достовірно збільшився через 1 місяць після санації (в 2,1 рази, $p_1 < 0,05$). При цьому в основній групі, АПІ через 1 місяць підвищився більш істотно (в 3,2 рази, $p < 0,05$, $p_1 < 0,001$). Через 3 місяці встановлено, що у пацієнтів групи порівняння АПІ зменшився до вихідного рівня ($p_1 > 0,05$), на якому зберігся через рік ($p_1 > 0,05$). Так, через 3 місяці цей показник був в 2,2 рази вище, а через рік - в 3,2 рази вище вихідних значень, хоча і був достовірно нижче нормального рівня ($p_2 < 0,05$).

Поряд з активністю каталази стійке підвищення індексу АПІ в ротовій рідині дітей, які застосовували ЛПК, свідчить про здатність досліджуваних препаратів ефективно підвищувати активність АОЗ і, завдяки цьому, пригнічувати перекісні процеси в тканинах, які супроводжують патологічні явища.

Таким чином, базове лікування ОСЗ, що протікає у дітей на тлі НадМТ, не дає стійкого протизапального, антимікробного та антиоксидантного ефекту, що часто призводить до рецидивів. Додаткове призначення регулярних курсів місцевого використання гелю, що містить квертулін, на тканини ясен сприяє пролонгованій протизапальній, антимікробній і антиоксидантній дії в порожнині рота дітей з ОСЗ на тлі НадМТ.

Ймовірно, встановлені властивості квертулідона здійснюються, в першу чергу, завдяки кверцетину, що входить до складу препарату. У поєднанні з пребіотиком інуліном, іншим компонентом квертуліна, кверцетин стимулює власне антимікробний захист, а також зростання і розмноження індигенної мікробіоти, завдяки чому ефективно нормалізує стан мікробіоценозу в організмі і порожнині рота, зокрема.

Результати проведених біохімічних досліджень дозволили дійти висновку, що НадМТ є чинником, який провокує не тільки розвиток дисбіозу в порожнині рота, а й підсилює запальні процеси слизової оболонки в ній, що в свою чергу значно ускладнює перебіг ОСЗ. В результаті, впливаючи на

кілька ланок патогенезу ОСЗ, що протікає у дітей на тлі НадМТ, регулярне системне і місцеве застосування квертулідону в складі ЛПК має виражену протизапальну та антимікробну дію в порожнині рота, позитивно впливаючи, в кінцевому підсумку, на ефективність стоматологічного лікування цих дітей.

Отримані результати електрофоретичної рухливості ядер КБЕ свідчать про помітне поліпшення метаболічних процесів в клітинах букального епітелію, зменшення бар'єрної проникності та вираженості запальних процесів слизової ясен у дітей з ОСЗ на тлі НадМТ в процесі лікувально-профілактичних заходів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та науково-практичне рішення актуального завдання сучасної стоматології, пов'язаного з підвищенням ефективності профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей на тлі надмірної маси тіла.

1. За результатами одномоментного скринінгового дослідження 120 дітей віком 15-18 років встановлено, що 47,5 % оглянутих дітей мають надмірну масу тіла, та показано, що її наявність значно ускладнює перебіг основних стоматологічних захворювань (збільшення інтенсивності карієсу зубів на 39,5 % по відношенню до дітей з гармонічним фізичним розвитком, збільшення кількості дітей з тяжким ступенем катарального гінгівіту в 2 рази відповідно), а також призводить до погіршення гігієнічного стану порожнини рота (незадовільний рівень гігієни виявлено у 32,2 % дітей з гармонійним фізичним розвитком та у 64,91 % дітей з надмірною масою тіла).

2. Проведеними клініко-лабораторними дослідженнями показано, що у всіх дітей з основними стоматологічними захворюваннями спостерігається зниження місцевої неспецифічної резистентності, послаблення антиоксидантного захисту, посилення запальних процесів, дисбіотичний зсув, порушення функціональних реакцій в порожнині рота, проте у дітей з надмірною масою тіла виявлені порушення в 1,3-3,9 рази перевищують аналогічні показники у дітей з гармонічним фізичним розвитком.

3. Показано, що виявлений у дітей з основними стоматологічними захворюваннями на тлі надмірної маси тіла поліморфізм гену *FTO* (у $25,3 \pm 4,9$ %), гену *I-1B* (у $21,5 \pm 4,7$ %), гену *PON1* (у $9,2 \pm 5,7$ %), гену *LCT* (у $87,7 \pm 3,1$ %) є важливим в прогнозуванні розвитку метаболічних порушень в організмі дитини та виникненні запального процесу в тканинах ротової порожнини.

4. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що використання гелів з про-, пребіотиками, імуностимуляторами та

адаптогенами в умовах розробленої поєднаної моделі дисбіозу й високожирового харчування чинить виражену антидисбіотичну (зниження СД в 3,4 рази), протизапальну (зниження вмісту МДА на 21,3 %; активності еластази на 12,9 %), антиоксиданту (збільшення індексу АПІ на 61,5 %), пародонтопротекторну (зниження ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів в 1,84 рази), карієспрофілактичну дію (зниження числа і глибини каріозних уражень в 2,4 рази та 4,3 рази відповідно).

5. Для профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла розроблено комплекс заходів, який передбачає застосування мукозальних гелів з про-, пребіотиками, імуностимуляторами та адаптогенами, біологічно активної добавки з біофлавоноїдами винограду, загальної дієти та комплексу фізичних навантажень та показано, що його застосування дозволило через 1 рік знизити активність запального процесу (зниження активності еластази в 2,57 рази по відношенню до групи порівняння), підвищити антиоксидантний (збільшення індексу АПІ в 3,49 рази) і неспецифічний антимікробний захист (збільшення активності лізоциму в 2,05 рази), нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота (зниження СД в 11,53 рази), покращити клітинний метаболізм (збільшення відсотку електрофоретично рухливих ядер КБЕ на 15 %), що, в свою чергу, дозволило отримати в основній групі карієспрофілактичний ефект у 32,7 % за 1 рік спостережень, знизити індекс РМА % в 3,4 рази, зменшити індекс кровоточивості на 86 %, значно поліпшити показники гігієни порожнини рота.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Під час скринінгових досліджень дітей з надмірною масою тіла рекомендувати при стоматологічному обстеженні поглиблене вивчення біохімічних і біофізичних показників ротової порожнини з метою оптимізації лікувально-профілактичних заходів.

2. З метою прогнозування розвитку метаболічних порушень та виникнення запального процесу як в організмі в цілому, так і місцево в тканинах порожнини рота рекомендувати визначення поліморфізму генів FTO та P1-B, LCT під час проведення скринінгу дітей з надмірною масою тіла

3. Рекомендувати планувати лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з надмірною масою тіла після консультації з педіатром.

4. Для профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла рекомендовано використання комплексу заходів, який передбачає застосування мукозальних гелів «Квертулідон» і «Симбітер» (почергове аплікаційне нанесення гелів на СОПР на 10 хв. з інтервалом в 30 хв.), біологічно активної добавки «Він-Віта» (щодня по 1-й столовій ложці на півсклянки чаю, води, соку або іншого напою 2-3 рази на день впродовж місяця), загальної дієти та комплексу фізичних навантажень (згідно рекомендацій педіатра).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Особенности метаболического синдрома у детей / А. Е. Абатуров // Дитячий лікар. – 2011. – № 4 (11). – С. 54–61.
2. Аболмасов Н. Н. Стратегия и тактика профилактики заболеваний пародонта / Н. Н. Аболмасов // Стоматология. – 2003. – № 4. – С. 34–39.
3. Абрамова О. Е. Профілактика та лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей залежно від умісту фтору в питній воді : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.22 «Стоматологія» / О. Е. Абрамова. – Полтава, 2006. – 16 с.
4. Аверьянов А. П. Ожирение в детском возрасте / А. П. Аверьянов, Н. В. Болотова, Ю. А. Зотова // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 13–15.
5. Аверьянов А. П. Соотношение показателей, характеризующих количество жировой ткани, их роль в диагностике ожирения у детей школьного возраста / А. П. Аверьянов, В. К. Поляков // Докторантские чтения. Выпуск 1 : матер. межрегион. конф. – Саратов, 2008. – С. 5–10.
6. Айвазова Р. А. Эффективность эрадикационной терапии в лечении заболеваний пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: автореф. дис... на соискание учен. степени канд. мед. наук / Р. А. Айвазова. – М., 2007. – 24 с.
7. Антиоксидантно–прооксидантний індекс сироватки крові шурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридінна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 1 (93). – С. 22–25.
8. Антоненко М. Ю. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні : автореф. дис. здобуття наук. ступеня д–ра мед. наук : спец. 14.00.22 «Стоматологія» / М. Ю. Антоненко ; Укр. мед. стоматол. академія. – К., 2012. – 40 с.

9. Артющкевич А. С. Клиническая периодонтология: практическое пособие / А. С. Артющкевич, Е. К. Трофимова, С. В. Латышева. – Минск : Ураджай, 2002. – 303 с.
10. Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии / В. С. Асатиани. – М. : Наука, 1965. – 298 с.
11. Афанасьева У. В. Роль микробного фактора в развитии начальных форм воспалительных заболеваний пародонта / У. В. Афанасьева, А. М. Соловьева, Г. Е. Афиногенов // Клиническая имплантология и стоматология. – 2001. – № 3–4. – С. 81–84.
12. Бандрівська Н. Н. Клінічна симптоматика запальних захворювань пародонта / Н. Н. Бандрівська, Ю. Л. Бандрівський // Український медичний альманах. – 2008. – № 5. – С. 19–21.
13. Бандрівський Ю. Л. Взаємозв'язок захворювань пародонту із соматичною патологією / Ю. Л. Бандрівський, Н. Н. Бандрівська, О. В. Авдєєв // Галицький лікарський вісник. – 2008. – № 4. – С. 95–96.
14. Безвушко Е. В. Ураженість карієсом постійних зубів у дітей з надмірною масою тіла / Е. В. Безвушко, В. Л. Костура // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 351-355.
15. Березина М. В. Ожирение: механизмы развития / М. В. Березина, О. Г. Михалева, Т. П. Бардымова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 114, № 7. – С.15–18.
16. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др]. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 16 с.
17. Болезни пародонта: руководство для врачей / А. С. Григорьян, А. И. Грудянов Н. А. Абухина, О. А. Фролова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 320 с.

18. Борисенко А. В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А. В. Борисенко, И. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 1. – С. 28–34.

19. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев; 2-е изд., стереотип. – М. : Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.

20. Величко В. І. Оцінка поліморфізмів генів *PON1* і *FTO* у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням / В. І. Величко // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 6 (128). – С. 53–58.

21. Взаимосвязь клинических признаков метаболического синдрома и генетических детерминант у детей с ожирением / М. Ю. Щербакова, П. А. Сеницын, Г. И. Порядина [и др.] // Клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 6–11.

22. Влияние метаболического синдрома на пародонтологический статус больных / Н. А. Лепеева, Л. А. Ермолаева, А. Н. Шишкин, М. А. Шевелева // Институт Стоматологии. – 2013. – №3 (60). – С. 66–67.

23. Влияние соматической патологии на течение хронического катарального гингивита / А. Б. Сарафанова, Ю. Л. Писаревский, С. Б. Крутова, А. В. Федоров // Матер. юбил. науч.–практ. конф., посв. 30-летию стомат. факультета ДВГМУ. –Хабаровск, 2009. – С. 225–227.

24. Вольф Г. Ф. Пародонтология / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак ; пер. с нем. О. Н. Лукинской. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 548 с.

25. Воспалительные заболевания пародонта при *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии. Клинико–морфологическое и иммуногистохимическое обследование / Н. Л. Ерокина, Н. В. Булкина, А.

В. Лепилин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 31–34.

26. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов „Statistica”, „Excel” / Э. А. Вуколов. – М. : „Форум”, 2008. – 464 с.

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

28. Галкина О. П. Лечение хронического катарального гингивита у больных ювенильным ревматоидным артритом, пребывающих в санаторно–курортных условиях / О. П. Галкина // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 1. – С. 65-67.

29. Гасюк П. А. Особливості морфологічної будови ясен у нормі та при хронічних гінгівітах : навч. посібник / П. А. Гасюк, Н. В. Гасюк. – Тернопіль : Укрмедкн., 2014. – 91 с.

30. Гирич С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирич // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С.45–46.

31. Годована О. І. Захворювання пародонту (гінгівіт, пародонтит, пародонтоз) / О. І. Годована: навчальний посібник. – Львів–Тернопіль : Джура, 2009. – 200 с.

32. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

33. Гриньох В. О. Ультраструктура слизової оболонки ясен підлітків, хворих на хронічний катаральний гінгівіт, після комплексного лікування із застосуванням лазерної терапії та діадинамофорезу / В. О. Гриньох, Н. І. Смоляр, В. І. Ковалишин // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 1. – С. 90–96.

34. Грудянов А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 96 с.

35. Дедов И. И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию / И. И. Дедов // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1 (6). – С. 2–5.

36. Деньга О. В. Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток буккального эпителия у детей / О. В. Деньга // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 449-451.

37. Дитяче ожиріння як актуальна проблема сучасної педіатричної практики: результати моніторингу в Одеській області / В. І. Величко, І. Л. Бабій, Т. В. Лучнікова, Я. І. Венгер // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 5 (127). – С. 42–44.

38. Дмитриева Л. А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л. А. Дмитриева, А. Г. Крайнова // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 8–15.

39. Довідник стоматолога. Методи обстеження, діагностика, клініка, лікування / Ю. Г. Кононенко, М. М. Рожко, Г. В. Кіндрат [та ін.]. – Івано–Франківськ. 2013. – 384 с.

40. Драгомірецька М. С. Клініко–лабораторні паралелі виникнення захворювань пародонту та кардіоваскулярної патології у пацієнтів з гіперліпідемією / М. С. Драгомірецька // Вісник стоматології. – 2009. – № 3. – С. 30–33.

41. Дурягіна Л. Х. Вплив психічного стану на перебіг захворювань тканин пародонту в клінічних умовах / Л. Х. Дурягіна // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 194–198.

42. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота: метод. рекомендації /

Т. П. Терешина, К. М. Косенко, А. П. Левицкий [та ін.]. – К.: ДФЦ, 2003. – 42 с.

43. Ермолаева Л. А. Избыточная масса тела как фактор, влияющий на состояние пародонта / Л. А. Ермолаева, А. Н. Шишкин, Е. А. Пеньковой // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т. 10. № 2. – С. 569–573.

44. Журочко Е. И. Диагностика и лечение деструктивных форм периодонтита на фоне дисбиоза полости рта / Е. И. Журочко, Н. И. Чепурова, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2010. – № 4. – С. 15–17.

45. Заболеваемость тканей пародонта и состояние гигиены полости рта у детей Одесской области / О. В. Деньга, И. А. Спичка, В. С. Иванов [и др.] // Український стоматологічний альманах. – 2004. – № 1/2. – С. 52–60.

46. Заболевания пародонта / А. С. Артюшкевич, С. В. Латышева, С. А. Наумович, Е. К. Трофимова. – М. : Медицинская литература, 2006. – 328 с.

47. Заболотний Т. Д. Запальні захворювання пародонта / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, Т. І. Пупін. – Львів : ГалДент, 2013. – 206 с.

48. Зайцева Н. В. Особенности эрадикационной терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori* у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / Н. В. Зайцева, А. А. Акатова // Медицинский вестник. – 2009. – № 16–17. – С. 14–18.

49. Запорожская–Абрамова Е. С. Определение фактора патогенности микроорганизмов в ротовой жидкости у детей с генерализованным гингивитом / Е. С. Запорожская–Абрамова, Т. Ф. Косырева // Вестник РУДН, серия медицина. – 2009. – № 4. – С.436–439.

50. Запорожская–Абрамова Е. С. Оценка условно–патогенной флоры зубного налета и ротовой жидкости у детей с хроническим генерализованным гингивитом на фоне дисбактериоза / Е. С. Запорожская–Абрамова, Т. Ф. Косырева // Стоматология для всех. – 2010. – № 1. – С.49–51.

51. Зубачик В. М. Стан місцевого природженого антимікробного захисту в молодих людей із хронічним катаральним гінгівітом / В. М. Зубачик, М. В. Лісничук // Український стоматологічний альманах. – 2008. – № 4. – С. 15–20.

52. Иванова Л. А. Микрофлора полости рта здорового человека / Л. А. Иванова, А. Б. Чередникова // Современные аспекты медицины и биологии. Часть 2 : Матер. V межрегион. межвуз. науч. конф. молодых ученых и студентов : 21–24 апреля 2008 г. – Ижевск, 2008. – С. 312–314.

53. Иванова Л. А. Стоматологическое здоровье и микробиологическое состояние полости рта у лиц, использующих зубные пасты с антибактериальными добавками / Л. А. Иванова, Т. Л. Рединова, А. Б. Чередникова // Стоматология Большого Урала. – Пермь, 2007. – С. 70–72.

54. Иванова Л. А. Частота встречаемости неблагоприятных факторов и стоматологический статус у пациентов с дисбиозом полости рта / Л. А. Иванова, Т. Л. Рединова, А. Б. Чередникова // Институт стоматологии. – 2009. – № 1. – С. 74–75.

55. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В. В. Хазанова, И. М. Рабинович, Е. А. Земская [и др.] // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 2. – С. 26.

56. Інструкція до набору реактивів для визначення тригліцеридів у сироватці і плазмі крові ензиматичним колориметричним методом / ТУ У 24.4–24607793–020–2003.

57. Ипполитов Е. В. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидо–ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии / Е. В. Ипполитов, Л. В. Диденко, В. Н. Царев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 12. – С. 59–64.

58. Исамулаева А. З. Клинико–генетический анализ как метод прогнозирования развития патологий пародонта у пациентов с язвенной

болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. З. Исамулаева, А. А. Кунин // Институт Стоматологии. – 2015. – № 67. – С. 54–57.

59. Каськова Л. Ф. Зміна рівня активності лізоциму та уреазі ротової рідини в дітей у процесі профілактичних заходів / Л. Ф. Каськова, К. В. Марченко // Український стоматологічний альманах. – 2012. – № 2. – С. 97–99.

60. Кисельникова Л. П. Применение фотодинамической терапии при лечении гингивита в детском возрасте / Л. П. Кисельникова, Г. И. Кузнецова // Клиническая стоматология. – 2007. – № 2. – С. 4–8.

61. Клинико–микробиологическая эффективность применения фотодинамической терапии хронического гингивита и пародонтита у лиц молодого возраста / И. Н. Усманова, Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова [и др.] // Пародонтология. – 2015. – № 2. – С. 67–72.

62. Клітинська О. В. Сучасні погляди на вплив окремих представників мікрофлори на розвиток стоматологічних захворювань та уражень шлунково–кишкового тракту / О. В. Клітинська, Ю. О. Мочалов, Н. В. пущена // Молодий вчений. – 2014. – № 11 (14). – С. 217–219.

63. Кравченко А. Г. Физическое развитие населения Юга Украины в начале XXI столетия. Региональные нормативы, оценочные таблицы и методика пользования ими / А. Г. Кравченко. – Одесса : Астропринт, 2009. – 120 с.

64. Ковач І. В. Мікробіоценоз порожнини рота в динаміці лікування карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту в дітей із захворюваннями шлунково–кишкового тракту / І. В. Ковач, В. Я. Крупей // Современная стоматология. – 2014. – № 3. – С. 50–53.

65. Ковач І. В. Характеристика стоматологічних захворювань у дітей, що хворіють на ендемічний зоб / І. В. Ковач, Л. М. Воляк // Медичні перспективи. – 2012. – № 1. – С. 118–121.

66. Колесник К. А. Клиническая оценка состояния тканей пародонта у подростков с экзогенно–конституционным ожирением / К. А. Колесник, Г. В. Жердева // Институт стоматологии – 2015. – № 7. – С. 74–75.

67. Колесник К. А. Ожирение у детей и подростков как фактор риска развития воспалительных заболеваний пародонта / К. А. Колесник, Д. К. Колесник, Г. В. Жердева // Таврический медико–биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58). – С. 305–309.

68. Коморбидность болезней пародонта и желудочно–кишечного тракта / О. В. Еремин, А. П. Ведяева, Е. А. Савина [и др.] // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2009. – № 5. – Вип. 3. – С. 393–398.

69. Косенко К. Н. Стратегия профилактики основных стоматологических заболеваний с учетом их эпидемиологических и биологических особенностей Украины / К. Н. Косенко, О. В. Деньга // Вісник стоматології. – 2009. – № 4. – С. 24–25.

70. Косоверов Ю. Е. Уровень стоматологической заболеваемости и структура болезней пародонта у лиц молодого возраста / Ю. Е. Косоверов, Н. Н. Запорожец // Вісник стоматології. – 2002. – № 3. – С.4–5.

71. Кудрявцева Т. В. О распространенности стоматологической патологии среди взрослого трудоспособного населения / Т. В. Кудрявцева, А. Н. Малинин // Пародонтология. – 2011. – № 1(58). – С. 16–18.

72. Кузнецов Е. В. Микробная флора полости рта и её роль в развитии патологических процессов / Е. В. Кузнецов, В. Н. Царёв. – М. : МЕДпресс–информ, 2003. – 240 с.

73. Кузник Н. Б. Застосування комплексної терапії в лікуванні хворих на хронічний генералізований катаральний гінгівіт в стадії загострення / Н. Б. Кузник, А. А. Шостенко // Іноваційні технології в стоматології : матер. наук.–практ. конф. – Тернопіль, 2016. – С. 31–33.

74. Кулаков А. А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Кулаков, О. А. Зорина, О. А. Борискина // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72–77.

75. Кулыгина В. Н. Результаты исследований распространенности и структуры заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / В. Н. Кулыгина, М. Аль Мохаммад, Л. Л. Козлова // Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 5. – С. 29–31.

76. Кулыгина В. Н. Результаты клинического обследования лиц молодого возраста с хроническими локализованными заболеваниями тканей пародонта / В. Н. Кулыгина, М. Аль Мохаммад // Таврический медико–биологический вестник. – 2014. – Т 17, № 1 (65). – С. 73–76.

77. Кухаренко Ю. В. Оценка эффективности лечения хронического катарального гингивита у лиц молодого возраста препаратом «Вобензим» с помощью ультразвуковой доплерографии / Ю. В. Кухаренко, Е. С. Попова // Врач–аспирант. – 2013. – № 5.2 (60). – С. 302–307.

78. Лебедев Д. В. Микробиоценозы полости рта у больных генерализованным пародонтитом, способ диагностики и коррекции : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Д. В. Лебедев. – М., 2011. – 24 с.

79. Лебедев К. А. Физиология хронических воспалительных процессов и их лечение / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина, Н. В. Козаченко // Физиология человека. – 2005. – Т. 31. – № 1, – С. 100–113.

80. Лебедь О. И. Изменения микробиоценоза ротовой полости у подростков с алиментарно–конституционным ожирением [Электронный ресурс] / О. И. Лебедь, В. В. Шманько // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – Режим доступа к журналу : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11920>.

81. Левицкий А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : [метод.рекомендации] / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко. – Одесса, 2010. – 16 с.

82. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. Одесса : «КП ОГТ», 2005. – С. 55–56.

83. Левицкий А. П. Результаты бактериоскопии слюны у больных гингивитом / А. П. Левицкий, О. И. Аншукова, С. В. Гончарук // Вісник стоматології. – № 3. – 2011. – С. 32–34.

84. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2005. – Спецвыпуск, № 2. – С. 7–8.

85. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6–11.

86. Леонтьев В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – М. : КМК–ИНВЕСТ, 2006. – 416 с.

87. Лепилин А. В. Влияние комплексной эрадикации *Helicobacter pylori* на стоматологический статус больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А. В. Лепилин, М. А. Осадчук, Л. Ю. Островская // Российский стоматологический журнал. 2006. – № 2. – С. 27–29.

88. Леус П. А. Микробный биофильм на зубах. Физиологическая роль и патогенное значение / П. А. Леус // Стоматологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 100–111.

89. Лукина Г. И. Возможные микробные ассоциации в полости рта у пациентов с заболеваниями эзофагогастроуденальной зоны / Г. И. Лукина, Э. А. Базикян // Dental Forum. – 2010. – № 4. – С. 33–35.

90. Любомирский Г. Б. Анализ антибактериальной и противовоспалительной эффективности антисептических препаратов в

комплексном лечении хронического катарального гингивита / Г. Б. Любомирский, А. М. Кароян, Е. В. Байкова // *Стоматолог–практик*. – 2015. – № 7. – С. 60–62.

91. Макаренко М. В. Роль мікроекології порожнини рота в етіопатогенезі запальних захворювань пародонту в осіб молодого віку / М. В. Макаренко, І. В. Ковач // *Современная стоматология*. – 2014. – № 3. – С. 28–33.

92. Макаренко М. В. Стан гігієни порожнини рота та визначення основних факторів ризику виникнення запальних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку / М. В. Макаренко // *Медичні перспективи*. – 2014. – № 3. – С. 81–85.

93. Малий Д. Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект / Д. Ю. Малий, М. Ю. Антоненко // *Український науково–медичний молодіжний журнал*. – 2013. – № 4. – С. 41–43.

94. Манащук Н. В. Взаємозв'язок патології пародонта та патології шлунково–кишкового тракту / Н. В. Манащук, Н. В. Чорній, В. В. Шманько // *Клінічна стоматологія*. – 2011. – № 1–2. – С. 23–27.

95. Машкаринець О. О. Поширеність хронічного катарального гінгівіту у дітей пубертатного періоду / О. О. Машкаринець // *Медичні перспективи*. – 2008. – № 4. – С. 132–134

96. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: диагностика, критерии рабочей классификации, особенности лечения / Л. В. Козлова, В. В. Бекезин, С. Б. Козлов [и др.] // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 6. – С. 142–150.

97. Механизмы развития стоматологических заболеваний : учебное пособие / Л. П. Чурилов, М. А. Дубова, А. И. Каспина, [и др.]. – СПб. : ЭЛБИ–СПб, 2006. – 534 с.

98. Микробиология и иммунология для стоматологов / Р. Дж. Ламонт, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Лебланк Д. Дж.; пер. с англ. – М. : Практическая медицина, 2010. – 504 с.

99. Микрофлора полости рта : норма и патология : Учебное пособие / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов // Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2004. – 158 с.

100. Модина Т. Н. Состояние здоровья подростков и пародонтологический статус / Т. Н. Модина, Е. В. Мамаева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – № 2. – С. 131–134.

101. Нарушения кислотно–основного равновесия в полости рта при общесоматической патологии / В. А. Румянцев, Л. К. Есян, Е. Д. Зюзькова [и др.] // Стоматология. – 2013. – № 2. – С. 22–26.

102. Николаев А. И. Практическая терапевтическая стоматология : учебное пособие; 9–е изд. / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – М. : МЕДпресс–информ, 2013. – 548 с.

103. Николаева А. В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А. В. Николаева, Е. С. Розовская // БЭБИМ. – 1965. – Т. 60, № 7. – С. 46–49.

104. Няньковський С. Л. Пребіотики і пробіотики – можливості профілактичного і лікувального використання у дітей // Дитячий лікар. – 2010. – № 4. – С. 5–9.

105. Ожирение и заболевания пародонта / Л. Ф. Ермолаева, А. Н. Шишкин, Н. А. Шевелева [и др.] // World Science. – 2015. – Vol. 2, № 3 (3). – С. 54–56.

106. Ожирение и избыточный вес : информ. бюллетень. – ВОЗ, 2011, март. – № 311. – 3 с.

107. Основні стоматологічні захворювання : навчальний посібник : у 2 ч. Ч. 2. Захворювання пародонта / А. М. Романюк, Є. В. Кузенко, О. І. Кузенко [та ін.] – Суми : Сумський державний університет, 2014. – 52 с.

108. Особенности диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных с язвенной болезнью желудка и 12–перстной кишки / Л. Ю. Орехова, М. Я. Левин, И. Ю. Стюф, Д. М. Нейзберг // Пародонтология. – 2002. – № 4. – С. 69–70.

109. Особливості мікробіоценозів ротової порожнини / А. Я. Циганенко, Н. В. Павленко, Г. Г. Гришанин [та ін.] // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 60–63.

110. Особливості мікробіоценозу ротової порожнини пацієнтів із стоматологічними захворюваннями з порушеннями в системі місцевого імунітету / У. Р. Никифорчин, Н. О. Гевкалюк, М. М. Рожко [та ін.] // Мікробіологічний журнал. – 2004. – Т. 66, № 1. – С. 57–61.

111. Остапко О. І. Стан тканин пародонта у дітей та підлітків, які проживають у різних регіонах України / О. І. Остапко // Новини стоматології. – 2015. – № 1. – С. 78–83.

112. Пат. 18735 Україна, МПК (2006) G01J3/46. Апаратурний спектроколориметричний спосіб визначення колірної насиченості і фарбування зубів при ТЕР–тесті / О. В. Деньга, Е. М. Деньга. – № u200606009 ; заявл. 31.05.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.

113. Пат. 46671 Україна, МПК (2009) A61N 5/00, A61K 8/00. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / О. В. Деньга, Е. М. Деньга, А. Е. Деньга. - № u2009 09531. – заявл. 17.09.09. ; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24.

114. Пат. 16048 Україна, МПК (2006) A61B5/00. Спосіб оцінки дисбактеріозу порожнини рота / Левицький А. П., Макаренко О. А., Селіванська І. О. [та ін.]. № u200601643. - заявл. 17.02.06 ; опубл. 17.07. 2006, Бюл. № 7.

115. Пат. 47093 Україна, МПК (2010) G01N 33/487, u2009 09524. Спосіб прогнозування розвитку стоматологічних захворювань / О. В. Деньга, Е. М. Деньга, А. Е. Деньга ; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.

116. Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А. П. Левицький, О. В. Деньга, І. О. Селіванська [та ін.]. – № u200815092. – заявл. 26.12.08; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.

117. Петрухина Н. Б. Нарушение микробиоценоза рта у пациентов с метаболическим синдромом / Н. Б. Петрухина, И. М. Рабинович, О. А. Зорина // Институт Стоматологии. – 2014. – №1 (62). – С. 54–57.

118. Погорелов Я. Д. Избыточная масса тела - актуальная проблема в современном мире / Я. Д. Погорелов, А. И. Лазаренко, Б. Г. Хуратова // Вопросы питания. – 2003. – № 6. – С. 36–39.

119. Потылкина Т. В. Основы цитофизиологии / Т. В. Потылкина, И. В. Орлова. – Гомель : ГомГМУ, 2012. – 60 с.

120. Принципы терапии дисбактериоза у детей / А. В. Тяжкая, Л. Н. Казакова, М. М. Васюкова [и др.] // Дитячий лікар. – 2009. – № 2. – С. 42–49.

121. Проданчук А. І. Захворювання пародонту і соматична патологія / А. І. Проданчук, І. Д. Кіон, М. О. Кройтор // Буковинський медичний вісник. – 20123. – Т. 16, № 2 (62). – С. 164–168.

122. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальностями «ортопедична стоматологія», «терапевтична стоматологія», «хірургічна стоматологія», «ортодонтія», «дитяча терапевтична стоматологія»: нормативне виробничо–практичне видання. – К. : МНІАЦ медичної статистики, МВЦ «Медінформ», 2006. – 236 с.

123. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб. пособие / Л. А. Хоменко, А. В. Савичук, Е. Н. Остапко [и др.]. – Киев : Кн. плюс, 2010. – Ч. 2. – 120 с.

124. Применение мукозальных гелей в стоматологии (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – Одесса : КП ОГТ, 2012. – 20 с.

125. Роль иммуновоспалительной активации в развитии воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / Д. К. Льянова, С. А. Авдольян, В. М. Слонова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2008. – № 2. – С. 29–32.

126. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки полости рта / И. М. Рабинович, Г. В. Банченко, О. Ф. Рабинович [и др.] // Стоматология. – 2002. – № 5. – С.48–50.

127. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота (Частина 1) / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2011. – № 2. – С. 66–72.

128. Сарафанова А. Б. Лечение хронического катарального гингивита у молодых лиц, проживающих в условиях природного йодного дефицита / А. Б. Сарафанова, Ю. Г. Ковальский // Информационное письмо. – Хабаровск, 2010. – 24 с.

129. Сарафанова А. Б. Тиреоидный статус молодых лиц с хроническим катаральным гингивитом в условиях природного йодного дефицита / А. Б. Сарафанова, Ю. Л. Писаревский, Ю. Г. Ковальский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 94–96.

130. Сканнапієко Ф. А. Запалення пародонта: від гінгвіту до системного захворювання? / Ф. А. Сканнапієко // Современная стоматология. – 2008. – № 1. – С. 62–68.

131. Скиба А. В. Активность ферментов ротовой жидкости больных сахарным диабетом после профилактического лечения оральным гелем «Квертулин» / А. В. Скиба, В. Н. Почтарь, А. Б. Македон, Л. Н. Хромагина // Вісник стоматології. – 2014. – № 4 (89). – С. 35–38.

132. Скиба А. В. Диабет и заболевания пародонта / А. В. Скиба, Т. П. Терешина, Н. Б. Дмитриева // Вісник стоматології. – 2012. – № 6 (спецвип.). – С. 82–86.

133. Скиба А. В. Стоматологический статус детей с сахарным диабетом I типа // А. В. Скиба, О. В. Деньга // ModernScience – Moderni Veda. – 2015. – № 6. – С. 159–163.

134. Состояние слизистой оболочки полости рта крыс с сахарным диабетом 2 типа после аппликаций оральных фитогелей / О. А. Макаренко, И. А. Селиванская, А. В. Скиба [и др.] // Вісник стоматології. – 2013. – № 1(82). – С. 21–24.

135. Смоляр Н. І. Поширеність хронічного катарального гінгівіту у дівчат в залежності від періоду статевого дозрівання / Н. І. Смоляр, А. А. Машкаринець // Вісник стоматології. – 2012. – № 3. – С. 105–108.

136. Сояк О. О. Особливості клінічного перебігу множинного карієсу зубів та обґрунтування лікувально–профілактичних заходів у дітей шкільного віку : Дис. на здобуття наук. ступеня к. мед. н. / О. О. Сояк. – 2016. – 219 с.

137. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М. : Медицина, 1977. – С. 66 – 68.

138. Терапевтична стоматологія / [Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політун А.М. та ін.]. – Т.3. Захворювання пародонта. – К.: Медицина, 2008. – 614 с.

139. Тец В. В. Распространение возбудителей соматических заболеваний в нормальной микрофлоре ротовой полости / В. В. Тец, Л. Ю. Орехова, А. А. Доморад [и др.] // Пародонтология. – 2007. – № 4. – С. 9–12.

140. Тец В. В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека / В. В. Тец // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 76–80.

141. Токарчук Н. І. Надмірна маса тіла у дітей раннього віку – фактор ризику захворювань у майбутньому (огляд літератури) / Н. І. Токарчук,

Е. В. Тимчук // Современная педиатрия. – 2009. – № 6 (28). – С. 154–156.

142. Трухан Д. И. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов / Д. И. Трухан, И. В. Викторова. – М. : Практическая медицина, 2012. – 208 с

143. Уровень и структура заболеваний пародонта у лиц молодого возраста (по анализу ортопантомограмм) / Ю.Г. Чумакова, В.И.Антипа, Ю.Е.Косоверов [и др.] // Современная стоматология. – 2004. – № 2. – С. 56–59.

144. Усова Н. Ф. Воспалительные заболевания пародонта: патогенез/, принципы комплексного лечения / Н. Ф. Усова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 141–144.

145. Урсова Н. И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде / Н. И. Урсова // Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2004. – Т. 12, № 16. – С. 957–959.

146. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С.Ю.Кучумова, Е. А. Полуэктова, А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин // Рос. Журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – 21(5). – С. 5–9.

147. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К. : ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.

148. Фяткулин Р. Р. Гингивит у детей и подростков / Р. Р. Фяткулин, С. А. Дмитриев, Н. Д. Керимов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – № 12. – С. 1382–1383.

149. Хвороби тканин пародонта (етіологія, патогенез, діагностика, лікування) : посібник / під ред. В. М. Зубачик. – Львів : Ліга-Прес, 2011. – 269 с.

150. Хоменко Л. А. Заболевания пародонта у лиц молодого возраста: проблемы риска и диагностики / Л. А. Хоменко, Н. В. Биденко, Е. И. Остапко // Стоматолог. – 2006. – № 1–2. – С. 54–57.

151. Цепов Л. М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, Н. А. Голева // Пародонтология. – 2009. – № 1. – С. 7–12.

152. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением / В. А. Семеркина, Л. Ф. Телешева, Е. С. Головнева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 44–47.

153. Цисельский Ю. В. Дисбиотические аспекты патогенеза сосудистых осложнений сахарного диабета и их профилактика полифенолами / Ю. В. Цисельский // Вісник стоматології. – 2010. – № 5, Спец. Вып. – С. 56–59.

154. Чепурова Н. И. Комплексное лечение больных хроническим деструктивным пародонтитом с применением различных иммунобиологических препаратов / Н. И. Чепурова, Е. И. Беленова–Журочко // Таврический медико–биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 4 (60). – С. 368–370.

155. Черда В. В. Оцінка ризику запальних захворювань пародонту / В. В. Черда, Т. О. Петрушанко, Г. А. Лобань // Вісник стоматології. – 2011. – № 4. – С. 29–31.

156. Чумакова Ю. Г. Состояние микробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста с воспалительными заболеваниями пародонта / Ю. Г. Чумакова, А. А. Вишневская, А. В. Островский // Вісник стоматології. – 2012. – № 3. – С. 28–32.

157. Чумакова Ю. Г. Генерализованный пародонтит: структура нуждемости в специализированной стоматологической помощи / Ю. Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2007. – № 6. – С. 24–31.

158. Чумакова Ю. Г. Роль місцевих чинників порожнини рота у розвитку пародонтиту / Ю. Г. Чумакова // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. – 2008. – №3. – С. 70–75.

159. Шахбазов В. Г. Метаболизм клеточного ядра и ядерно-цитоплазматические отношения / В. Г. Шахбазов. – К. : Наука, 1970. – С. 40–43.

160. Шахбазов В. Г. Новый метод определения биологического возраста человека / В. Г. Шахбазов, Т. В. Колупаева, А. Л. Набоков // Лабораторное дело. – 1986. – № 7. – С. 404–406.

161. Шинчуковська Ю. О. Аналіз чинників ризику захворювань тканин пародонта у підлітків / Ю. О. Шинчуковська // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 3, т. 1. – С. 220–223.

162. Шинчуковська Ю. О. Характеристика видового складу пародонтопатогенної мікрофлори в ротовій рідині при хронічному катаральному гінгівіті у підлітків / Ю. О. Шинчуковська // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, т. 1. – С. 261–264.

163. Ярова С. П. Структура стоматологічної патології при серцево-судинних захворюваннях / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 21–22.

164. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes / C. Razquin, J. A. Martinez, M. A. Martinez-Gonzalez [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). – 2010. – Vol. 34 (2). – P. 266–272.

165. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity / A. Herbert, N. P. Gerry, M. B. McQueen [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 312. – P. 279–283.

166. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T. M. Frayling, N. J. Timpson,

M. N. Weedon [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316. – P. 889–894.

167. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene / C. Church, S. Lee, E. A. L. Bagg [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2009. – Vol. 5. – e1000599.

168. A three-year prospective study of adult subjects with gingivitis II: microbiological parameters / R. P. Teles, A. Bogren, M. Patel [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2007. – Vol. 34, N 1. – P. 7–17.

169. Al-Asqah M. Is the presence of *Helicobacter pylori* in the dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? / M. Al-Asqah, N. Al-Hamoudi, W. K. Al-Hamoudi // *Can. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 177–179.

170. Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels / I. Seres, L. Bajnok, M. Harangi [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 660. – P. 129–142.

171. Al-Zahrani M. S. Obesity and periodontal disease in young, middle aged and older adults / M. S. Al-Zahrani, N. F. Bissada, E. A. Borawskit // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74. – P. 610–615.

172. Association between selected oral pathogens and gastric precancerous lesions / C.R. Salazar, J. Sun, Y. Li et al. // *PLoS One*. – 2013. – № 8(1). – P. 516.

173. Association of *Bacteroides forsythus* and a novel *Bacteroides* phylotype with periodontitis / E. J. Leys, S. R. Lyons, M. L. Moeshberger [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 821–825.

174. Bradshaw D.J., Marsh P.D., Allison C, Schilling. Effect of oxygen, inoculum composition and flow rate on development of mixed culture oral biofilms // *Microbiology*. – 2006. – Vol. 142. – P. 623–629.

175. Cani P. D. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis / P. D. Cani, N. M. Delzenne // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2007, Nov. — Vol. 10 (6). — P. 729—734.

176. Childhood overweight and obesity prevalences levelling off in Stockholm but socioeconomic differences persist / E. Sundblom, M. Petzold, F. Rasmussen [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2008. – Vol. 32 (10). – P. 1525–1530.

177. Clarridge J. E. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases / J. E. Clarridge // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol. 17. – P. 840–862.

178. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population / Y. C. Chang, P. H. Liu, W. J. Lee [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2245–2252.

179. Communication among oral bacteria / P. E. Kolenbrander, R. N. Andersen, D. S. Blehert [et al.] // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2002. – Vol. 66. – P. 486–505.

180. De Koning L. Obesity-years – a new metric to measure health effects of obesity: commentary / Lawrence de Koning, Frank B. Hu // *Intern. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 40 (4). – P. 996–997.

181. Donlan R. M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R. M. Donlan, J. W. Costerton // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 167–193.

182. Dysbiosis of Salivary Microbiota in Inflammatory Bowel Disease and Its Association With Oral Immunological Biomarkers / H. S. Said, W. Suda., S. Nakagome [et al.] // *DNA Resear.* – 2014. – № 21. – P. 15–25.

183. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa / C. L. Jia, G. S. Jiang, C. H. Li, C. R. Li // *Tex. Dent. J.* – 2012. – Vol. 129, № 10. – P. 1069–1073.

184. Effect of temperature on growth, hemagglutination, and protease activity of *Porphyromonas gingivalis* / R. S. Percival, P. D. Marsh, D. A. Devine [et al.] // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 67. – P. 1917–1921.

185. Efflux-mediated antibiotic resistance in gram-positive bacteria / J. L. Bellido, G. Y. Guirao, N. G. Zufiaurre, A. A. Manzanares // *J. Med. Microbiol. Rev.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1–13.

186. Foster J. S. Development of a multispecies oral bacterial community in a saliva-conditioned flow cell / J. S. Foster, P. E. Kolenbrander // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2004. – Vol. 70, № 7. – P. 4340–4348.

187. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis / S. Peng, Y. Zhu, F. Xu [et al.] // *BMC Med.* – 2011. – Vol. 9. – P. 71.

188. Haffajee A. D. Introduction to microbial aspects of periodontal biofilm communities, development and treatment / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *Periodontol.* 2000. – 2006. – № 42. – P. 7–12.

189. Haffajee A. D. Microbial complexes in supragingival plaque / A. D. Haffajee, S. S. Socransky, M. R. Patel // *Oral Microbiol Immunol.* – 2008. – № 23. – P. 196–205.

190. Haffajee A. D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *J. Periodontol.* – 2000. – № 5. – P. 78–111.

191. Haffajee A. D. Relation of Body mass index, Periodontitis and *Tannerella forsythia* / A. D. Haffajee, S. S. Socransky // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 88–99.

192. *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases Other *Helicobacters* / H. Nilsson, A. Pietrojusti, M. Gabrielli [et al.] // *Helicobacter.* – 2005. – Vol. 10. – № 1. – P.

193. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and its implications for gastric infection, periodontal health, immunology and dyspepsia / M. Czesnikiewicz-Guzik, W. Bielanski, T.J. Guzik [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 56, Suppl 6. – P. 77–89.

194. Identification of ragAB as temperatureregulated operon of Porphyromonas gingivalis W50 using differential display of randomly primed RNA / W. A. Bonass, P. D. Marsh, R. S. Percival [et al.] // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68. – P. 4012–4017.

195. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity / B. Xi, C. Wang, L. Wu [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 173 (11). – P. 1256–1262.

196. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study / C. Vael, Stijn L. Verhulst, V. Nelen [et al.] // Gut Pathogens. – 2011. – Vol. 3. – P. 8.

197. Kaakoush N. O. Campylobacter concisus – A new player in intestinal disease / N. O. Kaakoush, H. M. Mitchell // Front Cell Infect Microbiol. – 2012. – № 2. – P. 2–4.

198. Keller L. Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective / L. Keller, M. G. Surette // Nat. Rev. Microbiol. – 2006. – Vol. 4. – P. 249–258.

199. Liu C. FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: a Systematic Review and Meta–Analysis / C. Liu, S. Mou, Y. Cai / PLoS ONE. – 2013. – 8(11). – P. 82133.

200. Ly M. Altered Oral Viral Ecology in Association with Periodontal Disease / M. Ly, S.R. Abeles, T.K. Boehm et al. // MBio. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 1133–1147.

201. Marsh P. D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? / P. D. Marsh // Microbiology. – 2003. – Vol. 149. – P. 279–294.

202. Microbial biodiversity: approaches to experimental design and hypothesis testing in primary scientific literature from 1975 to 1999 / C. E. Morris,

M. Bardin, O. Berge [et al.] // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2002. – Vol. 66, № 4. – P. 592–616.

203. Moore W. E. The bacteria of periodontal diseases / W. E. Moore, L. V. Moore // *J. Periodontal.* – 2000. – Vol. 5. – P. 66–77.

204. Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR / K. Boutaga, A. J. Winkelhoff, C. M. Vandembroucke–Grauls [et al.] // *J. Immunol. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 191–199.

205. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, B. K. Kit, K. M. Flegal / *J. Am. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 311, № 8. – P. 806–814.

206. Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status / A. L. Griffen, M. R. Becker, S. R. Lyons [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 3239–3242.

207. Prevalence of tetracycline resistance genes in oral bacteria / A. Villedieu, M. L. Diaz–Torres, N. Hunt [et al.] // *J. Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 3. – P. 878–882.

208. Reilly R. D. Obesity and dentistry: A growing problem / R. D. reilly, C. A. Boyle, D. C. Craig // *Br. Dent. J.* – 2009. – Vol. 207. – P. 171–178.

209. Shiloah J. The prevalence of pathogenic periodontal microflora in healthy young adult smokers / J. Shiloah, M. R. Patters, M. B. Waring // *J. Periodontal.* – 2000. – Vol. 71. – P. 562–567.

210. Skiba A. V. Антидисбиотическое действие мукозальных фитогелей на слизистую оболочку полости рта крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / A. V. Skiba, L. N. Hromagina, V. Y. Skiba // *J. Educat., Health and Sport. Form. J. Health Sci.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 326–332.

211. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrugresistant Gram-negative bacilli in Europe // *Euro Surveill.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1904–1905.

212. Suchett–Kaye G. Merrier J., Barsotti O. Clinical usefulness of microbiological diagnostic tools in the management of periodontal disease // Res. Microbiol. – 2001. – Vol. 152. – P. 631–639.

213. The pH of gingival crevices and periodontal pockets in children, teenagers and adults / F. M. Eggert, L. Drewell, J. A. Bigelow [et al.] // Arch. Oral Biol. – 2001. – Vol. 36, № 3. – P. 233–238.

214. The prevalence of *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* and *P. intermedia* in selected subjects with periodontitis / G. A. Van der Weijen, M. F. Timmerman, E. Reijerse [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2004. – Vol. 21. – P. 583–588.

215. Visser L. The use of p–nitrophenyl–N–test–butyl–oxycarbonyl–l–alaninate as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // Biochem. Biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268, №1. – P. 275–280.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цушко І. Клинико-лабораторная оценка эффективности профилактики основных стоматологических заболеваний у детей с избыточной массой тела / И. Цушко, Е. Деньга, С. Шнайдер // Modern Science – Modern véda (Чехія). – 2016. – № 5. – С. 166-170. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. 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*

3. Шнайдер С. А. Антидисбиотический эффект оральных гелей с про- и пребиотиками на слизистую оболочку полости рта и кишечника крыс с дисбиозом, получавших высокожировую рацион / С. А. Шнайдер, И. А. Цушко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2015. - № 2 (91). – С. 14-17. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Шнайдер С. А. Пародонтопротекторное и кариеспрофилактическое действие оральных гелей с про- и пребиотиками у крыс с экспериментальным дисбиозом, получавших высокожировую рацион / С. А. Шнайдер, И. А. Цушко, А. П. Левицкий // Інновації в стоматології. – 2015. – № 3. – С. 14.-18 *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Шнайдер С. А. Поліморфізм генів FTO, PON1, I-1B, LCT у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта на тлі надмірної маси тіла / С. А. Шнайдер, В. І. Величко, І. О. Цушко // Вісник морської медицини. – 2017. - № 1 (74). – С. 153-159 *Участь здобувача полягає у проведенні*

клінічних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.

6. Романова Ю. Г. Роль мікробіоценоза полости рта у лиц молодого возраста с алиментарно-конституционным ожирением / Ю. Г. Романова, И. А. Цушко // Journal of Health Sciences (Польща). – 2014. – Vol. 04, № 04. – С. 83-82 *Участь здобувача полягає у проведенні огляду літературних джерел, формулюванні висновків.*

7. Шнайдер С. А. Біохімічні дослідження маркерів запалення ротової рідини у підлітків з хронічним катаральним гінгівітом на фоні ожиріння / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко / Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук : міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 12-13 лютого 2016 р.: тези допов. – Дніпропетровськ, 2016. – С. 116-118. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

8. Романова Ю. Г. Дисбиотические аспекты у лиц молодого возраста с алиментарно-конституциональным ожирением / Ю. Г. Романова, И. О. Цушко // Вісник стоматології (Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность : V научн. симпозиум с международ. участием, г. Одесса, 19 сентября 2014 г.: тезисы докл.). – 2014. – № 8 (89), спецвыпуск. - С.42-43 *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

9. Шнайдер С. А. Вплив «Квертулідону» та «Симбітер-гелю» на основні маркери запалення ротової рідини дітей з гінгівітом на тлі надмірної маси тіла / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко / Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки : міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 24-25 лютого 2017 р.: тези допов. – Львів, 2017. – С. 59-64 . *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

10. Шнайдер С. А. Профілактика основних стоматологічних захворювань у дітей з надмірною масою тіла / С. А. Шнайдер, І. О. Цушко // Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики : міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 3-4 березня 2017 р.: тези допов. – Київ, 2017. – С. 99-102. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез*

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

V науковий симпозіум з міжнародною участю «Растительные полифенолы и неспецифическая резистентность», Одеса, 19 вересня 2014 р., стендова доповідь + тези в матеріалах симпозіуму;

Науково-практична конференція «Клітинна терапія і тканинна біоінженерія в стоматології», Одеса, 17-18 вересня 2015 р., стендова доповідь + тези в матеріалах конференції;

Міжнародна науково-практична конференція «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук», Дніпропетровськ, 12-13 лютого 2016 р, стендова доповідь + тези в матеріалах конференції;

Міжнародна науково-практична конференція «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки», Львів, 24-25 лютого 2017 р., стендова доповідь + тези в матеріалах конференції;

Міжнародна науково-практична конференція «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» , Київ, 3-4 березня 2017 р., стендова доповідь + тези в матеріалах конференції.

Семінар «Нові технології в стоматології», Одеса, 2 грудня, 2016 р., доповідь;

Семінар «Нові технології в стоматології», Одеса, 29 вересня 2016 р., доповідь;