

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**



ТРУБКА ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.311.2-002.2:616.314.2]-053.5-092.4/9:001.892

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРВИННОЇ
ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ І ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО
ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі стоматології дитячого віку Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (ректор – Заслужений діяч науки і техніки України, академік НАМНУ, доктор медичних наук, професор Вороненко Ю. В.)

Науковий консультант

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Савичук Наталія Олегівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, проректор з наукової роботи

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Удод Олександр Анатолійович**,
Донецький національний медичний університет МОЗ України,
кафедра стоматології № 1, професор

доктор медичних наук, професор **Остапко Олена Іванівна**,
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України,
кафедра дитячої терапевтичної стоматології і профілактики стоматологічних
захворювань, професор

доктор медичних наук, професор **Лучинський Михайло Антонович**,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України», кафедра терапевтичної стоматології, завідувач

Захист відбудеться «24» травня 2019 р. об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.09 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 10-а.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. М. Ступницька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серед стоматологічних захворювань найбільш поширеним, як відомо, є карієс зубів. За даними ВООЗ, приблизно 3,6 мільярда людей у світі страждають на захворювання порожнини рота, з яких до найрозповсюдженіших відносять саме карієс, а захворювання тканин пародонта входять до списку 12 найчастіших хвороб (Global Burden of Disease Study, 2016). На карієс хворіють практично 100 % дорослого населення планети та 60-90 % дітей шкільного віку (ВООЗ, 2012). В Україні, залежно від регіону проживання, поширеність карієсу зубів у дітей віком 12 років сягає 72,7-91,4 %, у дітей 15 років – 81,3-94,3 %, інтенсивність карієсу у дітей цих вікових груп коливається в межах від $2,23 \pm 0,21$ до $3,71 \pm 0,37$ та від $3,91 \pm 0,39$ до $6,18 \pm 1,01$, відповідно (Савичук Н. О., Савичук А. В., 2008; Павленко О. В., Майструк П. О., 2013; Смоляр Н. І., Безвушко Е. В., 2013; Безвушко Э. В., 2014; Деньга О. В. та співавт., 2014; Лучинський М. А. та співавт., 2014; Каськова Л. Ф. та співавт., 2016; Хоменко Л. О. та співавт., 2016; Удод А. А., Воронина А. С., 2017; Ковач І. В. та співавт., 2018).

Майже не поступаються карієсу за поширеністю захворювання тканин пародонта, зокрема, цей показник у дітей 7-11 років складає 30,1-46,7 % з зростанням до 67,5-75,0 % у дітей 12-18 років та до 92,1 % в осіб віком 19-30 років, при цьому в переважній більшості діагностують хронічний катаральний гінгівіт (Остапко О. І., 2011; Смоляр Н. І., Машкаринець О. О., 2012; Хоменко Л. О. та співавт. 2013; Каськова Л. Ф. та співавт., 2015; Борисенко А. В., Воловик І. А., 2016; Белоклицкая Г. Ф., Горголь К. О., 2017).

В етіопатогенезі карієсу зубів провідну роль відводять місцевим факторам: мікроорганізмам зубного нальоту, впливу вуглеводів, генетично детермінованим особливостям будови твердих тканин, резистентності емалі. Не менш важливими є загальні фактори: соматична патологія, обтяжена спадковість, мікро- і макроелементози тощо (Леус П. А., 2007; Біденко Н. В., 2012; Хоменко Л. О. та співавт., 2013; Деньга О. В. та співавт., 2014; Каськова Л. Ф. та співавт., 2016; McLean J. S. et al., 2012; Peterson S. N. et al., 2013; Piekoszewska-Ziętek P. et al., 2017).

Захворювання тканин пародонта також є результатом впливу мікроорганізмів біоплівки, які реалізують свій патогенний потенціал на тлі незадовільної гігієни порожнини рота, змін властивостей ротової рідини, зубо-щелепних аномалій та деформацій, соматичних захворювань, зниження імунологічної реактивності організму, мікро- і макроелементозів тощо (Хоменко Л. А. та співавт., 2006; Остапко О. І., 2011; Тимофєєва О. О., 2011; Гасюк Н. В. та співавт., 2013; Ковач І. В., Макаренко М. В., 2014; Pari A. et al., 2014; Lin G. H., Boynton J. R., 2015).

Відомості щодо значної поширеності карієсу зубів та захворювань тканин пародонта у дітей свідчать про їх частий одночасний перебіг, близько 60 % дітей 12 років і 80 % дітей 15 років мають суттєвий ризик формування і карієсу зубів, і гінгівіту (Ковач І. В., 2006; Смоляр Н. І. та співавт., 2015; Хоменко Л. О. та співавт., 2016). У механізмах одночасного розвитку цих захворювань у дітей, які проживають в умовах підвищеного техногенного навантаження, за недостатнього надходження фітоадаптогенів (поліфенолів і пектинів) провідну роль відводять екотоксикантам (Ковач І. В., 2006). Однак наявність дії численних односпрямованих

взаємообтяжуючих факторів обумовлюють пошук інших, можливо, більш складних механізмів формування у дітей саме асоційованого перебігу карієсу зубів та захворювань тканин пародонта.

Серед основних чинників, перед усім, слід звернути увагу на порушення колонізаційної резистентності порожнини рота, яка забезпечує певний баланс мікрофлори, попереджує надмірну контамінацію поверхонь і формування дисбіозу, зменшуючи, тим самим, ризик виникнення стоматологічних захворювань (Савичук Н. О., Марченко О. А., 2015; Samraio-Maia B., Monteiro-Silva F., 2014; Xu X. et al., 2018). Важливим є також визначення ролі батьків, як джерела інфікування порожнини рота дітей патогенною мікрофлорою (Gizani S. et al., 2009; Domejean S. et al., 2010; Struzyska I., 2014). До числа вагомих локальних факторів ризику формування асоційованого перебігу зазначених захворювань необхідно віднести порушення складу і властивостей ротової рідини (Митропанова М. Н., 2013; Воевода Е. А. и соавт., 2014; Cunha-Cruz J. et al., 2013; Animireddy D. et al., 2014).

У переліку спільних чинників слід відзначити порушення метаболізму кальцію, що забезпечує мінералізацію твердих тканин зубів та альвеолярної кістки, як складової пародонтального комплексу (Марушко Ю. В. и соавт., 2014; Мазур І. П., Новошицький В. Є., 2015; Квашнина Л. В., 2016). Більшість дітей внаслідок численних причин потребують зваженої корекції порушень метаболізму кальцію, одним з шляхів якої можна вважати раціональне харчування, включаючи продукти і напої, збагачені кальцієм, і застосування комбінованих препаратів кальцію і вітаміну Д (Квашнина Л. В., 2012; Смоляр Н. І., Сов'як О. О., 2013).

До перспективних напрямків вивчення патогенезу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту відносяться дослідження генетичних механізмів, які забезпечують формування твердих тканин зубів і пародонта, імунну відповідь на патогенний вплив мікрофлори порожнини рота, функції слини, дезінтоксикаційну здатність організму, що у подальшому дозволить застосовувати персоналізований підхід до лікування, особливо у пацієнтів з підвищеними ризиками розвитку цих захворювань (Деньга О. В. и соавт., 2015; Tannure P. N. et al., 2012; Jain A., Bahuguna R., 2015; Spinei A. et al., 2015; Peneş N. O. et al., 2017).

Більшість лікувально-профілактичних комплексів щодо карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту спрямовані на основні патогенетичні чинники цих захворювань без урахування особливостей їх асоційованого перебігу (Косенко Д. К., Деньга О. В., 2010; Остапко О. І., 2012; Поліщук Т. В., 2013; Хоменко Л. О. і співавт., 2013; Окисюк Ю. В., Рожко М. М., 2014). Дослідження та розуміння механізмів асоційованого формування та перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку дозволять розробити ефективні лікувально-профілактичні комплекси, запровадження яких створить можливості для оптимізації первинної профілактики цих захворювань.

Таким чином, з урахуванням високої імовірності саме асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку, вивчення ролі патогенетичних чинників та односпрямованих взаємообтяжуючих факторів ризику їх формування, особливостей клінічного перебігу і створення ефективних лікувально-профілактичних комплексів обґрунтовує актуальність дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами.

Дисертація виконана як самостійна наукова робота на кафедрі стоматології дитячого віку НМАПО імені П. Л. Шупика: «Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку», номер державної реєстрації 0115U002995. Автор є виконавцем вищевказаної теми.

Мета дослідження: клініко-експериментальне обґрунтування оптимізації первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом вивчення механізмів формування асоційованого перебігу цих захворювань, зменшення впливу найбільш значимих взаємообтяжуючих факторів ризику, відновлення колонізаційної резистентності і корекції порушень метаболізму кальцію з урахуванням спадкових чинників розвитку цих захворювань.

Завдання дослідження:

1. Розробити експериментальні моделі карієсу зубів та поєднаного перебігу карієсу зубів і гінгівіту, що дозволяють оцінювати вплив факторів ризику формування цих захворювань та визначати ефективність лікувально-профілактичних комплексів.

2. Вивчити на експериментальних моделях основні патогенетичні чинники асоційованого формування карієсу зубів та гінгівіту та визначити фактори ризику, що потребують корекції.

3. Визначити на експериментальних моделях ефективність лікувально-профілактичного комплексу, що забезпечує відновлення колонізаційної резистентності та метаболізму кальцію з використанням пробіотику *L. reuteri* та мікро- і макроелементів з питних джерел мінеральних вод.

4. Вивчити поширеність карієсу зубів та гінгівіту у дітей України шкільного віку залежно від регіону проживання з урахуванням вмісту кальцію у природних джерелах мінеральних вод та впливу регіональних факторів ризику.

5. На основі системного клінічного, біохімічного та молекулярно-генетичного аналізу визначити механізми асоційованого формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку залежно від віку, карієсрезистентності емалі, властивостей ротової рідини, стану мікробіоценозу порожнини рота, спадкових чинників.

6. Вивчити клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку.

7. Визначити вплив спадковості у формуванні карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту за їх моно- та асоційованого перебігу у дітей і виявити взаємозв'язки досліджуваних генів з фенотиповими клінічними проявами карієсу та захворювань тканин пародонта.

8. Вивчити значимість взаємообтяжуючого впливу факторів ризику формування карієсу та захворювань пародонта у дітей та їх батьків.

9. Обґрунтувати та розробити лікувально-профілактичний комплекс для оптимізації первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом зменшення впливу найбільш значимих факторів ризику формування асоційованого перебігу цих захворювань.

10. Визначити вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу на формування та прогресування асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку в найближчі та віддалені терміни спостереження.

Об'єкт дослідження: первинна профілактика карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту за їх асоційованого перебігу у дітей шкільного віку.

Предмет дослідження: взаємообтяжуючі фактори ризику формування карієсу зубів та гінгівіту за їх моно- та асоційованого перебігу, колонізаційна резистентність порожнини рота, властивості ротової рідини, біохімічні показники ротової рідини, кальцій-фосфорний обмін, спадкові чинники, лікувально-профілактичний комплекс.

Методи дослідження: клінічні (дані загального та стоматологічного анамнезу, обстеження порожнини рота з використанням параклінічних індексів, дослідження властивостей ротової рідини), рентгенологічні (ортопантомографія), імунохімічні (визначення пародонтопатогенів з застосуванням полімеразно-ланцюгової реакції у дітей та батьків), молекулярно-генетичні (визначення поліморфізму генів *IL-1 β* , *GSTM1*, *GSTT1*, *MMP13* у дітей та батьків), анкетні (опитування дітей і батьків), біохімічні (визначення вмісту кальцію, фосфору, кислоти та лужної фосфатази, малонового діальдегіду і каталази у сироватці крові, гомогенатах ясен та кісткової тканини альвеолярного відростку щурів, ротовій рідині дітей та батьків), гістохімічні (визначення активності каріозного процесу на полушлифах зубо-щелепних блоків), гістологічні (визначення гістологічних змін у нирках, печінці, яснах та кістковій тканині альвеолярного відростку щурів). Статистичну обробку результатів проводили в програмному середовищі SPSS 17.0 («IBM SPSS Statistics 17 Free PC Software Full Version», USA) і MS Excel 2010 (ліцензійний номер K9366093I 2016).

Наукова новизна отриманих результатів.

При проведенні експериментальних досліджень вперше розроблена модель експериментального відтворення карієсу зубів (Патент на винахід (UA) 112012, 11.07.2016 Бюл. №13) та експериментальна модель поєднаного перебігу карієсу зубів і гінгівіту (Патент на винахід (UA) 113574, 10.02.2017 Бюл. №3), що дозволяє оцінювати вплив факторів ризику формування цих захворювань.

На розроблених експериментальних моделях вперше проведено вивчення основних патогенетичних чинників формування асоційованого перебігу карієсу зубів та гінгівіту і патогенетично значимих факторів ризику, що потребують корекції. На підставі аналізу результатів експериментальних досліджень вперше обґрунтовано використання в лікувально-профілактичних комплексах засобів, що забезпечують відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота та корекцію порушень метаболізму кальцію.

Вперше вивчено основні механізми формування та особливості клінічних проявів асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Вперше встановлені генетичні детермінанти розвитку карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту за моно- та асоційованого перебігу та їх взаємозв'язок з фенотиповими клінічними проявами карієсу та захворювань тканин пародонта.

Вперше розроблено патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс, що заснований на механізмах формування асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту і спрямований на усунення основних взаємообтяжуючих факторів ризику, відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота і корекцію метаболізму кальцію, доведена його висока клінічна ефективність.

Розширені наукові дані щодо регіональних відмінностей поширеності карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку з урахуванням вмісту кальцію у природних джерелах мінеральних вод в різних регіонах України та впливу найбільш значимих факторів ризику.

Отримані нові дані щодо ролі батьків, як джерела інфікування дітей карієсогенною і пародонтопатогенною мікрофлорою, у формуванні карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей з урахуванням поведінкових факторів ризику.

Практичне значення отриманих результатів.

Впровадження в практику результатів досліджень спрямовано на оптимізацію первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом корекції найбільш значимих факторів ризику за рахунок відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота та метаболізму кальцію з урахуванням спадкових чинників розвитку цих захворювань.

На підставі аналізу результатів експериментальних та клінічних досліджень обґрунтовано та запропоновано включати до лікувально-профілактичних комплексів: лікувально-столові та природно-столові води з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л окремо або з одночасним застосуванням вітаміну Д₃ для корекції кальцій-фосфорного обміну; оральний пробіотичний препарат на основі *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289) для відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота.

Визначені клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Обґрунтована необхідність здійснення моніторингу факторів ризику формування та прогресування цих захворювань під час клінічного обстеження дітей та визначені критерії для призначення поглибленого обстеження (ідентифікації пародонтопатогенів методом полімеразно-ланцюгової реакції, біохімічного дослідження ротової рідини). Розроблені алгоритми диференційованого застосування лікувально-профілактичних заходів залежно від профілю діагностованих факторів ризику.

За результатами оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу за асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту рекомендовано корекцію факторів ризику формування асоційованого перебігу цих захворювань; призначення орального пробіотичного препарату для відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота; застосування рослинних препаратів протизапальної дії; підвищення резистентності емалі зубів за рахунок корекції кальцій-фосфорного обміну на місцевому і загальному рівнях.

За результатами досліджень обґрунтована доцільність сімейного підходу до діагностики, профілактики та лікування карієсу зубів та захворювань тканин

пародонта, що передбачає додаткове діагностичне обстеження батьків/осіб, які постійно доглядають за дитиною (визначення пародонтопатогенів методом полімеразно-ланцюгової реакції); проведення їм профілактичних заходів щодо карієсу і захворювань тканин пародонта для запобігання інфікування і реінфікування дітей основними карієсогенними і пародонтопатогенними мікроорганізмами.

Для наукових досліджень в експериментальній стоматології розроблені модель експериментального карієсу зубів і модель експериментального відтворення карієсу зубів і гінгівіту у щурів, що можуть бути використані для поглибленого вивчення етіопатогенетичних чинників формування та прогресування карієсу зубів та гінгівіту, а також для визначення ефективності нових засобів, методів профілактики і лікування, лікувально-профілактичних комплексів щодо цих захворювань.

Впровадження результатів дослідження. Результати досліджень впроваджено в лікувальний процес стоматологічного відділення поліклініки №1 дитячої клінічної лікарні №3 Солом'янського району (м. Київ), дитячої стоматологічної поліклініки №1 Шевченківського району (м. Київ), КНП «КДЦ» Деснянського району, філія №6 (м. Київ), КНП «КДЦ» Святошинського району, філія №6 (м. Київ), поліклінічного відділення Центру «Дитяча лікарня» Броварської ЦРЛ (м. Бровари, Київська обл.), обласної дитячої стоматологічної поліклініки (м. Біла Церква, Київська обл.), КНП «Міська дитяча поліклініка» Харківської міської ради (м. Харків), Черкаської міської дитячої стоматологічної поліклініки Черкаської міської ради (м. Черкаси), Полтавської міської дитячої клінічної стоматологічної поліклініки (м. Полтава), КМУ «Міська стоматологічна поліклініка №1» м. Краматорська (м. Краматорськ, Донецька обл.), що підтверджено актами впровадження.

За результатами дослідження внесені зміни до навчальних планів і програм кафедри стоматології дитячого віку НМАПО імені П. Л. Шупика. Матеріали досліджень включені в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку, ортодонтії та імплантології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри дитячої стоматології Української медичної стоматологічної академії, кафедри стоматології № 1 Донецького національного медичного університету, кафедри стоматології дитячого віку Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», кафедри дитячої терапевтичної стоматології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет», про що є акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на кафедрі стоматології дитячого віку Інституту стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика за консультування д.мед.н., професора Савичук Н. О. Автор особисто здійснила літературний пошук, систематизувала та проаналізувала наукову літературу за обраною темою, провела патентно-інформаційний пошук, визначила мету, завдання, обсяг і методи дослідження. Автором самостійно зібрано, систематизовано та проаналізовано отриманий фактичний матеріал, проведено його статистичну обробку, інтерпретацію та узагальнення результатів, сформульовано наукову новизну

дослідження, визначено практичне значення дисертаційної роботи, оформлено висновки та практичні рекомендації за результатами дослідження. Здобувачем самостійно написані та проілюстровані всі розділи дисертаційної роботи. У наукових роботах, що опубліковані самостійно та у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, йому належить фактичний матеріал, отриманий при проведенні дисертаційного дослідження.

Експериментальні дослідження виконані у лабораторії фізіології з віварієм (к.мед.н., с.н.с. Гуща С. Г.) і клініко-діагностичній лабораторії (д.мед.н., проф. Насібуллін Б. А., к.б.н., с.н.с. Олешко О. Я.) відділу фундаментальних досліджень та Українського державного центру стандартизації і контролю якості природних і преформованих засобів (д.хім.н., проф. Нікіпелова О. М.) ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса (директор д.мед.н., проф. Бабов К. Д.). Частина експериментальних досліджень і лабораторні дослідження були проведені у ЦНДЛ НМАПО імені П. Л. Шупика (завідувач лабораторії к.б.н. Кир'яченко С. П.). Молекулярно-генетичні дослідження проводили у молекулярно-генетичній лабораторії ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (директор к.мед.н. Россоха З. І.).* *

Клінічні дослідження проведені на кафедрі стоматології дитячого віку ІС НМАПО імені П. Л. Шупика (ректор, академік НАМН України, професор Вороненко Ю. В.), яка розташована на клінічній базі КП «КМСП» (головний лікар Гуменюк О. П.); у стоматологічному відділенні поліклініки №1 дитячої клінічної лікарні №3 Солом'янського району, м. Київ (завідувач відділення Крумар В. І.); у дитячій стоматологічній поліклініці №1 Шевченківського району, м. Київ (головний лікар Матвієнко О. В.); у стоматологічному відділенні дитячої поліклініки №2 Дарницького району, м. Київ (завідувач відділення Сень Н. М.); у стоматологічному відділенні філії №6 КНП «ЦПМСД №1» Святошинського р-ну, м. Київ (завідувач відділення Сидоренко В. І.); у стоматологічному відділенні дитячої поліклініки №1 Дніпровського району, м. Київ (завідувач Полосіна Т. Д.); в обласній дитячій стоматологічній поліклініці, м. Біла Церква (головний лікар к.мед.н. Скульська С. В.); в АТ «Обласна стоматологічна поліклініка», м. Вінниця (головний лікар Люля І. І.); у дитячій стоматологічній поліклініці Чернігівської міської ради, м. Чернігів (головний лікар Струць В. В.), у Харківській обласній стоматологічній поліклініці, м. Харків (заст. головного лікаря Катурова В. В.).*

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на міжнародних і вітчизняних конгресах і конференціях: 60-ий міжнародний Київський стоматологічний форум АСУ «Сучасні технології лікування і профілактики в практичній стоматології» (Київ, 20-22 лютого 2013 р., форма участі – усна доповідь); 5th International Scientific Conference European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches (Stuttgart, Germany, August 26-27, 2013, форма участі – публікація статті); II Національний Український стоматологічний конгрес з міжнародною участю (Київ, 4-6 вересня

* Висловлюємо вдячність за наукове консультування і допомогу науковим і лікувальним колективам закладів і установ, що приймали участь та сприяли у проведенні експериментальних, клінічних, лабораторних і молекулярно-генетичних досліджень.

2013 р., форма участі – усна доповідь); 65-ий міжнародний Київський стоматологічний форум АСУ (Київ, 3-4 квітня 2014 р., форма участі – усна доповідь); Перший з'їзд стоматологів України (Київ, 3-4 вересня 2014 р., форма участі – усна доповідь); науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку стоматології дитячого віку» (Полтава, 6-7 жовтня 2016 р, форма участі – усна доповідь); міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на діагностику та лікування уражень твердих тканин зубів у дітей», присвячена 40-річчю заснування кафедри стоматології дитячого віку ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 2 листопада 2016 р., форма участі – усна доповідь); 76-ий міжнародний Київський стоматологічний форум АСУ, симпозиум з дитячої стоматології (Київ, 9 лютого 2017 р., форма участі – усна доповідь); симпозиум з дитячої стоматології «Актуальна практика в дитячій стоматології: європейський вибір, єдиний стоматологічний простір» (Ужгород, 20 квітня 2017 р., форма участі – усна доповідь); міжнародний стоматологічний конгрес, науково-практичний симпозиум «Карієс зубів у дітей: сучасні шляхи вирішення проблеми» (Київ, 26 квітня 2017 р., форма участі – усна доповідь); IV-ий Національний Український стоматологічний конгрес (Київ, 20-21 жовтня 2017 р., форма участі – усна доповідь); науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 29-30 листопада 2017 р., форма участі – усна доповідь); конференція Единой Казахстанской ассоциации стоматологов (Казахстан, Алма-Аты, 8 декабря 2017 р., форма участі – усна доповідь); науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної педіатрії» (Львів, 22 березня 2018 р., форма участі – усна доповідь).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 31 наукову роботу, з них 22 статті (6 одноосібних), з яких 15 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, стаття у виданні, що індексується в міжнародній наукометричній базі «Web of Science», 6 – у закордонних періодичних виданнях. Опубліковано 2 статті у міжнародному журналі та статтю у збірнику матеріалів закордонної наукової конференції, отримано 2 патенти України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, видано посібник, нововведення.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 379 сторінках друкованого тексту, з яких 301 сторінка основного тексту, і складається з анотації, вступу, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (408 джерел, з яких 217 кирилицею, 191 латиницею). Робота ілюстрована 57 рисунками, містить 81 таблицю.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення мети дослідження та вирішення поставлених завдань послідовно були проведені експериментальні, лабораторні, молекулярно-генетичні та клінічні дослідження.

Експериментальні дослідження склалися з декількох етапів, і були проведені на 149 щурах лінії Вістар аутбредного розведення вагою 50-60 г віком 30±5 днів. При проведенні експериментальних досліджень дотримувались

«Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes. Експертизу матеріалів було проведено комісією з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика (Протокол засідання комісії №11 від 19.11.2018 р.).

Завданням першого етапу було розроблення експериментальної моделі карієсу зубів, яка враховує два основні чинники його розвитку: надлишкова кількість прямих вуглеводів, що реалізується застосуванням збалансованої карієсогенної дієти (КГД), та вплив карієсогенних бактерій за рахунок надання щурам антибіотика гентаміцину у бактеріостатичних концентраціях, до якого мікроорганізми групи стрептококів є мало чутливими. Були сформовані три групи тварин: щури 1 групи (контрольна, n=10) знаходились на питному та харчовому режимі віварію, у щурів 2 групи (n=11) карієс зубів моделювали за КГД Стефана, у щурів 3 групи (n=11) карієс відтворювали за розробленою карієсогенною моделлю (КГМ), для чого щурів цієї групи з 30 дня життя переводили на запропонований карієсогенний раціон (модифікація КГД Стефана), до складу якого входили 2,0 г ліофілізованої печінки крупної рогатої худоби, 10,0 г цукру, 4,0 г сухого знежиреного (1,5 %) молока, 2,0 г сухарів з білого пшеничного хлібу вищого гатунку, 4,0 г казеїну кислотного харчового вищого гатунку, з розрахунку на одну тварину на добу. Додатково впродовж 25, 26, 27, 28, 29 днів від початку експерименту щурам 3 групи з питною водою надавали антибіотик гентаміцин з розрахунку 6 мг/кг живої ваги тварини на добу (Патент на винахід (UA) 112012, 11.07.2016 Бюл. №13).

Для вивчення основних патогенетичних чинників асоційованого формування карієсу зубів та гінгівіту на другому етапі дослідження було розроблено експериментальну модель поєданого перебігу карієсу зубів і гінгівіту. У щурів 4 групи (n=10) відтворювали дисбіотичну модель гінгівіту за Левицьким А. П. (2008). У щурів 5 групи (n=10) експериментальне відтворення поєданого перебігу карієсу та гінгівіту включало перебування тварин з 30 дня життя на запропонованому карієсогенному раціоні з додатковим наданням з питною водою впродовж 25, 26, 27, 28, 29 днів експерименту антибіотика лінкоміцину з розрахунку 60 мг/кг живої ваги на добу (Патент на винахід (UA) 113574, 10.02.2017 Бюл. №3).

На третьому етапі проводили дослідження щодо обґрунтування використання мінеральних вод (МВ) з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л на тлі порушень кальцієвого обміну за експериментального карієсу у щурів, який відтворювали за розробленою КГМ. Залежно від обраної МВ, тварини були розподілені на групи. Щурам 6 групи (n=11) давали МВ «Моршинська» негазована, щурам 7 групи (n=11) – МВ «Березовська преміум» негазована, щурам 8 групи (n=11) – МВ «Березовська» сильногазована, щурам 9 групи (n=11) давали МВ «Аква-віта плюс» негазована, тварини 10 групи (n=11) отримували МВ «Березовська преміум» негазована та вітамін Д₃, щури 11 групи (n=11) – МВ «Аква-віта плюс» та також вітамін Д₃. Водорозчинний вітамін Д₃ (АКВАДЕТРИМ®) щурам двох останніх груп надавали щодобово з розрахунку 60-70 МО на добу протягом 30 днів перорально. Досліджувані МВ щури усіх груп отримували з 1 дня відтворення карієсу.

Четвертий етап був присвячений експериментальному обґрунтуванню використання орального пробіотичного препарату, що містить штами *L. reuteri*

(DSM 17938 і ATCC PTA 5289), для попередження карієсу та зменшення запальних явищ в яснах щурів. Для цього були сформовані три групи тварин: 12 група (n=10), у щурів якої відтворювали експериментальний карієс за розробленою КГМ; 13 група (n=11), тваринам якої на тлі експериментальної КГМ надавали оральний пробіотичний препарат з розрахунку 1/4 пастилки на кожного щура; 14 група (n=10), щурам якої надавали пробіотичний препарат на тлі експериментальної моделі поєданого перебігу карієсу та гінгівіту за розробленим способом

Евтаназію щурів усіх груп проводили на 40 день дослідження під легким ефірним наркозом. Для біохімічних досліджень від кожного щура забирали 7-10 мл крові. У сироватці крові визначали активність кислої фосфатази (КФ) і лужної фосфатази (ЛФ) (Левицький А. П., 1973), вміст цукру, фосфору (Р), кальцію (Са), активність каталази, рівень малонового діальдегіду (МДА), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) за методиками, описаними Горячковським А. М. (2005). При розтині щурів 3 та 5 груп шматочки печінки та нирок для гістологічних досліджень фіксували у 4 % розчині параформальдегіду 24 години.

Виділені зубо-щелепні блоки щурів усіх груп розподіляли наступним чином. Для гістологічних досліджень ясен та кістки щелеп чотири ліві нижні щелепи щурів разом з частиною ясен фіксували у 4 % розчині параформальдегіду. З отриманих блоків готували гістологічні зрізи товщиною 7-9 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином і за Ван-Гізеном. Для виготовлення гомогенату ясен на інших зубо-щелепних блоках щурів зрізали їх маргінальну та альвеолярну частину. Після очищення від залишків м'яких тканин частину зубо-щелепних блоків використовували для приготування гомогенатів кісткової тканини альвеолярних відростків. У гомогенатах ясен і кісткової тканини визначали активність КФ та ЛФ (Левицький А. П., 1973), рівень МДА та активність каталази, додатково у гомогенатах кісткової тканини визначали також вміст Р та Са за методиками, описаними Горячковським А. М. (2005). За співвідношенням активності каталази і значення МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ). Індекс мінералізації кісткової тканини визначали за співвідношенням активності КФ і ЛФ. Біохімічні дослідження вмісту Р та Са проводили зі застосуванням реактивів Human (Німеччина); ЛФ, КФ, цукру, АЛТ, АСТ – реактивів BioSystems (Іспанія) на аналізаторі біохімічному Microlab 300 (Нідерланди); визначення рівня МДА та активності каталази – реактивів Merck (Німеччина), Fluka (США) на спектрофотометрі UV mini-1240 (Японія). Другу частину блоків верхньої та нижньої щелеп використовували для оцінки інтенсивності ураження зубів карієсом гістохімічним методом за Колесником А. Г. (1974). Блоки щелеп занурювали у 2 % розчин азотнокислого срібла на 2-6 годин, промивали дистильованою водою протягом 12 годин і готували полушліфи щелеп з подальшою оцінкою глибини проникнення іонів срібла в тверді тканини зубів. Залежно від глибини проникнення оцінювали ступінь ураження карієсом за п'ятибальною системою за допомогою люмінесцентного мікроскопу ЛЮМАМ И-3, ОМА (Росія), з фотографуванням.

У клінічних дослідженнях брали участь 856 дітей віком 7-15 років, які мешкають у м. Київ, Київській області (м. Біла Церква), Харківській області (Дергачівський район, с. Березовське, смт Пересічне), м. Вінниця, м. Чернігів,

та 80 батьків. Було проведено анонімне анкетування 1079 респондентів, з них 615 дітей віком від 7 до 15 років та 464 їх батьків. Анкета містила 12 запитань для дітей 7-8 років, 31 запитання для дітей 11-12 та 14-15 років, 45 запитань для батьків. Дослідження проведені з дотриманням принципів біоетики й прав пацієнта у відповідності до Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992 р.). Експертизу матеріалів було проведено комісією з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика (Протокол засідання комісії №11 від 19.11.2018 р.).

Для першого етапу клінічних досліджень було відібрано, загалом, 763 дитини з формуванням груп за віком: 7-8 років – 236 дітей, 12-13 років – 322 дитини, 15 років – 205 дітей. У м. Вінниця обстежили 75 дітей 7-8 років і 75 дітей 12-13 років; у Харківській області обстежили 75 дітей 7-8 років, 98 дітей 12-13 років і 87 дітей 15 років; у м. Чернігів – 38 дітей 7-8 років, 52 дитини 12-13 років і 58 дітей 15 років; у м. Київ – 48, 97 і 60 дітей, відповідно. Результати обстеження дітей вносили до розробленої з урахуванням рекомендацій ВООЗ карти. Вона включала дані огляду лиця та порожнини рота (ПР), обстеження зубів, тканин пародонта, червоної облямівки губ, слизової оболонки порожнини рота (СОПР), язика, стану гігієни ПР, наявність зубо-щелепних деформацій. Вивчали також поведінкові, соматичні, стоматологічні фактори ризику щодо карієсу і захворювань пародонта.

На другому етапі досліджень вивчали основні патогенетичні чинники формування асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) за участі 298 дітей шкільного віку, які мешкають у м. Київ та м. Біла Церква Київської області. Діти були розподілені на дві основні групи: I група – 138 дітей 7-11 років, II група – 160 дітей 12-15 років. З 138 дітей 7-11 років були сформовані три підгрупи: до підгрупи IA увійшли 40 дітей з компенсованим карієсом (КПВ+кп 0-4) без захворювань пародонта, до підгрупи IB увійшли 50 дітей з компенсованим карієсом (КПВ+кп 0-4) та ХКГ легкого ступеня тяжкості, до підгрупи IC – 48 дітей з субкомпенсованим (КПВ+кп 5-8) і декомпенсованим (КПВ+кп 9 і >) карієсом та ХКГ легкого та середнього ступеня тяжкості. Розподіл 160 дітей 12-15 років проводили таким самим чином, відповідно, до підгрупи PA увійшла 51 дитина, до підгрупи PB – 60 дітей, до підгрупи PC – 49 дітей. Біохімічний аналіз ротової рідини (РР) та визначення основних пародонтопатогенів проводили у 42 дітей I групи та також 42 дітей II групи.

На третьому етапі клінічних досліджень для розуміння сімейних ризиків у формуванні карієсу та ХКГ у дітей проводили обстеження 28 сімей, в яких було 28 дітей віком 7-15 років та 47 батьків. У дітей та батьків визначали інтенсивність карієсу, наявність захворювань пародонта, гігієнічні та пародонтальні індекси, проводили біохімічні дослідження РР, визначали пародонтопатогени в ясеневій борозні на початку дослідження.

На четвертому етапі проводили молекулярно-генетичні дослідження щодо визначення генетичної детермінанти у розвитку карієсу та ХКГ з залученням 49 сімей, в яких було 49 дітей віком 7-15 років та 80 батьків. У дітей та їх батьків досліджували поліморфізм генів *IL-1β*, *GSTM1*, *GSTT1*, *MMP13*. Для оцінки генетичних предикторів ризику розвитку карієсу діти були розподілені на дві групи: до I групи увійшли 27 дітей з компенсованим карієсом (КПВ+кп 0-4), до II групи – 22 дитини з субкомпенсованим карієсом (КПВ+кп 5-8). Для оцінки ролі генетичної

компоненти у розвитку ХКГ були сформовані ще дві групи: III група – 23 дитини з виявленими клінічними ознаками ХКГ, IV група – 26 дітей без клінічних проявів ХКГ. Аналіз генетичної детермінанти у поєднаному перебігу карієсу та ХКГ проводили у 34 дітей, розподілених на такі групи: 19 дітей з індексом КПВ+кп 0-4 без ХКГ увійшли до V групи, 15 дітей з індексом КПВ+кп 5-8 та ХКГ склали VI групи. Взаємозв'язок досліджуваних генів з фенотиповими клінічними проявами карієсу та захворювань пародонта, біохімічними показниками РР та складом пародонтопатогенів у ясеневій борозні дітей та їх батьків вивчали у 26 сім'ях (26 дітей віком 7-15 років та 44 батьки).

Відповідно до результатів клінічного та лабораторного обстежень, з урахуванням даних експериментальних досліджень, визначення факторів ризику формування карієсу та ХКГ за їх моно- та асоційованого перебігу було розроблено лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), вивченню ефективності якого був присвячений п'ятий етап клінічних досліджень. Для дослідження впливу розробленого ЛПК дітей розподілили таким чином: вікова група А – 138 дітей 7-11 років, вікова група В – 160 дітей 12-15 років. У кожній віковій групі, відповідно до розподілення на диспансерні групи за Удовицькою О. В. та співав. (2000), були виділені: групи AI і BI – практично здорові діти (групи контролю); групи AII і BII – діти I ДГ (компенсований карієс, КПВ+кп, відповідно до віку, 0-5 та 0-4, ХКГ легкого ступеня тяжкості), групи AIII і BIII – діти II ДГ (субкомпенсований карієс, КПВ+кп, відповідно, 6-8 та 5-8, ХКГ легкого та середнього ступеня тяжкості). Для дітей кожної з груп були запропоновані відповідні лікувально-профілактичні заходи. Дітям груп AI (n=22) і BI (n=24) проводили гігієну ПР та надавали рекомендації щодо харчового та питного режиму. У кожній з груп AII (n=60) і BII (n=69), AIII (n=56) і BIII (n=67) були створені контрольні лікувальні підгрупи (КЛП), до яких увійшли, відповідно, 28, 32, 28 та 33 дитини, цим дітям проводили гігієну ПР, лікування карієсу і ХКГ, надавали харчові та питні рекомендації, та основні лікувальні підгрупи (ОЛП), в яких було 32, 37, 28 та 34 дитини, відповідно, їм проводили запропонований ЛПК. Рандомізацію пацієнтів здійснювали сліпим методом.

Комплексне клінічне обстеження дітей, біохімічне дослідження РР і визначення пародонтопатогенів проводили перед застосуванням ЛПК та через 12 місяців з додатковим клінічним обстеженням дітей у 6 місяців. Розроблений ЛПК застосовували тричі: одразу після первинного клінічного та лабораторного обстеження, через 6 та 12 місяців. Ефективність розробленого ЛПК оцінювали також у 23 сім'ях (23 дитини і 38 батьків) через 12 місяців.

Результати клінічного обстеження стоматологічного статусу 298 дітей 7-15 років вносили до розроблених індивідуальних карт, які включали персональні дані, скарги, анамнез життя, клінічні дані стану твердих тканин зубів, тканин пародонта та СОПР, пародонтальних та гігієнічних індексів, зубо-щелепної системи. Діагностику стану твердих тканин зубів та ХКГ проводили, згідно з рекомендаціями Хоменко Л. О. та співав. (2016). Діагноз щодо карієсу зубів встановлювали за класифікацією Виноградової Т. Ф. (2010), захворювань тканин пародонта – за класифікацією Данілевського М. Ф. (2000).

Структурно-функціональну кислотостійкість емалі (СФКСЕ) зубів визначали за тестом емалевої резистентності за Окушком В. Р., Косаревою Л. І. (1983). Гігієну ПР та стан пародонта вивчали за індексом ОНІ-S (Green-Vermillion, 1964), індексом ефективності гігієни РНР (Podshadley, Haley, 1968), індексом Plaque Control Record (O'Leary, 1972), індексом РМА в модифікації Parma (1960); комбінованим пародонтальним індексом Basic Periodontal Examination-Simplified (2011).

В обстежених дітей у стані спокою визначали консистенцію РР, її рН, рівень природного та стимульованого слиновиділення.

Біохімічні дослідження РР для визначення вмісту Са, Р, КФ, ЛФ проводили на автоматичному біохімічному та імуноферментному аналізаторі Labline-100, WestMedika (Австрія) з використанням набору готових реагентів Protein total, Calcium-arsenazo, Acid Phosphatase, BioSystems (Іспанія), Phosphorus liquidrapid, Alkaline Phosphatase, Human (Німеччина). Для визначення рівня МДА в якості реагентів використовували 30 % трихлороцтову кислоту та 0,8 % тіобарбітурову кислоту, активності каталази використовували розчини 0,03 % перекису водню і 4 % молібдату амонію за методиками, описаними Горячковським А. М. (2005).

Під час молекулярно-генетичних досліджень дітей та батьків з ясеневої рідини виділяли геномну ДНК п'яти пародонтопатогенних бактерій, зокрема, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) за застосування тест-системи «innu PREP Blood DNA Mini Kit», Analytik Jena (Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів за допомогою прибору Perkin Elmer 2400 GeneAmp PCR Thermal Cycler (США).

Молекулярно-генетичні дослідження генів *IL-1 β* , *GSTT1*, *GSTM1* і *MMP13* базувалися на виділенні геномної ДНК з зразків букального епітелію. Для визначення поліморфних варіантів генів *GSTT1/GSTM1* застосовували метод мультиплексної ПЛР, для генів *IL-1 β* *C3953T* (rs1143634), *MMP A77G* (rs2252070) – ПЛР з аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних олігонуклеотидних праймерів Metabion (Німеччина). Специфічні фрагменти досліджуваних генів ампліфікували з застосуванням набору Master Mix PCR, NEOGEN (Україна), з використанням ампліфікатора Flex Cycler BU, Analytik Jena (Німеччина).

Статистичні розрахунки проводили в програмному середовищі SPSS 17.0 («IBM SPSS Statistics 17 Free PC Software FullVersion», USA) і MS Excel 2010 (ліцензійний номер K9366093I 2016). Для оцінки вірогідності розбіжностей вибірок було використано t-критерій Стьюдента (p). Достовірність відмінностей в частотах ознак при рівні значущості 0,05 визначали за критерієм χ^2 з поправкою Йетса. Для оцінки ризиків у аналізі генетичних досліджень використовували показник OR (Odds Ratio) – «відношення шансів» і його 95 % довірчий інтервал (CI). Для встановлення кореляційних взаємозв'язків розраховували параметричний критерій кореляції Пірсона r_p та непараметричні коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s , тау-коефіцієнт Кендала і гамма-коефіцієнт.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати експериментальних досліджень показали високу відтворюваність експериментального карієсу (100 %) та гістохімічно підтверджені ознаки

демінералізації емалі і дентину у щурів двохмісячного віку за розробленою КГМ з інтенсивністю ураження зубів $8,89 \pm 0,16$, що відповідає моделі Стефана – $9,45 \pm 0,17$. За розробленою КГМ встановлений більш високий показник глибини каріозних уражень, який складав $1,91 \pm 0,09$ бала, ніж за моделлю Стефана – $1,57 \pm 0,08$ бала ($p < 0,05$). У сироватці крові щурів під впливом запропонованої КГМ відбувається вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з показниками щурів 1 (контрольної) групи зменшення вмісту Р ($1,99 \pm 0,11$ ммоль/л) та Са ($2,18 \pm 0,06$ ммоль/л), збільшення вмісту КФ ($5,13 \pm 0,20$ О/л) і ЛФ ($169,84 \pm 5,14$ О/л), що обумовило зменшення індексу мінералізації ($33,71 \pm 2,01$). Виявлена динаміка відповідає змінам у сироватці крові щурів за КГД Стефана (Р – $2,09 \pm 0,09$ ммоль/л, Са – $2,39 \pm 0,15$ ммоль/л, КФ – $3,60 \pm 0,15$ О/л, ЛФ – $48,21 \pm 6,33$ О/л, індекс мінералізації – $41,19 \pm 0,73$). За розробленою КГМ і за моделлю Стефана відбувається активізація резорбції кісткової тканини щелеп за рахунок вірогідного ($p < 0,05$) порівняно з показниками щурів 1 (контрольної) групи зниження вмісту Са ($7,36 \pm 0,48$ ммоль/кг і $9,06 \pm 0,36$ ммоль/кг, відповідно), зростання вмісту КФ ($6,18 \pm 0,42$ О/кг і $4,04 \pm 0,26$ О/кг) та ЛФ ($115,05 \pm 0,55$ О/кг і $108,51 \pm 4,84$ О/кг) і напруження системи антиоксидантного захисту (САОЗ) ясен за рахунок зменшення активності каталази ($50,18 \pm 1,44$ % і $54,58 \pm 1,56$ %, відповідно) та збільшення рівня МДА ($6,65 \pm 0,24$ мкмоль/кг і $6,09 \pm 0,23$ мкмоль/кг). Виявлені при відтворенні КГМ зміни біохімічних показників гомогенатів кісткової тканини та ясен підтверджують порушення кальцій-фосфорного обміну, дисбаланс антиоксидантно-прооксидантної системи, що притаманні моделі Стефана, при цьому вони мають більш виражений характер за рахунок впливу значимого карієсогенного чинника, що реалізовано шляхом використання антибіотика гентаміцину. У той же час, встановлено що, КГМ не сприяє формуванню хронічної патології паренхіматозних органів у щурів.

З урахуванням наявності спільних патогенетичних чинників карієсу та захворювань тканин пародонта була сформована гіпотеза про спільні фактори ризику їх асоційованого перебігу. Вони були відтворені у розробленій експериментальній моделі за рахунок застосування карієсогенного раціону (модифікація КГД Стефана) та створення оптимальних умов для надлишкового росту карієсогенних мікроорганізмів та пародонтопатогенів шляхом використання антибіотика лінкоміцину в бактеріостатичній концентрації.

При одночасному моделюванні двох захворювань карієс виникав у 100 % щурів, середні показники кількості каріозних зубів ($4,42 \pm 0,15$) та каріозних уражень ($8,95 \pm 0,17$), глибини каріозних уражень ($1,46 \pm 0,07$ бала) не мали достовірних відмінностей від таких показників щурів, яких утримували на КГД Стефана (відповідно, $4,45 \pm 0,15$; $9,45 \pm 0,17$ і $1,57 \pm 0,08$ бала). Біохімічні показники сироватки крові, гомогенатів кісткової тканини і ясен у досліджуваних щурів вказують на наявність більш виражених порушень кальцій-фосфорного обміну порівняно з показниками щурів на КГД Стефана ($p < 0,05$). У той же час, показники запального процесу та САОЗ в яснах, а саме, активність КФ ($2,22 \pm 0,10$ О/кг) та ЛФ ($29,55 \pm 1,23$ О/кг), рівень МДА ($6,74 \pm 0,28$ мкмоль/кг), активність каталази ($48,98 \pm 1,71$ %), свідчать про більш виражені дисбіотичні порушення порівняно з такими щурів, у яких відтворювали модель дисбіозу за Левицьким А. П., що передбачає використання лише лінкоміцину без КГД: КФ – $1,49 \pm 0,16$ О/кг, ЛФ –

49,19±1,18 О/кг, рівень МДА – 5,77±0,17 мкмоль/кг, активність каталази – 66,41±1,21 % (p<0,05).

Таким чином, у запропонованій експериментальній моделі асоційованого перебігу карієсу та гінгівіту у щурів відтворені умови карієсогенної ситуації з формуванням осередків демінералізації емалі і дентину зубів та притаманних біохімічних порушень кальцій-фосфорного обміну, а також дисбіотичні зміни, що проявляються запаленням ясен та підтверджуються відповідною динамікою біохімічних показників. Слід підкреслити, що для моделювання дисбіотичних зрушень антибіотик щурам вводили на 25 день застосування КГД, тобто вже на тлі сформованої карієсогенної ситуації. Такий підхід наближає експериментально створені умови до клінічної ситуації, коли первинно у дитини розвивається карієс зубів з подальшим приєднанням запальних захворювань пародонта і формуванням їх асоційованого перебігу.

Наступні експериментальні дослідження показали, що щоденне вживання щурами МВ з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л, зокрема, «Моршинська» негазована, «Березовська преміум» негазована, «Аква-віта плюс» негазована, «Березовська» сильногазована, в якості засобу для корекції порушень кальцій-фосфорного обміну за запропонованої КГМ призвело до зниження поширеності карієсу на 20-30 % та його інтенсивності у 1,5 раза (p<0,05). Додаткове надання вітаміну D₃ щурам, які вживали МВ «Березовська преміум» негазована та «Аква-віта плюс» негазована, посилює їх позитивний вплив.

Застосування МВ також позитивно впливає на показники сироватки крові, гомогенатів кісткової тканини та ясен щурів, які знаходились на КГМ. Підвищення вмісту Р та Са, зниження активності ферментів КФ та ЛФ у щурів усіх досліджуваних груп, де використовували природні МВ, вказують на нормалізацію кальцій-фосфорного обміну. Відповідно, достовірне (p<0,05) зменшення рівня МДА на фоні збільшення активності каталази свідчить про активізацію САОЗ і нормалізацію балансу анти- і прооксидантних систем. При вживанні МВ найбільші позитивні зміни відбуваються саме в яснах щурів. Встановлено, що у щурів усіх груп, де досліджували природні МВ, біохімічні показники сироватки крові, гомогенатів кісткової тканини та ясен покращилися у 1,5 раза порівняно з такими щурів, в яких відтворювали розроблену КГМ, однак закономірностей щодо впливу на них залежно від складу МВ визначити не вдалося. Кожна з МВ призводила до певного покращення, а додавання вітаміну D₃ значно потенціювало їх вплив. Найбільш ефективним виявилось застосування МВ «Березовська преміум» з вітаміном D₃, усі показники ясен щурів наближались (p>0,05) до таких щурів 1 (контрольної) групи: показники активності КФ склали, відповідно, 1,40±0,12 О/кг та 1,32±0,12 /кг; ЛФ – 48,68±2,13 О/кг та 51,09±2,20 О/кг; МДА – 3,40±0,16 мкмоль/кг та 3,21±0,19 мкмоль/кг; каталаза – 68,40±1,56 % та 71,82±1,74 %. До того ж, динаміка показників ферментів АСТ та АЛТ у сироватці крові щурів усіх груп вказує на позитивний вплив МВ на функціональний стан печінки та нирок.

За результатами подальшого дослідження встановлено, що використання пробіотичного препарату на основі штамів *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289)

зменшує на 40,0 % прогнозовану поширеність карієсу у щурів, що знаходилися на КГМ, і на 35,0 % у щурів з поєднаним перебігом карієсу та гінгівіту. У щурів цих груп визначили достовірне ($p < 0,05$) зниження кількості каріозних зубів (відповідно, $3,44 \pm 0,16$ і $3,79 \pm 0,13$), каріозних уражень ($5,36 \pm 0,16$ і $5,86 \pm 0,11$) та глибини каріозних уражень ($1,28 \pm 0,06$ і $1,15 \pm 0,04$ бала) порівняно з щурами, в яких не використовували пробіотичний препарат. Біохімічні показники сироватки крові та гомогенатів кісткової тканини також свідчать про позитивний ефект використання пробіотика, однак за своєю динамікою вони поступаються результатам дослідження гомогенатів ясен. У щурів, в яких одночасно відтворювали карієс та гінгівіт, інтенсивність запального процесу в яснах за показниками активності у гомогенатах ясен КФ ($1,36 \pm 0,10$ О/л) і ЛФ ($50,27 \pm 1,31$ О/л), каталази ($69,11 \pm 0,56$ %) під впливом пробіотичного препарату значно зменшувалась порівняно з такою у щурів, в яких відтворювали карієс за КГМ (КФ $-1,56 \pm 0,10$ О/л, ЛФ $-47,16 \pm 1,23$ О/л, каталаза $-63,55 \pm 1,52$ %), за майже однакового рівня МДА (відповідно, $4,96 \pm 0,21$ мкмоль/л і $4,47 \pm 0,27$ мкмоль/л). Можливо, це обумовлено саме безпосередньою дією пробіотичного препарату на місцевому рівні в ПР щурів з подальшим загальним опосередкованим впливом.

За даними морфологічних досліджень, застосування МВ і пробіотичного препарату зменшує прояви дистрофічних і запальних процесів в яснах.

Отримані результати дозволяють рекомендувати МВ з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л окремо або з додатковим призначенням вітаміну D_3 та пробіотичний препарат на основі *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289) в якості допоміжного засобу комплексної профілактики карієсу зубів.

У виникненні карієсу зубів і захворювань пародонта певну роль відіграють поведінкові, соматичні, стоматологічні ризики їх формування і прогресування, що впливає на регіональні особливості поширеності та інтенсивності цих захворювань. У дітей, які були залучені до обстеження в м. Вінниця, у с. Березовське і смт Пересічне Дергачівського району Харківської області, тобто які проживають у місцевостях, де знаходяться природні джерела МВ з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л, поширеність карієсу коливалася від 68,0 % до 81,3 %, захворювань пародонта – від 27,3 % до 34,6 %, відповідно. Природні МВ, джерела яких знаходяться у м. Чернігів та м. Київ, не мають достатнього вмісту Ca^{2+} . Можливо, це, поряд з іншими факторами, пояснює у дітей цих міст більш високу поширеність карієсу, що коливалася від 80,8 % до 94,8 %, і захворювань пародонта, яка становила 42,6 % і 41,9 %, відповідно. Достатньо висока інтенсивність карієсу зубів у дітей, які мешкають у м. Чернігів і м. Київ ($4,30 \pm 0,28$ і $4,36 \pm 0,17$, відповідно), та достовірно ($p < 0,05$) нижча інтенсивність у дітей м. Вінниця та Харківської області ($2,77 \pm 0,16$ і $2,96 \pm 0,16$ відповідно) підтверджують регіональні відмінності, які можуть бути пов'язані з вмістом Ca^{2+} у природних джерелах МВ.

Цілковитим прогнозованим є зростання поширеності ХКГ з віком: від 31,6 % у дітей 7-8 років до 51,7 % у дітей 15 років, обстежених у м. Чернігів, та, відповідно, від 22,9 % до 55,0 % у дітей м. Київ, тобто практично на 20-30 %. У дітей м. Вінниця і Харківської області вікова динаміка показників дещо менша: відповідно, від 18,7 % у дітей 7-8 років до 36,0 % у дітей 12-13 років, та від 24,0 % у дітей 7-8 років до 39,1 % у дітей 15 років, тобто тільки на 15-18 %.

Зростаюча поширеність ХКГ на тлі високої поширеності карієсу зубів у обстежених дітей може свідчити про наявність асоційованого перебігу даних захворювань. Детальний аналіз щодо вікового взаємозв'язку виявив, що відсутність кореляції між поширеністю карієсу та поширеністю захворювань пародонта серед дітей 7-8 років та її поява у дітей 12-13 років м. Вінниця ($r=0,28$, $p<0,05$), Харківської області ($r=0,21$, $p<0,05$) і м. Київ ($r=0,28$, $p<0,05$), а також подальше зростання коефіцієнта кореляції у дітей 15 років м. Чернігів ($r=0,27$, $p<0,05$), Харківської області ($r=0,30$, $p<0,05$) та у дітей м. Київ ($r=0,30$, $p<0,05$) свідчать про формування асоційованого перебігу захворювань. У більшості обстежених дітей діагностували ХКГ легкого ступеня, але у 20,0-30,0 % дітей клінічний перебіг ХКГ відповідав уже середньому ступеню. За високої інтенсивності карієсу у дітей спостерігали середній ступінь запалення ясен, про що свідчать вірогідні кореляційні зв'язки: у дітей м. Київ коефіцієнт кореляції становив $r=0,47$ ($p<0,001$), м. Вінниця – $r=0,43$ ($p<0,001$), Харківської області – $r=0,26$ ($p<0,001$), м. Чернігів – $r=0,22$, ($p<0,001$). Ці дані обґрунтовують необхідність профілактичних заходів щодо захворювань тканин пародонта у дітей молодшого шкільного віку без наявних ознак запального процесу незалежно від активності карієсу.

Певні регіональні особливості виявлені і під час аналізу впливу найбільш поширених факторів ризику на формування карієсу зубів і захворювань пародонта. У м. Вінниця у дітей 7-8 років патологія прикусу одночасно впливає на інтенсивність карієсу ($r=0,31$, $p<0,001$) та поширеність ХКГ ($r=0,26$, $p<0,05$), у дітей 12-13 років цей фактор посилює свою роль щодо ХКГ ($r=0,41$, $p<0,05$). У дітей цього ж віку у м. Чернігів у розвитку захворювань пародонта мають значення наявність соматичної патології ($r=0,50$, $p<0,001$) і скупченість зубів ($r=0,31$, $p<0,001$). У Харківській області у дітей 7-8 років встановлено кореляцію між патологією прикусу ($r=0,45$, $p<0,001$) та інтенсивністю карієсу, у дітей 12-13 років – між соматичною патологією та інтенсивністю карієсу, поширеністю ХКГ, індексом РМА ($r=0,42$, $p<0,001$; $r=0,41$, $p<0,001$; $r=0,43$, $p<0,001$, відповідно). У дітей у м. Київ соматична патологія, скупченість зубів, патологічний прикус мають певний вплив на інтенсивність карієсу зубів ($r=0,40$, $p<0,001$; $r=0,24$, $p<0,001$; $r=0,21$, $p<0,001$, відповідно), поширеність захворювань пародонта ($r=0,70$, $p<0,001$; $r=0,30$, $p<0,001$; $r=0,19$, $p<0,05$) і тяжкість їх перебігу ($r=0,74$, $p<0,001$; $r=0,37$, $p<0,001$; $r=0,29$, $p<0,05$, відповідно). Своєчасна діагностика виявлених факторів ризику у дітей і відповідні заходи створюють можливість зменшення їх впливу на зазначені захворювання.

Шляхом перехресного анкетування дітей і батьків встановлено, що більшість дітей шкільного віку обізнані щодо індивідуальної гігієни порожнини рота (ІГПР), але потребують контролю з боку батьків. За індексом ОНІ-S гігієнічний стан ПР у дітей усіх вікових груп відповідав «задовільному» або «незадовільному» рівню, при цьому найгірші показники гігієни ПР виявлені у 15-річних дітей. З віком збільшується кількість дітей, яким проводили професійну гігієну ПР, однак основною причиною звернення до лікаря-стоматолога є наявність скарг, для планового огляду звертаються 20,5-29,7 % дітей 12-13 років і 23,7-25,0 % дітей 15 років, для профілактичних заходів – лише, відповідно, 7,7-13,4 % і 10,0-13,2 %.

За результатами анкетування, 18,0-20,0 % дітей, незалежно від віку, при щоденному вживанні солодоців молочні і білкові продукти вживають лише два рази

на тиждень. Переважна більшість опитаних дітей користується природними МВ. У дітей 12-13 років м. Вінниця коефіцієнт кореляції між вживанням МВ з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л («Моршинська», «Березовська» сильногазована, «Березовська преміум» негазована, «Аква-віта плюс» негазована) і поширеністю та інтенсивністю карієсу зубів становив $r=-0,33$ ($p<0,001$), та $r=-0,25$ ($p<0,001$), відповідно, у дітей 12-13 років Харківської області – $r=-0,48$ ($p<0,001$), та $r=-0,63$ ($p<0,001$), 15 років – $r=-0,45$ ($p<0,001$), та $r=-0,69$ ($p<0,001$), відповідно.

Отримані результати вказали на провідні фактори ризику щодо розвитку карієсу зубів, які, в основному, стосуються гігієни ПР та неконтрольованого вживання солодощів. Зменшують ризик розвитку карієсу навчання ІГПР та професійна гігієна ПР, контроль з боку батьків, щоденне вживання молочних та білкових продуктів і води без газу. З іншого боку, за достатньо високої поширеності захворювань пародонта значимих кореляційних зв'язків цих захворювань з досліджуваними факторами не виявлено, тим більш, що значна увага таким захворюванням приділяється тільки у підлітковому віці. Це обумовлює необхідність початку лікувально-профілактичних заходів у дітей з молодшого шкільного віку, коли за каріозного ураження зубів формується його асоційованість з ХКГ.

Водночас чітких даних щодо механізмів формування саме асоційованого перебігу карієсу зубів і ХКГ у дітей з урахуванням основних спільних патогенетично значимих факторів ризику дотепер не визначено. За результатами проведеного дослідження, серед 138 дітей 7-11 років карієс і ХКГ одночасно діагностували лише у 19,6 %, серед 160 дітей 12-15 років таких випадків було у два рази більше – 43,1 %, тобто з віком зростає кількість дітей, в яких формується саме асоційований перебіг карієсу і ХКГ.

Встановлено, що у дітей 7-11 років з компенсованим карієсом зубів за відсутності захворювань пародонта основними взаємозалежними факторами ризику формування карієсу є зміни властивостей ПР, що проявляються зниженням рН до рівня 5,0, наявністю низького природного ($r_p=0,57$, $p<0,001$) і стимульованого ($r_p=0,44$, $p<0,001$) слиновиділення, зниженням СФКСЕ зубів ($r_p=0,38$, $p<0,001$) на тлі незадовільної гігієни ПР. З віком у дітей 12-15 років зростає вплив соматичної патології ($r_p=0,36$, $p<0,001$) та гігієни ПР (за ОНІ-S $r_p=0,32$, $p<0,05$, за O'Leary $r_p=0,30$, $p<0,05$, за РНР $r_p=0,35$, $p<0,05$). У дітей віком 7-11 і 12-15 років з компенсованим карієсом за відсутності ХКГ мікробіологічний моніторинг виявив носійство від 2 до 4 видів пародонтопатогенів, що спричиняє посилення інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), підвищення активності КФ і ЛФ, показників рівня МДА і активності каталази. Виявлені високі зворотно пропорційні коефіцієнти кореляції між активністю каталази і пародонтопатогенами *Porphyromonas gingivalis* ($r_p=-0,67$, $p<0,001$), *Prevotella intermedia* ($r_p=-0,67$, $p<0,001$), *Treponema denticola* ($r_p=-0,67$, $p<0,001$) свідчать про зменшення їх впливу за рахунок збільшення напруження САОЗ і пояснюють відсутність клінічних проявів ХКГ.

Отже, при виникненні карієсогенної ситуації за компенсованого карієсу зубів та змінах біохімічних показників ПР за напруженості САОЗ, підвищенні компенсаторних механізмів формується хронічне носійство пародонтопатогенів без клінічних проявів запальних процесів у тканинах пародонта. Слід зазначити, що саме активність ферментів КФ і ЛФ за присутності карієсогенних і

пародонтопатогенних збудників без наявності клінічних проявів цих захворювань можуть бути визначені, як основні предиктори їх формування у дітей.

У дітей з компенсованим карієсом і ХКГ за наявності карієсогенної ситуації та ризиків формування гінгівіту, але за відсутності взаємообтяжуючого впливу карієсу та ХКГ ці захворювання ще не мають ознак асоційованого перебігу. У формуванні карієсу зубів у дітей 7-11 і 12-15 років підгруп ІВ та ІІВ переважну роль відіграють: СФКСЕ зубів ($r_p=0,30$, $p<0,05$, і $r_p=0,61$, $p<0,001$, відповідно) і незадовільна гігієна ПР ($r_p=0,38$, $p<0,001$, і $r_p=0,42$, $p<0,001$). У дітей 7-11 років за інтенсивного перебігу карієсу спостерігається підвищення у ПР активності КФ ($r_p=0,53$, $p<0,05$) і ЛФ ($r_p=0,68$, $p<0,001$), що обумовлює порушення мінералізації твердих тканин зубів за рахунок зменшення в ній вмісту Са ($r_p=-0,49$, $p<0,05$, і $r_p=-0,64$, $p<0,001$, відповідно). Зворотно пропорційний кореляційний зв'язок між вмістом Са та КФ і ЛФ вказує на напруження систем місцевого захисту, що створює умови для формування ХКГ. Виявлені порушення мінерального складу і властивостей ПР можуть слугувати маркерами для прогнозування активності перебігу карієсу.

У більшості дітей 7-11 років ХКГ асоційований саме з незадовільною гігієною ПР, у 60,0 % дітей достатньо високою є напруженість САОЗ (активність каталази становить $10,2\pm 1,8$ %), що обумовлює відсутність клінічних проявів ХКГ за носійство пародонтопатогенів. І тільки у 40,0 % дітей виявлено зрив САОЗ з клінічними проявами ХКГ та вірогідними змінами біохімічних показників ПР. За інтенсивного перебігу ХКГ у ПР зменшується вміст Са ($r_p=-0,50$, $p<0,05$), збільшується активність КФ ($r_p=0,51$, $p<0,05$), тобто спостерігається порушення кальцій-фосфорного обміну. Підвищення рівня МДА ($r_p=0,59$, $p<0,05$) відображає ступінь оксидативного стресу в організмі і вираженість запального процесу. Вірогідні зміни значень біохімічних маркерів виявлені вже у 65,0 % дітей віком 12-15 років з клінічними проявами ХКГ переважно середнього ступеня тяжкості, що підтверджує зрив САОЗ при підвищеній активності пародонтопатогенів та формуванні їх асоціацій. У дітей цієї вікової групи спостерігається підвищення у ПР вмісту Са на фоні підвищення активності КФ і ЛФ, що свідчить або про порушення проникнення Са в емаль зубів, або про його підвищену втрату за збільшення вмісту цих ферментів у ПР, що є додатковим фактором прогресування карієсогенної ситуації.

Носійство пародонтопатогенних бактерій супроводжується формуванням стійких асоціацій: *Porphyromonas gingivalis* збільшує вірогідність присутності у дітей 7-11 років *Prevotella intermedia* ($r_p=0,69$, $p<0,001$) і *Treponema denticola* ($r_p=0,69$, $p<0,001$), у дітей 12-15 років – *Bacteroides forsythus* ($r_p=0,50$, $p<0,05$), тобто у цих дітей формується «червоний комплекс» пародонтопатогенів, які корелюють з тяжкістю перебігу захворювань тканин пародонта. Хронічне носійство цих пародонтопатогенів тісно пов'язане зі збільшенням активності КФ та ЛФ та надмірною стимуляцією механізмів САОЗ в частині підвищення рівня інтоксикації.

Таким чином, встановлено, що наявність ХКГ у дітей з компенсованим карієсом за відсутності пародонтопатогенів переважно пов'язана з незадовільною гігієною ПР. За наявності пародонтопатогенів зрив САОЗ, про що свідчать вірогідні зміни біохімічних маркерів ПР (активність КФ, ЛФ, каталази і рівень МДА), створює можливості для реалізації їх патогенних властивостей щодо розвитку ХКГ.

Отримані дані обумовлюють лікувально-профілактичну тактику відносно таких дітей. На фоні зриву САОЗ кореляційний зв'язок між вмістом Са та активністю КФ і ЛФ у РР дітей є прогностичним маркером формування та прогресування асоційованого перебігу карієсу та захворювань тканин пародонта.

У дітей 7-11 і 12-15 років з субкомпенсованим і декомпенсованим карієсом та ХКГ легкого та середнього ступеня встановлені кореляційні зв'язки між поширеністю карієсу зубів і захворювань пародонта ($r_p=0,35$, $p<0,05$; $r_p=0,46$, $p<0,001$, відповідно), а також між інтенсивністю карієсу і запаленням пародонта ($r_p=0,43$, $p<0,001$; $r_p=0,77$, $p<0,001$, відповідно) свідчать, що ці захворювання вже набувають характеру асоційованого перебігу. Різниця між коефіцієнтами кореляції щодо зв'язку поширеності карієсу зубів і захворювань пародонта у дітей 7-11 та 12-15 років складає $\Delta r_p=0,11$, між такими ж коефіцієнтами щодо інтенсивності карієсу і тяжкості захворювань пародонта – $\Delta r_p=0,34$, що демонструє наявність взаємообтяження та прогресування асоційованого перебігу цих захворювань у дітей 12-15 років.

Наявна карієсогенна ситуація у дітей 7-11 років на фоні зниження СФКСЕ ($r_p=0,48$, $p<0,001$), впливу постійно діючих факторів ризику, а саме, скупченості зубів ($r_p=0,33$, $p<0,05$) та незадовільної гігієни РР ($r_p=0,43$, $p<0,001$), проявляється стійкими змінами властивостей РР за рахунок втрати буферної ємності та постійно низьких рівнів рН ($r_p=0,30$, $p<0,05$), підвищенням активності КФ ($r_p=0,52$, $p<0,05$) та ЛФ ($r_p=0,64$, $p<0,001$). Визначені особливості обумовлюють формування більш глибоких порушень назубного біофільму за рахунок активності пародонтопатогенів, що супроводжується створенням переважно анаеробного біофільму, насамперед, у ясеневій борозні. На це вказує висока питома вага дітей (95,2 %), в яких за результатами ПЛР виявили наявність пародонтопатогенів. При цьому САОЗ не дозволяє повністю компенсувати патологічні зміни, що виникли, а значне зниження її активності на тлі підвищення активності КФ ($r_s=-0,46$, $p<0,05$) і ЛФ ($r_s=-0,46$, $p<0,05$) створює умови для реалізації пародонтопатогенами потенціалу щодо розвитку ХКГ. Слід відмітити, що ЛФ є індикатором високої інтенсивності як карієсу ($r_p=0,76$, $p<0,001$), так і ХКГ ($r_p=0,79$, $p<0,001$). Варіації рівня ЛФ призводять до змін рівня фосфатів ($r_p=0,66$, $p<0,001$), які тісно пов'язані з обміном Са. Зазначені зміни за наявності пародонтопатогенів є ключовими для поглиблення карієсогенної ситуації та подальшого розвитку комплексу спільних взаємообтяжуючих факторів ризику формування та прогресування карієсу і ХКГ, про що свідчать кореляційні зв'язки між індексами КПВ+кп і ОНІ-S ($r_p=0,43$, $p<0,001$), РМА і ОНІ-S ($r_p=0,46$, $p<0,001$), КПВ+кп, РМА і вмістом КФ ($r_p=0,52$, $p<0,001$; $r_p=0,65$, $p<0,001$), КПВ+кп, РМА і вмістом ЛФ ($r_p=0,64$, $p<0,001$; $r_p=0,80$, $p<0,001$, відповідно).

З віком тяжкість ХКГ вірогідно залежить від виду пародонтопатогенів, а саме, *Prevotella intermedia* ($r_p=0,62$, $p<0,001$) і *Bacteroides forsythus* ($r_p=0,67$, $p<0,001$), їх кількості, сформованості асоціацій (53,9 % випадків) і вираженості карієсогенної ситуації. Основними індикаторами присутності пародонтопатогенів у РР є підвищення активності КФ і ЛФ, їх зміни ще більш поглиблюють порушення кальцій-фосфорного обміну і мінералізації твердих тканин зубів. Комплекс факторів ризику формування та прогресування асоційованого перебігу карієсу та ХКГ створюють карієсогенну ситуацію та сприяють хронізації запальних процесів у

тканинах пародонта за рахунок підвищення вмісту Са, КФ і ЛФ у РР, надмірного бактеріального росту та постійного реінфікування пародонтопатогенами.

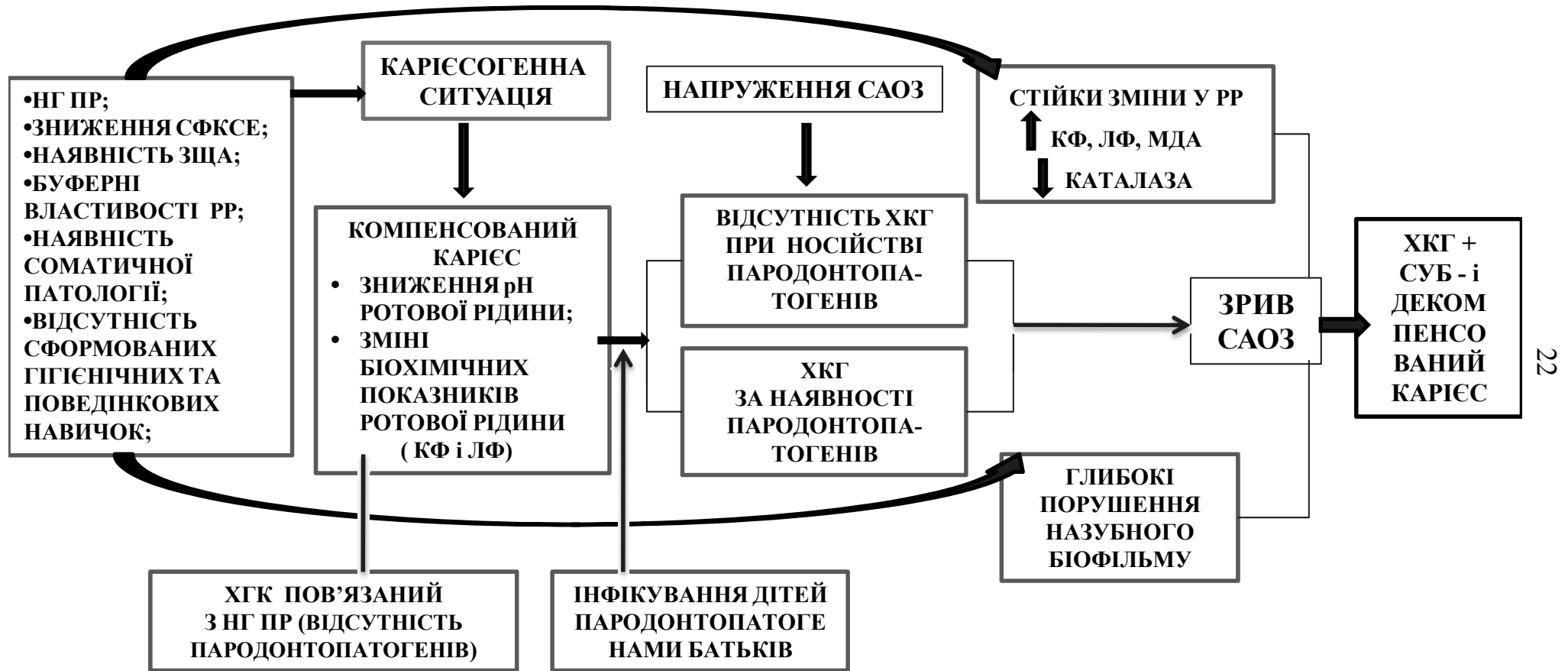
За аналізом отриманих результатів визначені патогенетичні механізми формування асоційованого перебігу карієсу зубів і ХКГ. Сформована протягом певного періоду карієсогенна ситуація у РР дітей на фоні впливу постійно діючих факторів ризику (зниження кислотостійкості емалі, наявності патологічних форм прикусу, незадовільної гігієни РР, соматичної патології) проявляється стійкими змінами властивостей РР (за рахунок втрати буферної ємності та постійно низьких рівнів рН) та її біохімічних показників (підвищення активності КФ та ЛФ). Наведені особливості обумовлюють формування більш глибоких зрушень назубного біофільму за рахунок активності пародонтопатогенів, що супроводжується створенням переважно анаеробного біофільму, насамперед, у ясеневій борозні. Хронічне носійство пародонтопатогенів, що супроводжується формуванням стійких асоціацій, спричиняє напруження САОЗ в частині підвищення рівня інтоксикації. Подальша дія даних факторів ризику САОЗ не дозволяє повністю компенсувати патологічні зміни, що виникли, а значне зниження її функціональної спроможності на тлі підвищення активності КФ і ЛФ та посилення інтенсивності ПОЛ створює умови пародонтопатогенам для реалізації патогенних властивостей та розвитку ХКГ, що провокує подальші циклічні каскадні зміни гемостазу РР. Зазначені зміни, у свою чергу, є патогенетично значимими, ключовими для поглиблення карієсогенної ситуації та формування комплексу спільних взаємообтяжуючих факторів ризику прогресування карієсу та захворювань пародонта (рис. 1).

Клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу і ХКГ полягають у достовірно ($p < 0,05$) вищій інтенсивності карієсу зубів у дітей 7-11 та 12-15 років ($5,96 \pm 0,46$ і $4,83 \pm 0,27$, відповідно), ніж за окремого перебігу ($3,73 \pm 0,24$ і $2,76 \pm 0,23$, відповідно), у 18,5 % дітей 7-11 років та у 31,9 % дітей 12-15 років ХКГ має середній та важкий ступінь. Формування асоційованого перебігу відбувається на фоні дії спільних значимих факторів ризику: незадовільної гігієни РР, зниження природного слиновиділення та рН РР, підвищення її в'язкості. За асоційованого перебігу карієсу і ХКГ інтенсивність карієсу є вищою у дітей 7-11 років, ніж у дітей 12-15 років, у той же час, поширеність та ступінь тяжкості ХКГ є вищою у дітей 12-15 років.

Встановлено, що за асоційованого перебігу карієсу зубів і ХКГ питома вага частоти виявлення основних пародонтопатогенів *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola* і *Porphyromonas gingivalis* у дітей 7-11 років (23,1 %, 46,2 %, 15,4 % і 30,8 %, відповідно) і у дітей 12-15 років (12,5 %, 41,7 %, 29,2 % і 33,3 %, відповідно) є достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж така у дітей двох даних вікових груп (3,4 %, 13,8 %, 3,4 %, 13,8 % та 5,6 %, 5,6 %, 5,6 %, 22,2 %, відповідно) за окремого перебігу цих захворювань. За асоційованого перебігу асоціацію з трьох і більше пародонтопатогенів визначали у 4-6 разів частіше.

Підвищення у РР активності КФ та ЛФ, рівня МДА і зниження активності каталази у дітей незалежно від віку свідчать, що за асоційованого перебігу карієсу і ХКГ відбуваються більш виражені порушення кальцій-фосфорного обміну, зростає інтенсивність запальних процесів на фоні зриву САОЗ. Особливості такого асоційованого перебігу обумовлюють необхідність додаткового обстеження для обґрунтування диференційованих лікувально-профілактичних заходів.

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ АСОЦІЙОВАНОГО ПЕРЕБІГУ КАРІЄСУ І ХКГ



НГ РР - незадовільна гігієна порожнини рота

Рис. 1 Схема патогенезу асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку

За попередніми дослідженнями, формування основних поведінкових факторів ризику стоматологічних захворювань у дітей відбувається в сім'ї. Встановлені високі кореляційні зв'язки між інтенсивністю карієсу зубів у дітей і батьків ($r_p=0,44$, $p<0,001$, і $r_s=0,41$, $p<0,001$), між поширеністю та інтенсивністю захворювань пародонта у них ($r_p=0,63$, $p<0,001$, і $r_p=0,43$, $p<0,001$) свідчать про високий ризик виникнення карієсу зубів і захворювань пародонта у дітей за їх наявності в обох батьків. Це підтверджує і незадовільна гігієна ПР у дітей та їх батьків.

Однакова частота виявлення певних пародонтопатогенів у дітей та їх батьків обґрунтовує імовірність інфікування дітей основними пародонтопатогенами від одного або обох батьків. Коефіцієнти кореляції щодо виявлення *Bacteroides forsythus* ($r_p=0,43$, $p<0,001$) і *Porphyromonas gingivalis* ($r_p=0,31$, $p<0,05$) у батьків і дітей вказують на ризик присутності таких пародонтопатогенів у дітей за наявності їх у батьків. У дітей з асоційованим перебігом карієсу і ХКГ наявність пародонтопатогена *Porphyromonas gingivalis* обумовлена присутністю даного збудника у батьків, про що свідчать тау-коефіцієнт Кендала ($r=0,38$, $p<0,05$) і гамма-кореляція ($r=0,68$, $p<0,001$). Інфікування/реінфікування пародонтопатогенами дітей від одного чи обох батьків є значимим механізмом формування ХКГ, це підтверджує, що у розвитку стоматологічних захворювань у дітей певну роль відіграють поведінкові фактори, які формуються у сім'ї. Висока інтенсивність карієсу зубів і частота виявлення пародонтопатогенів у дітей та їх батьків кореляційно пов'язані зі змінами біохімічних показників ПР, зокрема, Са ($r_s=0,30$, $p<0,05$), Р ($r_s=0,30$, $p<0,05$), КФ ($r_s=0,32$, $p<0,05$) і ЛФ ($r_s=0,37$, $p<0,05$).

У ході молекулярно-генетичних досліджень вперше проведений порівняльний аналіз 124 можливих комбінацій генотипів за генами *IL1 β* , *GSTT1*, *GSTM1*, *MMP13* щодо ризику розвитку карієсу, який виявив наявність поєднання делеційного поліморфізму гена *GSTM1* з поліморфним варіантом 3953СТ за геном *IL1 β* ($\chi^2=4,55$, $p=0,033$, OR=4,85 95 % CI:1,29-18,15), що вказує на підвищення шансу розвитку карієсу за даної комбінації майже в 5 разів при зниженні процесів детоксикації. Вплив цього поєднання поліморфізму генів також реалізується, завдяки властивостям ПР, яка має різні механізми захисту (імунологічні, ферментативні і САОЗ). Ризик розвитку карієсу у дітей знижувався за наявності у батьків комбінації генотипів *GSTT1* «функціональний поліморфізм»/3953СС та *GSTM1* «функціональний поліморфізм»/3953СС, причому найбільш вагомий внесок у протективній дії належав генотипу 3953СС за геном *IL-1 β* . У батьків і дітей групи без карієсу переважала алель 77А за геном *MMP13* (65,22 % і 59,26 %, відповідно).

Дослідження спадкових ризиків у розвитку ХКГ виявили, що комбінації функціональної алелі за генами *GSTT1/GSTM1* ($\chi^2=4,84$, $p=0,028$, OR=0,18 95 % CI:0,04-0,70), а також функціональної алелі за геном *GSTT1* у поєднанні з генотипом 3953СС за геном *IL-1 β* ($\chi^2=6,07$, $p=0,014$, OR=0,19 95 % CI:0,05-0,64) і комбінації функціональної алелі за генами *GSTT1*, *GSTM1* з поліморфним варіантом 3953СС за геном *IL- β* ($\chi^2=6,36$, $p=0,012$) переважали у пацієнтів без ХКГ та мали протективний ефект. У дітей за наявності нефункціональної алелі за геном *GSTT1* ($\chi^2=5,86$, $p=0,015$, OR=13,33 95 % CI:1,51-117,4), асоціації поліморфного варіанту 3953СТ за геном *IL-1 β* ($\chi^2=4,45$, $p=0,043$, OR=3,64 95 % CI:1,07-12,38), так само, як і двох поліморфних варіантів 3953СТ та 3953ТТ за геном *IL-1 β* ($\chi^2=4,46$, $p=0,035$,

OR=3,50 95 % CI:1,07-11,4), зростає шанс виникнення ХКГ, тобто за наявності делеційного поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* відповідні ізоферменти GSTs взагалі відсутні, і процес знешкодження продуктів ПОЛ не відбувається. Аналіз 86 можливих комбінацій генотипів за дослідженими генами показав, що у пацієнтів з ХКГ переважали комбінації нефункціональної алелі за геном *GSTT1* з функціональною алеллю за геном *GSTM1* ($\chi^2=4,15$, $p=0,042$) і комбінації нефункціональної алелі *GSTT1* з поліморфним варіантом 3953СТ за геном *IL-1 β* ($\chi^2=4,92$, $p=0,027$) та з поліморфним варіантом 77AG за геном *MMP-13* ($\chi^2=4,15$, $p=0,042$). Дані комбінації генотипів, асоційовані з розвитком ХКГ, можливо розглядати, як предикативні маркери, за наявності яких імовірно прогнозувати шанс розвитку ХКГ у дітей. За наявності таких маркерів пацієнти з ХКГ були достовірно ($p<0,05$) частіше інфіковані пародонтопатогенами з «червоного» та «помаранчевого» комплексу.

Досліджені гени мали достовірний вплив на показники САОЗ та кальцій-фосфорного обміну в РР. За наявності функціонального поліморфізму за геном *GSTM1* у дітей з ХКГ визначили підвищення у РР активності каталази ($8,79\pm 4,9$ мкат/г білка) на тлі підвищення рівня МДА ($1,13\pm 0,57$ мкмоль/л) порівняно з дітьми без ХКГ ($3,64\pm 0,89$ мкат/г білка і $0,49\pm 0,07$ мкмоль/л, відповідно). Для гену *GSTM1* за наявності функціонального та делеційного поліморфізму встановлено підвищення рівня КФ ($0,92\pm 0,17$ ммкат/л та $0,65\pm 0,11$ ммкат/л, відповідно); за наявності алелі 3953Т за геном *IL- β* в гомо- та гетерозиготному станах характерне зниження вмісту Р ($4,74\pm 0,44$ ммоль/л) та підвищення рівня МДА ($0,86\pm 0,31$ мкмоль/л). Аналіз частот досліджуваних генотипів у батьків, діти яких мали або не мали ознак ХКГ, показав, якщо у родині переважає частота нефункціонального поліморфізму за геном *GSTT1*, то ризик розвитку ХКГ у дитини зростає в 4 рази ($\chi^2=8,17$, $p=0,004$, OR=4,17, 95 % CI:1,61-10,80), якщо у батьків переважна більшість функціонального поліморфізму, то у дитини ризик розвитку ХКГ мінімальний ($\chi^2=8,17$, $p=0,004$, OR=0,24, 95 % CI:0,09-0,62,). Достовірною була домінантна модель успадкування – за наявності алелі 3953Т у гомо- чи гетерозиготному станах (3953СТ \pm 3953ТТ) за геном *IL-1 β* ($\chi^2=4,07$, $p=0,043$, OR=2,06, 95 % CI:1,02-4,16) зростає ризик розвитку ХКГ. За геном *MMP13* достовірною була рецесивна модель успадкування – за наявності алелі 77А як в гомо-, так і в гетерозиготному станах 77АА \pm 77АG ризик ХКГ зростає порівняно з генотипом 77GG ($\chi^2=4,67$, $p=0,030$, OR=3,93, 95 % CI:1,05-14,67).

Подальше дослідження проводили залежно вже від поєданого перебігу карієсу з ХКГ. У дітей з субкомпенсованим карієсом і наявним ХКГ характерним була збільшена частота поширеності поліморфних варіантів 3953СТ \pm 3953ТТ за геном *IL-1 β* ($\chi^2=5,76$, $p=0,016$, OR=5,85, 95 % CI:1,55-22,02), індекс РМА у них був достовірно ($p<0,05$) гіршим ($24,10\pm 3,08$ %), ніж за поліморфного варіанту 3953СС за геном *IL1 β* ($14,20\pm 3,46$ %). Виявлений ефект свідчить, що у носіїв алелі 3953Т за геном *IL1 β* в гомо- і гетерозиготному станах підвищуються ризики розвитку більш інтенсивної запальної реакції зі схильністю до хронізації. Показник РМА у дітей також був достовірно ($p<0,05$) гіршим ($28,14\pm 2,88$ %) за поліморфного варіанту 77GG порівняно з таким ($13,78\pm 4,54$ %) за поліморфного варіанту 77АА за геном *MMP13*, який регулює процеси організації органічної матриці емалі, дентину і

щелепних кісток. Наявність гетерозиготного поліморфного варіанту A77G за геном *MMP13* може обумовлювати підвищення розщеплення білків міжклітинного матриксу і, як наслідок, зростає схильність до підвищеної деструкції тканин пародонта. Також у цих дітей за поліморфних варіантів 3953CT і 3953TT гена *IL1β* виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення у РР показників активності КФ ($0,65 \pm 0,11$ ммкат/л), ЛФ ($0,61 \pm 0,08$ ммкат/л), рівня МДА ($0,95 \pm 0,18$ мкмоль/л) і зменшення активності каталази ($7,92 \pm 0,58$ мкат/г білку), що свідчить про порушення кальцій-фосфорного обміну, підвищення оксидативного стресу та ослаблення САОЗ ПР.

В антиоксидантному та антитоксичному захисті, у контролі окислювально-відновної системи слини важливу роль відіграє система глутатіон-S-трансферази. Це підтверджується тим, що комбінація алелі 3953T за геном *IL-1β* з делеційним поліморфізмом гена *GSTT1* ($\chi^2=4,48$, $p=0,035$, $OR=5,42$ 95 % $CI:1,08-12,14$) взаємопов'язана з підвищеним ризиком поєднаної стоматологічної патології у дітей, а комбінація гена *GSTM1* і гена *IL-1β* збільшує у 5 разів ризик розвитку карієсу. Можна стверджувати, що комбінації поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* і *IL-1β*, відіграючи важливу роль в антиоксидантному, антитоксичному і протизапальному захисті, можуть виступати предикторами розвитку поєданого перебігу карієсу і ХКГ, але з огляду на мультифакторну природу цих захворювань реалізація їх впливу визначається також змінними екзогенними і ендогенними факторами ризику.

Відповідно до результатів проведених досліджень, було розроблено ЛПК, що ґрунтувався на визначенні факторів ризику формування асоційованого перебігу карієсу зубів і ХКГ, відновленні колонізаційної резистентності ПР препаратами, що одночасно впливають на карієсогенну і пародонтопатогенну мікрофлору, використанні рослинних препаратів протизапальної і протикаріозної дії. Підвищення резистентності емалі зубів проводили на місцевому рівні засобами на основі Са та фтору, на загальному рівні – шляхом корекції харчового та питного режиму і застосування МВ з вмістом Са. За показаннями призначали препарати Са загальної дії. Враховуючи роль батьків у якості джерел пародонтопатогенів та сім'ї у формуванні поведінкових та гігієнічних навичок, особливістю запропонованого ЛПК є обов'язкове залучення батьків і проведення профілактичних заходів саме їм.

На початку дослідження у дітей 7-11 років групи АІ поширеність карієсу зубів складала 93,8-96,4 % за інтенсивності 2,93-3,14, при цьому у 21,9 % дітей ОЛП цієї групи виявили ХКГ легкого ступеня тяжкості з РМА на рівні $11,70 \pm 0,70$ %. За застосування ЛПК у дітей ОЛП визначили низький, порівняно з дітьми КЛП, приріст інтенсивності карієсу постійних зубів – 0,18 та 0,55, відповідно, редукція карієсу складала 67,3 %, а по відношенню до дітей групи АІ – 48,6 %.

У дітей 7-11 років групи АІІ за поширеності карієсу 100 % інтенсивність становила 6,64-6,79. За такої високої ураженості зубів карієсом ХКГ був визначений у 46,4 % дітей ОЛП та у 39,3 % дітей КЛП. У переважної більшості дітей цих підгруп визначали легкий ступінь тяжкості гінгівіту з РМА на рівні $18,75 \pm 1,69$ % і $19,80 \pm 2,35$ %, відповідно. Приріст карієсу зубів за застосування ЛПК у дітей ОЛП складав 0,19, що у три рази менше, ніж у дітей КЛП, – 0,57, редукція карієсу становила 66,7 %, а по відношенню до дітей групи АІ – 45,7 %. Гігієна ПР у всіх

обстежених дітей значно покращилася, але у дітей ОЛП усіх груп стан гігієни та її ефективність були добрими, а у дітей КЛП усіх груп – лише задовільними.

За відсутності ХКГ у дітей КЛП групи АІІ на початку дослідження і через 6 місяців у 11,5 % з них вже через рік визначили клінічні ознаки ХКГ легкого ступеня за РМА $10,01 \pm 1,07$ %, у цих дітей спостерігали кількісне і якісне збільшення видів пародонтопатогенів. Через 6 місяців за застосування ЛПК досягли повного усунення клінічних проявів ХКГ у 12,5 % дітей ОЛП групи АІІ, а через 12 місяців – у 100 % дітей, що супроводжувалось елімінацією усіх 5 виявлених пародонтопатогенів.

Більш позитивний вплив ЛПК спостерігали у дітей групи АІІІ. Через 6 місяців клінічні прояви ХКГ легкого ступеня визначали ще у 34,6 % дітей КЛП за РМА $13,09 \pm 2,50$ %, через 12 місяців ознаки ХКГ виявили у 24,0 % обстежених за РМА $10,57 \pm 0,22$ %, кількість видів пародонтопатогенів при цьому не змінилася. Натомість у дітей ОЛП через 6 місяців клінічні прояви ХКГ з індексом РМА $16,98 \pm 2,4$ % спостерігали у 28,6 %, через 12 місяців – лише у 7,1 % за РМА $7,62 \pm 0,71$ % ($p < 0,05$), при цьому кількість видів пародонтопатогенів зменшилась з 5 до 3 з відсутністю асоціацій.

На початку дослідження у РР дітей групи АІ, КЛП і ОЛП групи АІІ був визначений низький вміст Са ($0,68 \pm 0,04$ ммоль/л, $0,59 \pm 0,03$ ммоль/л і $0,66 \pm 0,10$ ммоль/л, відповідно), найменше значення було у дітей КЛП і ОЛП групи АІІІ ($0,64 \pm 0,17$ ммоль/л і $0,36 \pm 0,07$ ммоль/л, відповідно), вміст Р – у межах норми. Активність КФ у РР дітей усіх груп порівняно з такою у дітей групи АІ була підвищеною, а підвищення активності ЛФ спостерігали у дітей ОЛП групи АІІ та КЛП і ОЛП групи АІІІ. Отримані результати щодо зниження активності каталази та високого рівня МДА у дітей всіх досліджуваних груп порівняно з такими дітей групи АІ свідчать про недостатній рівень САОЗ РР за інтенсивного перебігу ПОЛ.

Через 12 місяців після застосування ЛПК у РР дітей ОЛП груп АІІ і АІІІ визначили достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту Са ($0,98 \pm 0,03$ ммоль/л та $1,11 \pm 0,15$ ммоль/л, відповідно), зниження активності КФ ($0,11 \pm 0,02$ ммкат/л та $0,10 \pm 0,02$ ммкат/л) і ЛФ ($0,35 \pm 0,03$ ммкат/л та $0,35 \pm 0,04$ ммкат/л, відповідно) порівняно з результатами дітей КЛП цих груп (Са – $0,69 \pm 0,08$ ммоль/л та $0,76 \pm 0,06$ ммоль/л, КФ – $0,28 \pm 0,02$ ммкат/л і $0,26 \pm 0,01$ ммкат/л, ЛФ – $0,32 \pm 0,01$ ммкат/л і $0,59 \pm 0,09$ ммкат/л, відповідно). Була також визначена активізація САОЗ РР, але у дітей ОЛП груп АІІ і АІІІ, в яких використовували запропонований ЛПК, активність каталази була достовірно ($p < 0,05$) вищою ($19,45 \pm 7,42$ мкат/г білку і $19,34 \pm 3,35$ мкат/г білку, відповідно) порівняно з даними дітей КЛП ($9,89 \pm 2,31$ мкат/г білку і $12,65 \pm 2,11$ мкат/г білку).

В обстежених дітей 12-15 років групи ВІІ поширеність карієсу зубів складала 86,5-87,5 %, інтенсивність – 2,41-2,55, у дітей групи ВІІІ – 100 % та 5,44-5,64, відповідно. Через 12 місяців у дітей ОЛП групи ВІІ приріст інтенсивності карієсу становив 0,22 проти 0,88 у дітей КЛП, редукція карієсу складала 75,0 %, а по відношенню до дітей групи ВІ – 54,2 %. У дітей ОЛП групи ВІІІ приріст карієсу за застосування ЛПК склав 0,28 проти 1,01 у дітей КЛП, редукція карієсу становила 72,3 %, щодо дітей групи ВІ – 41,7 %. Застосування ЛПК покращило гігієну РР у дітей ОЛП до доброго рівня, а у дітей КЛП рівень гігієни залишився задовільним.

Одночасно у 21,9 % дітей КЛП групи ВІІ виявили ХКГ легкого ступеня з РМА на рівні $17,98 \pm 1,19$ %. ХКГ такого ж ступеня визначено у 35,1 % дітей ОЛП групи ВІІ з РМА $19,85 \pm 1,98$ %. У дітей групи ВІІІ визначено доволі високу поширеність ХКГ, зокрема, у дітей КЛП – 75,8 %, ОЛП – 88,2 %. Індекс РМА у них складав $28,26 \pm 2,8$ % і $26,44 \pm 1,59$ %, що відповідає середньому ступеню ХКГ. Визначені показники щодо карієсу та ХКГ свідчать про асоційованість перебігу цих захворювань.

Через 6 місяців у 23,3 % дітей КЛП групи ВІІ, в яких діагностували ХКГ, визначили незначне покращення стану тканин пародонта, через 12 місяців клінічні ознаки ХКГ легкого ступеня з РМА $11,6 \pm 0,34$ % ще залишалися у 17,2 % дітей. У той же час, за застосування ЛПК у дітей ОЛП групи ВІІ тільки у 11,1 % ще визначали клінічні ознаки ХКГ, в інших досягли повного усунення клінічних проявів, а через 12 місяців – у 100 % дітей з повним усуненням виявлених пародонтопатогенів.

Клінічні прояви ХКГ легкого ступеня з РМА $19,86 \pm 2,8$ % через 6 місяців визначали ще у 65,6 % дітей КЛП групи ВІІІ, через 12 місяців – у 50,0 % дітей з РМА $15,67 \pm 1,7$ %, частота виявлення пародонтопатогенів залишилась практично на вихідному рівні. Навпаки, у дітей ОЛП групи ВІІІ спостерігали позитивний вплив ЛПК, зокрема, через 6 місяців клінічні прояви ХКГ спостерігали у 61,8 % дітей з індексом РМА $15,42 \pm 2,2$ %, через 12 місяців – лише у 23,5 % дітей з РМА $11,16 \pm 1,65$ %. Отже, застосування ЛПК, спрямованого на асоційований перебіг карієсу і ХКГ, дозволило досягти значного зменшення приросту і суттєвої редукції карієсу та усунення основних клінічних проявів ХКГ з зниженням кількості пародонтопатогенів.

Позитивний вплив ЛПК підтверджують результати біохімічного дослідження РР. Через 12 місяців у дітей ОЛП груп ВІІ і ВІІІ визначили достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту Са ($1,25 \pm 0,16$ ммоль/л та $1,03 \pm 0,09$ ммоль/л, відповідно), зниження активності КФ ($0,19 \pm 0,01$ ммкат/л та $0,12 \pm 0,02$ ммкат/л) і ЛФ ($0,34 \pm 0,06$ ммкат/л та $0,33 \pm 0,04$ ммкат/л) порівняно з такими результатами у дітей КЛП цих груп (Са – $0,76 \pm 0,07$ ммоль/л та $0,86 \pm 0,04$ ммоль/л, КФ – $0,32 \pm 0,07$ ммкат/л і $0,32 \pm 0,02$ ммкат/л, ЛФ – $0,46 \pm 0,05$ ммкат/л і $0,40 \pm 0,01$ ммкат/л, відповідно). У дітей ОЛП групи ВІІ і ВІІІ визначили також активізацію САОЗ РР, у них активність каталази у РР була достовірно ($p < 0,05$) вищою ($12,95 \pm 0,81$ мкат/г білку і $13,95 \pm 2,04$ мкат/г білку, відповідно) порівняно з даними у дітей КЛП ($8,01 \pm 2,59$ мкат/г білку і $8,76 \pm 1,81$ мкат/г білку). У дітей КЛП визначили також незначне збільшення рівня МДА, що на фоні несуттєвого підвищення активності каталази вказує на активізацію САОЗ, але дані зміни відбуваються повільніше, ніж у дітей ОЛП.

Враховуючи результати дослідження взаємообтяжуючого впливу факторів ризику щодо карієсу та захворювань пародонта у дітей та їх батьків, у програму ЛПК для батьків включили заходи, спрямовані на зменшення впливу карієсогенної та пародонтопатогенної мікрофлори і відновлення колонізаційної резистентності РР. Застосування ЛПК у батьків достовірно ($p < 0,05$) покращило гігієну РР за індексом ОНІ-S до задовільного рівня ($1,08 \pm 0,66$ бала), ефективність гігієнічного

догляду також підвищилась ($1,11 \pm 0,09$ бала). Спостерігали достовірне ($p < 0,05$) зменшення інтенсивності запалення ясен, індекс РМА становив $17,05 \pm 1,10$ %.

Аналіз результатів дослідження частоти виявлення пародонтопатогенів у батьків підтверджує елімінаційну ефективність ЛПК, зокрема, частота виявлення пародонтопатогенів була істотно нижчою, випадків ідентифікації асоціацій з 2 і 3 мікроорганізмів було значно менше. Це, у свою чергу, призвело до зменшення запальних явищ у яснах, активації САОЗ ПР, що підтверджено динамікою біохімічних показників ПР: достовірним ($p < 0,05$) зниженням активності КФ до $0,18 \pm 0,03$ мккат/л та ЛФ до $0,28 \pm 0,03$ мккат/л, рівня МДА до $0,45 \pm 0,04$ мкмоль/л, з підвищенням активності каталази до $11,53 \pm 2,76$ мкат/г білку.

Проведені дослідження показали, що застосування ЛПК у дітей 7-11 років і 12-15 років з компенсованим карієсом за наявності хронічного носійства пародонтопатогенів або ХКГ легкого ступеня призвело до попередження формування асоційованого перебігу цих захворювань. Застосування ЛПК у дітей 7-11 років і 12-15 років з субкомпенсованим і декомпенсованим карієсом і ХКГ легкого та середнього ступеня за їх асоційованого перебігу дозволило попередити подальше прогресування цих захворювань. Одним з важливих аспектів є обов'язкове залучення батьків, як джерела інфікування і реінфікування дітей основними карієсогенними і пародонтопатогенними мікроорганізмами, що обґрунтовує необхідність застосування сімейних підходів до профілактики та лікування карієсу і захворювань тканин пародонта.

Таким чином, результати клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень свідчать про ефективність запропонованого ЛПК, який ґрунтується на визначенні спільних патогенетичних чинників цих захворювань і спрямований на зменшення впливу карієсогенної та пародонтопатогенної мікрофлори, відновлення колонізаційної резистентності ПР і підвищення резистентності твердих тканин зубів за рахунок корекції метаболізму Са, за асоційованого перебігу карієсу і ХКГ у дітей шкільного віку.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене принципово нове концептуальне вирішення актуальної проблеми сучасної стоматології – клініко-експериментальне обґрунтування оптимізації первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом вивчення механізмів формування асоційованого перебігу цих захворювань, зменшення впливу найбільш значимих взаємообтяжуючих факторів ризику, відновлення колонізаційної резистентності і корекції порушень метаболізму кальцію з урахуванням спадкових чинників розвитку цих захворювань.

1. Розроблена модель експериментального карієсу зубів у щурів на основі модифікації моделі Стефана шляхом збалансування карієсогенної дієти та додаткового застосування антибіотика аміноглікозидного ряду гентаміцину в бактеріостатичній концентрації, що забезпечує її відтворюваність за рахунок формування притаманних карієсу патогенетичних порушень. Модель можна використовувати в експериментальних дослідженнях для вивчення етіології та

патогенезу карієсу зубів і впливу лікувально-профілактичних засобів. На експериментальній моделі досліджені механізми розвитку карієсу зубів, що формують гістохімічно визначені ознаки демінералізації емалі і дентину та супроводжуються активізацією процесів резорбції кісткової тканини щелеп, які підтверджуються вірогідним ($p < 0,05$) зниженням вмісту Са [7,36±0,48 ммоль/кг] і зростанням вмісту КФ [6,18±0,42 О/кг] та ЛФ [115,05±0,55 О/кг].

2. На основі модифікації моделей Стефана та Левицького А. П. розроблена експериментальна модель поєданого перебігу карієсу зубів та гінгівіту у щурів, що відтворює карієсогенну ситуацію шляхом застосування збалансованої карієсогенної дієти та дисбіотичні порушення за рахунок додавання у питну воду антибіотика лінкоміцину в бактеріостатичній концентрації. Запропонована модель забезпечує формування притаманних карієсу і гінгівіту патогенетичних порушень і може використовуватись в експериментальних дослідженнях для вивчення етіології та патогенезу карієсу зубів і гінгівіту за їх поєданого перебігу та впливу лікувально-профілактичних засобів. На експериментальній моделі визначені основні патогенетичні механізми асоційованого перебігу карієсу зубів та гінгівіту, якими є порушення кальцій-фосфорного обміну і активізація процесів резорбції кісткової тканини щелеп за рахунок вірогідного ($p < 0,05$) зниження вмісту Са [8,15±0,38 ммоль/кг], зростання вмісту КФ [6,33±0,22 О/кг] та ЛФ [113,55±5,14 О/кг], порушення балансу про- та протиоксидантних механізмів в яснах при зростанні рівня МДА [6,74±0,28 мкмоль/кг] та зниженні активності каталази [48,98±1,71 %], збільшенні вмісту КФ [2,22±0,10 О/кг] і зменшенні вмісту ЛФ [29,55±1,23 О/кг], що формують гістохімічно визначені ознаки демінералізації емалі і дентину зубів та гістологічно підтверджені прояви запалення ясен.

3. Застосування в експериментальній моделі карієсу зубів мінеральних вод з вмістом Са²⁺ від 50 до 200 мг/л та вітаміну D₃ в якості лікувально-профілактичних засобів знижує у щурів поширеність карієсу на 20,0-30,0 %, інтенсивність каріозного ураження зубів у 1,5 раза, а також нормалізує кальцій-фосфорний обмін та активізує систему антиоксидантного захисту. За використання пробіотичного препарату на основі штамів *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289) в експериментальній моделі карієсу і в експериментальній моделі поєданого перебігу карієсу і гінгівіту у щурів знижується імовірність виникнення карієсу зубів на 35,0-40,0 %, зменшуються прояви запальних явищ в яснах, підвищується активність антиоксидантного захисту.

4. Вивчена поширеність карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку в різних регіонах України, виявлена залежність поширеності карієсу від вмісту Са²⁺ у природних джерелах мінеральних вод. У дітей віком 7-15 років, які проживають у регіонах з вмістом Са²⁺ від 50 до 200 мг/л у мінеральних водах, поширеність карієсу зубів за його інтенсивності від 2,77±0,16 до 2,96±0,16 становить 68,0-81,3 %, поширеність хронічного катарального гінгівіту – 27,3-34,6 %, при більш низькому вмісті Са²⁺ у мінеральних водах поширеність карієсу за інтенсивності від 4,30±0,28 до 4,36±0,17 зростає до 80,8-94,8 %, поширеність хронічного катарального гінгівіту збільшується до 41,9-42,6 %. У дітей 12-13 і 15 років вживання мінеральної води з вмістом Са²⁺ від 50 до 200 мг/л корелює з поширеністю карієсу зубів ($r = -0,33$,

$p < 0,001$; $r = -0,48$, $p < 0,001$) та його інтенсивністю ($r = -0,25$, $p < 0,05$; $r = -0,69$ $p < 0,001$, відповідно).

5. Визначена значимість факторів ризику карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту залежно від регіону проживання дітей. Виявлено суттєвий вплив соматичної патології, зубо-щелепних аномалій та деформацій, в тому числі патологічних форм прикусу і скупченості зубів, незадовільної гігієни порожнини рота та поведінкових факторів. На стан стоматологічного здоров'я дітей позитивно впливають навчання гігієнічними навичкам та проведення професійної гігієни порожнини рота лікарем-стоматологом, а також щоденне вживання молочних та білкових продуктів і негазованих напоїв.

6. Визначені механізми асоційованого формування карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку залежно від віку, карієсрезистентності емалі зубів, властивостей ротової рідини, стану мікробіоценозу порожнини рота, спадкових чинників. У дітей з субкомпенсованим і декомпенсованим карієсом та хронічним катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня асоційований перебіг виникає за умови сформованої карієсогенної ситуації та порушення колонізаційної резистентності порожнини рота, перенапруження та зриву механізмів антиоксидантного захисту. Порушення колонізаційної резистентності розвивається внаслідок вірогідно ($p < 0,05$) високих показників мікробного обсіменіння порожнини рота пародонтопатогенами *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* та формування їх асоціацій. Порушення кальцій-фосфорного обміну (Ca, КФ, ЛФ), активізація механізмів запалення і зрив системи антиоксидантного захисту (КФ, ЛФ, МДА, каталаза) на тлі незадовільної гігієни порожнини рота створюють умови для подальшого поглиблення порушень кальцій-фосфорного обміну і процесів мінералізації кісткової тканини та твердих тканин зубів, реалізації патогенних властивостей карієсогенних та пародонтопатогенних мікроорганізмів і сприяють розвитку хронічного катарального гінгівіту та прогресуванню карієсу. Виявлені механізми асоційованого перебігу карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту обумовлюють необхідність проведення додаткових діагностичних досліджень для обґрунтування диференційованого застосування лікувально-профілактичних заходів.

7. Клінічні особливості асоційованого перебігу карієсу зубів та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку полягають у достовірно ($p < 0,05$) вищих (порівняно з окремим перебігом) показниках інтенсивності карієсу зубів (у дітей 7-11 років – $5,96 \pm 0,46$, у дітей 12-15 років – $4,83 \pm 0,27$), питомої ваги хронічного катарального гінгівіту середнього і важкого ступеня (18,5 % та 31,9 %, відповідно), а також у сформованості ознак карієсогенної ситуації за рахунок значимих змін біохімічних властивостей і мінералізуючої здатності ротової рідини, надмірного росту пародонтопатогенів «червоного» комплексу переважно в формі асоціацій, виснаженні компенсаторних можливостей системи антиоксидантного захисту з активізацією механізмів запалення.

8. Результатами молекулярно-генетичних досліджень встановлено, що ризик розвитку карієсу зубів у дітей зростає за наявності комбінації делеційного поліморфізму гена *GSTM1* і поліморфного варіанту 3953CT за геном *IL-1 β* [$\chi^2 = 4,55$,

$p=0,033$, $OR=4,85$ 95 % $CI:1,29-18,15$] та знижується за наявності у батьків комбінації генотипів *GSTT1* «функціональний поліморфізм»/*IL-1 β* 3953CC і *GSTM1* «функціональний поліморфізм»/*IL-1 β* 3953CC. Виявлені генетичні предиктори розвитку хронічного катарального гінгівіту у дітей – наявність нефункціональної алелі за геном *GSTT1* ($\chi^2=5,86$, $p=0,015$, $OR=13,33$ 95 % $CI:1,51-117,4$), асоціації поліморфного варіанту 3953CT за геном *IL-1 β* ($\chi^2=4,45$, $p=0,043$, $OR=3,64$ 95 % $CI:1,07-12,38$), двох поліморфних варіантів 3953CT та 3953TT за геном *IL-1 β* ($\chi^2=4,46$, $p=0,035$, $OR=3,50$ 95 % $CI:1,07-11,4$). Підвищують ризик розвитку хронічного катарального гінгівіту встановлені комбінації генотипів за генами *GSTT1*, *GSTM1*, *IL-1 β* (C3953CT), *MMP-13* (A77G), за наявності яких діти частіше інфіковані пародонтопатогенами *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* та мають порушення антиоксидантного захисту і кальцій-фосфорного обміну, що обумовлює вплив на формування фенотипу захворювання з більш тяжким перебігом.

9. Асоційований перебіг карієсу та хронічного катарального гінгівіту вірогідно частіше виникає у дітей з генотипами 3953CT±3953TT за геном *IL-1 β* [$\chi^2=5,76$, $p=0,016$, $OR=5,85$ 95 % $CI:1,55-22,02$]. Наявність у дітей генотипу 3953CC за геном *IL-1 β* [$\chi^2=4,14$, $p=0,042$, $OR=0,23$ 95 % $CI:0,05-0,98$] свідчить про протективний вплив щодо формування поєднаної стоматологічної патології. Комбінації поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази *GSTT1*, *GSTM1* і *IL-1 β* є предикторами розвитку поєданого перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту. Збільшення ризику розвитку тяжких форм гінгівіту у дітей за наявності поліморфного варіанту 3953TT за геном *IL1 β* і поліморфного варіанту 77GG за геном *MMP13* асоціюється з підвищенням значень індексу РМА, підвищення у ротовій рідині активності КФ і ЛФ, рівня МДА, зниження активності каталази за наявності поліморфних варіантів 3953CT і 3953TT гена *IL1 β* – з поєднаним перебігом карієсу і хронічного катарального гінгівіту.

10. Виявлено залежність між інтенсивністю карієсу зубів у дітей і батьків ($r_p=0,44$, $p<0,001$; $r_s=0,41$, $p<0,001$). Наявність захворювань тканин пародонта в обох батьків збільшує ризик виникнення хронічного катарального гінгівіту у дітей ($r_p=0,63$, $p<0,001$). Неefективні моделі поведінкових і гігієнічних навичок у сім'ї, внутрішньосімейне інфікування/реінфікування батьків та дітей пародонтопатогенами *Bacteroides forsythus* і *Porphyromonas gingivalis* ($r_p=0,43$, $p<0,001$; $r_p=0,31$, $p<0,05$, відповідно) обґрунтовують необхідність проведення сімейних стоматологічних лікувально-профілактичних заходів з залученням батьків.

11. Для оптимізації первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку обґрунтований та розроблений лікувально-профілактичний комплекс, що передбачає ідентифікацію і корекцію факторів ризику формування їх асоційованого перебігу, відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота, зменшення проявів запалення у тканинах пародонта, підвищення карієсрезистентності емалі зубів, запровадження системи гігієнічного навчання та лікувально-профілактичних заходів на рівні сім'ї.

12. Застосування у первинній профілактиці лікувально-профілактичного комплексу у дітей віком 7-11 і 12-15 років сприяє зменшенню ризику формування

асоційованого перебігу карієсу зубів (зниження приросту, висока редукція, $p < 0,05$) і хронічного катарального гінгівіту та їх прогресування. Позитивний вплив запропонованого лікувально-профілактичного комплексу відбувається на тлі вірогідної ($p < 0,05$) елімінації виявлених пародонтопатогенів, нормалізації кальцій-фосфорного обміну, активізації системи антиоксидантного захисту, зменшення інтенсивності процесів ПОЛ.

13. Запровадження сімейних підходів до профілактики та лікування карієсу зубів та захворювань тканин пародонта сприяє покращенню стану гігієни порожнини рота у дітей та батьків; зменшенню інтенсивності запалення ясен, частоти виявлення і кількості пародонтопатогенів у дітей та батьків на тлі зменшення імовірності формування їх асоціацій; покращенню біохімічних показників ротової рідини, зменшенню оксидативного стресу та проявів запалення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Впровадження у клінічну практику результатів дослідження спрямоване на оптимізацію первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом корекції найбільш значимих факторів ризику за рахунок відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота та метаболізму кальцію з урахуванням наявності спадкових чинників розвитку цих захворювань.

1. Під час обстеження дітей шкільного віку слід визначати фактори ризику, що сприяють розвитку карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту (дані анамнезу, сформованість навичок індивідуальної гігієни порожнини рота; дотримання батьківського контролю за індивідуальною гігієною порожнини рота дітей, частота вживання солодощів і газованих напоїв; відсутність молочних і білкових продуктів у щоденному раціоні), оцінювати гігієнічний стан порожнини рота, властивості ротової рідини, наявність соматичної патології і зубо-щелепних аномалій.

2. У дітей шкільного віку з компенсованим/субкомпенсованим карієсом зубів для попередження формування асоційованого перебігу карієсу та хронічного катарального гінгівіту необхідно проведення ретельного обстеження з використанням гігієнічних і пародонтальних індексів для своєчасної діагностики захворювань тканин пародонта і призначення додаткових лабораторних досліджень, відповідно до клінічної ситуації (визначення у дітей і батьків основних пародонтопатогенів за допомогою ПЛР і вмісту у ротовій рідині Са, Р, КФ, ЛФ, МДА і каталази).

3. У дітей шкільного віку з компенсованим карієсом зубів і хронічним катаральним гінгівітом легкого ступеня тяжкості за відсутності пародонтопатогенів слід ідентифікувати інші фактори ризику та здійснювати відповідні заходи для їх корекції; провести професійну гігієну порожнини рота, навчання і контроль ефективності індивідуальної гігієни порожнини рота; надати індивідуалізовані рекомендації щодо вибору засобів гігієни, харчової поведінки і питного режиму.

4. У дітей з компенсованим/субкомпенсованим карієсом зубів і хронічним катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня тяжкості (за наявності

пародонтопатогенів і значимих змін біохімічних показників ротової рідини) необхідно 2 рази на рік застосовувати запропонований лікувально-профілактичний комплекс, що передбачає:

- визначення і корекцію факторів ризику формування асоційованого перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту, за необхідності з залученням суміжних спеціалістів;

- професійну гігієну порожнини рота з подальшим гігієнічним навчанням та індивідуальним підбором засобів догляду за порожниною рота залежно від віку дитини, клінічної ситуації та профілю факторів ризику: дітям 7-11 років зубні паста на основі кальцію або з вмістом фтору 500-1000 ppm; дітям 12-15 років – зубні паста на основі кальцію або з вмістом фтору 1250-1450 ppm.

- лікування карієсу зубів та його ускладнень (за потребою);

- превентивну малоінвазивну терапію карієсу: професійні заходи (герметизація фісур, глибоке фторування, застосування професійних гелів і лаків з фтором) та призначення препаратів для домашнього використання – місцево гелів на основі кальцію і фтору впродовж місяця, двічі на рік;

- відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота шляхом застосування місцевого пробіотику, що містить *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289) (по 1 пастилки 1 раз на день ввечері після чищення зубів для розсмоктування у порожнині рота впродовж 20-30 днів двічі на рік);

- використання препаратів протизапальної і протикаріозної дії рослинного походження: дітям 7-11 років – щоденне застосування ополіскувача для порожнини рота, що містить фторид натрію та масло чайного дерева (*Melaleuca Alternifolia*), впродовж двох тижнів і зубної паста протизапальної дії впродовж місяця; дітям 12-15 років – щоденне місцево застосування гелю з маслом чайного дерева (*Melaleuca Alternifolia*) впродовж двох тижнів з призначенням на наступні два тижні ополіскувача для порожнини рота, що містить фторид натрію та масло чайного дерева (*Melaleuca Alternifolia*), та використання зубної паста протизапальної дії протягом місяця;

- корекцію харчової поведінки (шляхом рекомендації до щоденного вживання продуктів з найбільшим вмістом кальцію та уникнення карієсіндукуючих продуктів); питного режиму (вживання природно-столових слабо мінералізованих вод без газу з вмістом Ca^{2+} від 50 до 200 мг/л – «Березовська негазована», «Аквавіта», «Моршинська негазована», «Карпатська джерельна» негазована, «Миргородська» негазована);

- призначення при субкомпенсованій формі карієсу (за показаннями та погодженням з педіатром) препаратів кальцію загальної дії: дітям 7-8 років – Кальцикер по 2,5 мл на день протягом 2 місяців; дітям 9-12 років – Цитрокальцемін по 1 т. на добу протягом 1 місяця; дітям 13-15 років – Цитрокальцемін по 1 т. 2 рази на добу протягом 1 місяця; повторний курс через 6 місяців.

5. Запровадження засад відповідального усвідомленого батьківства та обов'язкового залучення батьків до впровадження лікувально-профілактичного комплексу передбачає:

- рекомендації щодо проведення батькам профілактичних заходів для зменшення їх ролі, як джерела інфікування і реінфікування дітей основними карієсогенними і пародонтопатогенними мікроорганізмами (лікування карієсу зубів і захворювань пародонта; проведення професійної гігієни порожнини рота);
- призначення батькам пробіотичного препарату місцевої дії, що містить *L. reuteri* (DSM 17938 і ATCC PTA 5289), для розсмоктування у порожнині рота 1 раз на день перед сном після чищення зубів 30 днів двічі на рік;
- щоденне місцеве застосування батьками гелю з маслом чайного дерева (*Melaleuca Alternifolia*) впродовж двох тижнів та ополіскувача з фторидом натрію і маслом чайного дерева (*Melaleuca Alternifolia*) впродовж наступних двох тижнів або гелю та ополіскувача Curasept у ті ж самі строки.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кокарь ОО, Дементьєва ОВ, Трубка ІО. Лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту із застосуванням препаратів на основі хлоргексидину. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2012;(21 Кн 2). с. 126-130. *(Особистий внесок – планування досліджень, проведення та аналіз результатів, підготовка статті до друку.)*
2. Савичук НО, Трубка ІО, Корнієнко ЛВ, Марченко ОА, Антонова НМ, Гожа НВ. Превентивна терапія і профілактика карієсу зубів – сучасні тенденції. Укр.стоматол. альманах. 2013;(5):126-130. *(Особистий внесок – збирання та аналіз матеріалу, підготовка статті до друку.)*
3. Савичук НО, Корнієнко ЛВ, Трубка ІО, Сафронова ЛА. Корекція порушень стану колонізаційної резистентності порожнини рота у дітей з хронічними вірусними гепатитами. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2013; (22 Кн 1). с. 389-397. *(Особистий внесок – планування досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті до друку.)*
4. Savichuk N, Trubka I, Kornienko L, Hostieva Z, Ermacova L. Prevention of dental caries: trends and treatment. Intermed J. 2014;II-III(2):49-53. *(Особистий внесок – планування досліджень, збирання та аналіз матеріалу, підготовка статті до друку.)*
5. Трубка ІО, Савичук НО. Спосіб відтворення карієсу на експериментальній моделі. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2015;(24 Кн 4). с. 63-69. *(Особистий внесок - планування і проведення експерименту, забір матеріалу, узагальнення результатів та підготовка статті.)*
6. Савичук НО, Парпалей КА, Трубка ІО, Тимохіна ВО, Корнієнко ЛВ, Сороченко НО. Принципи надання стоматологічної допомоги дітям з вродженими вадами розвитку щелепно-лицевої ділянки на етапах лікування та реабілітації. Вісн. проблем біології і медицини. 2015;(2 Т 2):206-211. *(Особистий внесок – планування досліджень, збір матеріалу, проведення та аналіз результатів, підготовка статті до друку.)*
7. Трубка ІО, Савичук НО. Експериментальна модель відтворення карієсу на тваринах. Вісн. проблем біології і медицини. 2015;(3 Т 1):380-384. *(Особистий*

внесок – планування і проведення експерименту, забір матеріалу, узагальнення результатів та підготовка статті до друку).

8. Трубка ІА, Савичук НО. Обоснование использования пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri*, при экспериментальном кариесе у крыс. Рецепт. 2016;19(3):322-327. *(Особистий внесок – планування і проведення експерименту, забір матеріалу, узагальнення результатів та підготовка статті до друку).*

9. Савичук НО, Трубка ІА, Марченко ОА. Коррекция микробиологических нарушений как составляющая лечебно-профилактических мероприятий у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Стоматология. Эстетика. Инновации. 2017;1(1):87-95. *(Особистий внесок – планування досліджень, збирання матеріалу, проведення та аналіз результатів, підготовка статті до друку).*

10. Трубка ІА, Савичук НО, Гуца СГ, Олешко АЯ. Экспериментальная модель воспроизведения кариеса и гингивита у животных. Стоматология. Эстетика. Инновации. 2017;1(2);244-251. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів і підготовка статті до друку).*

11. Парпалей КА, Трубка ІА, Сороченко НА, Корниенко ЛВ, Бондаренко ЛВ, Тимохина ВА, Хаванская МА, Тимохина ТА, Стасюк НВ, Ратушна ВВ, Крутых ВВ. Применение текучего композита SDR™ для лечения кариеса фиссур у детей и подростков. Проблемы непрерыв. мед. освіти та науки. 2017;(3):65-69. *(Особистий внесок – планування досліджень, проведення та аналізі результатів, підготовка статті до друку).*

12. Трубка ІО. Дослідження впливу мінеральних вод з вітаміном Д₃ на біохімічні показники у щурів з експериментальним карієсом. Вісн. проблем біології і медицини. 2018;(1 Т 1):380-383.

13. Трубка ІО. Вплив природних мінеральних вод на розвиток карієсу та біохімічні показники сироватки щурів, які утримувались на карієсогенній дієті. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2018;(29). с. 33-45.

14. Трубка ІО. Клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу при поєднаному перебізі карієсу та хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Вісн. проблем біології і медицини. 2018;(2):377-381.

15. Трубка ІО. Біохімічні показники ротової рідини в дітей шкільного віку при поєднаному перебігу карієсу й хронічного генералізованого катарального гінгівіту під впливом лікувально-профілактичного комплексу. Здоровье ребенка. 2018;13(3):269-273.

16. Трубка ІО, Россоха ЗІ, Кир'яченко СП, Савичук НО, Горовенко НГ. Оцінка впливу генетичних предикторів на ризик розвитку хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей та формування його фенотипових особливостей. Укр. мед. часопис. 2018;(3 Т 2):27-30. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

17. Савичук НО, Трубка ІА. Профилактика кариеса зубов у детей и беременных женщин – коррекция микробиома. Стоматология. Эстетика. Инновации. 2018;2(1):10-15. *(Особистий внесок – планування досліджень, збирання та аналіз матеріалу, підготовка статті до друку).*

18. Gushcha S, Nasibullin B, Plakida A, Trubka I, Volyanskaya V, Kalinichenko N, Balashova I. Comprehensive Assessment of Functional Changes in the Organism of Healthy Rats in External and Internal Use of Silicone Low Mineralized Mineral Water. Eur J Clin Biomed Sci. 2018 Feb;4(1):1-5. *(Особистий внесок – планування досліджень, збирання та аналіз матеріалу, підготовка статті до друку).*

19. Трубка Ю, Савичук НО, Циганко ІР. Обґрунтування використання пробіотика, який містить штами Lactobacillus reuteri DSM 17938 та ATCC PTA 5289, у дітей із хронічним генералізованим катаральним гінгівітом. Соврем. педиатрия. 2018;(3):119-125.*(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

20. Трубка Ю. Застосування лікувально-профілактичного комплексу при карієсі та гінгівіті у дітей шкільного віку. Здоровье ребенка. 2018;13(4):365-371.

21. Трубка ІА, Россоха ЗІ, Кирьяченко СП, Савичук НО, Горovenko НГ. Генетические предикторы риска развития сочетанного течения кариеса и хронического катарального гингивита у детей. Патология. 2018;15(2):154-160. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

22. Трубка Ю. Нові підходи профілактики захворювань тканин пародонту у дітей шкільного віку. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2018;(30). с. 374-387.

23. Савичук Н, Трубка І, Корниенко Л, Марченко О. Современные подходы превентивной терапии кариеса зубов. ДентАрт. 2013;(2):67-74. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

24. Трубка І, Савичук Н, Гостева З, Ермакова Л, Корниенко Л, Цыганко І, Стуликова В. «Здоровая улыбка наших детей» – проект, который принес радость и стоматологам, и пациентам. ДентАрт. 2017;(3):59-63. *(Особистий внесок – планування і проведення дослідження, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

25. Трубка Ю, Савичук НО, Бабов КД, Нікіпелова ОМ, Гуца СГ, Олешко ОЯ, Насібуллін БА, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб відтворення карієсу на експериментальній моделі щурів. Патент України № 99537. 2015 Черв. 10. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, планування і проведення експерименту, забір матеріалу, узагальнення результатів, оформлення патенту).*

26. Трубка Ю, Савичук НО, Бабов КД, Нікіпелова ОМ, Гуца СГ, Олешко ОЯ, Насібуллін БА., винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб відтворення карієсу та гінгівіту на експериментальній моделі у щурів. Патент України № 105495. 2016 Бер. 25. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, планування і проведення експерименту, забір матеріалу, узагальнення результатів, оформлення патенту).*

27. Трубка Ю, Савичук НО, Бабов КД, Нікіпелова ОМ, Гуца СГ, Олешко ОЯ, Насібуллін БА, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб відтворення карієсу на експериментальній моделі щурів. Патент України № 112012. 2016 Лип. 11.

(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, планування і проведення експерименту, забір матеріалу, узагальнення результатів, оформлення патенту).

28. Трубка Ю, Савичук НО, Бабов КД, Нікіпелова ОМ, Гуща СГ, Олешко ОЯ, Насібуллін БА, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб відтворення карієсу зубів та гінгівіту на експериментальній моделі у щурів. Патент України № 113574. 2017 Лют. 10. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, планування і проведення експерименту, забір матеріалу, узагальнення результатів, оформлення патенту).*

29. Савичук НО, Трубка Ю, Корнієнко ЛВ, Дементьєва ОВ, Марченко ОА, Лисенко ІВ. Профілактика та превентивна терапія карієсу зубів в Україні – сучасні тенденції. In: Conference papers of 5th International Scientific Conference European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches; 2013 Aug 26-27; Stuttgart, Germany. 2013. p. 24-30. *(Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті до друку).*

30. Насібуллін БА, Гуща СГ, Бабов КД, Трубка Ю, Олешко ОЯ, Бахолдіна ОІ. Посібник по відтворенню експериментальних моделей розповсюджених нозологічних форм та їх верифікація. Одеса: Поліграф; 2018. 81 с. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, аналіз та узагальнення результатів, підготовка посібника до друку).*

31. Трубка Ю, Савичук НО, Бабов КД, Нікіпелова ОМ, Гуща СГ, Олешко ОЯ, Насібулін БА. Спосіб відтворення карієсу на експериментальній моделі щурів: реєстр № 421/3/16. В: Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Київ; 2017;(3). с. 367-368. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, планування та проведення експерименту, підготовка нововведення).*

АНОТАЦІЯ

Трубка І. О. Клініко-експериментальне обґрунтування первинної профілактики карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2019.

У дисертаційній роботі наведене принципово нове концептуальне вирішення актуальної проблеми сучасної стоматології – клініко-експериментальне обґрунтування оптимізації первинної профілактики карієсу зубів та гінгівіту у дітей шкільного віку шляхом вивчення механізмів формування асоційованого перебігу цих захворювань, зменшення впливу найбільш значимих взаємообтяжуючих факторів ризику, відновлення колонізаційної резистентності і корекції порушень метаболізму кальцію з урахуванням спадкових чинників розвитку цих захворювань.

Розроблені експериментальні моделі відтворення карієсу зубів та поєданого перебігу карієсу зубів і гінгівіту. На моделях досліджені основні патогенетичні чинники формування асоційованого перебігу цих захворювань і значими фактори

ризик, обґрунтовано використання в лікувально-профілактичних комплексах засобів, що забезпечують відновлення колонізаційної резистентності порожнини рота та корекцію порушень метаболізму кальцію.

Результати стоматологічного обстеження дітей шкільного віку в різних регіонах України свідчать про регіональні відмінності поширеності карієсу зубів і захворювань пародонта, залежно від вмісту Ca^{2+} у природних джерелах мінеральних вод. У дітей за наявності карієсогенної ситуації та порушення колонізаційної резистентності порожнини рота виникає перенапруження та зрив механізмів антиоксидантного захисту, а перебіг карієсу зубів і хронічного катарального гінгівіту набуває асоційованого характеру. За такого перебігу захворювань встановлена достовірно вища частота виявлення у дітей основних пародонтопатогенів та їх асоціацій. Активізація механізмів запалення, порушення кальцій-фосфорного обміну, зрив системи антиоксидантного захисту на тлі незадовільної гігієни порожнини рота створюють умови для подальшого поглиблення порушень кальцій-фосфорного обміну і процесів мінералізації кісткової тканини та твердих тканин зубів, реалізації патогенних властивостей карієсогенних та пародонтопатогенних мікроорганізмів, сприяють формуванню хронічного катарального гінгівіту та прогресуванню карієсу зубів. Досліджені генетичні детермінанти асоційованого перебігу карієсу і хронічного катарального гінгівіту, що є предикторами їх розвитку або обумовлюють протективний вплив щодо формування цієї поєднаної патології.

Моніторинг даних клінічного обстеження, біохімічних показників ротової рідини, ідентифікації пародонтопатогенів у дітей 7-11 і 12-15 років за застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу вказує на попередження подальшого розвитку карієсу (зниження приросту, висока редукція), достовірне покращення гігієнічних і пародонтальних індексів, усунення клінічних проявів гінгівіту, що відбуваються на тлі достовірної елімінації виявлених пародонтопатогенів, нормалізації кальцій-фосфорного обміну, активізації системи антиоксидантного захисту. Результати дослідження обґрунтовують проведення лікувально-профілактичних стоматологічних заходів у дітей з залученням їх батьків.

Ключові слова: діти шкільного віку, карієс зубів, хронічний катаральний гінгівіт, асоційований перебіг, первинна профілактика, лікувально-профілактичний комплекс.

АННОТАЦІЯ

Трубка И. А. Клинико-экспериментальное обоснование первичной профилактики кариеса зубов и хронического катарального гингивита у детей школьного возраста. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2019.

В диссертационной работе приведено принципиально новое концептуальное решение актуальной проблемы современной стоматологии – клинико-экспериментальное обоснование оптимизации первичной профилактики кариеса

зубов и гингивита у детей школьного возраста путем изучения механизмов формирования ассоциированного течения этих заболеваний, уменьшения влияния наиболее значимых взаимоотношающихся факторов риска, восстановления колонизационной резистентности и коррекции нарушений метаболизма кальция с учетом наследственных факторов развития этих заболеваний.

Разработаны экспериментальные модели воспроизведения кариеса зубов и сочетанного течения кариеса зубов и гингивита. На моделях изучены основные патогенетические факторы формирования ассоциированного течения этих заболеваний и значимые факторы риска, обосновано использование в лечебно-профилактических комплексах средств, обеспечивающих восстановление колонизационной резистентности полости рта и коррекцию нарушений метаболизма кальция.

Результаты стоматологического обследования детей школьного возраста в разных регионах Украины свидетельствуют о региональных различиях распространенности кариеса зубов и заболеваний пародонта в зависимости от содержания Ca^{2+} в природных источниках минеральных вод. У детей при наличии кариесогенной ситуации и нарушения колонизационной резистентности полости рта возникает перенапряжение и срыв механизмов антиоксидантной защиты, а течение кариеса зубов и хронического катарального гингивита приобретает ассоциированный характер. При таком течении заболеваний установлена достоверно более высокая частота выявления у детей основных пародонтопатогенов и их ассоциаций. Активизация механизмов воспаления, нарушения кальций-фосфорного обмена, срыв системы антиоксидантной защиты на фоне неудовлетворительной гигиены полости рта создают условия для дальнейшего углубления нарушений кальций-фосфорного обмена и процессов минерализации костной ткани и твердых тканей зубов, реализации патогенных свойств кариесогенной и пародонтопатогенной микрофлоры, способствуют формированию хронического катарального гингивита и прогрессированию кариеса зубов. Изучены генетические детерминанты ассоциированного течения кариеса и хронического катарального гингивита, которые являются предикторами их развития или обуславливают протективное влияние на формирование этой сочетанной патологии.

Мониторинг данных клинического обследования, биохимических показателей ротовой жидкости, идентификации пародонтопатогенов у детей 7-11 и 12-15 лет при применении разработанного лечебно-профилактического комплекса указывает на предупреждение дальнейшего развития кариеса (снижение прироста, высокая редукция), достоверное улучшение гигиенических и пародонтальных индексов, устранение клинических проявлений гингивита, происходящих на фоне достоверной элиминации выявленных пародонтопатогенов, нормализации кальций-фосфорного обмена, активизации системы антиоксидантной защиты. Результаты исследования обосновывают проведение лечебно-профилактических стоматологических мероприятий у детей с привлечением их родителей.

Ключевые слова: дети школьного возраста, кариес зубов, хронический катаральный гингивит, ассоциированное течение, первичная профилактика, лечебно-профилактический комплекс.

SUMMARY

Trubka I. O. Clinical and experimental justification of the primary prevention of dental caries and chronic catarrhal gingivitis in school-aged children. – Manuscript.

The dissertation for a Doctor degree in Medicine, Specialty 14.01.22 – Dentistry. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

Clinical and experimental justification of the primary prevention' optimization of dental caries and gingivitis in school-aged children was submitted within the dissertation research. The research is devoted to the study of pathogenic factors of dental caries and gingivitis single or associated progression in children, identification of the most significant mutually aggravating risk factors, as well as justification of health-promoting complexes (HPS) aimed at the re-induction of colonization resistance in the oral cavity, correction of calcium and phosphorous metabolism locally and at a general level, taking into consideration hereditary factors contributing to the progression of these diseases.

Cariogenic model of experimental dental caries in rats was designed. By means of the experimental model we studied mechanisms of dental caries progression which lead to enamel and dentin demineralization determined histochemically and accompanied by the activation of jaw bone resorption due to the expectably ($p<0.05$) decreasing levels of Ca (7.36 ± 0.48 mmol/kg) and increasing levels of ALP (115.05 ± 0.55 U/kg) and ACP (6.18 ± 0.42 U/kg).

The experimental model of associated progression of dental caries and gingivitis in rats was designed. Major pathogenetic mechanisms of the associated course of dental caries and gingivitis, which are manifested by enamel and dentin demineralization detected histochemically and gingival inflammation detected histologically were studied. In such case, initiation of jaw bone resorption, calcium and phosphorous metabolism disorders due to the expectably ($p<0.05$) decreasing levels of Ca (8.15 ± 0.38 mmol/kg), increasing levels of ALP (113.55 ± 5.14 U/kg) and ACP (6.33 ± 0.22 U/kg); pro- and antioxidant mechanism disorders in gingival tissue due to increased MDA concentrations (6.74 ± 0.28 μ mol/kg) and decreased catalase activity (48.98 ± 1.71 %); decreased ALP levels (29.55 ± 1.23 U/kg) and increased ACP levels (2.22 ± 0.10 U/kg) were detected.

The use of the mineral water containing Ca^{2+} in concentrations from 50 to 200 mg/L as the source of natural Ca in the experimental study led to 20.0-30.0 % decrease in the dental caries incidence, and severity up to 1.5 times, calcium and phosphorous metabolism normalization. The use of *L. reuteri* (DSM 17938 and ATCC PTA 5289) strain-based probiotic by 40.0 % reduces the expectable dental caries incidence in rats on the cariogenic model, and by 35.0 % on the associated progression model of dental caries and gingivitis.

It was identified that children with the developing cariogenic environment and compromised colonization resistance in the oral cavity are exposed to antioxidant defense oversteering and failure, while the progression of dental caries and chronic catarrhal gingivitis (CCG) becomes associated. In case of the associated progression of these diseases in children the expectably ($p<0.05$) higher prevalence of main periodontal pathogens and their associations, than in case of single pathogen progression was defined.

Activation of inflammatory mechanisms, calcium and phosphorous metabolism disorders, antioxidant defense failure due to unsatisfying hygiene of the oral cavity create conditions for the further worsening of the disorders of calcium and phosphorous metabolism and mineralization of bone and dental hard tissues, pathogenic properties manifestation of cariogenic and periodontal pathogenic bacteria, as well as contribute to CCG development and dental caries progression. Clinical features of the associated progression of dental caries and CCG in school-aged children were identified, in particular, expectably higher values of dental caries severity (in children aged 7-11 – 5.96 ± 0.46 , $p < 0.05$; aged 12-15 – 4.83 ± 0.27 , $p < 0.05$), proportions between moderate and major severity of CCG (in children aged 7-11 – 18.5 %; aged 12-15 – 31.9 %).

It was defined that the associated progression of dental caries and CCG expectably more frequently occurs in patients with genotypes 3953CT+3953TT on the gene *IL-1 β* [$\chi^2=5,76$, $p=0,016$, OR=5,85 95 % CI:1,55-22,02], while the appearance of genotype 3953CC in children on the gene *IL-1 β* [$\chi^2=4,14$, $p=0,042$, OR=0,23 95 % CI:0,05-0,98] is indicative of protective effects relating to the development of this associated tooth pathology. Combinations of genetic polymorphism glutathione S-transferase (*GSTT1*, *GSTM1*) i *IL-1 β* are the predictors of the associated progression of dental caries and CCG.

Data monitoring of clinical examination, biochemical properties of the oral fluid, identified periodontal pathogens in children aged 7-11 and 12-15 under the use of HPCs indicates the prevention of the further dental caries development (progression slowdown, high reduction), expectable ($p < 0.05$) improvement of hygienic and periodontal indices in short and long terms of the follow-up, elimination of manifestations and prolonged remission, which take place due to the expectable ($p < 0.05$) elimination of periodontal pathogens, normalization of calcium and phosphorous metabolism, antioxidant defense activation, intensity reduction of lipid peroxidation. Research findings prove that implementation of family approaches to prevention and treatment of dental caries and periodontal diseases children with their parent's involvement

Key words: school-aged children, dental caries, chronic catarrhal gingivitis, associated progression, primary prevention, health-promoting complexes.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ca	– кальцій;
GSTs	– глутатіон-S-трансфераза;
ОHI-S	– спрощений індекс гігієни ПР Гріна-Вермілліона;
O'Leary	– індекс Plaque Control Record, PCR;
P	– фосфор;
RHP	– індекс ефективності гігієни;
PMA	– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс;
АЛТ	– аланінамінотрансфераза;
АСТ	– аспартатамінотрансфераза;
ІГПР	– індивідуальна гігієна порожнини рота;
КГД	– карієсогенна дієта;
КГМ	– карієсогенна модель;

КЛП	– контрольна лікувальна підгрупа;
КПВ	– індекс інтенсивності каріозного ураження постійних зубів;
кп	– індекс інтенсивності каріозного ураження тимчасових зубів;
КФ	– кисла фосфатаза;
ЛПК	– лікувально-профілактичний комплекс;
ЛФ	– лужна фосфатаза;
МВ	– мінеральні води;
МДА	– малоновий діальдегід;
ОЛП	– основна лікувальна підгрупа;
ПЛР	– полімеразно-ланцюгова реакція;
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів;
ПР	– порожнина рота;
РР	– ротова рідина;
САОЗ	– система антиоксидантного захисту;
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота;
СФКСЕ	– структурно-функціональна кислотостійкість емалі;
ХКГ	– хронічний катаральний гінгівіт.

Підписано до друку 12.04.2019 р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 37.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua