

Державна установа
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГОРОХІВСЬКИЙ Володимир Несторович

УДК 616.31-085-053.2/.6-089.23+003.663.4

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОЦЕСІВ
РЕМОДЕЛЮВАННЯ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЩЕЛЕП ТА
ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ
ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ФЛЮОРОЗОМ ЗУБІВ**

14.01.22-стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса - 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному закладі «Інститут стоматології НАМН України», м. Одеса

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Деньга Оксана Василівна**,
Державна установа «Інститут стоматології НАМН України»,
завідувач відділу епідеміології та профілактики основних
стоматологічних захворювань дитячої стоматології та ортодонтії

Офіційні опоненти:

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

- доктор медичних наук, професор **Ніколішин Анатолій Карлович**, Вищий
державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна
академія» МОЗ України, м. Полтава, професор кафедри терапевтичної
стоматології

- доктор медичних наук, професор **Дорошенко Світлана Іванівна**, Приватний
вищий навчальний заклад «Київський медичний інститут УАНМ», завідувач
кафедри ортопедичної стоматології та ортодонтії

Захист відбудеться 5 жовтня 2015 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології НАМН
України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

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

Автореферат розісланий 31 серпня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Патогенез флюорозу багатогранний і до теперішнього часу повністю ще не вивчений. Відомо, що фтор є поліферментною отрутою, утворюючи комплексні сполуки з кальцієм, магнієм, марганцем, залізом і іншими металами, які є активаторами ферментативних процесів, порушуючи їх обмін і позбавляючи ферменти біологічної активності (Aoba T., 2002; Cumar N. et al., 2010). Найбільше значення у патогенезі інтоксикації має шкідлива дія фтору на основні оксиредуктази (амілазу, кислу і лужну фосфатазу, енолазу, каталазу та ін.). У результаті чого знижується біоенергетика клітин і у патологічний процес включаються всі фізіологічні системи (Fejerskov O. et al., 1994; Nayak V. et al., 2009). Різний ступінь змін в них обумовлений особливостями міграції фтору, кількістю отрути, яка надійшла в організм, її фізико-хімічними властивостями, рівнем кровопостачання тканин і ферментативною забезпеченістю їх (Ніколішин А. К., 1999; Алимский А. В. и соавт., 2007; Кисельникова Л. П. и соавт., 2010; Whitford G. M., 1996; Valdez-Jimenez L. et al., 2011).

Розвиток наукового погляду на хронічну фтористу інтоксикацію пов'язують з ім'ям К. Рохольма (1937), який описав остеосклеротичний ефект фторидів і запропонував першу класифікацію професійного кісткового флюорозу. Подальше вивчення кісткової тканини з вираженими стадіями флюорозу виявило зниження їх механічної міцності і статичну неповноцінність кістки, що пояснювалось її якісними змінами: безладною структурою кістки; нерівномірністю і недостатнім ступенем мінералізації кісткового матриксу, що рентгенологічно проявлялося остеопорозом (Поворознюк В. В., Мазур І. П., 2004; Смоляр В. І. і співавт., 2007; Everett E. T., 2011; Cundy T., 2007; Kurland E. S. et al. ; 2007; Chachra D. et al., 2010).

Прижиттєві гістологічні дослідження кісткової тканини у людини при хронічній інтоксикації фторидами, виконані зарубіжними дослідниками, також виявили маніфестні прояви не тільки остеосклерозу, а й остеопорозу у вигляді лінійних дефектів кісткоутворення, пористості коркового шару, губчатого переродження компактної речовини, перебудови компактної кістки в пластинчасту аж до утворення волокнистої кістки, нерівномірності і недостатності мінералізації кісткового матриксу з утворенням "озер" остеоїда, мозаїчності візерунка ліній цементації. У дітей із флюорозом зубів також було констатовано якісне порушення остеогенезу: зміни форми кісткових балок; зменшення клітин кісткової тканини; огрубіння клітинно-волокнистої кістки (Ailolio V., 1999; Burt V. A. et al., 2000; Bronckers A. L. et al., 2009).

Спостерігалися також наступні ознаки порушеного остеогенезу з розвитком остеомалаяції і порозності скелету: посилення остеокластичного

розсмоктування кістки; розширені і нерегулярно розташовані лакуни резорбції з утворенням великих резорбційних порожнин; збільшення зон періостеоцитарного остеолізу. Також спостерігалися зміни в новоутворенні кісткової тканини і її перебудові: уповільнення або зупинка енхондрального окостеніння; зменшення кількості хондроцитів в зростаючій кістці; зниження плацдарму новоутворення кістки, міченого тетрацикліном; припинення пери- та ендостального остеогенезу; зменшення аппозиційного росту кістки; зниження інтенсивності утворення кісткового матриксу; нерівномірність товщини і розмірів кісткових балок, зменшення в порівнянні з нормою їх діаметра; збільшення діаметра гаверсових каналів; нерівномірна мінералізація, а часом і недомінералізація кісткового матриксу; утворення широких остеїдних швів; ламані лінії цементації; нерівномірне стоншення кортикального шару аж до його зникнення зі збереженням тільки періоста; утворення замість кістки фіброзної тканини, поява хрящових вогнищ в глибині кісткової тканини. Якісні зміни остеогенезу дозволяли говорити про спонгіозацію компакти, під якою слід розуміти перетворення компактної кістки, яка характеризується гаверсовими каналами, в пластинчасту.

Авцин А.П. і Жаворонков А.А. (1981) звели всі різноманіття кісткових змін при цій патології до трьох стійких ознак: атипізму новоствореної кістки, спонгіозації компакти і підвищеному новоутворенню спочатку фіброзної кістки. Заміщення кісткових балок остеїдною і сполучною тканиною вони характеризували як фіброзно-дистрофічний процес, який, на їхню думку, і становить сутність кісткових змін при флюорозі.

Додаткові відомості на розуміння механізмів порушення остеогенезу при флюорозі пролили дані стану кісткової тканини в осіб, які отримували фізіологічні дози фториду (Франке Ю., Рунге Г., 1995; Erdal S., 2005). Виявилось, що навіть ці дози фтору вже викликають у остеогенезі відхилення якісного характеру. Під впливом фторидів новоутворений у підвищеній кількості матрикс недостатньо мінералізується, формуючи розширену остеїдну облямівку. У остеоцитарних лакунах з'являються вогнища демінералізації, у глибині закладеної новоствореної кістки розвиваються дефекти мінералізації, а її трабекули виглядають нерегулярними. Виявилася роз'єднаність процесів новоутворення кістки від її розробції, у зв'язку з чим об'єм остеїда наростав, матрикс і остецити були безладно розташованими. Новостворена кістка не завжди була пластинчастою. Поряд з нею утворювалася і волокниста кістка, що тільки в подальшому перетворювалася в нормальну. Дозрівання новоствореної кістки затягувалося на роки, закінчуючись зазвичай вже після припинення прийому фторидів.

З'ясувалося, що фториди, впливаючи на остеобласти, порушують синтез кісткового матриксу, у першу чергу, в якісному відношенні, а при надмірно

великих дозах – і в кількісному. Якісні дефекти кісткового матриксу лежать в основі перерахованих вище гістологічних змін ("ірегулярний" матрикс по Франке Ю. і Рунге Г.). Остеотропність фторидів має, як виявилось, не тільки осифікуючу, а й зворотню, діаметрально протилежну за змістом сторону – остеопорозну. Описаний в літературі «fluoride bone effect», як кістково-зміцнюючий, що оберігає нібито кістку від вікового остеопорозу, виявився фактично міфом. При фтористому впливі неповноцінна якість кістки до певного часу лише маскується і компенсується зростанням неповноцінної її кількості з надлишковою мінералізацією.

Наявність зубо-щелепних аномалій (ЗЩА) і необхідність ортодонтичного переміщення зубів у дітей в зонах ендемічного флюорозу створюють додаткові обмеження процесів кісткового метаболізму (Isci D. et al., 2011), так як при цьому ускладнюються процеси ремоделювання, фіксація незнімної ортодонтичної апаратури, спостерігається дисбаланс процесів розробки та остеогенезу кісткової тканини, порушення кровообігу в тканинах пародонту і функціональних реакцій в порожнині рота. Тому при флюорозі зубів необхідна розробка спеціальних патогенетично обґрунтованих комплексних методів супроводження ортодонтичного лікування і профілактики ускладнень при цьому.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів НДР ДУ «Інститут стоматології НАМН України»: «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НАМН 089.13 № ДР 0113U000532); «Удосконалити профілактику та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та ендокринною патологією» (Шифр АМН 079.10, №ДР 0110U000271).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження було клініко-експериментальне обґрунтування нової концепції комплексного лікування ЗЩА у дітей із флюорозом зубів за рахунок оптимізації обмінних процесів, процесів ремоделювання в кісткових тканинах та функціональних реакцій в порожнині рота.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити поширеність і структуру ЗЩА у дітей у зонах флюорозу з різним вмістом фтору в питній воді та іншими біогеохімічними особливостями.
2. Вивчити поширеність і структуру основних стоматологічних захворювань у дітей в різних зонах флюорозу.
3. Вивчити у зонах флюорозу стан неспецифічної резистентності,

функціональних реакцій у порожнині рота і ступеня мінералізації кісткової тканини у дітей.

4. Провести багатофакторний аналіз залежності показників стоматологічного статусу дітей від ступеню ураження флюорозом.

5. Розробити експериментальну модель флюорозу зубів у щурів.

6. Вивчити в експерименті на моделі флюорозу радіоізотопними і морфологічними методами зміни у синтезі глікозаміногліканів і структурі альвеолярного відростка.

7. Розробити комбіновану модель флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів на щурах.

8. Апробувати в експерименті на поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів розроблений лікувально-профілактичний комплекс супроводження лікування зубо-щелепних аномалій.

9. Провести клінічну та клініко-лабораторну оцінку ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводження ортодонтичного лікування дітей з флюорозом зубів.

Об'єкт дослідження – порушення процесів метаболізму в порожнині рота при ортодонтичному лікуванні дітей із флюорозом зубів.

Предмет дослідження – комплексна профілактика ускладнень в порожнині рота при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів.

Методи дослідження: *епідеміологічні* – для вивчення поширеності та структури ЗЩА і основних стоматологічних захворювань у дітей у зонах ендемічного флюорозу; *експериментальні* – на тваринах для вивчення механізмів дії комплексу адаптогенних, антиоксидантних і остеотропних препаратів на стоматологічний статус тварин при моделюванні флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів; *клінічні* – для вивчення ефективності дії розробленого терапевтичного комплексу лікування і профілактики ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей із флюорозом зубів; *клініко-лабораторні* – для кількісної оцінки безпосередньої та віддаленої дії запропонованого профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування дітей при флюорозі зубів.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведені дослідження вперше показали, що при концентрації фтору в питній воді більше 5 мг/л поширеність флюорозу становить 100 %. По 26 регіонах Одеської області показано, що найвищі показники поширеності ЗЩА спостерігаються у районах, як з низьким, так і з надмірним вмістом фтору у питній воді – 79,30 % і 78,54 % відповідно (при нормі фтору поширеність складала 66,5 %).

Вперше проведений порівняльний багатофакторний аналіз стоматологічного статусу у дітей регіонів з підвищеним вмістом фтору у питній воді (5-15 мг/л) показав, що ступінь ураження зубів флюорозом корелює з

величиною концентрації фтору і зменшується з віком (у 6-7 років IV-V ступінь флюорозу становила 64,51%, а в 15 років - 40%).

Проведені дослідження дозволили запропонувати гіпотезу про те, що закінчення формування нейроендокринної системи у дітей в зоні ендемічного флюорозу призводить до зменшення проявів флюорозу зубів за рахунок зменшення ураження паренхіматозних органів.

Проведені молекулярно-генетичні дослідження на клітинах букального епітелію дітей в зоні ендемічного флюорозу вперше показали схильність до порушення у них колагеноутворення, супроводжуемого порушенням кісткового матриксу та кісткової резорбції (в гені CTR 69,2 % порушень, в гені Col1A1 - 92,3%, в гені VDR - 77%).

Вперше в експерименті на щурах в другому і третьому їх поколінні реалізована модель флюорозу зубів. У тварин на поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів вперше вивчені порушення процесів ремоделювання кісткових тканин альвеолярного відростка, зміни у пульпі зубів, твердих тканинах зубів, у тканинах пародонту і у слинних залозах.

Висунута та підтверджена гіпотеза про те, що порушення адаптаційно-компенсаторних і функціональних реакцій, що мають місце при флюорозі, перешкоджають процесам нормального ремоделювання у кісткових тканинах при ортодонтичному переміщенні зубів і вимагають відповідної корекції. Ізотопними дослідженнями на щурах показано, що при флюорозі порушення процесів ремоделювання у кісткових тканинах обумовлені у першу чергу зниженням синтезу глікозаміногліканів (ГАГ) (включення міченого сульфату ³⁵S в кісткові тканини було на 25-30 % нижче, ніж у групі контролю).

Вперше показано на моделі флюорозу, що тривале надлишкове надходження фтору в організм тварин призводить: у сироватці крові до збільшення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) у 1,32 рази і аспартатамінотрансферази (АСТ) у 1,48 рази, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної функції печінки; до зниження неспецифічної резистентності (відношення інгібітора трипсіну до загальної протеолітичної активності – ІТ / ЗПА зменшилось у 2 рази), порушення мінерального обміну (активність термостабільних кислої і лужної фосфатаз збільшилася у 1,65 рази); у пульпі зубів – до зниження активності лужної фосфатази і збільшення активності кислої фосфатази, що свідчить про порушення процесів остеогенезу.

Мікроскопічні дослідження твердих тканин і пульпи зубів тварин при моделюванні флюорозу виявили: порушення структури емалі зубів, місцями її відсутність (зміна архітекτονіки розташування одонтобластів, ділянки деструкції, вакуольна їх дегенерація); у пульпі зубів відзначена фібротизація і ознаки її кісткової метаплазії; у кістковій тканині альвеолярного відростка спостерігалися процеси остеопорозу, що супроводжувались остеосклерозом.

В експерименті показано, що застосування при моделюванні флюорозу на певних етапах кальцикора, намацита, лецитина-2, біотрита-С, терафлекса і йод-актива покращувало процеси у кісткових тканинах тварин, обмінні процеси і функціональні реакції.

Вперше запропоновано виділяти групу дітей з найвищою інтенсивністю флюорозу (НІФ), що дозволяє диференційовано проводити профілактику ускладнень при ортодонтичному лікуванні з різним ступенем ураження зубів. Розроблено методи підготовки і супроводу ортодонтичного лікування дітей при флюорозі різного ступеня, що включають освітлення та відбілювання зубів, інфільтраційну терапію, особливості фіксації брекетів реставраційним матеріалом та ін.

Комплексна профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей із флюорозом зубів дозволила отримати карієспрофілактичний ефект у 66,67%, зменшити індекс РМА% у 2,8 рази, підвищити у ротовій рідині активність каталази у 2,7 рази, лізоциму – у 3,1 рази, знизити вміст малонового діальдегіду у 1,5 рази, активність уреазу у 3 рази, еластази у 2,3 рази, зменшити коливання рН в окремих пробах у 2 рази, зменшити насиченість забарвлення емалі зубів метиленою синню у 2,58 рази і проникність ясен для барвника і, отже мікроорганізмів, на 23%. Профілактичний ефект флюорозу у зубах з I-III ступенем ураження становив 100 %.

Практичне значення отриманих результатів. Клінічні, клініко-лабораторні та експериментальні дослідження дозволили науково обґрунтувати, розробити і запропонувати для впровадження у практичну охорону здоров'я лікувально-профілактичний комплекс супроводження ортодонтичного лікування дітей із флюорозом зубів.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань дитячої стоматології та ортодонції ДУ «ІС НАМН», у «Медичному центрі дитячої стоматологічного здоров'я» ОНМедУ, в Одеському обласному центрі стоматології дитячого віку та ортодонції, у поліклініках м. Одеси, м. Іллічівська, м. Дніпропетровська, м. Полтави та м. Львова.

Матеріали дисертації включені в навчальний процес Одеського національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка, ВНДЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України .

Особистий внесок здобувача. Автором розроблений план досліджень, визначено мету і завдання дослідження, сформульовані основні висновки роботи. Автором самостійно обрані методи дослідження та написана дисертаційна робота. Епідеміологічні, експериментальні, клінічні та

лабораторні дослідження виконані автором спільно із співробітниками відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань дитячої стоматології та ортодонтії, лабораторії біохімії, сектора біофізики та лабораторії ізотопів ДУ «Інститут стоматології НАМН України», лабораторії патоморфологічних досліджень ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», лабораторії «Гермедтех», кафедри екології Національного гірничого університету та лабораторії хіміко-аналітичних досліджень УкрНЦЕМ.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлені та обговорені на: міжнародній науково-практичній конференції «Епідеміологія основних стоматологічних захворювань» (Івано-Франківськ, 2004); II (IX) з'їзді Асоціації стоматологів України «Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології» (Київ, 2004); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные вопросы детской стоматологии и ортодонтии» (Одеса, 2005); міжнародній науковій конференції «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині» (Одеса, 2006); науково-практичній конференції «Стоматологічне здоров'я - дітям України» (Київ, 2007); III (X) з'їзді Асоціації стоматологів України (Полтава, 2008); міжнародній конференції «Актуальные вопросы и приоритеты развития стоматологической службы республики Таджикистан» (Душанбе, 2009); науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології» (Тернопіль, 2011); науково-практичній конференції, присвяченій ювілею В.Ф. Куцевляк, В. І. Куцевляка (Харків, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 48 наукових праць, з них 25 статей (16 статей у наукових фахових виданнях України, 5 статей у наукових виданнях інших країн, 5 статей в журналах), 10 патентів України, 1 монографія, 12 тез доповідей на наукових конференціях і з'їздах різного рівня.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 310 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 40 рисунками, містить 88 таблиць. Складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури (542 джерела, з них 264 - латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Надходження в організм надлишкового фтору з водою і продуктами в зонах флюорозу призводить до порушення ферментативних процесів в організмі, клітинного та кісткового метаболізму, адаптаційно-компенсаторних та функціональних реакцій і, як наслідок, порушення стоматологічного статусу. Подібні патогенетичні порушення необхідно враховувати при розробці профілактичних заходів для супроводження ортодонтичного лікування зубо-щелепних аномалій (ЗЩА) у дітей з флюорозом зубів. При цьому необхідно нормалізувати порушені процеси ремоделювання кісткової тканини, функціональні реакції в порожнині рота та підвищити неспецифічну резистентність з метою недопущення ускладнень.

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційне дослідження виконане в період 2003-2014 рр.

Епідеміологічні обстеження були проведені, як в зонах ендемічного флюорозу (сmt. Арциз Одеської області, сmt. Карлівка, сmt. Машівка Полтавської області, сmt. Соснівка Львівської області), так і в зонах-еталонах екологічного стану (сmt. Шебетівка, АР Крим), а також у різних регіонах України зі зниженою концентрацією фтору у питній воді (м. Київ, м. Дніпропетровск, м. Одеса). Епідеміологічні дослідження проводилися розвідувальним методом, рекомендованим ВООЗ (WHO, 1980). При цьому оцінювалися поширеність і структура ураження твердих тканин зубів карієсом та флюорозом, тканин пародонту, рівень гігієни порожнини рота, поширеність і структура зубо-щелепних аномалій.

У м. Києві, м. Дніпропетровську та м. Одесі було оглянуто 540 дітей 6-7, 12 і 15 років по 60 чоловік у кожній віковій групі. У сmt. Арциз, сmt. Карлівка, сmt. Машівка та сmt. Соснівка в обстеженні брало участь 360 дітей аналогічних вікових груп. У сmt. Арциз, крім того, було проведено обстеження 98 дітей 12 років спільно з остеологами, педіатрами, дієтологами. Оцінювали структурно-функціональний стан кісткової тканини, фізичний розвиток, антропометричні параметри і показники фактичного харчування дітей. Молекулярно-генетичними методами на клітинах букального епітелію оцінювалися порушення в маркерах кісткового метаболізму (13 дітей). У сmt. Машівка та сmt. Шебетівка проводилася оцінка інтоксикації організму за мікроядерним тестом на епітеліальних клітинах (28 осіб). Також були проведені у різні роки обстеження дітей 7-15 років у 26 районах Одеської області.

В процесі експериментальної оцінки ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу препаратів та окремих його складових було проведено 6 серій експериментальних досліджень на тваринах, як на моделі флюорозу зубів, так і на поєднаній моделі флюорозу зубів і їх

ортодонтичного переміщення. При цьому вперше вдалося змодельовати флюороз у щурів II і III покоління (Горохівський В.Н., Деньга О.В., 2006). Розроблений нами спосіб моделювання ортодонтичного переміщення зубів у щурів дозволяв переміщати мезіально моляри верхньої щелепи (Мірчук Б.М. і співавт., 2006).

Всі експериментальні дослідження були проведені на щурах лінії «Вістар» стадного розведення. При оцінці ефективності рослинних адаптогенів і цитрату кальція при фтористій інтоксикації (модель флюорозу) було використано 67 1- та 2-місячних щурів. Експериментальна оцінка на моделі флюорозу порушення синтезу глікозаміногліканів була проведена на 47 щурах, обміну сірковмісних сполук у скелеті і у внутрішніх органах тварин – на 50 щурах, вплив соєвих ізофлавонів на стан протеолізу у кістках щурів – на 45 тваринах, вплив цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації – на 27 щурах віком 1 місяць, а гепатопротекторний вплив різних солей кальцію – на 40 самках щурів.

Оцінка ефективності розробленого 2-х етапного комплексу препаратів для оптимізації процесів у порожнині рота і ремоделювання у кісткових тканинах проводилась на поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів на 30 щурах. Комплекс складався з лікарських засобів і біологічно активних добавок до їжі, дозволених до вживання МОЗ України. На 1-му етапі (21 день до фіксації ортодонтичної лігатури) внутришлунково у вигляді водної суспензії вводили: алфавіт 200 мг/кг (комплекс вітамінів і мінералів); намацит 20 мг/кг (комплекс мінералів); біотрит С 500 мг/кг (комплекс біологічно активних речовин і аскорбінова кислота). На 2-му етапі (14 днів після фіксації ортодонтичної лігатури) внутришлунково у вигляді водної суспензії вводили: кальцикор 500 мг/кг (цитрат кальцію і екстракт коріння цикорію); терафлекс у дозі по глюкозаминглікану 750 мг/кг (натрію хондроитин сульфат, глюкозамін гідрохлорид); лецитін 2,5 мг/кг (лецитін соняшниковий, цитрат кальцію); йод-актив; зрошування порожнини рота розчином (1:10) зубного еліксиру «Лізодент».

В усіх експериментах на тваринах фтористу інтоксикацію відтворювали шляхом введення в питну воду фториду натрію (NaF) в дозі 10 мг фтору на 1 кг маси. Тварин ділили на групи: 1 - інтактний контроль, 2 - фториста інтоксикація або фториста інтоксикація поєднано з моделлю переміщення зубів, 3 - фториста інтоксикація або фториста інтоксикація поєднана з моделлю переміщення зубів та профілактичний комплекс або його складові.

У поглиблених клінічних та клініко-лабораторних дослідженнях брало участь 47 дітей із флюорозом зубів віком 12-14 років, що проживають в зоні ендемічного флюорозу смт. Арциз (25 дітей – основна група, 22 – група порівняння).

Усім дітям, яких брали на лікування, встановлювався ортодонтичний

діагноз, робили ортопантомограми і, у разі необхідності, телерентгенограми, знімали відбитки з верхньої та нижньої щелепи і відливали робочі та контрольні моделі, проводили біометричний аналіз діагностичних моделей (розмірів зубів, зубних рядів, апікальних базисів щелеп, ширини зубних дуг, довжини передньої ділянки) (Нетцель Ф., 2006; Персин Л.С., 2004; Зубкова Л. П., Хорошилкина Ф. Я., 1993). За фотографіями у фас і профіль оцінювали симетричність і пропорційність особи, а також естетичні порушення. Активне ортодонтичне лікування проводили за допомогою брекет систем (GAC, mini Roth, .022), використовуючи нітінолові і сталеві дуги різного перетину, закриваючі або відкриваючі пружини, еластичні лігатури та ін. Контрольні огляди проводилися один раз на місяць. Після зняття брекет-систем застосовували знімні і незнімні ретейнери.

Діти групи порівняння крім ортодонтичного лікування отримували базову терапію (санація порожнини рота і професійна гігієна). Діти основної групи додатково отримували спеціально розроблений терапевтичний комплекс супроводження ортодонтичного лікування дітей з флюорозом зубів (табл. 1).

Таблиця 1

Лікувально-профілактичний комплекс супроводження ортодонтичного лікування дітей з флюорозом зубів

№ п/п	Препарати	Терміни вживання	Дозування	Механізм дії
1	2	3	4	5
1	Терафлекс	за 1 місяць до фіксації брекетів 3 тижні 4-й тиждень і 1 місяць після фіксації брекетів	1 капсула 3 рази на день 1 капсула 2 рази на день	Корекція білкового обміну, коллагенотропна дія (джерело глікозаміногліканів)
2	Намацит	за 1 місяць до фіксації брекетів	1 табл. 2 рази на день, 2 тижні	Виводить фтор з організму на лужному раціоні (до 90 %), підсилює карбоксилування

Продовження табл. 1

3	Лецитин-2	в період ортодонтичного лікування	1 табл. 3 рази на день	Адаптогенний, антистресовий, антиоксидантний, антитоксичний, імуностимулюючий, протизапальний, остеотропний
4	Йод-актив	в період ортодонтичного лікування	1-2 табл. 1 раз на день	Оптимізація остеогенезу
5	Алфавіт	з моменту фіксації брекетів 1 місяць	3 табл. на день за схемою	Полівітаміни, стимулює обмінні процеси, підвищує імунітет, остеотропна дія
6	Кальцикор	1 місяць після фіксації брекетів	1 табл. 2 рази на день	Солі Са, адаптогенний, знижує токсичну дію фтору
7	Біотрит-С	1 місяць після «Кальцикора»	2 табл. 2 рази на день	Адаптоген – нормалізує неспецифічну резистентність
2 місяця перерва				
8	Намацит	2 тижні	1 табл. 2 рази на день, 2 тижні	Виводить фтор з організму на лужному раціоні (до 90 %), підсилює карбоксилювання
9	Алфавіт	1 місяць	3 табл. на день за схемою	Полівітаміни, стимулює обмінні процеси, підвищує імунітет, остеотропна дія
10	Кальцикор	1 місяць	1 табл. 2 рази на день	Солі Са, адаптогенний, знижує токсичну дію фтору
2 місяця перерва				
11	Терафлекс	2 місяця	1 капсула 3 рази на день 1 капсула 2 рази на день	Корекція білкового обміну, колагенотропна дія (джерело глікозаміногліканів)
12	Біотрит-С	1 місяць	2 табл. 2 рази на день	Адаптоген – нормалізує неспецифічну резистентність
13	Намацит	2 тижні	1 табл. 2 р. на день, 2 тижні	Виводить фтор з організму на лужному раціоні (до 90 %), підсилює карбоксилювання

Місцево				
14	з/паста R.O.C.S. Bionica	1 місяць через кожних 3 місяці	1 раз на день	Ремінералізуючий, проти запальний
15	з/еліксир Лізодент	1 місяць через кожних 3 місяці, через день	2 ч.л. на ¼ стакана води після прийому їжі	Розчиняє клітинну оболонку бактерій, грибів, пригноблює розмноження вірусів, стимулює імунітет
16	з/еліксир Санодент	1 місяць через кожних 3 місяці через день у проміжку між «Лізодентом»	2 ч.л. на ¼ стакана води після прийому їжі	Знижує швидкість утворення зубного нальоту і розчинність емалі

На клітинах букального епітелію (КБЕ) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (Dellaport SL, 1983) оцінювалася ймовірність порушення кісткового метаболізму у дітей у зонах флюорозу (маркери Col1A1, VDR, CALCR), а також мутагенність навколишнього середовища за мікроядерним тестом в КБЕ (Горова А.І. і співавт. 2012).

При оцінці стоматологічного статусу дітей у різних регіонах України з різною концентрацією фтору у питній воді фіксувалися поширеність, інтенсивність і структура ураження твердих тканин зубів карієсом (КПВз, КПВп), тканин пародонта (РМА %, кровоточивість, зубний камінь, пародонтальні кишечі), рівень гігієни порожнини рота (Silness-Loe, Stallard), поширеність і ступінь ураження зубів флюорозом (Ніколішин А. К., 1999), зубо-щелепні аномалії (поширеність, структура) і необхідність ортодонтичного лікування.

За результатами епідеміологічних обстежень було проведено статистичне моделювання та аналіз залежності показників стоматологічного статусу від концентрації фтору у питній воді у зоні проживання. Крім того, у різних регіонах України був проведений кількісний аналіз вмісту фтору та його сполук у питній воді.

В експерименті у гомогенатах стегнової кістки і печінки щурів визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977) загальну протеолітичну активність (ЗПА), активність кислотої і лужної фосфатази (Левицкий А. П. и соавт., 2005), еластази (Visser L. et al., 1972), каталази (Гирич С.В., 1999), рівень кальцію і фосфору (Колб В.Г. и соавт., 1982). У сироватці крові визначали активність трансаміназ АЛТ та АСТ (Горячковский А.М., 1998), ЗПА, активність лужної фосфатази і вміст інгібітору трипсину (ІТ) (Адамовская В.Г. и соавт., 1980), катепсину D

(Левицкий А.П. и соавт., 2003), активність еластази (Visser L. et al., 1972), каталази, а також вміст білка (Lowry O.H. et al., 1951), кальцію, фосфору і МДА (Левицкий А.П. и соавт., 2010).

Для вивчення синтезу глікозаміногліканів (ГАГ) при моделюванні флюорозу використовували метод радіоактивної індикації. Тваринам вводили внутрішньочеревно мічений сульфат ($\text{Na}_2^{35}\text{S}\text{O}_4$) виробництва "Amersham Pharmacia Biotech UK Limited" (Великобританія). При цьому виходили з того, що включення міченого сульфату відображає інтенсивність синтезу сірковміщуючого компонента протеогліканів ГАГ (Makela O. T. et al, 2003). Брали проби звапнілих тканин (зуби, щелепні кістки, стегно), крові, слизової оболонки порожнини рота, піднижньощелепних слинних залоз, печінки, нирок, і щитовидної залози. Радіоактивність вимірювали на бета-радіометрі УМФ-1500м з торцевим газовим лічильником СТБ-13. Обчислювали відсоток включення ізотопу ^{35}S , як відношення радіоактивності 1 г дослідженої тканини до активності введеного 1 г міченого сульфату.

Морфологічно було вивчено 22 тканинних комплекси щурів, які перебували на поєднаній моделі флюорозу і переміщення зубів. Комплекси склалися з твердих тканин верхнього моляра, пульпи і кісткових тканин альвеолярного відростка (66 об'єктів).

В динаміці спостереження клінічно оцінювалися стан твердих тканин зубів (КПВз, КПВп), профілактичний ефект флюорозу (ПЕФ) (Ніколішин А.К., 1999) тканин пародонта (РМА%, кровоточивість, зубний камінь, пародонтальна кишеня) і рівня гігієни порожнини рота, біохімічні параметри ротової рідини (активність лізоциму, уреази, каталази, вміст МДА), оксипроліну та ГАГ в сечі, біофізичні параметри ротової рідини (Деньга О.В. і співавт., 2010), пульпи зубів (Деньга О.В. и соавт., 1995), бар'єрна проникність ясен для барвників (Деньга О.В. і співавт., 2009), кіслоторезистентність емалі зубів поблизу брекета (Деньга О.В. і співавт., 2006), її електропровідність (Леонтьев В.К., 1988), денситометричні показники кісткових тканин (Sonost-2000).

Всі дані досліджень оброблялися статистично за допомогою програми STATISTICA 6.1 для оцінки похибок та достовірності результатів, а також проведення регресійного кореляційного аналізу різних показників (Кобзар А.И., 2006).

Результати досліджень та їх обговорення. У дітей з флюорозом зубів різного ступеня (сmt. Арциз) було відібрано 13 осіб для оцінки на КБЕ схильності до генетичного порушення у них колагеноутворення. У гені STR мало місце 30,8% – норма, 53,8% – гетерозиготи, 15,4% – мутації. У гені Col1A1 мало місце 7,7% – норма, 92,3 – мутації. У гені VDR 23,0% – норма, 30,8% – гетерозиготи, 46,2% – мутації. Порушення у зазначених генах супроводжуються звичайно порушенням кісткового матриксу. Зміни структури

рецепторів цих генів впливають на їх функціональну активність, що сприяє більшій ймовірності кісткової резорбції.

Реалізація генотипичних порушень багато в чому залежить від фенотипичних умов життя людини. При цьому одним з факторів ризику виникнення стоматологічних захворювань є як знижена, так і підвищена концентрація споживаємого фтору. Тому обстеження стоматологічного статусу пацієнтів було проведено як в зонах зі зниженою концентрацією фтору у питній воді, так і у перевищуючих норму.

Результати оцінки інтегрального стоматологічного здоров'я дитячого населення України за уніфікованою методологією визначення токсико-мутагенного фону (мікроядерний тест) свідчать про те, що найбільш чутливим до нього є поширеність карієсу зубів (міська місцевість – в 6 років 0,229; в 12 років 0,844 і в 15 років 0,881 у.о.), в той час як інтенсивність ураження залежить від токсико-мутагенного фону менше (0,034; 0,348 і 0,520 у.о. відповідно). При цьому найменші значення порушення стоматологічного здоров'я спостерігалися у 6-річних дітей і найбільші – у 15-річних.

Оцінка стоматологічного статусу дітей у регіонах зі зниженою концентрацією фтору у питній воді (м. Київ, м. Дніпропетровск, м. Одеса) і порівняння з результатами обстеження 1993 року свідчать про зростання з часом стоматологічної патології, в першу чергу, у дітей молодшого шкільного віку, що пов'язано, на наш погляд, з погіршенням фенотипичних умов життя.

У м. Києві поширеність карієсу зубів постійного прикусу збільшувалася з 1993 р. у дітей 7 років з 3,3% до 26,7%, незважаючи на те, що рівень санації і його показники в м. Києві вище, ніж у середньому по Україні. Поширеність карієсу зубів у середньому по м. Києву досягала 63,3% при інтенсивності 1,9 (КПВ_П) і 1,7 (КПВ_з). Більше 50 % всіх обстежених дітей мали "добру" і "задовільну" гігієну порожнини рота, а відсоток дітей з інтактним пародонтом в усіх вікових групах достовірно не відрізнявся і коливався від 25 % до 26,7 %. У структурі ЗЩА у дітей простежувалася тенденція до зниження з віком дистального прикусу (у змінному прикусі - 23,3 %, а у 15-річних – 16,7 %) і збільшення скупченості зубів (у змінному прикусі 35,0 % і у 15 років – 43,3 %). Поширеність карієсу в постійних зубах у дітей молодшого шкільного віку м. Києва істотно відрізнялася при різних джерелах водопостачання (Дніпро і Деснянське водосховище). Інтенсивність карієсу зубів у дітей у школах Правобережжя у 6-7 років за індексом КПВ_П була у 2,7 рази вище, ніж у школах Лівобережжя.

Обстеження дітей промислового району м. Дніпропетровська зі зниженою концентрацією фтору у питній воді показало, що поширеність патології тканин пародонта у них на 11,6%, а поширеність ЗЩА у 15-річному віці на 14,4% більше, ніж у середньому по Україні. Проведено аналіз залежності різних

уражень тканин пародонту та рівня гігієни у порожнині рота у дітей залежно від структури ЗЩА.

Оцінка поширеності симптомів ураження пародонту за індексом СРІТН з урахуванням запалення у дітей 12 років в м. Одесі показала, що тільки 33,2 % мали інтактний пародонт, у 9,71 % спостерігалися симптоми запалення, у 19,88 % симптоми кровоточивості і у 36,9 % дітей діагностували зубний камінь. Рівень гігієни порожнини рота у цих дітей в 43,34 % випадків був «добрим», у 37,36 % «задовільним», у 15,0 % «незадовільним», і у 4,3 % - «поганим». Порівняння даних показників з показниками 1961 р. свідчать про зменшення вдвічі кількості дітей 12 і 15 років м. Одеси із здоровим пародонтом. Переважною нозологічною формою патології тканин пародонта був хронічний катаральний гінгівіт. У 26 районах Одеської області зазначені показники відрізнялися в залежності від вмісту різних макро- та мікроелементів у питній воді.

Аналіз результатів обстеження дітей 6-15 років у зонах проживання з підвищеним вмістом фтору у питній воді (5-15 мг/л) свідчить про високу поширеність та інтенсивність ураження зубів флюорозом. Причому поширеність ураження зубів флюорозом повністю корелює із підвищеною концентрацією фтору у питній воді (при 15 мг/л фтору поширеність флюорозу у смт. Машівка 90,32% в 6-7 років, 86,66% в 12 років, 84,56% в 15 років, а IV-V ступінь флюорозу – в 6-7 років становила 64,51, в 12 років – 53,33%, а в 15 років – 40%). Деструктивна форма гіпоплазії внаслідок флюорозу зубів збільшувалася з віком (КПВф при V ступені флюорозу зростала з $1,50 \pm 0,13$ у 7 років, до $7,00 \pm 0,96$ у 17 років). Проведено аналіз поширеності і ступеня ураження різних груп зубів флюорозом у різних регіонах флюорозу з різною надлишковою концентрацією фтору у питній воді.

Статистичне моделювання та аналіз залежності стоматологічного статусу від концентрації фтору та інших макро і мікроелементів (вміст кальцію, бром та ін.) у питній воді у зоні проживання показали практично лінійну залежність ступеня ураження зубів флюорозом від концентрації фтору у питній воді, ймовірності виникнення ЗЩА від ступеня ураження зубів флюорозом та зменшення його із віком дитини (рис. 1).

Крім того, денситометричні дослідження показали, що швидкість проходження ультразвукової хвилі (SOS) в п'ятковій кістці дітей виявилася зниженою, як при підвищених, так і при знижених концентраціях фтору в питній воді (1530 м/с) і зростала при наближенні концентрації фтору до оптимальних значень (1585 м/с), що свідчить про поліпшення при цьому якості кісткової тканини.

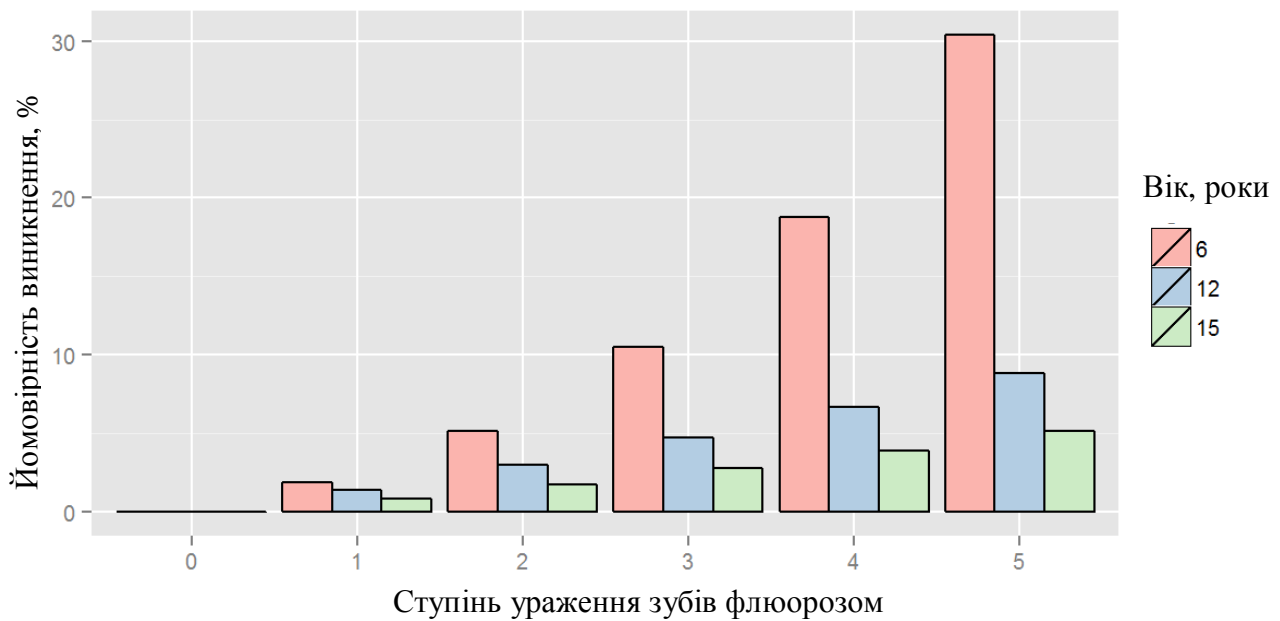


Рис. 1. Залежність ризику виникнення аномалій положення окремих зубів від ступеня ураження флюорозом у дітей 6, 12, 15 років.

Аналіз показав, що багато показників стоматологічного статусу (РМА %, СРІТН, кровоточивості, ступеня флюорозу та ін.) дітей різного віку також погіршуються з ростом концентрації в питній воді NO_3 , Fe, Mn, Cr і поліпшуються в залежності від загальної мінералізації води, вмісту в ній SO_4 , Cu, Co.

В експерименті на тваринах, на розробленій поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів, проведені мікроскопічні дослідження різних тканинних структур показали порушення структури емалі зубів у щурів, місцями її повну відсутність і зміни у дентині, що мав гомогенну структуру із ділянками деструкції. Істотні зміни були виявлені в одонтоблестах – порушена архітектоніка їх розташування, визначалися явища їх вакуольної дегенерації, а місцями вони повністю були відсутні. Також виявлені істотні структурні зміни у пульпі зубів, кровоносні судини якої були різко розширені і наповнені кров'ю. Між клітинами навколо судин спостерігались у різній кількості колагенові волокна, що свідчить про фібротизацію пульпи. У деяких місцях пульпа повністю була виповнена фіброзною тканиною. Кісткова тканина альвеолярних відростків структурно була істотно змінена. Визначалися процеси остеопорозу, що супроводжувались остеосклерозом. Кісткові пластинки були різного розміру і неправильної форми. Ступінь їх кальцифікації був різний в різних місцях.

Проведені біохімічні дослідження сироватці крові щурів з експериментальним флюорозом показали, що тривале надходження фтору із питною водою призводить до достовірного підвищення активності АЛТ і АСТ

($p < 0,05$) у крові, що свідчить про функціональне порушення роботи печінки. Крім того, спостерігалось підвищення ЗПА, зниження майже у 2 рази співвідношення ІТ / ЗПА (рівень неспецифічної резистентності). Профілактичне введення цитрату кальцію призводило до достовірного зниження у сироватці крові активності АЛТ, АСТ і ЗПА, до збереження високої активності лужної фосфатази і збереження коефіцієнта ІТ / ЗПА на високому рівні. Найбільш виражену антитоксичну дію надавав адаптоген біотрит-С, застосування якого сприяло достовірному зниженню активності АЛТ, АСТ, ЛФ, рівня ЗПА до рівня інтактних щурів. Антитоксична дія екстракту сої (ЕКСО) також проявлялась в зниженні перерахованих вище показників в сироватці крові (за винятком ЗПА), які наближались до рівня інтактних тварин.

Фторидна інтоксикація викликала значні зміни у системі протеолізу кісткової тканини як одно-, так і двомісячних тварин: знижувалася ЗПА у 3,2 рази (біосинтез колагену), підвищувалася активність еластази у 1,9 рази (руйнування колагену), що викликало посилення резорбції та порушення формування кісткової тканини. Використання адаптогенів біотрит-С і ЕКСО, а також кальциту значно нормалізувало порушені у кісткових тканинах зазначені показники, а також активність ЛФ і КФ, що характеризують активність остеобластів і остеокластів. Встановлені антитоксичні ефекти біотрита-С і ЕКСО, пов'язані скоріше за все з наявністю в них біофлаваноїдів, які впливають на функціонування системи цитохрому Р-450, забезпечуючи знешкодження токсичних речовин та їх біотрансформацію. Профілактична дія кальциту пов'язана зі здатністю іонів кальцію зв'язувати іони фтору, запобігаючи, тим самим, абсорбції фтору в організмі.

Експериментальне вивчення у тварин, з використанням радіонуклідних досліджень, корекції синтезу глікозаміногліканів, порушеного при флюорозі за рахунок інгібування активності багатьох ферментів, показало, що при застосуванні лікувально-профілактичного комплексу, що включав карбоксилін, біотрит-С, вітамін К, вітамін D₃, глютамінову кислоту та йод, найбільш високе включення ізотопів міченої сірки ³⁵S, що наближалось до контрольної групи тварин, спостерігалось в епіфізах стегна, а найбільш низьке – у коронках різців (рис. 2). При цьому включення ізотопів міченої сірки ³⁵S в м'які тканини (нирки, надниркові залози, слизова порожнини рота) і кров також збільшувалось.

У заключному експерименті на поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів було проведено дослідження ефективності розробленого на підставі попередніх експериментів профілактичного комплексу препаратів.

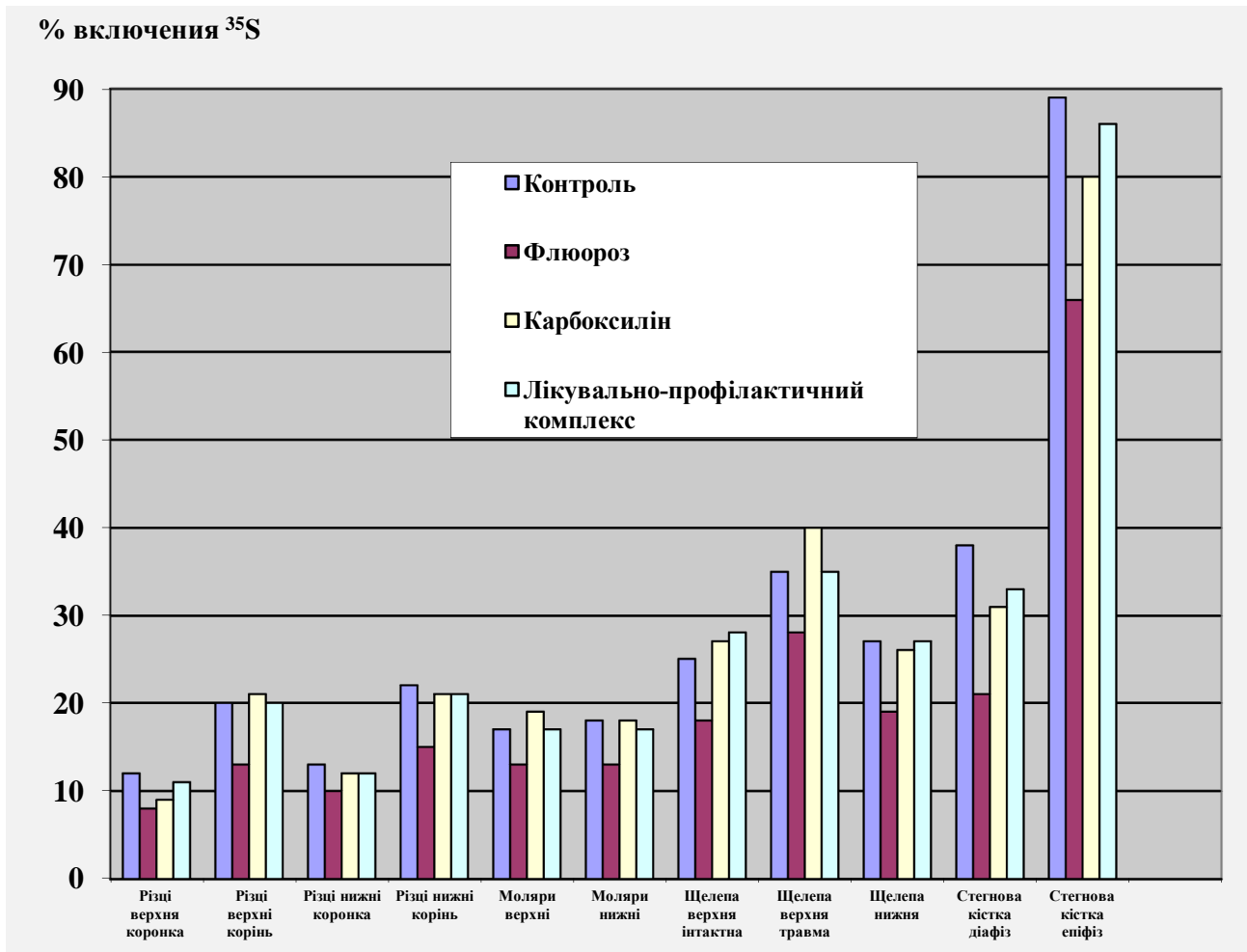


Рис. 2. Відсоток включення ³⁵S-сульфата в об'явлені тканини зубів і кісток при експериментальному флюорозі і профілактиці ускладнень.

Ортодонтичне втручання на тлі експериментального флюорозу у щурів викликало в альвеолярному відростку різке додаткове збільшення ЗПА (з $119,1 \pm 10,8$ до $451,8 \pm 32,5$ нкат / кг), пов'язане, мабуть, з посиленням деградації білків кісткової тканини, збільшення активності еластази у 1,5 рази, активності кислої фосфатази у 1,34 рази, лужної фосфатази у 1,5 рази. При цьому в яснах щурів збільшилася активність кислої фосфатази у 1,32 рази і еластази у 1,46 рази, вміст малонового діальдегіду у 1,4 рази. У сироватці крові щурів в цій групі тварин збільшився вміст малонового діальдегіду у 1,21 рази, загальна протеолітична активність у 1,44 рази, зменшилася активність каталази у 1,46 і вміст інгібітора трипсіну у 1,26 рази. В 4-й групі тварин, які отримували лікувально-профілактичний комплекс, більшість зазначених показників в альвеолярній кістці, яснах і сироватці крові нормалізувались і достовірно не відрізнялись від інтактної групи: в альвеолярній кістці – ЗПА ($283,9 \pm 24,2$ нкат / кг, $p > 0,1$), активність еластази ($4,15 \pm 0,42$ мкат / кг, $p > 0,1$), активність кислої фосфатази ($5,1 \pm 0,6$ мк-кат / г, $p > 0,1$), активність лужної фосфатази ($124,5 \pm 11,4$ мк-кат/г – на 40,9 мк-кат/г більше ніж в інтактній групі, співвідношення

ЛФ/КФ $23,8 \pm 2,5$); в яснах – активність кислої фосфатази ($28,1 \pm 3,2$ мк-кат/г, $p > 0,1$), активність еластази ($0,052 \pm 0,004$ мк-кат / г, $p < 0,05$), вміст МДА ($20,5 \pm 1,9$ мкмоль/г, $p > 0,1$), активність каталази ($7,1 \pm 0,6$ мк-кат/г, $p > 0,1$); у сироватці крові – вміст МДА ($1,20 \pm 0,09$ ммоль/л, $p > 0,1$), активність каталази ($0,23 \pm 0,02$ мкат / л, $p > 0,1$), ЗПА ($2,65 \pm 0,21$ нкат / л, $p > 0,1$), вміст інгібітору трипсину ($0,68 \pm 0,04$ г/л, $p > 0,1$).

Отримані результати свідчать про те, що під дією профілактичного комплексу при одночасному моделюванні флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів відбувається гальмування резорбційних процесів в альвеолярній кістці, розвитку запальних реакцій в тканинах ясен, підтримка антиоксидантного захисту і неспецифічної резистентності організму на високому рівні.

Аналіз результатів біометричних досліджень діагностичних моделей щелеп дітей із флюорозом зубів, які поступили на ортодонтичне лікування, показали, що I ступінь тяжкості деформації зубних рядів мали 13 (27,7 %), II ступінь – 28 (60,2 %) і III ступінь – 6 (12,1 %) пацієнтів. На верхній щелепі у 69,10 % дітей виявлена асиметрія бокових сегментів, у 74,2 % – передніх сегментів і у 67,10 % – асиметрія лівої і правої частини щелепи. На нижній щелепі асиметрія бокових і передніх сегментів була визначена відповідно у 68,3 % і 72,5 % дітей, а у 66,2 % – не збігалися відносні розміри лівої і правої частин щелепи. Всього в основній групі дітей були відзначені аномалії положення окремих зубів у 24 % випадків, діастеми і тремі у 12 % випадків, скупченість зубів у 92 % випадків і звуження щелепи у 52 % випадків. У 32 % випадків мав місце дистальний прикус, у 20 % – глибокий, у 4 % – відкритий і косий, у 56 % випадків – I кл. по Енгля.

Підвищений вміст фтору (5 мг / л) в с.м.т. Арциз негативно впливав на формування піку кісткової маси і структурно-функціональний стан кістки дітей, що оцінювався денситометрично (BQI - 89,3), призводив до зниження відносно норми показника окружності кисті рук ($p < 0,05$) і довжини тазу у хлопчиків ($p < 0,01$). При вивченні фактичного харчування цих дітей був виявлений певний дисбаланс у вживанні основних нутрієнтів.

Інтенсивність флюорозу у відібраних для комплексного лікування ЗЩА дітей склала в середньому 2,96. У групі НІФ показник інтенсивності був на 38,5 % вище середнього. Кількість зубів з флюорозом була 613. У дітей з I-II ступенем флюорозу було уражено в середньому по 24 зуба, у дітей групи НІФ - по 28 зубів у середньому по групі. Різці верхньої щелепи мали більш важку ступінь флюорозу, ніж нижні. З V ступенем флюорозу було 28 % дітей. Карієсом зубів були переважно уражені зуби із IV-V ступенем флюорозу. У 77,1% випадків були уражені моляри і в 22,9 % випадків - премоляри.

Перед ортодонтичним лікуванням всі вестибулярні поверхні зубів, уражені

I-III ступенем флюорозу були оброблені високоінфільтраційним фотополімером ICON, у зубів із IV ступенем флюорозу було проведено висвітлення та відбілювання їх і обробка фотополімером ICON, а у зубах з ерозіями (V ступінь флюорозу) була проведена реставрація. Фіксація брекетів була проведена за загальноприйнятною методикою у нашій модифікації (Горохівський В.Н., 2010). Санація порожнини рота в основній групі проводилася з використанням гіомера Beautifill, що має високу профілактичну активність.

Приріст карієсу в основній групі дітей за індексом КПВз за 2 роки спостережень склав 0,31, а в групі порівняння – 0,93. Карієспрофілактична ефективність при цьому склала 66,67 %. Показник рівня гігієни порожнини рота через 1 рік спостережень в основній групі був у 2,4 рази краще, ніж у групі порівняння, індекс РМА% – у 2,8 рази менше, а індекс кровоточивості у 16 разів менше.

Аналіз результатів в основній групі дітей показав, що профілактичний ефект флюорозу у зубах із I-III ступенем ураження після обробки ICON становив 100 %. Крейдяні і пігментні плями зникали і за 2 роки спостереження рецидивів не відзначалося. У зубах з IV ступенем ураження після проведення відбілювання і подальшої обробки ICON ускладнень не відзначено. У зубах з ерозією емалі (V ступінь) після реставрації та ортодонтичного лікування вторинний карієс не виникав. У групі порівняння на протязі місяця після фіксації відзначено 41% відривів брекетів, а через 1,5 року (після фіксації брекетів) ортодонтичного лікування було переклеєно 65 % брекетів. В основній групі за рахунок поліпшення адгезії за допомогою ICON і нашої методики фіксації відрив брекетів відзначено тільки у 4-х дітей.

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини дітей із ендемічним флюорозом при застосуванні комплексної профілактики на різних етапах ортодонтичного лікування свідчили про пригнічення у них процесів запалення, нормалізації мікробіоценозу, посилення ланок антиоксидантно-прооксидантної системи у порожнині рота. Запропонований комплекс препаратів, що призначався поетапно, дозволив також мінімізувати негативні наслідки як флюорозу, так і ортодонтичного лікування. Так за 1 рік спостереження активність одного з основних ферментів антиоксидантного захисту каталази в основній групі дітей збільшилася відносно вихідного рівня у 2,7 рази ($0,24 \pm 0,04$ мкат/л) і достовірно перевищувала його в групі порівняння. Крім того, показники процесів пероксидації ліпідів (МДА) свідчили про зниження їх інтенсивності в основній групі у 1,5 рази (до $0,24 \pm 0,02$ мкат/л). Знизилася у дітей основної групи за 1 рік спостереження більш ніж у 3 рази і активність уреаз ($0,18 \pm 0,02$ мк-кат/л), що характеризує ступінь мікробного обсіменіння в ротовій рідині. При цьому активність одного з основних антимікробних факторів порожнини рота - лізоциму за 1 рік збільшилася в основній групі у 3,1

рази ($121,8 \pm 14,2$ од/л). Активність еластази (протеолітичний фермент лейкоцитарного походження, що характеризується потужною деструктивною дією по відношенню до білків тканин) у дітей основної групи за 1 рік спостережень зменшилася у 2,3 рази ($0,78 \pm 0,09$ мк-кат/л) у порівнянні з вихідним рівнем і групою порівняння. Активність іншого маркера запалення – кислотої фосфатази через 1 рік спостережень в основній групі дітей зменшилася у 1,92 рази (до $0,48 \pm 0,06$ мк-кат/л) і у 2,6 рази була меншою, ніж у групі порівняння, що свідчать про зміцнення та стабільність у них клітинних мембран тканин порожнини рота.

Стабільність рН ротової рідини забезпечується великою кількістю функціональних реакцій у порожнині рота і в організмі і є показовою характеристикою рівня цих реакцій і стану систем їх забезпечення. У дітей основної групи через 1 рік спостережень довірчий інтервал коливань величини рН в окремих пробах (ΔpH) зменшився практично у 2 рази ($0,16 \pm 0,015$, $p < 0,001$) і у 2,3 рази був менший, ніж у групі порівняння.

Реакція пульпи зубів на кислотне навантаження (0,1 N р-н соляної кислоти) є показником її карієспротекторної захисної функції. В обох групах дітей із флюорозом зубів у початковому стані спостерігалось знижене у порівнянні з нормою значення величини $A = Z2 / Z1$ ($Z1$ – електричний імпеданс зуба до кислотного впливу на емаль зуба, $Z2$ – після кислотного впливу), що свідчить про пригнічення пульпи цих зубів. Однак, вже через 1 місяць застосування комплексної терапії в основній групі величина A зросла і через 6 місяців після фіксації брекетів достовірно перевищувала аналогічні значення у початковому стані і у групі порівняння відповідно у 2,16 та 2,46 рази.

Про поліпшення структури і міцності емалі зубів навколо брекета під дією комплексної терапії у процесі ортодонтичного лікування дітей із флюорозом зубів свідчить спектроколориметрична оцінка колірної насиченості забарвлення зуба при тесті емалевої резистентності (ТЕР-тест), а також оцінка електрометричного показника (електропровідність емалі зуба). В основній групі дітей колірна насиченість забарвлення зуба метиленовою синню після кислотного травлення через 1,5 роки ($12,59 \pm 1,22$, $p < 0,001$) була у 2,58 рази менше, ніж в початковому стані і у 3,2 рази менше, ніж у групі порівняння. Електрометричний показник емалі при цьому був менше у десятки разів, ніж у початковому стані і у групі порівняння ($1,0 \pm 0,1$, $p < 0,001$).

Значно зменшилася завдяки застосуванню комплексної терапії супроводження ортодонтичного лікування проникність ясен для барвника розчину Шиллера-Пісарєва і, отже, мікробного фактора. Відносні зміни коефіцієнта відбиття світла яснами у дітей основної групи із флюорозом зубів під дією розчину Ш-П зменшилися через 6 місяців і через 1 рік з 41,5 % до

18,5 %, що свідчило про істотне поліпшення бар'єрного захисту ясен у дітей. У групі порівняння цей показник залишився незмінним.

Таким чином, за підставі проведених клініко-експериментальних досліджень розроблено нову концепцію комплексного лікування ЗЩА у дітей із флюорозом зубів, яка передбачає оптимізацію обмінних процесів, процесів ремоделювання в кісткових тканинах та функціональних реакцій в порожнині рота, що дозволяє значно підвищити ефективність проводимого лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально і клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології, пов'язаної з ортодонтичним лікуванням дітей із флюорозом зубів за рахунок оптимізації обмінних процесів, процесів ремоделювання в кісткових тканинах і функціональних реакцій в порожнині рота.

1. Проведені епідеміологічні обстеження дітей різних регіонів України свідчать, що надлишок фтору у питній воді у місцях проживання призводить до генетичних порушень колагеноутворення (у генах CTR – 53,8 % гетерозиготи, Col1A1 – 92,3 % мутації, VDR – 30,8 % гетерозиготи, 46,2 % мутації), а токсико-мутагенний фон середовища викликає найменші порушення стоматологічного здоров'я у 6-річних дітей і найбільші у 15-річних.

2. У регіонах зі зниженою і з підвищеною концентрацією фтору у питній воді поширеність патологій тканин пародонта і зубо-щелепних аномалій вище, а якість кісткової тканини нижче на 10-15%, ніж у середньому по Україні.

3. При підвищеному вмісті фтору у питній воді (5-15 мг/л) ступінь ураження зубів флюорозом у дітей повністю корелює із величиною концентрації фтору і зменшується із віком (при 15 мг / л фтору поширеність флюорозу у смт. Машівка була 90, 32% у 6-7 років, 86,66% у 12 років, 84,56% у 15 років, а IV-V ступінь флюорозу – у 6-7 років становила 64,51%, у 12 років – 53,33%, а у 15 років – 40%). Статистичне моделювання показало практично лінійну залежність ступеня ураження флюорозом від концентрації фтору у питній воді, ймовірності виникнення ЗЩА в залежності від ступеня ураження флюорозом та від концентрації у питній воді інших макро- і мікроелементів (NO₃, Fe, Mn, Cr, SO₄, Cu, Co).

4. Мікроскопічні дослідження різних структур тканин тварин, що знаходилися на розробленій поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів, показали порушення структури емалі та дентину зубів, архітекtonіки одонтобластів, фібротизацію пульпи зубів, явища остеопорозу і остеосклерозу у кісткових тканинах альвеолярного відростка.

5. Біохімічні дослідження у сироватці крові щурів показали, що надлишок

фтору у питній воді призводить до підвищення активності АСТ і АЛТ, ЗПА, ЛФ, зниження майже у 2 рази рівня неспецифічної резистентності (ІГ / ЗПА), до значних змін у системі протеолізу кісткової тканини, активності остеобластів і остеокластів.

6. Радіонуклідні дослідження у тварин при флюорозі показали порушення синтезу глікозаміногліканів в епіфізах стегна, нирках, надниркових залозах, слизових порожнини рота і коронках різців.

7. При моделюванні флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів у тварин застосування комплексної профілактики ускладнень, що включала колагенотропні, антиоксидантні, адаптогенні, детоксикаційні препарати призвело до нормалізації: в альвеолярній кістці – ЗПА ($283,9 \pm 24,2$ нкат/кг, $p > 0,1$), активності еластази ($4,15 \pm 0,42$ мкат/кг, $p > 0,1$), активності кислої фосфатази ($5,1 \pm 0,6$ мк-кат/г, $p > 0,1$), активності лужної фосфатази ($124,5 \pm 11,4$ мк-кат/г, відношення ЛФ/КФ $23,8 \pm 2,5$); в яснах – активності кислої фосфатази ($28,1 \pm 3,2$ мк-кат/г, $p > 0,1$), активності еластази ($0,052 \pm 0,004$ мк-кат/г, $p > 0,1$), вмісту МДА ($20,5 \pm 1,9$ мкмоль/г, $p > 0,1$), активності каталази ($7,1 \pm 0,6$ мк-кат/г, $p > 0,1$); у сироватці крові – вмісту МДА ($1,20 \pm 0,09$ ммоль/л, $p > 0,1$), активності каталази ($0,23 \pm 0,02$ мкат/л, $p > 0,1$), ЗПА ($2,65 \pm 0,21$ нкат/л, $p > 0,1$), вмісту інгібітору трипсину ($0,68 \pm 0,04$ г/л, $p > 0,1$). Це свідчить про гальмування резорбційних процесів в альвеолярній кістці, розвитку запальних реакцій у тканинах ясен, підтримці антиоксидантного захисту і неспецифічної резистентності організму на високому рівні.

8. Біометричний аналіз діагностичних моделей дітей з флюорозом зубів, які брали участь у поглиблених дослідженнях, показав наявність I ступеня тяжкості деформації зубних рядів у 27,7%, II ступеня у 60,2% і III ступеня у 12,1% пацієнтів, асиметрії бокових сегментів, передніх сегментів, лівої і правої частини щелепи, аномалії положення окремих зубів у 24% випадків, діастеми і трєми у 12% випадків, скупченість зубів у 92% випадків і звуження щелепи у 52% випадків, у 32% випадків мав місце дистальний прикус, у 20% - глибокий, в 4% - відкритий і косий, у 56% випадків - I клас за Енглем.

9. Інтенсивність флюорозу у відібраних для комплексного лікування ЗЩА дітей склала у середньому 2,96, при найвищій інтенсивності флюорозу 4,1 бали. Кількість зубів з флюорозом було 613. У дітей з I-II ступенем флюорозу було уражено у середньому по 24 зуба, у дітей групи НІФ - по 28 зубів у середньому по групі. Різці верхньої щелепи мали більш важку ступінь флюорозу, ніж нижні. З V ступенем флюорозу було 28% дітей. Карієсом зубів були переважно вражені зуби із IV-V ступенем флюорозу. У 77,1% випадків були вражені моляри і у 22,9% випадків – премоляри.

10. У результаті застосування комплексної профілактики супроводу ортодонтичного лікування приріст карієсу зубів в основній групі дітей за

індексом КПВз за 2 роки спостережень склав 0,31, а у групі порівняння - 0,93. Карієспрофілактична ефективність при цьому склала 66,67%. Показник рівня гігієни порожнини рота через 1 рік спостережень в основній групі був в 2,4 рази краще, ніж у групі порівняння, індекс РМА% - у 2,8 рази менше, а індекс кровоточивості у 16 разів менше, профілактичний ефект флюорозу у зубах з I-III ступенем ураження після обробки ICON становив 100%. Кількість самовільних відривів брекетів у дітей основної групи була у декілька разів менше, ніж у групі порівняння.

11. Застосування комплексної терапії у дітей основної групи призвело в ротовій рідині до збільшення через 1 рік спостережень у 2,7 рази активності каталази ($0,24 \pm 0,04$ мкат/л), лізоциму у 3,1 рази ($121,8 \pm 14,2$ од/л), та зменшення вмісту МДА у 1,5 рази ($0,24 \pm 0,02$ мкат/л), активності уреазу у 3 рази ($0,18 \pm 0,02$ мк-кат/л), еластази у 2,3 рази ($0,78 \pm 0,09$ мк-кат/л) і кислоти фосфатази у 1,92 рази (до $0,48 \pm 0,06$ мк-кат/л). У групі порівняння зміни відповідних показників були недостовірними.

12. У дітей основної групи через 1 рік спостережень довірчий інтервал коливань величини рН (Δ рН) зменшився практично у 2 рази ($0,16 \pm 0,015$, $p < 0,001$) і у 2,3 рази був менший, ніж у групі порівняння, а реакція пульпи на кислотне навантаження через 6 місяців перевищувала аналогічні значення у початковому стані і у групі порівняння відповідно у 2,16 і 2,46 рази.

13. Спектроколориметрично оцінювана колірна насиченість забарвлення зубів метиленою синню після кислотного травлення через 1,5 року ($12,59 \pm 1,22$) була у 2,58 рази менше, ніж в початковому стані і у 3,2 рази менше, ніж у групі порівняння. Електрометричний показник емалі при цьому був менше у десятки разів, ніж у початковому стані і у групі порівняння ($1,0 \pm 0,1$, $p < 0,001$). При цьому в основній групі дітей проникність ясен для барвника розчину Шиллера-Пісарєва зменшилася від 41,5 % до 18,5 %. У групі порівняння цей показник достовірно не змінився.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати при ортодонтичному лікуванні дітей із флюорозом зубів враховувати ступінь ураження їх флюорозом, виділяючи групу найвищої інтенсивності флюорозу (НІФ).

2. При I-III ступенях флюорозу зубів рекомендувати використовувати інфільтраційний фотополімер ICON для консервації процесу, поліпшення косметики зубів і адгезії брекета до уражених ділянок зубів.

3. При ортодонтичному лікуванні ЗЩА у дітей із флюорозом зубів рекомендувати використовувати профілактичний комплекс супроводу лікування, що включає адаптогенні, колагенотропні, остеотропні,

антиоксидантні і детоксикаційні препарати для нормалізації процесів ремоделювання кісткової тканини.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гороховский В. Н. Экспериментальное обоснование применения комплексной профилактики осложненной при ортодонтическом лечении детей в зонах флюороза / В. Н. Гороховский // Journal of Health Sciences (Польша). – 2014. – Vol. 4, № 15. – P. 187-194.

2. Гороховский В. Н. Биохимические параметры ротовой жидкости при ортодонтическом лечении детей с флюорозом зубов / В. Н. Гороховский // Медицинские новости (Беларусь). – 2015. – № 2. – С. 72-74.

3. Гороховский В. Н. Эффективность профилактического комплекса сопровождения ортодонтического лечения детей с флюорозом зубов / В. Н. Гороховский // Journal of Education, Health and Sport (Польша). – 2015. – Vol. 5, № (2). – P. 157-164.

4. Нарушения синтеза гликозаминогликанов при экспериментальном флюорозе и пути их коррекции / В. Н. Гороховский, Р. П. Подорожная, О. И. Сукманский, О. В. Деньга, О. Э. Кнава, О. А. Макаренко // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 11-13. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

5. Горохівський В. Н. Ефективність дії адаптогенних препаратів на стоматологічний статус дітей в різних зонах ендемічного флюорозу / В. Н. Горохівський, О. В. Деньга // Вісник стоматології. – 2002. – № 3. – С. 36-38. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

6. Гороховский В. Н. Влияние различных доз цитрата кальция на протеолиз в костной ткани крыс при фторидной интоксикации / В. Н. Гороховский, О. В. Деньга, А. П. Левицкий, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 3-5. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

7. Вплив соєвих ізофлавонів на стан протеолізу в кістках щурів за умов фторидної інтоксикації / В. Н. Горохівський, А. П. Левицький, О. В. Деньга, О. А. Макаренко, Ю. В. Зеленіна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 5 (97). – С. 8-10. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

8. Левицкий А. П. Гепатотоксическое действие фторидов и роль

кальційсодержащих препаратов в его профилактике / А. П. Левицкий, В. Н. Гороховский, И. А. Селиванская // Актуальні проблеми транспортної медицини (Coppernicus, Польща). – 2014. – № 3 (37). – С. 136-139. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

9. Деньга О. В. Влияние инфльтрационного фотополимера «ICON» на биохимические и биофизические параметры ротовой жидкости / О. В. Деньга, А. Э. Деньга, В. Н. Гороховский, Э. М. Деньга // Вісник стоматології. – 2013. – № 1. – С. 118-120. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

10. Дослідження обміну сірковмісних сполук у скелеті та деяких внутрішніх органах при експериментальному флюорозі / О. І. Сукманський, О. В. Деньга, В. Н. Горохівський, О. Е. Кнава, Р. П. Подорожна // Аграрний вісник Причорномор'я. – 2007. – Вип. 39. – С. 176-180. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

11. Вплив цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації у щурів / О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна, О. В. Деньга, В. Н. Горохівський // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 6 (80). – С. 20-23. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

12. Деньга О. В. Застосування комплексу адаптогенів для профілактики карієсу зубів та запальних процесів в тканинах пародонта при лікуванні зубощелепних аномалій у дітей / О. В. Деньга, Б. М. Мірчук, В. Н. Горохівський // Вісник стоматології. – 2005. – №2 (спец. випуск). – С. 122–124. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

13. Деньга О. В. Ехоостеометричні дослідження альвеолярних відростків дітей під час ортодонтичного лікування / О. В. Деньга, Б. М. Мірчук, В. Н. Горохівський // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 99-101. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

14. Деньга О. В. Поширеність зубощелепних аномалій та стан порожнини рота у дітей м. Дніпропетровська / О. В. Деньга, Б. М. Мірчук, В. Н. Горохівський, С. В. Степанова // Вісник стоматології. – 2004. – № 2. – С. 74-77. *Участь здобувача полягає у клінічному обстеженні дітей, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

15. Сравнительная оценка влияния остеотропных препаратов на биохимические показатели ротовой жидкости, пульпы и твердых тканей зубов в эксперименте на животных / О. В. Деньга, Л. Б. Цевух, О. А. Макаренко, Б. Н.

Мирчук, В. Н. Гороховський, В. С. Иванов // Вісник стоматології. – 2004. – № 4. – С. 7-10. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

16. Заболеваемость тканей пародонта и состояние гигиены полости рта у детей Одесской области / О. В. Деньга, И. А. Спичка, В. С. Иванов, Л. В. Анисимова, В. Н. Гороховський, Д. Д. Жук, А. В. Николаева // Український стоматологічний альманах. – 2004. – № 1-2. – С. 52-60. *Участь здобувача полягає у клінічному обстеженні дітей, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

17. Влияние экологических факторов на распространенность зубочелюстных аномалий и их корреляция с заболеваниями тканей пародонта у школьников г. Днепропетровска / О. В. Деньга, Б. Н. Мирчук, Е. Н. Дычко, С. В. Степанова, В. Н. Гороховський, И. В. Ковач, Л. В. Анисимова, В. С. Иванов, И. А. Спичка // Вісник стоматології. – 2004. – № 3. – С. 72-75. *Участь здобувача полягає у клінічному обстеженні дітей, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

18. Уровень и структура стоматологической заболеваемости у детей г. Киева / К. Н. Косенко, О. В. Деньга, В. С. Иванов, Л. В. Анисимова, В. Н. Гороховський, Е. И. Остапко, Б. Н. Мирчук, А. Е. Кононенко, Ю. М. Трачук // Вісник стоматології. – № 4. – 2004. – С. 79-83. *Участь здобувача полягає у клінічному обстеженні дітей, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

19. Сравнительный анализ стоматологической заболеваемости детей г. Киева / О. В. Деньга, Л. А. Хоменко, Л. В. Анисимова, В. С. Иванов, И. А. Спичка, В. Н. Гороховський, Д. Д. Жук, Е. И. Остапко, Б. Н. Мирчук // Вісник стоматології. – 2005. – № 2. – С. 85-87. *Участь здобувача полягає у клінічному обстеженні дітей, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

20. Мірчук Б. М. Дослідження мінеральної щільності кістки у дітей в період змінного і постійного прикусів / Б. М. Мірчук, О. В. Деньга, В. Н. Горохівський // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2007. – С. 146-147. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

21. Патент на корисну модель № 21033, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання ортодонтичного переміщення зубів щурів / Горохівський В. Н., Деньга О. В., Мірчук Б. М. – № u 2006 10130; заяв. 22.09.06 ; опубл. 15.02.07, Бюл. № 2.

22. Патент на корисну модель № 18736, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання флюорозу зубів щурів / Горохівський В. Н. – № u200606010; заяв. 31.05.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.

23. Патент на корисну модель № 18737, Україна, МПК G09B 23/28.

Спосіб моделювання ортодонтичного переміщення зубів щурів / Мірчук Б. М., Горохівський В. Н., Деньга О. В. – № u200606011; заяв. 31.05.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.

24. Патент на корисну модель № 18738, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб профілактики та лікування флюорозу зубів у дітей / Горохівський В. Н., Деньга О. В. – № u200606012. – заяв. 31.05.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.

25. Патент на корисну модель № 33532, МПК А61С 7/00; А61Р 1/02; G09B 23/28. Спосіб нівелювання надлишкової дії фтору при переміщенні зубів у щурів на моделі флюорозу / Горохівський В. Н., Деньга О. В. – № u200802631; заявл. 29.02.08, опубл. 25.06.08, Бюл. № 12.

26. Патент на корисну модель № 53737, МПК А61С 7/00. Спосіб віксації ортодонтичної апаратури на зубах, уражених флюорозом / Горохівський В. Н. – № u201009182; заявл. 21.07.10, опубл. 11.10.10, Бюл. № 19.

27. Патент на корисну модель № 53738, МПК А61С 6/00. Спосіб корекції процесів ремоделювання кісткової тканини під час ортодонтичного лікування у дітей в зонах ендемічного флюорозу / Деньга О. В., Горохівський В. Н. – № u201009185; заявл. 21.07.10, опубл. 11.10.10, Бюл. № 19.

28. Патент на корисну модель № 55562, МПК А61С 17/00. Спосіб лікування флюорозу зубів / Деньга О. В., Горохівський В. Н. – № u201012411; заявл. 21.10.10 ; опубл. 10.12.10, Бюл. № 23.

29. Патент на корисну модель № 62834, Україна, МПК А61С 17/00, А61К 6/00. Спосіб відбілювання пігментних плям на зубах уражених флюорозом / Деньга О. В., Горохівський В. Н., Горохівська Ю. В. – № u201106831; заявл. 31.05.11 ; опубл. 12.09.11, Бюл. № 17.

30. Патент на корисну модель № 62835, Україна, МПК А61С 17/00, А61К 6/00. Спосіб відбілювання зубів / Деньга О. В., Горохівський В. Н., Горохівська Ю. В. – № u201106831; заявл. 31.05.11 ; опубл. 12.09.11, Бюл. № 17.

31. Алгоритмы организации оказания амбулаторно-поликлинической стоматологической помощи / [Ю. Н. Бахуринский, О. В. Деньга, А. В. Павленко, В. Я. Скиба, А. М. Пасечник, Б. Н. Мирчук, М. С. Дрогомирецкая, Д. Д. Жук, В. Н. Гороховский, А. И. Антоненко, Ю. Г. Чумакова] ; под ред. К. Н. Косенко. – Москва, Медицинская книга. – 2008. – 572 с. *Участь здобувача полягає в написанні розділу «Ортодонтія».*

32. Мирчук Б. Н. Биохимические исследования ротовой жидкости во время ортодонтического лечения несъемными аппаратами / Б. Н. Мирчук, В. Н. Гороховский, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2005. – № 2 (спец. випуск). – С. 127-128. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізі*

отриманих результатів, написанні статті.

33. Мірчук Б. М. Ретенція і стабілізація результатів ортодонтичного лікування / Б. М. Мірчук, В. Н. Горохівський, О. Б. Завойко // Світ ортодонції. – 2006. – № 1. – С. 15-18. *Участь здобувача полягає в аналізі літературних джерел, написанні статті.*

34. Сукманський О. І. Глікозамінглікани і кісткова тканина / О. І. Сукманський, В. Н. Горохівський // Вісник стоматології. – 2009. – № 3. – С. 113-118. *Участь здобувача полягає в аналізі літературних джерел, написанні статті.*

35. Левицкий А. П. Профилактическое действие растительных адаптогенов и цитрата кальция при фтористой интоксикации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, В. Н. Гороховский // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – № 1. – С. 65-68. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

36. Мониторинг стоматологической заболеваемости у детей Украины (сообщение первое) / О. В. Деньга, В. С. Иванов, В. Н. Гороховский, Л. В. Анисимова, И. А. Спичка, Д. Д. Жук, А. Е. Кононенко, А. В. Николаева // Дентальные технологии. – 2003. – № 6 (14). – С. 2-6. *Участь здобувача полягає у клінічному обстеженні дітей, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

АНОТАЦІЯ

Горохівський В. Н. Патогенетичне обґрунтування оптимізації процесів ремоделювання в кістковій тканині щелеп та профілактика ускладнень при ортодонтичному лікуванні дітей з флюорозом зубів. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. Державна установа «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, 2015.

Показано, що надлишок фтору в питній воді призводить до генетичних порушень колагеноутворення, підвищеної поширеності патології тканин пародонту, зубо-щелепних аномалій, погіршення якості кісткової тканини.

Експериментальні дослідження на поєднаній моделі флюорозу і ортодонтичного переміщення зубів показали, що надлишок фтору в питній воді призводить до погіршення показників крові, зниження рівня неспецифічної резистентності, значних змін у системі протеолізу кісткової тканини, активності остеобластів і остеокластів. Розроблений профілактичний комплекс в основному нормалізував порушені процеси.

Комплексна профілактика супроводу ортодонтичного лікування дітей з флюорозом зубів забезпечила карієспрофілактичну ефективність 66,67 %, покращення пародонтальних та гігієнічних індексів, зменшення кількості

самовільних відривів брекетів, нормалізувала біохімічні та біофізичні параметри ротової рідини, підвищила кіслоторезистентність емалі зубів і її електричний опір, зменшилась бар'єрна проникність ясен.

Ключові слова: флюороз зубів, ортодонтичне лікування, експеримент, процеси ремоделювання, профілактика ускладнень.

АННОТАЦІЯ

Гороховский В. Н. Патогенетическое обоснование оптимизации процессов ремоделирования в костной ткани челюстей и профилактика осложнений при ортодонтическом лечении детей с флюорозом зубов. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 - стоматология. Государственное учреждение «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, 2015.

Эпидемиологические обследования детей различных регионов Украины свидетельствуют о том, что избыток фтора в питьевой воде в местах проживания приводит к генетическим нарушениям коллагенообразования (в генах *CTR* – 53,8 % гетерозиготы, *Col1A1* – 92,3 % мутации, *VDR* – 30,8 % гетерозиготы, 46,2 % мутации). В регионах со сниженной и с повышенной концентрацией фтора в питьевой воде распространенность патологий тканей пародонта, ЗЧА выше, а качество костной ткани ниже на 10-15 %, чем в среднем по Украине. При повышенном содержании фтора в питьевой воде (5-15 мг/л) степень поражения зубов флюорозом у детей полностью коррелирует с величиной концентрацией фтора и уменьшается с возрастом. Статистическое моделирование показало практически линейную зависимость степени поражения флюорозом от концентрации фтора в питьевой воде.

Микроскопические исследования тканей животных, находившихся на сочетанной модели флюороза и ортодонтического перемещения зубов, показали нарушение структуры эмали и дентина зубов, архитектоники одонтобластов, фибротизацию пульпы зубов, явления остеопороза и остеосклероза в костных тканях альвеолярного отростка.

Биохимические исследования в сыворотке крови крыс показали, что избыток фтора в питьевой воде приводит к повышению активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общей протеолитической активности, щелочной фосфатазы, снижению почти в 2 раза уровня неспецифической резистентности (отношение ингибитора трипсина к общей протеолитической активности).

Радионуклидные исследования у животных при флюорозе показали нарушение синтеза гликозаминогликанов в эпифизах бедра, почках, надпочечниках, слизистых полости рта и коронках резцов.

При моделировании флюороза и ортодонтического перемещения зубов у животных применение комплексной профилактики привело к нормализации нарушенных биохимических показателей в альвеолярной кости, в десне и в сыворотке крови.

Биометрический анализ диагностических моделей детей с флюорозом зубов, участвовавших в углубленных исследованиях, показал наличие I степени тяжести деформации зубных рядов у 27,7 %, II степени у 60,2 % и III степени – 12,1 % пациентов. Интенсивность флюороза у отобранных для комплексного лечения зубочелюстных аномалий детей составила в среднем 2,96, при «наивысшей интенсивности флюороза» (НИФ) 4,1 балла.

В результате применения комплексной профилактики сопровождения ортодонтического лечения прирост кариеса зубов в основной группе детей по индексу КПУз за 2 года наблюдений составил 0,31, а в группе сравнения – 0,93. Кариеспрофилактическая эффективность при этом составила 66,67 %. Показатель уровня гигиены полости рта через 1 год наблюдений в основной группе был в 2,4 раза лучше, чем в группе сравнения, индекс РМА % – в 2,8 раза меньше, а индекс кровоточивости в 16 раз меньше, профилактический эффект флюороза в зубах с I-III степени после обработки ICON составлял 100 %. Количество самопроизвольных отрывов брекетов у детей основной группы было в несколько раз меньше, чем в группе сравнения.

Применение комплексной терапии у детей основной группы привело в ротовой жидкости к увеличению через 1 год наблюдений в 2,7 раза активности каталазы ($0,24 \pm 0,04$ мкат/л), лизоцима в 3,1 раза ($121,8 \pm 14,2$ ед/л), и уменьшению содержания МДА в 1,5 раза ($0,24 \pm 0,02$ мкат/л), активности уреазы в 3 раза ($0,18 \pm 0,02$ мк-кат/л), эластазы в 2,3 раза ($0,78 \pm 0,09$ мк-кат/л) и кислой фосфатазы в 1,92 (до $0,48 \pm 0,06$ мк-кат/л). В группе сравнения изменения соответствующих показателей были недостоверными.

У детей основной группы через 1 год наблюдений доверительный интервал колебаний величины рН (Δ рН) уменьшился практически в 2 раза ($0,16 \pm 0,015$) и в 2,3 раза был меньше, чем в группе сравнения, а реакция пульпы на кислотную нагрузку превышала аналогичные значения в исходном состоянии и в группе сравнения соответственно в 2,16 и 2,46 раз.

Спектроколориметрическая оценка цветовой насыщенности окраски зубов метиленовой синью после кислотного травления через 1,5 года ($12,59 \pm 1,22$, $p < 0,001$) была в 2,58 раз меньше, чем в исходном состоянии и в 3,2 раза меньше, чем в группе сравнения. Электрометрический показатель эмали зубов при этом был меньше в десятки раз, чем в исходном состоянии и в группе сравнения ($1,0 \pm 0,1$, $p < 0,001$). При этом в основной группе детей проницаемость десны для красителя раствора Шиллера-Писарева уменьшилась с 41,5 % до 18,5 %. В группе сравнения этот показатель достоверно не изменился.

Ключевые слова: флюороз зубов, ортодонтическое лечение, эксперимент, процессы ремоделирования, профилактика осложнений.

ANNOTATION

Gorohivsky V.N. Pathogenetic substantiation of correction processes in bone remodeling and prevention of complications in orthodontic treatment of children with dental fluorosis - Manuscript.

Dissertation for the doctor of medical sciences degree in speciality 14.01.22 - dentistry. State Establishment “Institute of Stomatology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odessa, 2015.

It is shown that an excess of fluoride in drinking water leads to genetic disorders of collagen formation, increased prevalence of periodontal tissue diseases, tooth-jaw anomalies, deterioration of bone tissue.

Experimental studies on the combined model of fluorosis and orthodontic tooth movement showed that an excess of fluoride in drinking water leads to poor blood parameters, reduction of nonspecific resistance, significant changes in the proteolysis of bone activity of osteoblasts and osteoclasts. Designed prophylactic complex largely normalized violated processes.

Comprehensive prevention accompany orthodontic treatment of children with dental fluorosis provided caries preventive efficacy 66.67%, improved hygiene and periodontal indices, decreased the number of spontaneous detachments of braces, normalized biochemical and biophysical parameters of oral liquid, increased acid resistance of tooth enamel and its electrical resistance, decreases permeability barrier of the gums.

Key words: dental fluorosis, orthodontic treatment, remodeling processes.